

Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии

18(3)

Rational Pharmacotherapy in Cardiology

Научно-практический рецензируемый журнал для кардиологов и терапевтов

**Риск венозных тромбоэмболических осложнений
у пациентов с фибрилляцией предсердий**

**Вариабельность сердечного ритма и психосоциальный
стресс у мужчин**

**Трансторакальная эхокардиография в прогнозировании
желудочковых тахикардий**

**Острое почечное повреждение после транскатетерной
имплантации аортального клапана**

**Оценка способности к самопомощи как основа
для мобильного приложения при ИБС**

**Усиленная наружная контрпульсация при ИБС
и сахарном диабете**

**Интерпретация результатов крупных рандомизированных
клинических исследований**

**Нарушения в системе гемостаза при инфекционном
эндокардите**

**Лекарственные взаимодействия прямых пероральных
антикоагулянтов**

**Динамика дистанции шестиминутной ходьбы как показатель
эффективности специфических легочных вазодилататоров**

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



www.rpcardio.com

РФК


Эдарби® Кло
азилсартана медоксомил + хлорталидон

МОЩНЫЙ СОЮЗ

ДЛЯ СНИЖЕНИЯ АД
В ТЕЧЕНИЕ 24 ЧАСОВ^{1,2}

АЗИЛСАРТАН
ПРЕВОСХОДИТ ДРУГИЕ САРТАНЫ*
В АНТИГИПЕРТЕНЗИВНОМ ЭФФЕКТЕ^{3,4}

ХЛОРТАЛИДОН
ИМЕЕТ ОБШИРНУЮ
ДОКАЗАТЕЛЬНУЮ БАЗУ⁵⁻⁹
ПО СНИЖЕНИЮ РИСКА ССО**
У ПАЦИЕНТОВ С АГ

МОЩНЫЙ СОЮЗ

*По сравнению с валсартаном и олмесартаном. **ССО — сердечно-сосудистые осложнения. 1. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Эдарби® Кло, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 40 г + 12,5 мг; 40 мг + 25 мг. Пер. уд. ЛП-002941 от 02.04.2015. 2. Cushman W.C., et al. Hypertension. 2012; 60: 310–318. 3. Sica D., et al. J. Clin. Hypertens. 2011; 13: 467–472. 4. White W.B., et al. Hypertension. 2011; 57: 413–420. 5. Hypertension Detection and Follow-up Program Cooperative Group. JAMA. 1979; 242: 2562–2571. 6. Multiple Risk Factor Intervention Trial Research Group. Circulation. 1990; 82: 1616–1628. 7. Dorsch M.P., et al. Hypertension. 2011; 51: 689–694. 8. SHEP Cooperative Research Group. JAMA. 1991; 265: 3255–3264. 9. ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. JAMA. 2002; 288: 2981–2997.

Сокращённая информация по применению

Торговое название: Эдарби® Кло. **Международное непатентованное или группировочное название:** азилсартана медоксомил + хлорталидон.

Лекарственная форма и дозировка: таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 40 мг + 12,5 мг; 40 мг + 25 мг. **Показания к применению:** эссенциальная гипертензия (пациентам, которым показана комбинированная терапия). **Противопоказания:** повышенная чувствительность к действующим веществам и другим компонентам препарата; рефрактерная гипотензия; рефрактерная гипонатриемия; анурия; беременность и период грудного вскармливания; одновременный приём препаратов, содержащих алискирен, у пациентов с сахарным диабетом и/или умеренными и тяжёлыми нарушениями функции почек (скорость клубочковой фильтрации (СКФ) менее 60 мл/мин/1,73 м² площади поверхности тела); одновременное применение с ингибиторами АПФ у пациентов с диабетической нефропатией; тяжёлые формы сахарного диабета; возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены); нарушения функции печени тяжёлой степени (более 9 баллов по шкале Чайлд-Пью) (отсутствует опыт применения); почечная недостаточность тяжёлой степени (клиренс креатинина (КК) менее 30 мл/мин) (отсутствует опыт применения). **Способ применения и дозы.** Препарат Эдарби® Кло принимают внутрь один раз в сутки независимо от времени приёма пищи. Рекомендованная начальная доза препарата Эдарби® Кло составляет 40 мг азилсартана медоксомила + 12,5 мг хлорталидона 1 раз в сутки. При необходимости дополнительного снижения АД дозу препарата Эдарби® Кло можно увеличить до максимальной: 40 мг азилсартана медоксомила + 25 мг хлорталидона 1 раз в сутки. Препарат Эдарби® Кло следует принимать ежедневно, без перерыва. В случае прекращения лечения пациент должен сообщить об этом врачу.

Побочное действие: для комбинации азилсартана медоксомила и хлорталидона: очень часто: повышение концентрации креатинина; часто: головокружение, постуральное головокружение, обморок (синкопе), выраженное снижение АД, диарея, тошнота, гиперурикемия, повышение концентрации мочевины, повышенная утомляемость, периферические отёки; для хлорталидона (монотерапия): очень часто: гиперлипидемия, гипотензия; часто: выраженное снижение АД, потеря аппетита, желудочно-кишечные расстройства, крапивница, снижение потенции, гипонатриемия; для азилсартана медоксомила (монотерапия): часто: головокружение, диарея, повышение активности креатининфосфокиназы. **Полный перечень побочных эффектов содержится в инструкции по применению.** **С осторожностью:** тяжёлая хроническая сердечная недостаточность (IV функциональный класс по классификации NYHA); нарушение функции почек (КК более 30 мл/мин); нарушение функции печени лёгкой и умеренной степени (5–9 баллов по шкале Чайлд-Пью); двусторонний стеноз почечных артерий и стеноз артерии единственной функционирующей почки; ишемическая кардиомиопатия; ишемические цереброваскулярные заболевания; состояние после трансплантации почки; состояния, сопровождающиеся снижением объёма циркулирующей крови (в том числе рвота, диарея, приём высоких доз диуретиков), а также у пациентов, соблюдающих диету с ограничением поваренной соли; первичный гиперальдостеронизм; гиперурикемия и подагра; бронхиальная астма; системная красная волчанка; стеноз аортального и митрального клапана; гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия; возраст старше 75 лет; гипотензия, гипонатриемия. **Полная информация по препарату содержится в инструкции по медицинскому применению.**

Дата выхода материала июнь 2022 г. 101594



АО «Нижфарм», Россия, 603950,
г. Нижний Новгород, ул. Салганская, 7.
Тел.: +7 (831) 278 80 88,
E-mail: med@stada.ru.
www.stada.ru

STADA

РЕКЛАМА

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, №3 RATIONAL PHARMACOTHERAPY IN CARDIOLOGY 2022; v.18, N 3

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

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

Тираж: 5000. Периодичность: 6 раз в год

Подписные индексы.

Объединенный каталог «Пресса России» – 81306:

– «УРАЛ ПРЕСС»

– интернет-каталог агентства «Книга-Сервис»,

– каталоги стран СНГ

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

Ответственность за достоверность рекламных публикаций несет
рекламодатель

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

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

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

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

Адрес редакции:

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

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

Editorial office address:

Petroverigsky per. 10, room 332. Moscow 101990

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

Отпечатано:

ООО «Издательство Проспект»

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



**Столичная
Издательская
Компания**

Издатель: ООО «Столичная

Издательская Компания».

107076, Москва, Стромкинка, 19-2

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

E-mail: rpc@sticom.ru

URL: www.rpcardio.com, www.sticom.ru

Директор по маркетингу и продажам

Васильева И.В.

Дизайн, верстка

Меликан Т.Г.

Создание и поддержка сайта

NEICON (лаборатория Elpub)

На платформе PKP OJS

Marketing and Sales Manager

Vasilyeva I.V.

Design, desktop publishing

Melikyan T.G.

Web site is supported by

NEICON (Elpub lab)

Powered by PKP OJS

Номер подписан в печать 24 июня 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)

Цинамдзгвршвили 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

Риск венозных тромбозмболических осложнений у пациентов с фибрилляцией предсердий: систематический обзор и мета-анализ
Соколова А.А., Кудрявцева А.А., Костикова Н.В.,
Заикина М.П., Гебекова З.А., Напалков Д.А.,
Золотухин И.А.236

Ассоциация вариабельности сердечного ритма с уровнем психосоциального стресса у мужчин 41-44 лет, проживающих в Москве
Драпкина О.М., Розанов В.Б., Концевая А.В.,
Исайкина О.Ю., Муромцева Г.А., Котова М.Б.,
Акарачкова Е.С.242

Перспективы использования результатов трансторакальной эхокардиографии для прогнозирования желудочковых тахикардий у больных неишемической кардиомиопатией
Илов Н.Н., Стомпель Д.Р., Бойцов С.А.,
Пальникова О.В., Нечепуренко А.А.251

Острое почечное повреждение после транскатетерной имплантации аортального клапана
Кремнева Л.В., Гапон Л.И.,
Шалаев С.В., Крашенинин Д.В.261

Оценка способности к самопомощи как основа для мобильного приложения для пациентов со стабильной стенокардией
Ласкова А.И., Фролов М.Ю., Орлова Ю.А.,
Лопатин Ю.М.268

Влияние усиленной наружной контрпульсации на состояние сосудистого русла, показатели гликемического контроля и качество жизни у пациентов с ишемической болезнью сердца и сахарным диабетом 2 типа
Слепова О.А., Лишута А.С., Васильцова Е.Ю.,
Привалова Е.В., Беленков Ю.Н.274

КЛИНИЧЕСКИЙ ОПЫТ

Липидный профиль пациентов с артериальной гипертензией, перенесших COVID-19: возможности лекарственной терапии (наблюдательное исследование ЛИДЕР)
Золотовская И.А., Кузьмин В.П., Рубаненко О.А.,
Шацкая П.Р., Салосюк А.С.282

Изучение ассоциации нуклеотидных полиморфизмов в генах тромбоцитарных рецепторов и цитохрома P450 с развитием резистентности к антиагрегантным препаратам у пациентов с ишемической болезнью сердца
Семащенко К.С., Монгуш Т.С., Косинова А.А.,
Субботина Т.Н., Гринштейн Ю.И.289

CONTENTS

ORIGINAL STUDIES

Risk of Venous Thromboembolic Complications in Patients with Atrial Fibrillation: a Systematic Review and Meta-analysis
Sokolova A.A., Kudriavtseva A.A., Kostikova N.V.,
Zaikina M.P., Gebekova Z.A., Napalkov D.A.,
Zolotukhin I.A.236

Association of Heart Rate Variability with the Psychosocial Stress Level in Men 41-44 Years Old Living in Moscow
Drapkina O.M., Rozanov V.B., Kontsevaya A.V.,
Isaykina O.Yu., Muromtseva G.A., Kotova M.B.,
Akarachkova E.S.242

Perspectives on the Use of Transthoracic Echocardiography Results for the Prediction of Ventricular Tachyarrhythmias in Patients with Non-ischemic Cardiomyopathy
Ilov N.N., Stompel D.R., Boytsov S.A.,
Palnikova O.V., Nechepurenko A.A.251

Acute Kidney Injury after Transcatheter Aortic Valve Implantation
Kremneva L.V., Gapon L.I.,
Shalaev S.V., Krashenin D.V.261

Self-care as the Basis of the Mobile Application for Patients with Chronic Coronary Syndromes
Laskova A.I., Frolov M.Yu., Orlova Yu.A.,
Lopatin Yu.M.268

The Effect of Enhanced External Counterpulsation on the Vascular State, Indicators of Glycemic Control and Quality of Life in Patients with Coronary Artery Disease and Type 2 Diabetes Mellitus
Slepova O.A., Lishuta A.S., Vasiltsova E.Yu.,
Privalova E.V., Belenkov Yu.N.274

NOTES FROM PRACTICE

Lipid profile of patients with arterial hypertension who underwent COVID-19: possibilities of drug therapy/ LEADER
Zolotovskaya I.A., Kuzmin V.P., Rubanenko O.A.,
Shatskaya P.R., Salosyuk A.S.282

Study the Association of Nucleotide Polymorphisms in Platelet Receptor and Cytochrome P450 Genes with the Development of Resistance to Antiplatelet Drugs in Patients with Coronary Artery Disease
Semashchenko K.S., Mongush T.S., Kosinova A.A.,
Subbotina T.N., Grinstein Y.I.289



АМЛОДИПИН | ЛИЗИНОПРИЛ | РОЗУВАСТАТИН

1 капсула 1 раз в день
**УВЕРЕННОСТЬ ВРАЧА,
УДОБСТВО ПАЦИЕНТА!**

Эквaмер® – фиксированная комбинация с розувастатином для комплексной терапии пациентов с артериальной гипертонией и дислипидемией^{1,2}



 **5 + 10 + 10 мг №30**

 **5 + 10 + 20 мг №30**

 **10 + 20 + 10 мг №30**

 **10 + 20 + 20 мг №30**

ВЕСОМЫЕ ПРЕИМУЩЕСТВА

- Суточный контроль артериального давления и холестерина²⁻⁴
- Благоприятный профиль безопасности⁴
- Увеличение приверженности к терапии благодаря однократному приему⁵

АГ – артериальная гипертензия; ДЛП – дислипидемия; ТИА – транзиторная ишемическая атака; ИБС – ишемическая болезнь сердца; СД – сахарный диабет; МС – метаболический синдром; ХС-ЛПНП – холестерин липопротеинов низкой плотности; ОХС – общий холестерин

1. <http://grls.rosminzdrav.ru/GRLS>, дата доступа 23.05.2020

2. Инструкция по медицинскому применению препарата Эквaмер®, Рег. номер: ЛП-003094 от 21.01.2021

3. Карпов Ю.А. Кардиология. 2015; 55(9): 10-15.

4. Карпов Ю.А. ПМЖ. 2015; 27: 1581-83.

5. Mancia G.et.al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension.

ООО «ГЕДЕОН РИХТЕР ФАРМА»

Россия, 119049, Москва, 4-й Добрынинский пер., д.8
Тел.: +7(495) 987-18-80, e-mail: GRFarma@g-richter.ru

Для медицинских и фармацевтических работников.



ГЕДЕОН РИХТЕР

На правах рекламы



РОССИЙСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ КОНГРЕСС КАРДИОЛОГОВ 2022



29 СЕНТЯБРЯ – 1 ОКТЯБРЯ 2022 ГОДА | КАЗАНЬ

Ароматические аминокислоты: фенилаланин и тирозин у пациентов с артериальной гипертензией и ишемической болезнью сердца

Кривова А.В., Кожевникова М.В., Коробкова Е.О., Зекцер В.Ю., Железных Е.А., Агеев А.А., Москалева Н.Е., Кухаренко А.В., Апполонова С.А., Беленков Ю.Н.297

СТРАНИЦЫ НАЦИОНАЛЬНОГО ОБЩЕСТВА ДОКАЗАТЕЛЬНОЙ ФАРМАКОТЕРАПИИ

Оценка качества медикаментозной терапии у пациентов со стабильно протекающей ишемической болезнью сердца в рамках второго этапа исследования ALIGN

Жаркова Е.Д., Марцевич С.Ю., Лукина Ю.В., Кутишенко Н.П., Драпкина О.М.306

ТОЧКА ЗРЕНИЯ

Современные подходы к интерпретации результатов крупных рандомизированных клинических исследований

Гиляревский С.Р.311

Роль нарушений в системе гемостаза при инфекционном эндокардите: связь с возбудителем, биомаркеры, место анти тромботической терапии (систематический обзор)

Писарюк А.С., Замарашкина В.А., Сафарова Н.Б., Поваляев Н.М., Котова Е.О., Бабухина Ю.И., Кольцова Е.М., Кобалава Ж.Д.320

АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ КЛИНИЧЕСКОЙ ФАРМАКОЛОГИИ

Клинически значимые лекарственные взаимодействия прямых пероральных антикоагулянтов: современное состояние вопроса

Гиляревский С.Р.332

Динамика дистанции шестиминутной ходьбы как показатель эффективности специфических легочных вазодилататоров

Шмальц А.А.,342

Исторические аспекты применения антиаритмических препаратов в клинической практике

Дошчичин В.Л., Тарзиманова А.И.350

ИНФОРМАЦИЯ

Академики и члены-корреспонденты РАН, избранные общим собранием членов РАН 1-3 июня 2022 г. по отделению медицинских наук359

Подписка на журнал361

Aromatic Amino Acids: Phenylalanine and Tyrosine in Patients with Hypertension and Coronary Artery Disease

Krivova A.V., Kozhevnikova M.V., Korobkova E.O., Zektser V.Yu., Zheleznykh E.A., Ageev A.A., Moskaleva N.E., Kukharensko A.V., Appolonova S.A., Belenkov Yu.N.297

PAGES OF RUSSIAN NATIONAL SOCIETY OF EVIDENCE-BASED PHARMACOTHERAPY

Assessment of the Quality of Drug Therapy in Patients with Stable Coronary Artery Disease in the Second Stage of the ALIGN Study

Zharkova E.D., Martsevich S.Yu., Lukina Yu.V., Kutishenko N.P., Drapkina O.M.306

POINT OF VIEW

Modern Approaches to the Interpretation of the Results of Large Randomized Clinical Trials

Gilyarevsky S.R.311

Coagulation Disorders in Infective Endocarditis: Role of Pathogens, Biomarkers, Antithrombotic Therapy (Systematic Review)

Pisaryuk A.S., Zamarashkina V.A., Safarova N.B., Povalyaev N.M., Kotova E.O., Babukhina U.I., Koltsova E.M., Kobalava Zh.D.320

CURRENT QUESTIONS OF CLINICAL PHARMACOLOGY

Clinically Significant Drug Interactions for Direct Oral Anticoagulants: State of the Art

Gilyarevsky S.R.332

Dynamics of 6-Minute Walk Distance as a Predictor of Efficiency Specific Pulmonary Vasodilators

Shmalts A.A.,342

Historical Aspects of the Use of Antiarrhythmic Drugs in Clinical Practice

Doshchitsin V.L., Tarzimanova A.I.350

INFORMATION

Academicians and Corresponding Members of the Russian Academy of Science (Division of Medical Sciences) Elected by the General Meeting of Members of the Russian Academy of Science in June 1-3, 2022359

Subscription to the journal361

Риск венозных тромбоэмболических осложнений у пациентов с фибрилляцией предсердий: систематический обзор и мета-анализ

Соколова А.А.¹, Кудрявцева А.А.^{1*}, Костикова Н.В.¹, Заикина М.П.¹, Гебекова З.А.¹, Напалков Д.А.¹, Золотухин И.А.²

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

²Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова, Москва, Россия

Цель. Оценить возможную связь между фибрилляцией предсердий (ФП) и риском развития венозных тромбоэмболических осложнений (ВТЭО).

Материал и методы. Поиск литературы производился в базах данных PubMed (MEDLINE), EMBASE, Google Scholar, центральном регистре контролируемых клинических исследований Кокрейн в период с 1 января 1990 г. по 1 ноября 2021 г. Было включено три исследования с участием 102192 пациентов, которым диагноз ФП был установлен при регистрации электрокардиограммы, а диагноз ВТЭО был подтвержден с помощью ультразвуковой доплерографии вен нижних конечностей, перфузионной сцинтиграфии легких, КТ-ангиографии, флебографии, ангиографии и данных аутопсии. Распространенность тромбоза глубоких вен нижних конечностей и тромбоэмболии легочной артерии оценивались с использованием оценки коэффициентов инцидентности (incidence rate ratios, IRR) методом обратной дисперсии с помощью модели случайных эффектов с 95% доверительным интервалом (ДИ).

Результаты. Риск развития ТГВ у пациентов с ФП по сравнению с контрольной группой значительно повышался (IRR 2,97; 95% ДИ 2,18-4,03). Также была обнаружена ассоциация между ФП и ТЭЛА (IRR 4,18; 95% ДИ 1,95-8,98).

Заключение. Имеется значимая ассоциация риска развития ВТЭО у пациентов с сопутствующей ФП в общей популяции.

Ключевые слова: венозные тромбоэмболические осложнения, тромбоз глубоких вен нижних конечностей, тромбоэмболия легочной артерии, фибрилляция предсердий.

Для цитирования: Соколова А.А., Кудрявцева А.А., Костикова Н.В., Заикина М.П., Гебекова З.А., Напалков Д.А., Золотухин И.А. Риск венозных тромбоэмболических осложнений у пациентов с фибрилляцией предсердий: систематический обзор и мета-анализ. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2022;18(3):236-241. DOI:10.20996/1819-6446-2022-06-02.

Risk of Venous Thromboembolic Complications in Patients with Atrial Fibrillation: a Systematic Review and Meta-analysis

Sokolova A.A.¹, Kudriavtseva A.A.^{1*}, Kostikova N.V.¹, Zaikina M.P.¹, Gebekova Z.A.¹, Napalkov D.A.¹, Zolotukhin I.A.²

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

²Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

Aim: The aim of this meta-analysis and systematic review was to evaluate the possible connection between AF and VTE.

Material and methods. Atrial fibrillation (AF) and atrial flutter (AFL) contribute to intra-atrial blood stasis which leads to thrombus formation with its embolization. There is some evidence that AF can be a risk factor for deep vein thrombosis (DVT) and pulmonary embolism (PE). The following databases were searched: PubMed (MEDLINE), EMBASE, Google Scholar, the Cochrane Central Register of Controlled Trials. The time frame for conducting a systematic literature search ranged from January 1, 1990 to November 1, 2021. The diagnosis of atrial fibrillation had to be confirmed by using ECG. The diagnosis of VTE could be made with Doppler imaging, ventilation/perfusion scan, CT angiography, venography, angiography or autopsy. Only the three studies with 102192 patients meeting the requirement were included in the meta-analysis.

Results. The prevalence of DVT and PE were assessed using incidence rate ratios (IRR) method of the inverse variance random effects model and its 95% confidence interval (CI). The significant association between atrial fibrillation and pulmonary embolism was found (IRR, 4.18 95% CI 1.95-8.98). Also there is obvious association between DVT and AF (IRR, 2.97 95% CI 2.18-4.03).

Conclusion. It can be concluded that the increased risk of developing VTE is associated with concomitant AF.

Keywords: venous thromboembolism, deep vein thrombosis, pulmonary embolism, atrial fibrillation.

For citation: Sokolova A.A., Kudriavtseva A.A., Kostikova N.V., Zaikina M.P., Gebekova Z.A., Napalkov D.A., Zolotukhin I.A. Risk of Venous Thromboembolic Complications in Patients with Atrial Fibrillation: a Systematic Review and Meta-analysis. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2022;18(3):236-241. DOI:10.20996/1819-6446-2022-06-02.

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

Received/Поступила: 02.12.2021

Accepted/Принята в печать: 30.03.2022

Введение

В настоящее время фибрилляция предсердий (ФП) является одним из наиболее распространенных аритмий, которая встречается у 2-4% взрослого населения мира [1]. Известно, что фибрилляция и трепетание предсердий способствуют внутрипредсердному застою крови, что в свою очередь создает условия для образования тромбов и последующей эмболии [2]. Хорошо известно, что тромбоз левого предсердия при ФП может привести к возникновению ишемического инсульта [3] и инфаркта миокарда [4].

Недавние исследования продемонстрировали, что тромбообразование может происходить и в правом предсердии у пациентов с ФП, тем самым способствуя развитию тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА) [5]. Распространенность ФП у пациентов с острой ТЭЛА составляет 15-21%. С другой стороны, ТЭЛА может быть причиной развития легочной гипертензии и дебюта ФП вследствие повышения давления в правых камерах сердца и деформации стенки правого предсердия [5-7].

Согласно некоторым публикациям ФП также может быть фактором риска тромбоза глубоких вен (ТГВ) нижних конечностей, что связано с нарушением гемодинамики [9] и изменениями гемостаза (повышением уровня фибриногена в сыворотке крови, D-димера, фактора фон Виллебранда, фактора VIII: С, β -тромбоглобулина, фибринопептида А, фактора тромбоцитов 4 и комплекса тромбин-антитромбин III) [8-10].

Несмотря на очевидную взаимосвязь между этими состояниями, данный вопрос еще недостаточно изучен. Есть вероятность того, что ФП и венозные тромбозные осложнения (ВТЭО) являются не следствием друг друга, а различными сопутствующими заболеваниями у одного и того же пациента. Существуют исследования, которые показывают, что ФП является фактором риска развития ВТЭО [11-14], но эти исследования имеют ряд ограничений, что не позволяет перенести их результаты на всю популяцию.

Цель нашего систематического обзора и мета-анализа – оценить вклад, который вносит ФП в развитие ВТЭО.

Материал и методы

Поиск литературы осуществлялся в базах данных PubMed (MEDLINE), EMBASE, Google Scholar, the Cochrane Central Register of Controlled Trials с использованием следующих терминов: «atrial fibrillation or AF» AND «venous thromboembolism or VTE» OR «deep vein thrombosis or DVT» OR «pulmonary embolism or PE» по ноябрь 2021 г. Также был проведен поиск подходящих публикаций вручную в списках литературы.

Были использованы принципы проведения систематических обзоров и мета-анализов, описанных в руководстве «The Guidelines of the Cochrane Collaboration and the Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) Statement» [15].

Два исследователя независимо друг от друга провели скрининг подходящих публикаций, оценили основные характеристики полнотекстовых статей. При возникновении разногласий решения принимались консенсусом исследователей.

Были включены когортные популяционные исследования, опубликованные после 2000 г. на английском языке. Диагноз ФП должен был быть подтвержден регистрацией электрокардиографии, диагноз ВТЭО – поставлен на основании ультразвуковой доплерографии, перфузионной сцинтиграфии легких, КТ-ангиографии, флебографии, ангиографии или аутопсии. Ограничений по этнической принадлежности, полу, географическому местоположению для включения исследований не было. Мы не включали исследования с предоставленными данными в относительных величинах.

Методологическая оценка включенных исследований проводилась с использованием шкалы the Newcastle-Ottawa Quality Assessment scale for observational studies [16].

Исходы ВТЭО, в том числе, ТГВ и ТЭЛА, оценивались с использованием оценки коэффициентов инцидентности (incidence rate ratios, IRR) методом обратной дисперсии с помощью модели случайных эффектов с 95% ДИ.

Для определения статистической гетерогенности исследований был использован Q-тест на основе χ^2 , а также при помощи статистического индекса I^2 . Значимой неоднородностью считались показатели $p < 0,10$ и $I^2 > 50\%$. Статистический анализ проводился с использованием RevMan 5.0 (The Cochrane Collaboration, Копенгаген, Дания).

Наше исследование не было зарегистрировано в международном проспективном регистре систематических обзоров (PROSPERO).

Результаты

При первоначальном поиске литературы было найдено 94 публикации. На основании названия и описания исследований были отобраны для изучения полного текста 42 публикации. После полнотекстового просмотра только 8 публикаций были рассмотрены для дальнейшего анализа, остальные публикации были исключены в связи с отсутствием необходимых данных для проведения статистического анализа (рис. 1). Только 3 исследования, удовлетворяющие критериям включения, были включены в мета-анализ (табл. 1).

В группе из 15110 пациентов с ФП был выявлен 121 (0,8%) случай развития ТЭЛА. В группе из 87082

пациентов без ФП ТЭЛА произошла у 480 пациентов (0,6%). Была выявлена статистически значимая связь между ФП и произошедшей ТЭЛА (IRR 4,18; 95% доверительный интервал [ДИ] 1,95-8,98; $I^2 = 92\%$; рис. 2).

Что касается развития ТГВ у пациентов с ФП, данное осложнение было выявлено у 198 пациентов из 15110 (1,3%). В контрольной группе среди пациентов без ФП ($n=87082$) диагноз ТГВ был подтвержден у 1035 человек (1,2%). Также была найдена статистически значимая ассоциация между ФП и развитием ТГВ (IRR 2,97; 95% ДИ 2,18-4,03; $I^2 = 70\%$; рис. 3).

Обсуждение

Основной вывод нашего мета-анализа заключается в том, что риск ВТЭО выше у пациентов с сопутствующей ФП.

Важным фактором является временной промежуток возникновения ФП. Исследования P.L. Lutsey и соавт., а также K.F. Enga и соавт. показали повышенный риск как ТГВ, так и ТЭЛА у пациентов с ФП в течение 6 мес после постановки диагноза (отношение рисков [ОР] 8,44; 95% ДИ 5,61-12,69) и (ОР 4,50; 95% ДИ 2,61-7,77) соответственно [12,13]. Через 6 мес риск больше

не был связан с ТГВ. Это может быть объяснено несколькими причинами: несвоевременным началом антикоагулянтной, противоаритмической или ритм-урежающей терапии, а также сопутствующей госпитализацией.

Кроме того, P.L. Lutsey и соавт. [12] продемонстрировали более высокий риск развития ВТЭО в течение первых 6 мес после постановки диагноза ФП у лиц негроидной расы (ОР 2,40; 95% ДИ 1,55-3,74). Это могло быть связано с разной доступностью медицинской помощи (в зависимости от расы), возможностью обращения за лечением в дебюте заболеваний, различием в интенсивности лечения и контроле антикоагулянтной терапии [17-19]. Популяционное когортное исследование в Дании показало аналогичные результаты: 10-летний кумулятивный риск ТЭЛА составил 1,30%; (95% ДИ 1,21-1,40) был выше, чем риск ТГВ (0,95%; 95% ДИ 0,87-1,04) [20]. Первые дни возникновения ФП сыграли решающую роль. В течение первых 30 дней наблюдения скорректированные коэффициенты заболеваемости (aIRR) составили 16,43 (95% ДИ 11,62-23,23) для ТЭЛА и 8,20 (95% ДИ 5,42-12,42) для ТГВ. После этого периода времени aIRR заметно снизился как для ТГВ, так и для ТЭЛА, и оставался

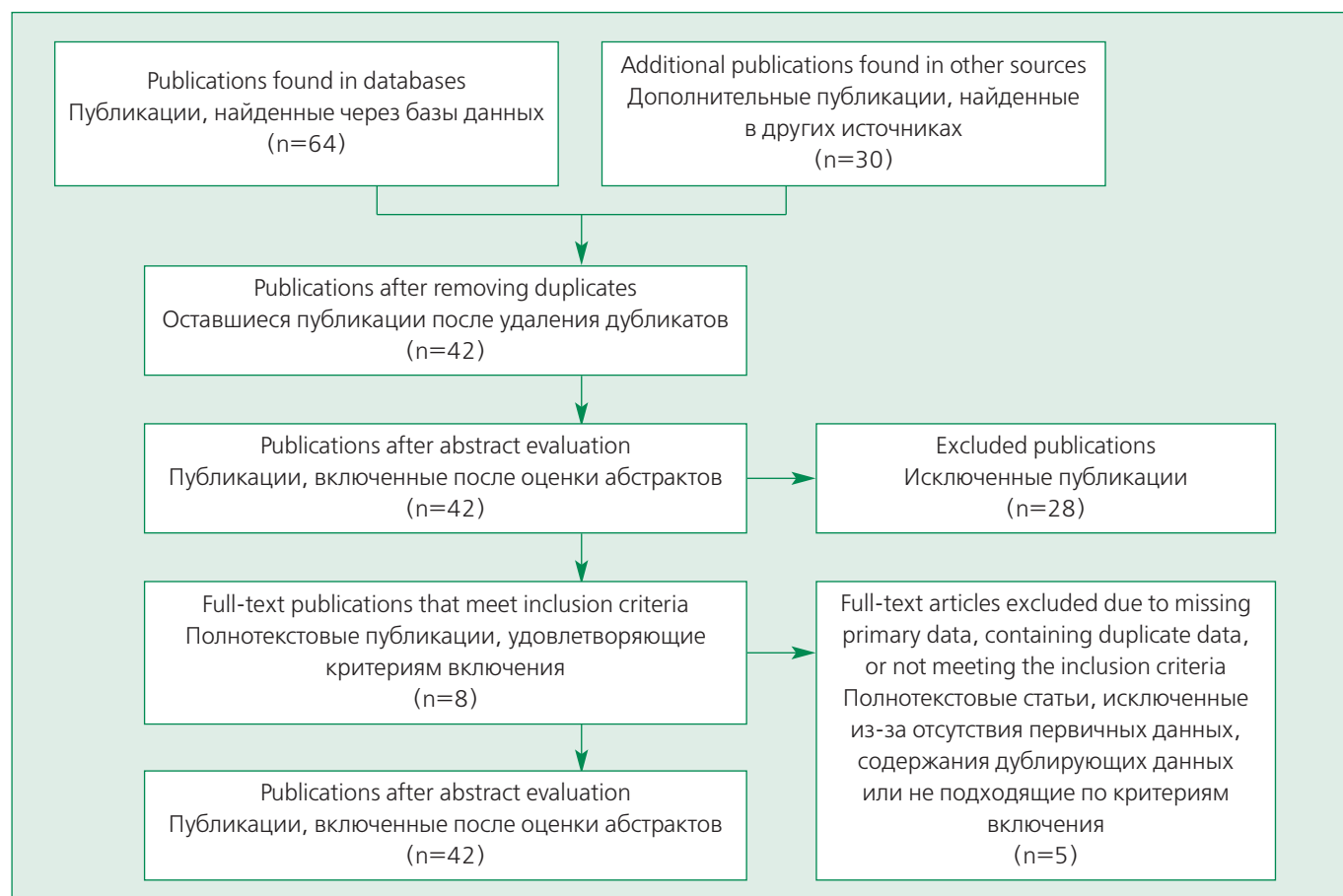


Figure 1. Schema of search results for this meta-analysis

Рисунок 1. Схема результатов поиска для данного мета-анализа

Table 1. Characteristic of studies included in the meta-analysis

Таблица 1. Характеристика исследований, включенных в мета-анализ

Исследование	Дизайн исследования	Исследуемая группа	Контрольная группа	Количество пациентов (с ФП/без ФП)	Возраст (лет)	Исходы
Enga K.F., 2015 [13]	Проспективное когортное исследование	Пациенты с ФП	Пациенты без ФП	29968 (1604/28364)	25-97	ВТЭО (ТГВ и ТЭЛА)
Wang C.C., 2015 [11]	Проспективное когортное исследование	Пациенты с ФП	Пациенты без ФП	57095 (11458/45637)	20-75 и старше	ВТЭО (ТГВ и ТЭЛА)
Lutsey P.L., 2018 [12]	Проспективное когортное исследование	Пациенты с ФП	Пациенты без ФП	15129 (2048/13081)	45-64	ВТЭО (ТГВ и ТЭЛА)

ФП – фибрилляция предсердий, ВТЭО – венозные тромбозные осложнения, ТГВ – тромбоз глубоких вен, ТЭЛА – тромбоз легочной артерии

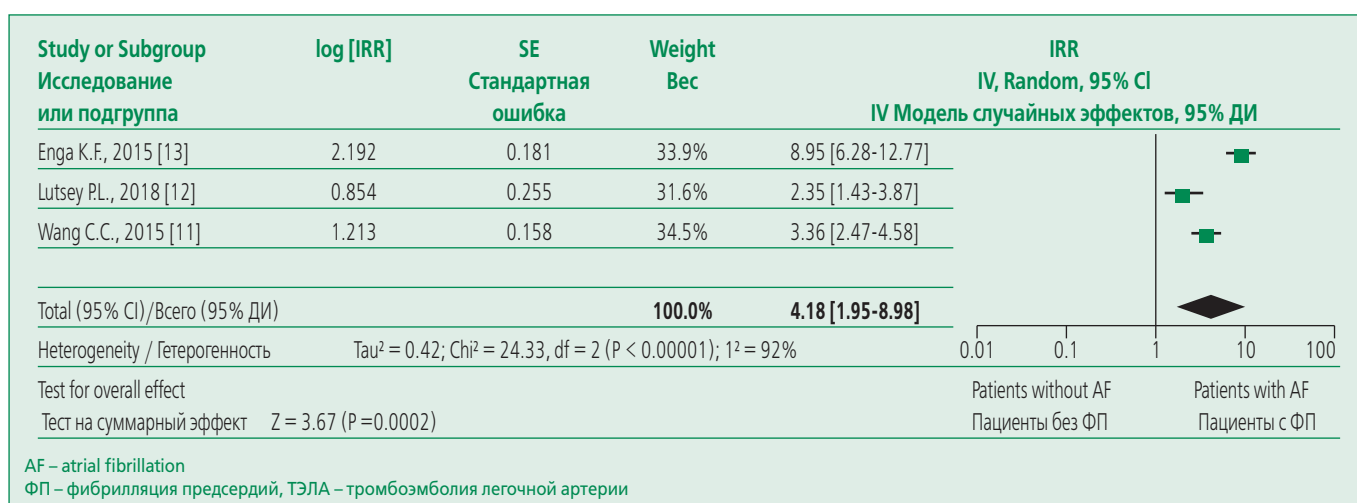


Figure 2. Forest plot of risk ratio (random effects model) results: pulmonary embolism in patients with or without atrial fibrillation

Рисунок 2. Форест-график сравнения риска ТЭЛА у пациентов с ФП и без ФП

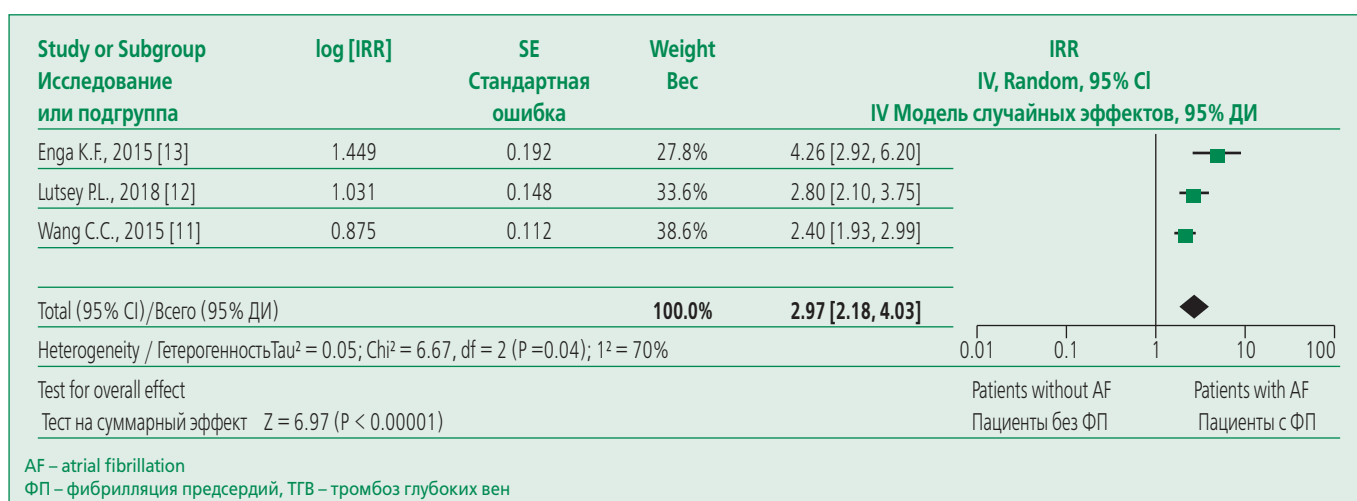


Figure 3. Forest plot of risk ratio (random effects model) results: deep vein thrombosis in patients with or without atrial fibrillation

Рисунок 3. Форест-график сравнения риска ТГВ у пациентов с ФП и без ФП

близким к единице после 1 года наблюдения. aIRR оставался повышенным у пациентов со спровоцированными ВТЭО и был лишь немного ниже у пациентов с неспровоцированными ВТЭО [20].

Кроме того, С.С. Wang и соавт. показали, что риск ТГВ был выше в когорте пациентов с ФП, чем у пациентов без ФП (2,98 против 1,37 на 1000 человеко-лет; скорректированные ОР 1,77; 95% ДИ 1,41-2,24). Также риск возникновения ТЭЛА был значимо выше в группе больных с ФП, чем у лиц без ФП (1,55 и 0,46 на 1000 человеко-лет; ОР 2,68; 95% ДИ 1,97-3,64) [11].

По-видимому, другие факторы риска и хронические заболевания также могут привести к повышенному риску ВТЭО у пациентов с ФП. Enga K.F. и соавт. [13] различают ВТЭО спровоцированные и неспровоцированные. Провоцирующими факторами считались недавняя операция или травма в предыдущие 8 нед, острые медицинские состояния (острый инфаркт миокарда, ишемический инсульт, инфекционное заболевание), активный рак, иммобилизация (пребывание в постели >3 дней, использование инвалидной коляски, поездки на дальние расстояния >4 ч в течение 14 дней до события). Случаи неспровоцированной ВТЭ были выше у пациентов без ФП (45%), чем у пациентов с ФП (31%). Активный рак и иммобилизация были наиболее частыми провоцирующими факторами у пациентов без ФП, в то время как острые заболевания и иммобилизация были таковыми факторами для пациентов с ФП [13].

В свое время Р. Noel и соавт. показали, что такие факторы, как пожилой возраст, хроническая сердечная недостаточность и кардиомегалия в сочетании с ФП могут приводить к развитию ТГВ [14].

Известно, что назначение пероральной антикоагулянтной терапии (антагонистов витамина К или прямых оральных антикоагулянтов) пациентам с ФП является первичной профилактикой инсульта и системной эмболии, как венозной, так и артериальной. Согласно некоторым исследованиям последующий риск ВТЭО был самым низким среди пациентов, которым был назначен апиксабан (ОР 0,51; 95% ДИ 0,39-0,68) или дабигатран (ОР 0,55; 95% ДИ 0,47-0,66), особенно в первые 90 дней наблюдения. В то же время у пациентов, которые принимали варфарин и ривароксабан, риск был сопоставим (ОР 1,01; 95%

ДИ 0,87-1,19) [21]. Снижение риска ВТЭО может быть дополнительным преимуществом апиксабана и дабигатрана, помимо более низкого риска кровотечения, наблюдаемого в рандомизированных клинических исследованиях [22-25].

Напротив, в многоцентровом исследовании ARA-PACIS с участием 2027 пациентов с ФП было зарегистрировано только три случая ТГВ/ТЭЛА в медиану периода наблюдения в 34,7 (22,0-36,0) мес, что привело к совокупной частоте случаев ТГВ/ТЭЛА 0,65 на 1000 человеко-лет. Среди пациентов, включенных в исследование ARA-PACIS, 55% были мужчины, а 47% исследуемых были старше 75 лет. Артериальная гипертензия была зарегистрирована у 82% пациентов, а сахарный диабет и дислипидемия – в 23% и 38% случаев соответственно. Цереброваскулярные заболевания и сердечная недостаточность регистрировались в 12% и 20% случаев. Около 84% пациентов получали антитромботические препараты (пероральные антикоагулянты, антиагреганты или их комбинацию).

Ограничения исследования. Отсутствие данных о применении антикоагулянтов и антиагрегантов, а также высокая гетерогенность включенных исследований. Кроме того, бессимптомные тромбозные события могли остаться незамеченными, и не всегда было возможно определить точный момент начала ФП. Все эти факторы могли оказать влияние на полученные результаты.

Закключение

Таким образом, можно сделать вывод о том, что есть значимая ассоциация риска развития ВТЭО среди пациентов с сопутствующей ФП в общей популяции. Следует отметить, что другие факторы риска, а также хронические заболевания у пациентов с ФП могут повышать риск ВТЭО. Требуется дальнейшее изучение данной проблемы и проведение крупномасштабных исследований.

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. Benjamin EJ, Muntner P, Alonso A, et al. American Heart Association Council on Epidemiology and Prevention Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart disease and stroke statistics 2019 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2019;139:e56-e528. DOI:10.1161/CIR.0000000000000659.
2. Vadmann H, Nielsen PB, Hjortshøj SP, et al. Atrial flutter and thromboembolic risk: a systematic review. *Heart*. 2015;101(18):1446-55. DOI:10.1136/heartjnl-2015-307550.
3. Benjamin EJ, Blaha MJ, Chiuve SE, et al. American Heart Association Statistics C, Stroke Statistics S. Heart Disease and Stroke Statistics-2017 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*. 2017;135(10):e146-e603. DOI:10.1161/CIR.0000000000000485.
4. Rosamond WD, Folsom AR, Chambless LE, et al. Atherosclerosis Risk in Communities. Coronary heart disease trends in four United States communities. The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study 1987-1996. *Int J Epidemiol*. 2001;30(1):S17-22. DOI:10.1093/ije/30.suppl_1.s17.
5. Bikdeli B, Abou Ziki MD, Lip GYH. Pulmonary Embolism and Atrial Fibrillation: Two Sides of the Same Coin? A Systematic Review. *Semin Thromb Hemost*. 2017;43(8):849-63. DOI:10.1055/s-0036-1598005.
6. Kukla P, Dlugopolski R, Krupa E, et al. Electrocardiography and prognosis of patients with acute pulmonary embolism. *Cardiol J*. 2011;18(6):648-53. DOI: 10.5603/cj.2011.0028.
7. Barra SN, Paiva LV, Providencia R, et al. Atrial fibrillation in acute pulmonary embolism: prognostic considerations. *Emerg Med J*. 2013;31(4):308-12. DOI:10.1136/emered-2012-202089.
8. Gustafsson C, Blombäck M, Britton M, et al. Coagulation factors and the increased risk of stroke in nonvalvular atrial fibrillation. *Stroke*. 1990;21(1):47-51. DOI:10.1161/01.str.21.1.47.
9. Kahn SR, Solymoss S, Flegel KM. Nonvalvular atrial fibrillation: evidence for a prothrombotic state. *CMAJ*. 1997;157(6):673-81.
10. Motoki H, Tomita T, Aizawa K, et al. Coagulation activity is increased in the left atria of patients with paroxysmal atrial fibrillation during the non-paroxysmal period: comparison with chronic atrial fibrillation. *Circ J*. 2009;73(8):1403-7. DOI:10.1253/circj.09-0008.
11. Wang CC, Lin CL, Wang GJ, et al. Atrial fibrillation associated with increased risk of venous thromboembolism. A population-based cohort study. *Thromb Haemost*. 2015;113(1):185-92. DOI:10.1160/TH14-05-0405.
12. Lutsey PL, Norby FL, Alonso A, et al. Atrial fibrillation and venous thromboembolism: evidence of bidirectionality in the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *J Thromb Haemost*. 2018;16(4):670-679. DOI:10.1111/jth.13974.
13. Enga KF, Rye-Holmboe I, Hald EM, et al. Atrial fibrillation and future risk of venous thromboembolism: the Tromsø study. *J Thromb Haemost*. 2015;13(1):10-6. DOI:10.1111/jth.12762.
14. Noel P, Gregoire F, Capon A, et al. Atrial fibrillation as a risk factor for deep venous thrombosis and pulmonary emboli in stroke patients. *Stroke*. 1991;22(6):760-2. DOI:10.1161/01.str.22.6.760.
15. Higgins JPT, Green S. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*. Version 6.3.0 [updated March 2022]. The Cochrane Collaboration, 2022 [cited 2021 Nov 10] Available from: <https://training.cochrane.org/handbook/current>.
16. Stang A. Critical evaluation of the Newcastle-Ottawa scale for the assessment of the quality of nonrandomized studies in meta-analyses. *Eur J Epidemiol*. 2010;25(9):603-5. DOI:10.1007/s10654-010-9491-z.
17. Bhavé PD, Lu X, Girotra S, et al. Race- and sex-related differences in care for patients newly diagnosed with atrial fibrillation. *Heart Rhythm*. 2015;12(7):1406-12. DOI:10.1016/j.hrthm.2015.03.031.
18. Rao SR, Reisman JJ, Kressin NR, et al. Explaining racial disparities in anticoagulation control: results from a study of patients at the Veterans Administration. *Am J Med Qual*. 2015;30(3):214-22. DOI:10.1177/1062860614526282.
19. Meschia JF, Merrill P, Soliman EZ, et al. Racial disparities in awareness and treatment of atrial fibrillation: the Reasons for Geographic and Racial Differences in Stroke (REGARDS) study. *Stroke*. 2010;41(4):581-7. DOI:10.1161/STROKEAHA.109.573907.
20. Sundbøll J, Hovåth-Puhó E, Adelborg K, et al. Risk of arterial and venous thromboembolism in patients with atrial fibrillation or flutter: A nationwide population-based cohort study. *Int J Cardiol*. 2017;241:182-7. DOI:10.1016/j.ijcard.2017.04.081.
21. Lutsey PL, Norby FL, Zakai NA, et al. Oral anticoagulation therapy and subsequent risk of venous thromboembolism in atrial fibrillation patients. *Curr Med Res Opin*. 2019;35(5):837-45. DOI:10.1080/03007995.2018.1541445.
22. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al. RE-LY Steering Committee and Investigators. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2009;361(12):1139-51. DOI:10.1056/NEJMoa0905561.
23. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, et al. ROCKET AF Investigators. Rivaroxaban versus warfarin in non-valvular atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011;365(10):883-91. DOI:10.1056/NEJMoa1009638.
24. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJV, et al. ARISTOTLE Committees and Investigators. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011;365(11):981-92. DOI:10.1056/NEJMoa1107039.
25. Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E, et al. ENGAGE AF-TIMI 48 Investigators. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2013;369(22):2093-104. DOI:10.1056/NEJMoa1310907.

About the Authors/Сведения об авторах:

Соколова Анастасия Андреевна [Anastasya A. Sokolova]
eLibrary SPIN 2153-3542, ORCID 0000-0001-5938-8917

Кудрявцева Анна Александровна [Anna A. Kudriavtseva]
ORCID 0000-0003-0160-6015

Костикова Нина Владимировна [Nina V. Kostikova]
ORCID 0000-0003-3509-7271

Заикина Маргарита Павловна [Margarita P. Zaikina]
ORCID 0000-0001-8118-0522

Гебекова Зарема Алиосмановна [Zarema A. Gebekova]
ORCID 0000-0001-6901-5663

Напалков Дмитрий Александрович [Dmitry A. Napalkov]
eLibrary SPIN 2894-5010, ORCID 0000-0001-6241-2711

Золотухин Игорь Анатольевич [Igor A. Zolotukhin]
eLibrary SPIN 3426-2981, ORCID 0000-0002-6563-0471

Ассоциация вариабельности сердечного ритма с уровнем психосоциального стресса у мужчин 41-44 лет, проживающих в Москве

Драпкина О.М.¹, Розанов В.Б.¹, Концевая А.В.¹, Исайкина О.Ю.^{1*}, Муромцева Г.А.¹, Котова М.Б.¹, Акарачкова Е.С.²

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

² Международное общество «Стресс под контролем», Москва, Россия

Цель. Изучение взаимосвязей вариабельности сердечного ритма (ВСР) с уровнем психосоциального стресса (ПС) и другими индикаторами риска сердечно-сосудистых заболеваний в выборке мужчин 41-44 лет, проживающих в Москве.

Материал и методы. Обследованы 299 мужчин в возрасте 41-44 года. Исследование включало клиническое обследование, опрос по стандартной анкете. Категоризацию факторов риска (ФР) сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) проводили в соответствии с общепринятыми критериями. Уровень ПС рассчитывали по шкале Ридера. В зависимости от уровня ПС все обследованные мужчины были распределены на 3 группы по терциям: 1-я группа (3,28-4,0 балла) – низкий уровень стресса, 2-я группа (2,71-3,14 балла) – средний уровень и 3-я группа (1,28-2,57 балла) – высокий уровень стресса. Анализ ВСР выполнен на основе короткой записи электрокардиограммы с использованием оригинального пакета программ.

Результаты. Непараметрический ANOVA показал, что средние значения [M(95%ДИ)] показателей временного домена ВСР (SDNN, rMSSD и состояние функциональных резервов регуляции) были ниже в группе мужчин с высоким уровнем ПС по сравнению с группой с низким уровнем ПС [25,3 (20,9-29,7) против 40,5 (30,7-50,3), $p=0,007$; 29,5 (24,6-34,3) против 49,5 (36,7-62,3), $p=0,030$; и 46,7 (44,7-48,6) против 49,7 (48,1-51,4), $p=0,019$; соответственно]. Напротив, средние значения [M(95%ДИ)] интегральных показателей ВСР (индекс напряжения и индекс вегетативного равновесия) были выше в группе мужчин с высоким уровнем ПС [635,8 (556,2-715,4) против 488,9 (423,8-554,1), $p=0,005$; 1172,6 (1045,1-1300,1) против 904,7 (790,0-1019,4), $p=0,003$; соответственно]. Результаты корреляционного и множественного регрессионного анализа подтвердили, что указанные показатели ВСР статистически значимо связаны не только с ПС, но и другими показателями (возраст, отношение окружность талии/окружность бедер, диастолическое АД). Однако их прогностическая значимость оказалась низкой, а доля объясненной дисперсии показателей ВСР составила от 2,5 до 13,1%.

Заключение. Ослабление автономной регуляции ритма сердца с понижением активности парасимпатического звена, активация центрального контура регуляции с превалированием симпатических влияний, уменьшение функциональных резервов системы регуляции ритма сердца ассоциируются с повышением уровня ПС и другими показателями риска сердечно-сосудистых заболеваний.

Ключевые слова: вариабельность сердечного ритма, психосоциальный стресс, факторы риска, вегетативная нервная система

Для цитирования: Драпкина О.М., Розанов В.Б., Концевая А.В., Исайкина О.Ю., Муромцева Г.А., Котова М.Б., Акарачкова Е.С. Ассоциация вариабельности сердечного ритма с уровнем психосоциального стресса у мужчин 41-44 лет, проживающих в Москве. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2022;18(3):242-250. DOI:10.20996/1819-6446-2022-06-03.

Association of Heart Rate Variability with the Psychosocial Stress Level in Men 41-44 Years Old Living in Moscow

Drapkina O.M.¹, Rozanov V.B.¹, Kontsevaya A.V.¹, Isaykina O.Yu.^{1*}, Muromtseva G.A.¹, Kotova M.B.¹, Akarachkova E.S.²

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

² International society "Stress under control", Moscow, Russia

Aim. Research of the association of heart rate variability (HRV) with the level of psychosocial stress (PS) and other indicators of the risk of cardiovascular diseases in a sample of 41-44-year-old men living in Moscow.

Material and methods. A total of 299 men aged 41-44 years were examined. The study included a clinical examination and a survey using a standard questionnaire. The categorization of risk factors (RF) for cardiovascular diseases (CVD) was carried out in accordance with generally accepted criteria. The psychosocial stress was assessed using the Reeder scale. Depending on the psychosocial stress level, all surveyed men were divided into 3 groups by terciles: group 1 (3,28-4,0 points) – mild stress, group 2 (2,71-3,14) – moderate stress, group 3 (1,28-2,57) – severe stress. The analysis of HRV was performed on the basis of a short recording of an electrocardiogram using the original software package.

Results. Nonparametric ANOVA showed that the mean [M (95% CI)] values of the HRV time domain (SDNN, rMSSD and the state of regulatory reserves) were lower in the group of men with high PS compared with the group with low PS [25.3 ms (20.9-29.7) versus 40.5 ms (30.7-50.3), $p=0.007$; 29.5 ms (24.6-34.3) versus 49.5 ms (36.7-62.3), $p=0.030$; and 46.7 (44.7-48.6) versus 49.7 (48.1-51.4), $p=0.019$; respectively]. On the contrary, the mean values [M (95% CI)] of the integral indicators of HRV (SI and IVR) were higher in the group of men with high PS [635.8 c.u. (556.2-715.4) versus 488.9 (423.8-554.1), $p=0.005$; 1172.6 (1045.1-1300.1) versus 904.7 (790.0-1019.4), $p=0.003$; respectively]. The results of correlation and multiple regression analysis confirmed that these HRV indicators are statistically significantly associated not only with PS, but also with other indicators (age, waist / hip ratio, diastolic blood pressure). However, their predictive value turned out to be low, and the proportion of the explained variance of HRV indices ranged from 2.5 to 13.1%.

Conclusion. The weakening of the autonomous regulation of the heart rate with a decrease in the activity of the parasympathetic link, the activation of the central circuit of regulation with the prevalence of sympathetic influences, a decrease in the functional reserves of the heart rate regulation system are associated with an increase in the level of PS and other indicators of the risk of cardiovascular diseases.

Key words: heart rate variability, psychosocial stress, risk factors, autonomic nervous system

For citation: Drapkina O.M., Rozanov V.B., Kontsevaya A.V., Isaykina O.Yu., Muromtseva G.A., Kotova M.B., Akarachkova E.S. Association of Heart Rate Variability with the Psychosocial Stress Level in Men 41-44 Years Old Living in Moscow. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2022;18(3): 242-250. DOI:10.20996/1819-6446-2022-06-03.

Received/Поступила: 10.03.2022

Accepted/Принята в печать: 06.04.2022

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

Введение

Регулирующая роль вегетативной нервной системы в деятельности органов кровообращения в настоящее время является объектом пристального внимания кардиологов, поскольку сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) представляют собой большую опасность для здоровья населения многих стран, ухудшая качество и снижая продолжительность жизни [1]. Частота сердечных сокращений (ЧСС) и ритм в значительной степени находятся под контролем вегетативной нервной системы (ВНС). Сложная и постоянно меняющаяся ЧСС является показателем здоровых регуляторных систем, которые могут эффективно адаптироваться к внезапным вызовам окружающей среды и психологическим проблемам [2]. Установлено, что сниженная вариабельность сердечного ритма (ВСР) является предиктором кардиоваскулярной смертности [3]. Психосоциальный стресс (ПС) как неизбежное следствие повседневной жизни человека ассоциируется с повышенным риском развития ССЗ [4] и не уступает по значимости традиционным факторам риска (ФР) ССЗ. Проблема хронического стресса, когда имеется постоянное повышенное напряжение регуляторных систем, касается практически всего населения, но особенно важна для отдельных профессиональных групп, труд которых сопряжен с воздействием комплекса стрессорных факторов [5]. Большинство клиницистов пока не признают ПС в качестве независимого ФР ССЗ и не ратуют за его лечение при ССЗ [6]. Давно известно, что острый стресс связан с сердечно-сосудистыми событиями [7], а долгосрочное влияние хронического стресса на физическое состояние, и, в частности, на ССЗ, было признано лишь недавно [8,9]. ВСР обычно используется в качестве количественного маркера, отражающего активность ВНС, связанную с психическим стрессом. Длительность регистрации ритма зависит от целей исследования и может колебаться от нескольких минут до 24 ч и больше. Короткие записи, продолжительностью 5 мин или менее, могут эффективно отражать высокочастотную ВСР, в тоже время для надежной оценки низкочастотных компонентов необходимы длительные записи продолжительностью не менее 24 ч [2,9,10]. Поскольку долгосрочные записи фиксируют изменения в более разнообразных ситуациях, они в большей степени отражают общее состояние системы и, как было установлено, лучше предсказывают состояние здоровья [2]. Однако, в силу практических соображений, наблюдается большой интерес к надежности (и валидности) индексов, рассчитанных на основе более коротких записей [2,11]. Физиологические механизмы ВСР основаны на том, что последовательный ряд кардиоинтервалов (кардиоритмограмма) отражает регуляторные влияния на синусный узел сердца отделов ВНС – симпатического и парасимпа-

тического. В состоянии покоя влияние обоих отделов ВНС на сердце уравновешено, наблюдается так называемый вегетативный баланс. В случае обнаружения ассоциаций с аномальной ВСР можно частично объяснить избыточный риск ССЗ, наблюдаемый при различных психосоциальных факторах [12]. Недостаток информации о роли ПС в ВСР послужил основанием для проведения данного исследования.

Цель исследования – изучить взаимосвязи ВСР с уровнем ПС и другими индикаторами риска ССЗ в популяционной выборке мужчин 41-44 лет, проживающих в Москве. Наше предположение основано на том, что повышенный ПС ассоциируется со снижением ВСР.

Материал и методы

Данное исследование проведено на базе НМИЦ ТПМ и является частью 32-летнего проспективного когортного наблюдения за динамикой основных ФР ССЗ у лиц мужского пола, начиная с детского возраста (11-12 лет). В исследование включены 299 (29,8%) представителей исходной популяционной выборки в возрасте 41-44 лет.

Исследование проводилось в соответствии с рекомендациями Хельсинкской декларации и было одобрено Комитетом по этике Национального медицинского исследовательского центра терапии и профилактической медицины, Москва, Россия (протокол № 07-03/12, 3 июля 2012 г.). Информированное согласие было получено от всех субъектов, участвующих в исследовании.

Обследование включало опрос по стандартной анкете (паспортные данные, сведения об образовании, социальном положении, личный и семейный анамнез, сведения о физической активности (ФА) и вредных привычках – курении, потреблении алкоголя); трехкратное измерение систолического (САД) и диастолического (ДАД) артериального давления (АД); измерение массы тела (МТ), роста, окружности талии (ОТ) и бедер (ОБ); определение уровня общего холестерина (ОХС), холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС ЛВП) и триглицеридов (ТГ). Для оценки избыточной МТ (избМТ) и ожирения (ОЖ) использовали индекс массы тела (ИМТ), для характеристики абдоминального ожирения рассчитывали отношение ОТ к ОБ (ОТ/ОБ). Категории ФР ССЗ (избыточная масса тела, ожирение, артериальная гипертензия, дислипотеинемия, курение, низкая физическая активность и избыточное употребление алкоголя) формировали в соответствии с критериями, детально представленными в предыдущих публикациях [13]. В частности, в группу артериальной гипертензии (АГ) включали лиц с уровнем АД $\geq 140/90$ мм рт.ст. или уровнем АД $< 140/90$ мм рт.ст., но получающих антигипертензивное лечение.

В качестве метода экспресс-диагностики уровня ПС использовали тест Ридера в адаптации О.С. Копиной и соавт. [14]. В целях обеспечения сопоставимости и достаточного числа субъектов в сравниваемых группах все участники исследования были классифицированы на 3 упорядоченные группы в зависимости от распределения показателей ПС по терциям: 1 группа – мужчины с низким уровнем стресса (3,28-4,0 балла), 2 группа – со средним уровнем стресса (2,71-3,14 балла) и 3 группа – с высоким уровнем стресса (1,28-2,57 балла).

Исследование ВСР проводили в соответствии с актуальными рекомендациями [15]. Измерение 12 отведений ЭКГ покоя осуществлялось на компьютерном ЭКГ-комплексе Padsy (Medset Medizintechnik GmbH, Германия), утром натощак, в положении лежа на спине. Продолжительность записи электрокардиограммы составляла 3 мин. Анализ вариабельности ритма сердца выполняли с использованием оригинального пакета программ [16], позволяющего рассчитывать как обычные статистические, геометрические и спектральные характеристики, так и значительное количество показателей нелинейной динамики. Анализировались только стационарные участки ритмограмм после устранения всех возможных артефактов и при наличии у пациента синусового ритма.

В данной публикации представлены параметры временного домена ВСР: SDNN (standard deviation of the NN intervals – стандартное отклонение от средней длительности всех интервалов NN, мс), rMSSD (the square root of the mean squared differences of successive NN interval – квадратный корень из средней суммы квадратов разностей между величинами смежных NN-интервалов – нормальных интервалов RR, мс) и интегральные показатели ВСР: IBP (индекс вегетативного равновесия), ИН (индекс напряжения регуляторных систем) и состояние функциональных резервов регуляции. Пропущенные значения некоторых переменных замещали с помощью метода линейной интерполяции.

Статистическая обработка данных выполнена с помощью программного обеспечения SAS (Statistical Analysis System) 9.0 и SPSS Statistics 23 (IBM, США). Для проверки нормальности распределения количественных переменных использовали описательную статистику, гистограммы остатков и графики нормальной вероятности (Q-Q-plot). Данные представлены в виде среднего значения (M) и 95% доверительного интервала. Однородность дисперсий проверяли с помощью теста Левена. Для проверки гипотезы о наличии тренда между упорядоченными категориями ПС и бинарными переменными применяли тест Кохрана-Армитажа для линейных трендов. При оценке тренда между упорядоченными категориями ПС и количественными показателями ВСР использовали непараметрический тест

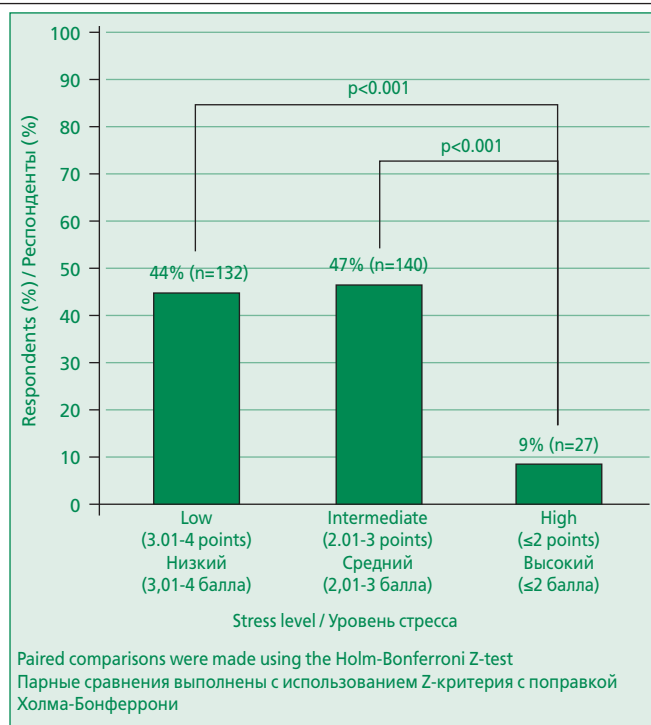


Figure 1. Distribution of men in the surveyed sample depending on the level of psychosocial stress (n=299)

Рисунок 1. Распределение мужчин в обследованной выборке в зависимости от уровня психосоциального стресса (n=299)

Джонкхира-Терпстры. Апостериорные сравнения выполняли с помощью U-критерия Манна-Уитни с применением поправки Холма-Бонферрони. Силу и направление взаимосвязи между исследуемыми показателями оценивали с помощью коэффициентов корреляции (r) Пирсона. Для отображения возможной взаимосвязи между парами соответствующих количественных переменных (показателями ВСР и ПС) использовали диаграммы рассеяния. Ассоциацию отдельных показателей ВСР с психосоциальным стрессом и другими индикаторами риска ССЗ оценивали с помощью множественного линейного регрессионного анализа с пошаговым вводом независимых переменных в модель. Перед выполнением корреляционного и регрессионного анализа количественные переменные, не отвечающие критериям нормальности, были преобразованы с помощью логарифмической функции (Lg10). Критический уровень статистической значимости (p) принимался равным 0,05.

Результаты

В соответствии с целью исследования нами оценена частота различных категорий ПС в обследованной выборке мужчин среднего возраста с использованием твердых критериев. В частности (рис. 1), у 47% обследованных лиц мужского пола выявлен средний уровень ПС, а у 9% – высокий.

Table 1. Distribution of risk factors in groups of males sorted by the level of psychosocial stress

Таблица 1. Распределение факторов риска в группах лиц мужского пола, упорядоченных по уровню психосоциального стресса

Факторы риска	Уровень стресса			Тест Кохрана-Армитажа для тренда
	1 (n=104)	2 (n= 103)	3 (n=92)	
Избыточная МТ/ожирение, n (%)	75 (72,1)	68 (66,0)	58 (63,0)	Z=-1,36; p=0,174
Абдоминальное ожирение, n (%)	54 (51,9)	51 (49,5)	39 (42,4)	Z=-1,32; p=0,187
АГ, n (%)	33 (31,7)	39 (37,9)	42 (45,7)	Z=2,00; p=0,046
ДЛП, n (%)	80 (76,9)	72 (69,9)	69 (75,0)	Z=-0,35; p=0,729
Текущее курение, n (%)	49 (62,0)	41 (51,9)	45 (66,2)	Z=0,43; p=0,665
Низкая ФА, n (%)	34 (32,7)	22 (21,4)	23 (25,0)	Z=-1,27; p=0,204
Избыточное потребление алкоголя, n (%)	19 (18,3)	23 (22,3)	25 (27,2)	Z=1,49; p=0,136
МТ — масса тела, АГ — артериальная гипертензия, ДЛП — дислипотеинемия, ФА — физическая активность				

Распределение лиц мужского пола с ФР ССЗ по группам, упорядоченным по уровню ПС, показано в табл. 1. Между уровнями ПС и частотой АГ прослеживается однонаправленный линейный тренд, т.е. при возрастании уровня ПС у мужчин отмечалось увеличение частоты АГ. Наблюдаемая взаимосвязь между уровнем ПС и частотой АГ была статистически значимая, но слабая ($\gamma=0,193$; $p=0,045$). Процент лиц с АГ, принимающих антигипертензивные препараты, был практически одинаков в группах с разным уровнем ПС: 24/33 (72,7%), 28/39 (71,8%) и 29/42 (69%): 24/33 (72,7%), 28/39 (71,8%) и 29/42 (69%); критерий Кохрана-Армитажа: $Z=-0,36$; $p=0,721$. Эти данные показали отсутствие статистической значимой связи между уровнем ПС и приверженностью антигипертензивной терапии.

Общая характеристика обследованной выборки лиц мужского пола по исходным показателям представлена в табл. 2. Средние отдельных показателей свидетельствуют о том, что значительное число мужчин обследованной выборки исходно имели избыточную МТ, абдоминальное ожирение, курение, злоупотребление алкоголем. Что касается показателей ВСР, то ИН регуляторных систем и ИВР превышали верхнюю границу референтных значений. Напротив, статистические средние, характеризующие состояние функциональных резервов регуляции, находились за нижней границей референтных значений.

Между групповыми статистическими средними SDNN, rMSSD, состоянием функциональных резервов регуляции и упорядоченными уровнями ПС наблюдался статистически значимый разнонаправленный линейный тренд, т.е. с увеличением уровня ПС снижались значения указанных показателей (табл. 3). Наибольшее снижение SDNN, rMSSD и состояния функциональных резервов регуляции наблюдалось у мужчин с высоким уровнем ПС (группа 3). Напротив, между групповыми статистическими средними интегральных показателей ВСР (ИН и ИВР) наблюдается статистически значимый однона-

Table 2. Characteristics of the surveyed sample of males according to initial indicators (n=299)

Таблица 2. Характеристика обследованной выборки лиц мужского пола по исходным показателям (n=299)

Исходные показатели	М (95% ДИ)
Возраст, лет	42,9 (42,9-43,0)
САД, мм рт.ст.	122 (121-124)
ДАД, мм рт.ст.	82 (81-84)
ИМТ, кг/м ²	27,7 (27,1-28,2)
ОТ, см	94,5 (93,0-96,0)
Отношение ОТ/ОБ	0,93 (0,92-0,94)
ОХС, ммоль/л	5,7 (5,6-5,9)
ХС ЛВП, ммоль/л	1,00 (0,96-1,04)
ТГ, ммоль/л	1,4 (1,4-1,6)
ХС ЛНП, ммоль/л	4,1 (3,9-4,2)
Занятия физкультурой и спортом, час/нед	2,1 (1,8-2,5)
Малоподвижное поведение, час/день	7,2 (6,8-7,6)
Количество потребляемого этанола, г/нед	131 (106-157)
ЧСС, уд/мин	64 (62-65)
SDNN, мс	33 (29-37)
rMSSD, мс	39 (34-45)
ИН, у.е.	554 (514-595)
ИВР	1024 (956-1091)
Состояние резервов регуляции	48 (47-49)

САД — систолическое артериальное давление, ДАД — диастолическое артериальное давление, ИМТ — индекс массы тела, ОТ — окружность талии, ОБ — окружность бедер, ОХС — общий холестерин, ХС ЛВП — холестерин липопротеинов высокой плотности, ТГ — триглицериды, ХС ЛНП — холестерин липопротеинов низкой плотности, ЧСС — частота сердечных сокращений, NN — интервалы только между нормальными сокращениями (в анализе не участвуют интервалы, записанные при нарушении сердечного ритма, а так же возникшие в результате внешних помех), SDNN — стандартное отклонение от средней длительности всех интервалов NN, rMSSD — квадратный корень из средней суммы квадратов разностей последовательных RR интервалов, ИВР — индекс вегетативного равновесия, ИН — индекс напряжения регуляторных систем, М — среднее значение, ДИ — доверительный интервал

правленный линейный тренд, т.е., с увеличением уровня ПС повышаются значения указанных показателей. Наибольшее увеличение ИН и ИВР наблюдалось у мужчин

Table 3. Mean values of heart rate variability in males depending on the level of psychosocial stress
 Таблица 3. Средние значения показателей вариабельности сердечного ритма у лиц мужского пола в зависимости от уровня психосоциального стресса

Показатели	Уровень стресса			Статистика Джонкхира-Терпстры
	1 (n=104)	2 (n= 103)	3 (n=92)	
Возраст, лет	43,0 (42,9-43,1)	42,9 (42,8-42,9)	43,0 (42,9-43,1)	Z=-0,015; p=0,988
ЧСС, уд/мин	63,7 (61,8-65,7)	63,2 (61,1-65,2)	63,7 (61,5-65,9)	Z=-0,399; p=0,690
SDNN, мс	40,5 (30,7-50,3)	31,9 (25,9-37,9)	25,3 (20,9-29,7)	Z=-2,705; p=0,007
rMSSD, мс	49,5 (36,7-62,3)	38,4 (30,2-46,6)	29,5 (24,6-34,3)	Z=-2,084; p=0,037
ИН, у.е.	488,9 (423,8-554,1)	555,7 (479,6-631,9)	635,8 (556,2-715,4)	Z=2,766; p=0,006
ИВР	904,7 (790,0-1019,4)	1019,9 (892,2-1147,6)	1172,6 (1045,1-1300,1)	Z=2,942; p=0,003
Состояние резервов регуляции	49,7 (48,1-51,4)	46,8 (44,8-48,7)	46,7 (44,7-48,6)	Z=-2,373; p=0,018

Данные представлены в виде М (95% ДИ)

ЧСС — частота сердечных сокращений, SDNN — стандартное отклонение от средней длительности всех интервалов NN, rMSSD — квадратный корень из средней суммы квадратов разностей последовательных RR интервалов, ИВР — индекс вегетативного равновесия, ИН — индекс напряжения регуляторных систем, у.е. — условные единицы, М — среднее значение, ДИ — доверительный интервал

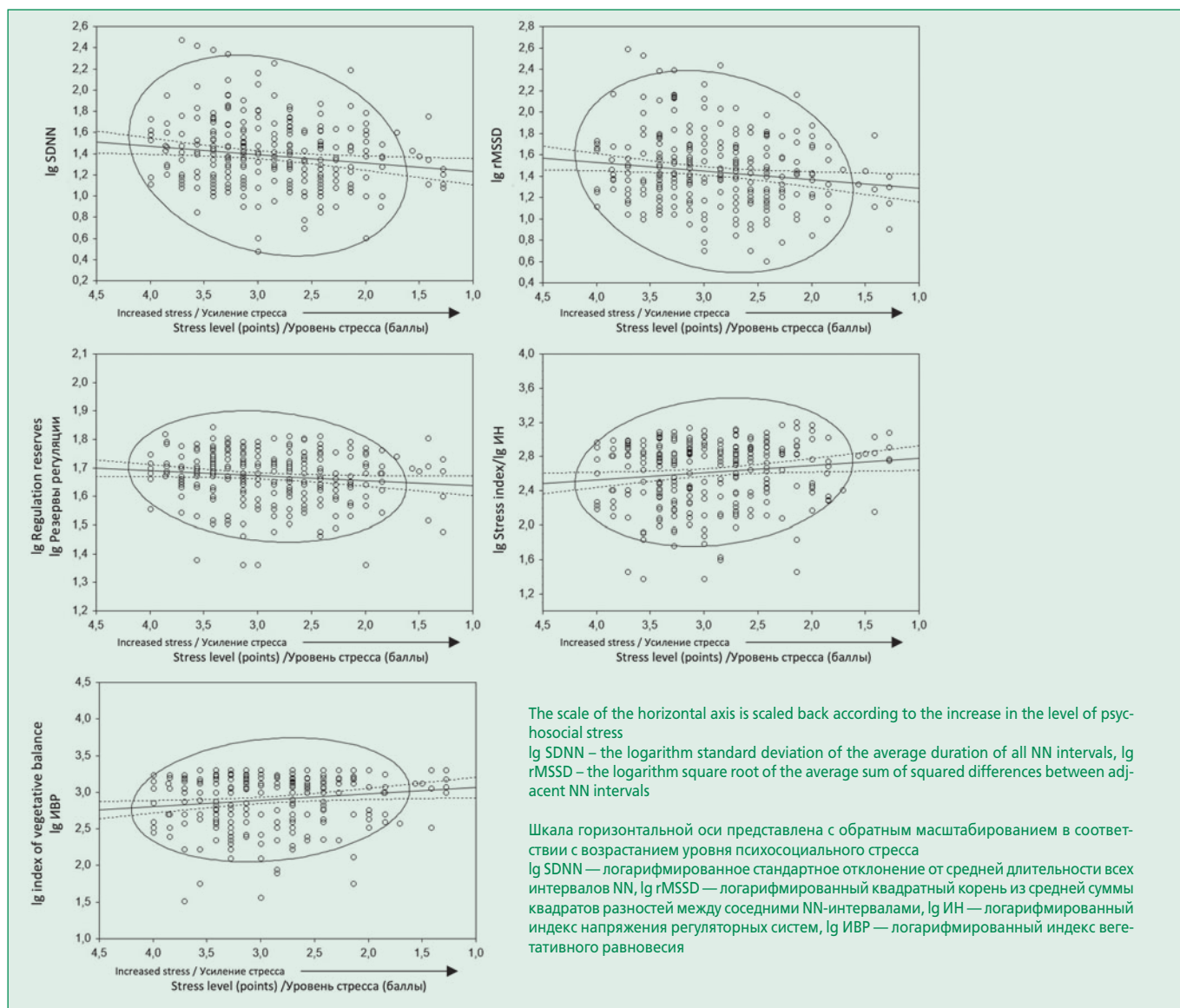


Figure 2. Relationship between the studied parameters and the level of psychosocial stress
 Рисунок 2. Взаимосвязь между изучаемыми параметрами и уровнем психосоциального стресса

с высоким уровнем ПС (группа 3). Таким образом, между показателями временного домена ВСР (SDNN, rMSSD), состоянием функциональных резервов регуляции и уровнем ПС у мужчин 41–44 лет наблюдался разнонаправленный линейный тренд, а между интегральными показателями ВСР (ИН и ИВР) – однонаправленный линейный тренд, что отражало преобладание симпатической активности в регуляции ритма сердца.

Диаграммы рассеяния (рис. 2) дают наглядное представление о том, что между SDNN, rMSSD, состоянием функциональных резервов регуляции и уровнем ПС имеется статистически значимая линейная взаимосвязь ($r=-0,15$, $p=0,012$; $r=-0,15$, $p=0,016$ и $r=-0,12$, $p=0,041$ соответственно). Направление взаимосвязи отрицательное, означающее, что SDNN, rMSSD и состояние функциональных резервов регуляции имели тенденцию уменьшаться с повышением ПС. Сила ассоциации слабая ($r<0,3$). Доля вариации SDNN, rMSSD и состояния функциональных резервов регуляции, объясненная линейной связью с уровнем ПС, очень мала, и составляла соответственно 1,9, 1,7 и 1,1%. Диаграммы рассеяния (см. рис. 2), показывают, что между ИН, ИВР и уровнем ПС также имеется статистически значимая линейная зависимость ($r=0,14$, $p=0,021$; $r=0,15$, $p=0,013$). Направление взаимосвязи положительное, означающее, что ИН и ИВР имеют тенденцию увеличиваться вместе с усилением ПС. Сила ассоциации также является слабой ($r<0,3$). Доля вариации ИН и ИВР, объясненная линейной связью с уровнем ПС, также очень мала, и составляет соответственно 1,6% и 1,9%.

Выявлена статистически значимая слабая отрицательная связь SDNN с ПС, САД, ДАД, ОТ/ОБ и ТГ (табл. 4). Аналогичной силы и направленности взаимосвязь обнаружена между rMSSD и другими исследуемыми показателями (ПС, САД, ДАД, ИМТ, ОТ, ОТ/ОБ, ОХС, ТГ и количество потребляемого этанола), а также между состоянием функциональных резервов регуляции, возрастом и количеством потребляемого алкоголя. Напротив, взаимосвязь ИН с ПС, САД, ДАД, ИМТ, ОТ, ОТ/ОБ, ОХС, ТГ и количеством времени, затрачиваемым на занятия физической культурой и спортом, а также взаимосвязь ИВР с ПС, ДАД, количеством времени, затрачиваемым на занятия физической культурой и спортом, была статистически значимой, положительной, но слабой силы. Итак, корреляционный анализ подтверждает наличие линейной взаимосвязи между параметрами ВСР и уровнями ПС, и другими индикаторами риска ССЗ. При этом взаимосвязь временных параметров ВСР (SDNN и rMSSD) с ПС и другими индикаторами риска ССЗ была отрицательной, а взаимосвязь интегральных показателей (ИН и ИВР) ВСР с ПС – положительной.

Ассоциацию отдельных показателей ВСР с психосо-

циальным стрессом и другими индикаторами риска ССЗ также оценивали с помощью множественного линейного регрессионного анализа (табл. 5). Исходно в регрессионную модель были введены независимые переменные (10 показателей), статистически значимо коррелировавшие с исследуемыми показателями ВСР (см. табл. 4). В окончательных моделях (см. табл. 5) в результате пошагового отбора остались 4 независимые переменные. Регрессионные модели оценены нами как состоятельные и доступные интерпретации, поскольку количество использованных наблюдений многократно превышало количество независимых переменных в модели, коэффициенты множественной корреляции (R) статистически значимые, коэффициенты регрессии также значимые, величины фактора инфляции дисперсии (VIF) свидетельствуют об отсутствии мультиколлинеарности. Отрицательные или положительные значения коэффициентов регрессии (B и β), связанные с эффектом ПС, при интерпретации несут противоположный смысл из-за разнонаправленности значений шкал объясняемой переменной и ПС. Так, в представленных моделях множественного регрессионного анализа уровень ПС и показатель абдоминального ожирения ОТ/ОБ являются независимыми детерминантами SDNN, и в совокупности объясняют 3,8% его вариабельности. Индикатор ВСР-SDNN находится в обратной зависимости от уровня ПС и выраженности абдоминального ожирения. Квадрат частичной корреляции (R^2 -парциальный) показал, что доля дисперсии SDNN, уникально объясняемая уровнем ПС и показателем абдоминального ожирения ОТ/ОБ, составил соответственно 2,3% и 2,3%. Уровень ПС, ДАД и ОТ/ОБ являются независимыми детерминантами rMSSD, объясняя в совокупности 13,1% его вариабельности. Индикатор ВСР-rMSSD находился в обратной зависимости от уровня ПС, ДАД и выраженности абдоминального ожирения. Квадрат частичной корреляции (R^2 -парциальный) показал, что доля дисперсии rMSSD, уникально объясняемая уровнем ПС, ДАД и показателем абдоминального ожирения ОТ/ОБ составил соответственно 3,2, 8,8 и 2,8%.

Результаты множественного линейного регрессионного анализа также показали, что уровень ПС, ДАД и ОТ/ОБ являлись независимыми детерминантами ИН регуляторных систем, объясняя в совокупности 7,5% его вариабельности. ИН находится в прямой зависимости от уровня ПС, ДАД и величины абдоминального ожирения. Квадрат частичной корреляции (R^2 -парциальный) показал, что доля дисперсии ИН, уникально объясняемая уровнем ПС, ДАД и ОТ/ОБ составляет соответственно 2,1, 4,3 и 2,4%. С ИВР связаны уровень ПС и показатель абдоминального ожирения ОТ/ОБ, которые в совокупности объясняют 7,3% его вариабельности. ИВР находится в прямой зависимости от уровня ПС и величины абдоминального ожирения.

Table 4. Pearson correlations (r) between measures of heart rate variability and indicators of cardiovascular risk (n=299)
Таблица 4. Корреляции Пирсона (r) между показателями вариабельности сердечного ритма и индикаторами сердечно-сосудистого риска (n=299)

Параметр	Ig SDNN	Ig rMSSD	Ig ИН	Ig ИВР	Ig Состояние резервов регуляции
ПС	r=-0,17; p=0,004	r=-0,28; p=0,001	r=0,23; p=<0,001	r=0,11; p=0,048	r=-0,09; p=0,106
Возраст, лет	r=-0,03; p=0,634	r=-0,04; p=0,511	r=0,04; p=0,545	r=0,03; p=0,623	r=-0,13; p=0,025
САД, мм рт.ст.	r=-0,12; p=0,032	r=-0,19; p=0,001	r=0,17; p=0,004	r=0,11; p=0,060	r=-0,04; p=0,447
ДАД, мм рт.ст.	r=-0,16; p=0,005	r=-0,22; p=<0,001	r=0,19; p=0,001	r=0,13; p=0,029	r=-0,08; p=0,156
ИМТ, кг/м ²	r=-0,10; p=0,075	r=-0,19; p=0,001	r=0,13; p=0,022	r=0,07; p=0,199	r=-0,03; p=0,775
ОТ, см	r=-0,12; p=0,043	r=-0,20; p=<0,001	r=0,15; p=0,009	r=0,10; p=0,102	r=-0,05; p=0,413
Отношение ОТ/ОБ	r=-0,14; p=0,017	r=-0,19; p=<0,001	r=0,16; p=0,005	r=0,11; p=0,049	r=-0,09; p=0,131
ОХС, ммоль/л	r=-0,10; p=0,073	r=-0,14; p=0,016	r=0,11; p=0,050	r=0,09; p=0,144	r=-0,02; p=0,704
ХС ЛПВП, ммоль/л	r=0,05; p=0,362	r=0,04; p=0,354	r=-0,07; p=0,242	r=-0,05; p=0,380	r=-0,02; p=0,785
ТГ, ммоль/л	r=-0,11; p=0,051	r=-0,16; p=0,006	r=0,12; p=0,040	r=0,07; p=0,216	r=-0,04; p=0,449
ХС ЛПНП, ммоль/л	r=-0,09; p=0,143	r=-0,11; p=0,065	r=0,10; p=0,093	r=0,08; p=0,173	r=-0,003; p=0,956
Занятия физкультурой и спортом, час/нед	r=-0,08; p=0,175	r=-0,04; p=0,515	r=0,12; p=0,038	r=0,14; p=0,014	r=-0,03; p=0,620
Малоподвижное поведение, час/день	r=0,08; p=0,183	r=0,05; p=0,407	r=-0,05; p=0,353	r=-0,06; p=0,290	r=0,03; p=0,667
Количество потребляемого этанола, г/нед	r=-0,10; p=0,090	r=-0,13; p=0,023	r=0,11; p=0,067	r=0,10; p=0,010	r=-0,14; p=0,016

Данные представлены в виде M (95% ДИ)

ЧСС — частота сердечных сокращений, SDNN — стандартное отклонение от средней длительности всех интервалов NN, rMSSD — квадратный корень из средней суммы квадратов разностей последовательных RR интервалов, ИВР — индекс вегетативного равновесия, ИН — индекс напряжения регуляторных систем, у.е. — условные единицы, M — среднее значение, ДИ — доверительный интервал

Table 5. Results of multiple linear regression analysis of the relationship between heart rate variability and psychosocial stress and other risk indicators in men aged 41-44 years

Таблица 5. Результаты множественного линейного регрессионного анализа связи между показателями вариабельности сердечного ритма и психосоциального стресса и другими индикаторами риска у мужчин 41-44 лет

Независимые переменные	B (95%ДИ)	p	b	R	R ² (partial)	R ² (adjusted)	VIF
Ig SDNN							
Уровень ПС, баллы	0,083 (0,022-0,145)	0,008	0,158	0,213**	0,023	0,038	1,002
ОТ/ОБ	-0,614 (-1,089-0,139)	0,011	-0,150		0,023		1,002
Ig rMSSD							
Уровень ПС, баллы	0,116 (0,024-0,208)	0,009	0,195	0,290***	0,032	0,131	1,040
ДАД, мм рт.ст.	-0,006 (-0,011-0,001)	0,025	-0,191		0,088		1,219
ОТ/ОБ	-0,783 (-1,489-0,077)	0,030	-0,182		0,028		1,177
Ig ИН							
Уровень ПС, баллы	-0,098 (-0,174-0,021)	0,013	-0,162	0,251***	0,021	0,075	1,019
ДАД, мм рт.ст.	0,004 (-0,0001-0,008)	0,054	0,134		0,043		1,158
ОТ/ОБ	0,738 (0,136-1,341)	0,016	0,166		0,024		1,155
Ig ИВР							
Уровень ПС, баллы	-0,132 (-0,219- -0,046)	0,003	-0,238	0,192**	0,058	0,073	1,000
ОТ/ОБ	0,660 (0,035-1,286)	0,039	0,165		0,027		1,000
Ig Состояние резервов регуляции							
Уровень ПС, баллы	0,017 (0,0001-0,034)	0,049	0,118	0,178*	0,014	0,025	1,001
Возраст, годы	-0,024 (-0,046- -0,002)	0,031	-0,129		0,018		1,001

* - p<0,05, ** - p<0,01, *** - p<0,001

Зависимые переменные: Ig SDNN — логарифмированное стандартное отклонение от средней длительности всех интервалов NN, Ig rMSSD — логарифмированный квадратный корень из средней суммы квадратов разностей между соседними NN-интервалами, Ig ИН — логарифмированный индекс напряжения регуляторных систем, Ig ИВР — логарифмированный индекс вегетативного равновесия.

B — коэффициент регрессии, ДИ — доверительный интервал, p — уровень значимости, b (beta) — стандартизованный коэффициент регрессии, R — коэффициент множественной корреляции, R² — коэффициент множественной детерминации, R² (partial) — частный коэффициент детерминации, R² (adjusted) — скорректированный коэффициент множественной детерминации

VIF — Variance Inflation Factor, фактор инфляции дисперсии, ПС — психосоциальный стресс, ОТ — окружность талии, ОБ — окружность бедер, ДАД — диастолическое артериальное давление.

Доля дисперсии ИВР, уникально объясняемая уровнем ПС, и ОТ/ОБ составила соответственно 5,8 и 2,7%. Следовательно, изменения вегетативного баланса регуляторных систем в виде активации центрального контура, усиления симпатической регуляции статистически значимо связаны с повышением ПС, увеличением ДАД и соотношения ОТ/ОБ.

Независимыми детерминантами состояния функциональных резервов регуляции являлись уровень ПС и возраст участников исследования, объясняя в совокупности 2,5% его вариабельности. Состояние функциональных резервов регуляции находилось в обратной зависимости от уровня ПС и возраста. Доля вариабельности состояния функциональных резервов регуляции, объясняемая уровнем ПС и возрастом, составила соответственно 1,4% и 1,8%.

Обсуждение

В данной работе изучались ассоциации между ВСР с уровнем ПС и другими индикаторами риска ССЗ у мужчин среднего возраста. Ранее в нашей стране подобных исследований не проводилось. В доступной зарубежной научной литературе такие исследования также встречаются редко, и преимущественно посвящены отдельным аспектам изучаемой проблемы.

Основные результаты нашего исследования показали, что больше половины обследованных мужчин имели ПС: 47% – среднего и 9% – высокого уровня. Установлено, что увеличение уровня ПС у мужчин 41–44 лет ассоциируется с повышенной частотой АГ. Известно, что патофизиологический механизм стресса включает в себя, помимо нейрогуморального возбуждения и гормональных сдвигов, также и повышение АД [17], которое может привести к развитию АГ. Одним из примеров реакции организма на стресс в виде подъема АД является гипертензия «белого халата».

ПС влияет на ВСР, которая отражает работу механизмов регуляции не только сердечно-сосудистой системы, но и организма в целом. Снижение парасимпатических влияний в покое по показателям ВСР (SDNN, rMSSD) указывает на повышение активности симпатического тонуса, что также свидетельствует о стрессорных влияниях на регуляцию сердечно-сосудистой деятельности. Таким образом, ослабление автономной регуляции ритма сердца и превалирование симпатических влияний, снижение активности парасимпатического отдела ВНС, повышение напряженности регуляторных систем и уменьшение функциональных резервов регуляции ассоциируются с повышением уровня ПС.

Результаты корреляционного и множественного регрессионного анализа подтвердили, что перечисленные показатели ВСР, отражающие снижение парасимпатического тонуса, статистически значимо связаны не только с ПС, но и с другими факторами риска ССЗ:

возрастом, увеличением ДАД и абдоминальным ожирением. Эти данные согласуются с имеющимися в литературе примерами снижения ВСР: при различных видах стресса (экзаменационном, стрессе, связанном с работой, и другим ПС), эссенциальной АГ, метаболическом синдроме [18,19,20].

К настоящему времени опубликованы результаты нескольких исследований по влиянию ПС на разные показатели сердечно-сосудистой системы и риск заболеваний. Интересным является взаимосвязь показателей, отражающих состояние как церебральных, так и соматических, и вегетативных функций, в том числе – в возрастном и проспективном аспектах [21,22,23]. Согласно ранее проведенным исследованиям негативное влияние на показатели регуляции сердечно-сосудистой деятельности, метаболизм и вегетативный тонус зависит от длительности и выраженности стресса [23]. В нашем исследовании выявлена статистически значимая связь нарушений вегетативной регуляции сердечного ритма с уровнем ПС и другими индикаторами риска ССЗ. Эти данные подтверждают важность изучения ВСР для долгосрочного прогноза у пациентов в группе риска по ССЗ.

Сохраняющееся снижение ВСР после стресса может свидетельствовать о более низкой адаптивности и функциональном ограничении как структур сердечно-сосудистой системы, так и регулирующих вегетативных влияний. Стрессовая перегрузка может вызывать временное нарушение гомеостаза, а в дальнейшем – стойкие биологические изменения в сердечно-сосудистой системе.

Учет на ранних стадиях вызванных стрессом регуляторных нарушений имеет прогностическое значение для развития сердечно-сосудистых осложнений. Анализ ВСР является высокочувствительным методом мониторинга функционирования ВНС, позволяющий использовать его для своевременного выявления дисбаланса вегетативной регуляции и оценки функциональных резервов в процессе адаптации организма к различным психосоциальным и другим воздействиям.

Ограничения исследования

Исследование выполнено на однородной по возрасту группе, проживающей в сходных условиях. Ограничением этого исследования, как и всех продолжительных проспективных исследований, является истощение исходной выборки, главным образом, за счет низкого отклика приглашенных к исследованию, что, несомненно, могло повлиять на результаты. Данный фрагмент длительного проспективного исследования является одномоментным по своему дизайну, что не позволяет оценивать полученные результаты с точки зрения причинно-следственных связей. Ограничением исследования также является и тот факт, что не анализи-

ровались конкретные кардиологические препараты, принимаемые с лечебной целью, которые, возможно, могли оказать влияние на вариабельность ритма сердца.

Заключение

Анализ ВСР на основе короткой (трехминутной) регистрации электрокардиограммы в выборке мужчин 41–44 лет позволил оценить связь ВСР с ПС.

Показано, что вегетативная регуляция сердечного ритма статистически значимо зависит от ПС и других индикаторов риска сердечно-сосудистых заболеваний. Выявлена сопряженность показателей временных параметров (SDNN и rMSSD), а также интегральных показателей (ИВР, ИН и состояние функциональных резервов регуляции) ВСР с уровнем ПС, проявляющаяся в ослаблении автономной регуляции ритма сердца с понижением активности парасимпатического звена,

активации центрального контура регуляции с прева-лированием симпатических влияний, уменьшении функциональных резервов системы регуляции ритма сердца при повышении уровня ПС и других индикаторов риска сердечно-сосудистых заболеваний.

Необходимы дальнейшие исследования по изучению влияния психосоциальных факторов на ВСР.

Отношения и Деятельность. Нет.

Relationships and Activities. None.

Финансирование: Исследование проведено при поддержке Национального медицинского исследова-тельского центра терапии и профилактической меди-цины.

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

References / Литература

- Boytsov SA, Drapkina OM, Shlyakhto EV, et al. Epidemiology of Cardiovascular Diseases and their Risk Factors in Regions of Russian Federation (ESSE-RF) study. Ten years later. Cardio-vascular Therapy and Prevention. 2021;20(5):3007 (In Russ.) [Бойцов С.А., Драпкина О.М., Шляхто Е.В., и др. Исследование ЭССЕ-РФ (Эпидемиология сердечно-сосудистых заболева-ний и их факторов риска в регионах Российской Федерации). Десять лет спустя. Кардиоваску-лярная Терапия и Профилактика. 2021;20(5):3007]. DOI:10.15829/1728-8800-2021-3007.
- Pham T, Lau ZJ, Chen SHA, Makowski D. Heart Rate Variability in Psychology: A Review of HRV Indices and an Analysis Tutorial. Sensors (Basel). 2021;21(12):3998. DOI:10.3390/s21123998.
- Fang SC, Wu YL, Tsai PS. Heart Rate Variability and Risk of All-Cause Death and Cardio-vascular Events in Patients With Cardiovascular Disease: A Meta-Analysis of Cohort Studies. Biol Res Nurs. 2020;22(1):45-56. DOI:10.1177/1099800419877442
- Satyjeet F, Naz S, Kumar V, et al. Psychological Stress as a Risk Factor for Cardiovascular Disease: A Case-Control Study. Cureus. 2020;12(10):e10757. DOI:10.7759/cureus.10757
- Baevskij RM, Ivanov GG, Chirejkin L.V, et al. Analysis of heart rate variability using various electrocar-diographic systems (part 1). Journal of Arrhythmology. 2002;(24):65-87 (In Russ.) [Баев-ский Р.М., Иванов Г.Г., Чирейкин Л.В., и др. Анализ вариабельности сердечного ритма при использовании различных электрокардиографических систем (часть 1). Вестник Аритмологии. 2002;(24):65-87].
- Dar T, Radfar A Abohashem S, et al. Psychosocial Stress and Cardiovascular Disease. Curr Treat Options Cardiovasc Med. 2019;21(5):23. DOI:10.1007/s11936-019-0724-5
- Strike PC, Perkins-Porras L, Whitehead DL, et al. Triggering of acute coronary syndromes by physical exertion and anger: clinical and sociodemographic characteristics. Heart. 2006;92(8):1035-40. DOI:10.1136/hrt.2005.077362.
- Batty GD, Russ TC, Stamatakis E, Kivimäki M. Psychological distress and risk of peripheral vascular disease, abdominal aortic aneurysm, and heart failure: pooling of sixteen cohort studies. Ath-erosclerosis. 2014;236(2):385-8. DOI:10.1016/j.atherosclerosis.2014.06.025.
- Stewart AH, Colquhoun D, Marschner SL, et al. LIPID Study Investigators. Persistent psy-cho-logical distress and mortality in patients with stable coronary artery disease. Heart. 2017;103(23):1860-6. DOI:10.1136/heartjnl-2016-311097.
- Salahuddin LC, Jeong MG, Kim D. Ultra short-term analysis of heart rate variability for moni-toring mental stress in mobile settings. Annu Int Conf IEEE Eng Med Biol Soc. 2007;2007:4656-9. DOI:10.1109/IEMBS.2007.4353378.
- Shaffer F, Ginsberg JP. An Overview of Heart Rate Variability Metrics and Norms. Front. Public Health. 2017;5:258. DOI:10.3389/fpubh.2017.00258.
- Boytsov SA, Belozertseva IV, Kuchmin AN, et al. Age features of changes in heart rate varia-bility indices in practically healthy individuals. Journal of Arrhythmology. 2002;(26):57-60 (In Russ.) [Бойцов С.А., Белозерцева И.В., Кучмин А.Н., и др. Возрастные особенности изменения пока-зателей вариабельности сердечного ритма у практически здоровых лиц. Вестник Аритмологии. 2002;(26):57-60].
- Aleksandrov AA, Rozanov VB, Zvolinskaya EYu, Pugoeva KS. Risk factor prevalence and probability of fatal cardiovascular events in men 42-44 years old. Cardiovascular Therapy and Preven-tion. 2016;15(4):38-43 (In Russ.) [Александров А.А., Розанов В.Б., Зволинская Е.Ю., Пугоева Х.С. Частота факторов риска и вероятность развития фатальных сердечно-сосудистых заболе-ваний среди мужчин 42-44 лет. Кардиоваскулярная Терапия и Профилактика. 2016;15(4):38-43]. DOI:10.15829/1728-8800-2016-4-38-43.
- Kopina OS, Souslova EA, Zaikin EV. Population studies of psychosocial stress as a risk fac-tor for cardiovascular diseases. Kardiologiya. 1996;(3):53-6 (In Russ.) [Копина О.С., Суслова Е.А., Заикин Е.В. Популяционные исследования психосоциального стресса как фактора риска сер-дечно-сосудистых заболеваний. Кардиология. 1996;(3):53-6].
- Heart rate variability. Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. Task Force of The European Society of Cardiology and The North American Society of Pacing and Electrophysiology. Eur Heart J. 1996;17(3):354-81.
- Chaikovskiy IA, Kalynsh VV, Krivova OA, et al. Assessment of mental tension to emotionally significant situations in operators. Ukrainian Journal of Occupational Health. 2015;43(2):41-52 (In Russ.) [Чайковский И.А., Кальниш В.В., Кривова О.А., и др. Оценка психического напряжения оператора на эмоционально значимые ситуации. Украинский Журнал з Проблем Медицини Праці. 2015;43(2):41-52]. DOI:10.33573/ujoh2015.02.041.
- Carney RM, Freedland KE, Veith RC. Depression, the autonomic nervous system, and coro-nary heart disease. Psychosom Med. 2005;67 Suppl 1:S29-S33. DOI:10.1097/01.psy.0000162254.61556.d5.
- Melillo P, Bracale M, Pecchia L. Nonlinear Heart Rate Variability features for real-life stress detection. Case study: students under stress due to university examination. Biomed Eng Online. 2011;(10):96. DOI:10.1186/1475-925X-10-96.
- Sheng CS, Li FK, Cheng YB, et al. Blood pressure and heart rate variability and baroreflex sensitivity in white-coat, masked, and sustained hypertension. Hypertens Res. 2020;43(8):772-80. DOI:10.1038/s41440-020-0413-5.
- Gouin JP, Thayer JF, Deschênes SS, et al. Implicit Affect, Heart Rate Variability, and the Metabolic Syndrome. Psychosom Med. 2021;83(1):24-32. DOI:10.1097/PSY.0000000000000879.
- Foguet-Boreu Q, Ayerbe García-Morzon L. Psychosocial stress, high blood pressure and car-diovascular risk. Hipertens Riesgo Vasc. 2021;38(2):83-90. DOI:10.1016/j.hipert.2020.09.001.
- Zhang Y, Lü W. Effect of childhood maltreatment on cardiovascular response habituation to repeated psychosocial stress. Int J Psychophysiol. 2022;172:10-16. DOI:10.1016/j.ijpsycho.2021.12.005.
- Mohammadi A, Emamgoli A, Shirinkalam M, et al. The persistent effect of acute psychosocial stress on heart rate variability. Egypt Heart J. 2019;71(1):18. DOI:10.1186/s43044-019-0009-z.

About the Authors/Сведения об авторах:

Исайкина Олеся Юрьевна [Olesya Yu. Isaykina]
eLibrary SPIN 3053-4099 ORCID 0000-0002-8939-0716

Розанов Вячеслав Борисович [Vyatcheslav B. Rozanov]
eLibrary SPIN 6359-3735; ORCID 0000-0002-7090-7906

Муромцева Галина Аркадьевна [Galina A. Muromtseva]
ORCID 0000-0002-0240-3941

Котова Марина Борисовна [Marina B. Kotova]
eLibrary SPIN 9581-1147; ORCID 0000-0002-6370-9426

Концевая Анна Васильевна [Anna V. Kontsevaya]
ORCID 0000-0003-2062-1536

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

Акарачкова Елена Сергеевна [Elena S. Akarachkova]
ORCID 0000-0002-7629-3773

Перспективы использования результатов трансторакальной эхокардиографии для прогнозирования желудочковых тахикардий у больных неишемической кардиомиопатией

Илов Н.Н.^{1,2*}, Стомпель Д.Р.², Бойцов С.А.³, Пальникова О.В.², Нечепуренко А.А.²

¹ Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Россия

² Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии, Астрахань, Россия

³ Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии, Москва, Россия

Цель. Провести сравнительный анализ показателей трансторакальной эхокардиографии (ЭхоКГ), установить эхокардиографические предикторы и их прогностическую роль в возникновении устойчивых пароксизмов желудочковых тахикардий (ЖТ) у больных хронической сердечной недостаточностью (ХСН) неишемического генеза, которым с целью первичной профилактики внезапной сердечной смерти был имплантирован кардиовертер-дефибриллятор (ИКД).

Материал и методы. Проведено проспективное исследование, в которое было включено 166 больных ХСН неишемического генеза в возрасте 54 (49; 59) лет с фракцией выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) $\leq 35\%$ с имплантированным ИКД. Время наблюдения составило 24 мес. В качестве первичной конечной точки выступал впервые возникший устойчивый пароксизм ЖТ (продолжительностью ≥ 30 сек), детектированный в «мониторной» зоне ЖТ, либо пароксизм ЖТ, потребовавший электротерапии. Эхокардиографическую картину оценивали с помощью 34 показателей. Точность моделей оценивали по 4 метрикам: площадь под ROC-кривой (AUC), чувствительность, специфичность и диагностическая эффективность.

Результаты. В ходе двухлетнего наблюдения первичная конечная точка была зарегистрирована у 32 больных (19,3%). Среднее время возникновения устойчивого эпизода ЖТ составило $21,6 \pm 0,6$ мес (95% доверительный интервал [ДИ] 20,5-22,8 мес). Единственным параметром, выступающим в качестве независимого предиктора ЖТ, оказалась величина индексированного конечно-систолического размера ЛЖ, увеличение которой на каждую единицу повышало шансы возникновения ЖТ почти в 3 раза (ОШ=2,8; 95% ДИ 1,04-7,5; $p=0,042$). Комплексный анализ эхокардиографических показателей позволил выделить 5 факторов с наибольшим прогностическим потенциалом, линейно и нелинейно связанных с возникновением ЖТ. К ним относились конечно-диастолический и конечно-систолический объем ЛЖ, масса миокарда ЛЖ, индекс относительной толщины стенок ЛЖ, верхне-нижний размер правого предсердия. Метрики лучшей прогностической модели составили: AUC – $0,710 \pm 0,069$ с 95% ДИ 0,574-0,843; специфичность 50%, чувствительность 90,9%; диагностическая эффективность 57,1%.

Заключение. Проведенное исследование позволило оценить возможности результатов трансторакальной ЭхоКГ в прогнозировании вероятности возникновения ЖТ у больных ХСН со сниженной ФВ ЛЖ неишемического генеза. Были выявлены прогностически значимые показатели, которые можно использовать для проведения стратификации аритмического риска у исследуемой когорты больных.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность; желудочковые тахикардии; прогностические модели; трансторакальная эхокардиография.

Для цитирования: Илов Н.Н., Стомпель Д.Р., Бойцов С.А., Пальникова О.В., Нечепуренко А.А. Перспективы использования результатов трансторакальной эхокардиографии для прогнозирования желудочковых тахикардий у больных неишемической кардиомиопатией. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2022;18(3):251-260. DOI:10.20996/1819-6446-2022-06-01.

Perspectives on the Use of Transthoracic Echocardiography Results for the Prediction of Ventricular Tachyarrhythmias in Patients with Non-ischemic Cardiomyopathy

Ilov N.N.^{1,2*}, Stompel D.R.², Boytsov S.A.³, Palnikova O.V.², Nechepurenko A.A.²

¹ Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia

² Federal Center for Cardiovascular Surgery, Astrakhan, Russia

³ National Medical Research Center of Cardiology, Moscow, Russia

Aim. To perform a comparative analysis of indicators of transthoracic echocardiography (TE), to establish echocardiographic predictors and their predictive role in the occurrence of stable ventricular tachyarrhythmia (VT) paroxysms in patients with nonischemic chronic heart failure (HF) and cardioverter-defibrillator (ICD) implanted for primary prevention of sudden cardiac death.

Material and Methods. A prospective study was carried out, which included 166 patients with nonischemic HF at the age of 54 (49; 59) years with the left ventricle ejection fraction (LV EF) $\leq 35\%$ and an ICD implanted. The observation time was 24 months. The primary endpoint was the first-ever stable paroxysm of VT (lasting for ≥ 30 seconds), detected in the «monitor» zone of VT, or paroxysm of VT, which required ICD therapy.

A total of 34 TE indicators were evaluated. Chi-square, Fischer, Mann-Whitney, single-factor logistic regression (LR), and multi-factor LR were used for data processing and analysis and for predictive modelling. Model accuracy was estimated using 4 metrics: ROC curve area (AUC), sensitivity, specificity and diagnostic efficiency.

Results. During the two-year observation, 32 patients (19.3%) had a primary endpoint. The average time of occurrence of a stable VT episode was 21.6 ± 0.6 months (95% confidence interval [CI] 20.5-22.8 months). The value of LV end-systolic dimension was the only parameter independently associated with VT (odds ratio 2.8 per unit increase, 95% CI 1.04-7.5; $p=0.042$). The complex analysis of echocardiographic indicators made it possible to identify 5 factors with the greatest predictive potential, which are linearly and nonlinearly related to occurrence of VT. These included the LV end-diastolic and end-systolic volumes, LV mass, index of relative LV wall thickness, upper-lower size of the right atrium. The metrics of the best predictive model were: AUC – 0.71 ± 0.069 with 95% CI 0.574-0.843; specificity 50%, sensitivity 90.9%; diagnostic efficiency 57.1%.

Conclusion. The study made it possible to evaluate the possibilities of the results of TE in predicting the probability of VT occurrence in patients with nonischemic HF and reduced LV EF. Predictive indicators have been identified that can be used to stratify the arrhythmic risk in the exposed cohort of patients.

Keywords: chronic heart failure; ventricular tachyarrhythmia; prognostic models; transthoracic echocardiography.

For citation: Ilov N.N., Stompel D.R., Boytsov S.A., Palnikova O.V., Nechepurenko A.A. Perspectives on the Use of Transthoracic Echocardiography Results for the Prediction of Ventricular Tachyarrhythmias in Patients with Non-ischemic Cardiomyopathy. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2022;18(3):251-260. DOI:10.20996/1819-6446-2022-06-01.

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

Received/Поступила: 28.02.2022

Accepted/Принята в печать: 23.03.2022

Введение

Известно, что возникновение желудочковых тахикардий (ЖТ) и фибрилляции желудочков (ФЖ) является жизнеугрожающим состоянием, которое может привести к внезапной сердечной смерти (ВСС) [1]. В основе манифестации этих нарушений ритма лежит электрофизиологическое ремоделирование сердца, развивающееся при появлении морфологического субстрата и предрасполагающего к электрической нестабильности миокарда (рубец, фиброз) [2]. Согласно современным представлениям в группу высокого аритмического риска относятся больные сердечной недостаточностью со сниженной фракцией выброса левого желудочка (СННФВ) [3]. В ряде крупных исследований было доказано, что установка имплантируемых кардиовертеров-дефибрилляторов (ИКД) является эффективной мерой первичной профилактики ВСС у этой категории больных [4].

В соответствии с действующими клиническими рекомендациями величина фракции выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ), рассчитываемая во время трансторакальной эхокардиографии (ЭхоКГ), является определяющей в принятии решения об имплантации ИКД больным СННФВ, не имеющим документированных устойчивых пароксизмов ЖТ и анамнестических данных за перенесенный эпизод ВСС [3,5]. Между тем лишь 20-25% больных хронической сердечной недостаточностью (ХСН) с ФВ ЛЖ $\leq 35\%$, которым был имплантирован ИКД с целью первичной профилактики ВСС, получают оправданную жизнеспасующую терапию [6,7]. Большая же часть пациентов обречена на череду реимплантаций (замен устройств в связи с истощением заряда), каждая из которых, с одной стороны, увеличивает финансовые затраты государства, с другой стороны, может осложниться инфицированием ложа имплантированного устройства. Целесообразность установок ИКД особенно остро стоит для больных СННФВ неишемического генеза, которые имеют еще меньшую частоту возникновения ЖТ [8], а значит, требуют еще более тщательного отбора [9]. Таким образом, определение показаний для имплантации ИКД только на основании ФВ ЛЖ явно нуждается в пересмотре и разработке новых подходов к стратификации аритмического риска больных СННФВ [10].

Эхо-КГ на протяжении последних десятилетий является одним из ведущих методов диагностики патологии сердечно-сосудистой системы. Неоспоримыми преимуществами методики является неинвазивный характер исследования, относительно недорогая стоимость и доказанная высокая информативность результатов. Этот метод является рутинным в плане обследовании больных СННФВ и позволяет не только оценить глобальную сократимость миокарда ЛЖ и определить величину ФВ ЛЖ, но и предоставить дополнительную диагностическую информацию о структуре сердца, которая может иметь самостоятельный прогностический потенциал при определении вероятности возникновения ЖТ [11].

Цель работы – провести сравнительный анализ показателей трансторакальной ЭхоКГ, установить эхокардиографические предикторы и их прогностическую роль в возникновении устойчивых пароксизмов ЖТ, либо пароксизмов ЖТ/ФЖ, потребовавших применения электротерапии (антитахикардической стимуляции или шоковой терапии) у пациентов ХСН неишемического генеза с ФВ ЛЖ $\leq 35\%$ без синкопальных состояний, либо устойчивых желудочковых нарушений ритма в анамнезе.

Материал и методы

Данное исследование было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинской Декларации. Дизайн исследования был одобрен локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО Астраханского ГМУ Минздрава России (Протокол № 3 заседания ЛЭК от 30.12.2021 г.). Все пациенты, подвергнутые наблюдению, подписывали информированное согласие на участие в исследовании.

Отбор больных

Набор больных проводился в период с 2013 по 2021 гг. Было отобрано 540 больных СННФВ, которым планировалась имплантация ИКД в качестве средства первичной профилактики ВСС. Всем пациентам был выставлен диагноз «дилатационная кардиомиопатия» после исключения других заболеваний, которые могут приводить к ХСН. Полный протокол послеопе-

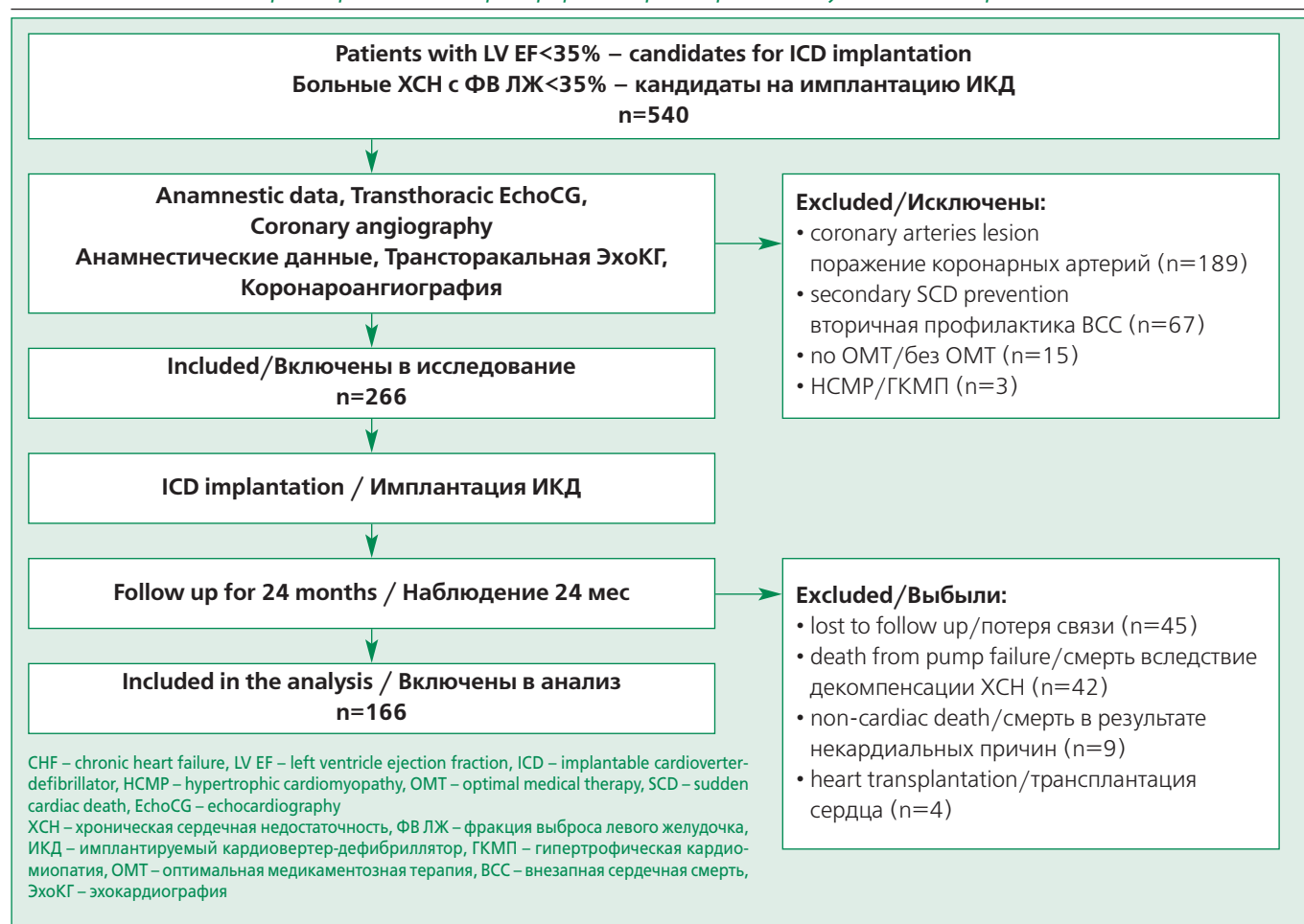


Figure 1. Flowchart diagram representing the study design

Рисунок 1. Поточная диаграмма процесса (flow chart), отражающая дизайн исследования

рационального наблюдения прошло 166 пациентов (рис. 1).

Критерии включения в исследование: ФВ ЛЖ $\leq 35\%$; ХСН NYHA 3-4 функционального класса на фоне оптимальной медикаментозной терапии в течение последних 6 мес; отсутствие документированных устойчивых пароксизмов ЖТ/ФЖ, анамнестических данных за перенесенный эпизод ВСС.

Критерии исключения из исследования: наличие гемодинамически значимого поражения коронарного русла по данным коронароангиографии; гипертрофическая кардиомиопатия; аритмогенная дисплазия правого желудочка; клапанная болезнь сердца; верифицированные наследственные каналопатии.

Имплантация и программирование ИКД

Всем включенным в исследование пациентам в качестве средства первичной профилактики ВСС был имплантирован ИКД [3,4]. В связи с наличием выраженных нарушений внутрижелудочковой проводимости в 55% случаев (n=91) имплантировался ИКД с функцией сердечной ресинхронизирующей терапии (СРТ-Д). Имплантация устройств проводилась согласно при-

нятым методикам [12,13]. Биполярный или квадripолярный левожелудочковый электрод имплантировался при помощи системы доставки в одну из вен коронарного синуса. Предпочтительной для имплантации была боковая вена сердца, обычно располагающаяся над зоной поздней активации ЛЖ у больных с полной блокадой левой ножки пучка Гиса.

Программирование ИКД проводилось интраоперационно, на 4-5-е сут и через 3 мес после имплантации устройства, далее 1 раз в 12 мес. Для проведения процедуры использовались программаторы, разработанные фирмами-производителями имплантируемых электронных устройств.

Параметры, устанавливаемые для стимуляции, выбирались исходя из необходимости лечения брадикардии (у больных с ИКД без функции СРТ). В случае имплантации СРТ-Д для обеспечения стимуляции ЛЖ выбирался вектор с меньшим порогом стимуляции и отсутствием стимуляции диафрагмального нерва. Подбор предсердно-желудочковой задержки осуществлялся таким образом, чтобы обеспечить максимальный (приблизительный к 100%) процент бивентрикулярной стимуляции. Межжелудочковая задержка определялась

Table 1. Echocardiographic parameters defined as dichotomous indicators (labelled as "pat")

Таблица 1. Значения исследуемых эхокардиографических параметров, используемые для определения дихотомических показателей (маркировка «pat»).

	ИКД _{pat}		ИКСР _{pat}		ТЗСЛЖ _{pat}		ТМЖП _{pat}		ИОТСЛЖ _{pat}
	мужчины	женщины	мужчины	женщины	мужчины	женщины	мужчины	женщины	
Значение	>3,1 см/м ²	>3,2 см/м ²	>2,1 см/м ²	>2,1 см/м ²	>1 см	>0,9 см	>1 см	>0,9 см	>0,42
ИКД _{pat} – величина индекса конечно-диастолического размера, превышающая верхний порог референтного диапазона; ИКСР _{pat} – величина индекса конечно-систолического размера, превышающая верхний порог референтного диапазона; ТЗСЛЖ _{pat} – толщина задней стенки левого желудочка, превышающая верхний порог референтного диапазона; ТМЖП _{pat} – толщина межжелудочковой перегородки, превышающая верхний порог референтного диапазона; ИОТСЛЖ _{pat} – индекс относительной толщины стенок левого желудочка, превышающий верхний порог референтного диапазона									

по минимальной продолжительности стимулированного желудочкового комплекса на ЭКГ. При наличии возможности для подбора задержек использовались автоматические алгоритмы производителей [14].

Для детекции желудочковых нарушений ритма сердца (первичная конечная точка) применялось двух-зонное программирование (зона ЖТ=160 уд/мин, зона ФЖ=200 уд/мин) с активацией алгоритмов дискриминации наджелудочковых тахикардий. Программирование ИКД осуществлялось таким образом, чтобы свести к минимуму вероятность необоснованных срабатываний ИКД и, по возможности, заменить высоковольтные разряды на антитахикардическую стимуляцию (АТС). В соответствии с экспертным консенсусом по оптимальному программированию и тестированию ИКД [15] у части пациентов зона ЖТ программировалась как «мониторная», то есть, при регистрации спонтанной активности в этой зоне проводилась детекция желудочковых нарушений ритма, но электротерапия (АТС или шоковая терапия) не применялась.

Послеоперационное наблюдение

Включенные в исследование пациенты наблюдались в течение 2-х лет. При выборе продолжительности наблюдения мы руководствовались результатами ранее опубликованных исследований, указывающих на то, что в большинстве случаев первый эпизод обоснованной электротерапии у больных СНнФВ с ИКД, имплантированными с целью первичной профилактики ВСС, происходит в период 1-2 года после имплантации устройства [6, 16].

Пациенты приглашались на визит в клинику через 3-12-24 мес после имплантации. В ходе наблюдения у пациентов на визитах программирования ИКД фиксировались события, обнаруженные имплантированным устройством, входящие в различные зоны детекции. В зависимости от установленной программы имплантированного устройства при соблюдении условий частоты ритма, устойчивости тахикардии и применения алгоритмов дискриминации тахикардий, применялась соответствующая электротерапия с занесением эпизода в память ИКД, что позволяло детально оценить каждый

эпизод с учетом сохраненных электрограмм. Оценивалась дата возникновения эпизода ЖТ/ФЖ, адекватность работы дискриминаторов ритма, целесообразность применения электротерапии.

Половине больных (n=80) осуществлялся удаленный мониторинг за ИКД (Medtronic Carelink, Biotronik Home Monitoring). Удаленные оповещения были настроены для информирования врача-исследователя о возникновении признаков возможной дисфункции электродов и регистрации пароксизмов аритмий, в том числе, потребовавших применения электротерапии.

Анализ эхокардиограммы

Всем пациентам двумя экспертами перед или непосредственно после имплантации проводилась трансторакальная ЭхоКГ на ультразвуковом аппарате экспертного класса Philips EPIQ 5 по стандартному протоколу с использованием следующих методик: двухмерная ЭхоКГ, М-режим, доплеровская ЭхоКГ (режим импульсного и постоянно-волнового доплера), режим цветного доплеровского картирования кровотока. У всех пациентов получали стандартные трансторакальные проекции и сечения. С целью определения фаз сердечного цикла использовалась синхронная запись с электрокардиограммой. При обследовании пациентов производилась запись на жесткий диск ультразвукового аппарата для последующего просмотра и кадрового анализа различных параметров работающего сердца больного в реальном масштабе и времени. В процессе ЭхоКГ определялись форма и размеры камер сердца, внутрисердечных структур, аорты и легочной артерии, исключалось наличие врожденных и приобретенных аномалий структур сердца.

Определялись размеры левого предсердия: передне-задний (ЛП_{пз}), медиально-латеральный (ЛП_{шир}) и верхне-нижний (ЛП_{дл}), объем ЛП (VЛП); правого предсердия: медиально-латеральный (ПП_{шир}) и верхне-нижний (ПП_{дл}); правого желудочка; толщины межжелудочковой перегородки (ТМЖП); задней стенки ЛЖ (ЗСЛЖ); линейные размеры ЛЖ: конечно-систолический (КСР) ЛЖ и конечно-диастолический (КДР); объемные характеристики ЛЖ: конечно-систолический

объем (КСО) и конечно-диастолический объем (КДО); индексированные показатели линейных и объемных измерений ЛЖ: ИКСР, ИКДР, ИКСО, ИКДО; ФВ ЛЖ [17]. Отличными от нормы (маркировка «pat») считались показатели при значениях, превышающих нормативы (табл. 1).

На основании данных о систолическом градиенте давления на трикуспидальном клапане (СГдТК) и давлении в правом предсердии (ДПП) проводился расчет уровня систолического давления в легочной артерии (СДЛА) по формуле: $СДЛА = СГдТК + ДПП$. ДПП определялось с учетом диаметра и степени коллабирования нижней полой вены: 0-5 мм рт.ст. при нормальном диаметре нижней полой вены и коллапсе вены на вдохе >50%; 10 мм рт.ст. при дилатации вены и сохраненном коллабировании; 15 мм рт.ст. при расширении вены и коллапсе <50%; 20 мм рт.ст., когда вена дилатирована, а ее диаметр на вдохе не меняется.

Среднюю толщину стенок ЛЖ (СрТСЛЖ) рассчитывали по формуле: $СрТСЛЖ = (ТМЖП + ТЗСЛЖ) / 2$. Индекс относительной толщины стенок ЛЖ (иОТСЛЖ) рассчитывали по формуле: $иОТСЛЖ = (2 \times ТЗСЛЖ) / КДР$. Массу миокарда ЛЖ (ММЛЖ) рассчитывали по формуле: $ММЛЖ = 0,8 \times (1,04 \times [(КДР + ТЗСЛЖ + ТМЖП)^3 - (КДР)^3]) + 0,6$ и индексировали к площади поверхности тела (иММЛЖ). Значения иММЛЖ > 115 г/м² у мужчин и > 95 г/м² у женщин рассматривались как признаки гипертрофии ЛЖ. При данных значениях иММЛЖ и иОТСЛЖ > 0,42 (иОТСЛЖ_{pat}) диагностировали концентрическую гипертрофию, а при иОТСЛЖ ≤ 0,42 – эксцентрическую гипертрофию, в случае нормальных значений иММЛЖ и иОТСЛЖ > 0,42 верифицировалось наличие концентрического ремоделирования ЛЖ [17].

Увеличение ЛП (ЛП_{pat}) устанавливали при ЛП_{дл} > 5 см и ЛП_{шир} > 4 см, ПП считали увеличенным (ПП_{pat}) при ПП_{дл} > 4,6 см и ПП_{шир} > 3,9 см.

Оценивалась функция митрального, трикуспидального и аортального клапанов. Патологическими считалось наличие регургитации любой степени на аортальном клапане (АР_{pat}), второй и более высокой степени на митральном и трикуспидальном клапанах (МР_{pat} и ТР_{pat}, соответственно).

Конечные точки исследования

В качестве первичной конечной точки выступал впервые возникший устойчивый пароксизм ЖТ (продолжительностью ≥ 30 секунд), детектированный в «мониторной» зоне ЖТ, либо пароксизм ЖТ/ФЖ, потребовавший электротерапии (АТС или шоковой терапии).

Статистический анализ

Материалы исследования были подвергнуты статистической обработке с использованием методов па-

раметрического и непараметрического анализа. Накопление, корректировка, систематизация исходной информации и визуализация полученных результатов проводилась в электронных таблицах Microsoft Office Excel 2010. Статистический анализ осуществлялся с использованием программы IBM SPSS Statistics 23 (IBM, США). Описание и сравнение количественных показателей выполнялось с учетом распределения, соответствие которого нормальному оценивалось с помощью критерия Колмагорова-Смирнова. При подтверждении нормальности распределения данные описывались с помощью средней арифметической (М) и стандартного отклонения (SD). Сравнение выполнялось с помощью t-критерия Стьюдента. При отсутствии нормальности распределения указывались значения медианы (Me), нижнего и верхнего квартилей (Q₁; Q₃), показатели сравнивались с помощью критерия Манна-Уитни. Сравнение показателей, измеренных в номинальной шкале, проводилось при помощи критерия χ² Пирсона. В качестве количественной меры эффекта при сравнении относительных показателей нами использовался показатель отношения шансов (ОШ) с 95% доверительным интервалом (ДИ). Значимость фактора считалась доказанной в случае нахождения доверительного интервала за пределами границы отсутствия эффекта, принимаемой за 1. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимали равным 0,05.

Построение многофакторной прогностической модели для определения двухлетней вероятности возникновения ЖТ у больных СНнФВ на основании исследуемых ЭхоКГ показателей выполнялось при помощи метода бинарной логистической регрессии.

Table 2. Clinical and demographic characteristics of included patients

Таблица 2. Клинико-демографическая характеристика пациентов, включенных в исследование

Клинический показатель	Значение
Возраст, лет	54 (49; 59)
Мужской пол, n (%)	125 (75)
АГ, n (%)	76 (46)
Сахарный диабет, n (%)	22 (13)
Ожирение, n (%)	66 (40)
Мозговой инсульт, n (%)	13 (8)
ХБП, n (%)	76 (46)
Неустойчивые ЖТ, n (%)	10 (6)
ФП (пароксизмальная/персистирующая форма), n (%)	38 (23)
ФП (постоянная форма), n (%)	8 (5)
Данные представлены в виде Me (Q ₁ ; Q ₃), если не указано иное	
АГ – артериальная гипертензия, ХБП – хроническая болезнь почек, ЖТ – желудочковые тахикардии, ФП – фибрилляция предсердий	

Table 3. Echocardiographic parameters measured in the study groups

Таблица 3. Изучаемые эхокардиографические показатели в зависимости от достижения конечной точки

Эхокардиографические показатели	Все пациенты (n=166)	Пациенты без ЖТ (n=134)	Пациенты с ЖТ (n=32)	p*
КДО, мл	240 (204; 299)	238 (205; 296)	234 (208; 298)	0,72
иКДО, мл/м ²	124 (102; 147)	117 (100; 147)	125 (105; 154)	0,25
КСО, мл	165 (139; 211)	162 (139; 208)	173 (137; 208)	0,61
иКСО, мл/м ²	83 (69; 106)	82 (67; 106)	96 (78; 119)	0,29
КДР, см	6,8 (6,3; 7,4)	6,7 (6,2; 7,4)	6,7 (6,4; 7,3)	0,34
иКДР, см/м ²	3,5 (3,0; 3,9)	3,5 (3,0; 3,8)	3,6 (3,3; 4,0)	0,11
КСР, мм	5,9 (5,6; 6,5)	6 (5,3; 6,5)	5,9 (5,8; 6,3)	0,37
иКСР, см/м ²	3,1 (2,7; 3,4)	2,9 (2,6; 3,3)	3,1 (2,9; 3,5)	0,042
ТМЖП, см	1,0 (0,8; 1,2)	1,0 (0,8; 1,2)	1,0 (0,9; 1,2)	0,98
ТЗСЛЖ, см	1,1 (1,0; 1,2)	1,1 (0,9; 1,2)	1,0 (1,0; 1,2)	0,93
СрТСЛЖ, см	0,9 (1,0; 1,2)	1,0 (0,9; 1,2)	1,0 (0,9; 1,2)	0,88
иОТСЛЖ, см	0,31 (0,26; 0,36)	0,31 (0,25; 0,36)	0,30 (0,26; 0,33)	0,56
ФВ Simpson, %	29 (25; 34)	29 (25; 35)	27 (22; 31)	0,42
ММЛЖ, гр	333 (276; 377)	319 (257; 371)	350 (276; 409)	0,43
иММЛЖ, гр/м ²	168 (141; 196)	167 (136; 185)	169 (156; 232)	0,16
ЛП _{дл} , см	6,0 (5,4; 6,5)	6,0 (5,4; 6,6)	5,9 (5,4; 6,5)	0,93
ЛП _{шир} , см	4,7 (4,3; 5,4)	4,8 (4,4; 5,4)	4,6 (4,3; 5)	0,53
ЛП _{пз} , см	4,7 (4,3; 5,2)	4,7 (4,3; 5,3)	4,7 (4; 5,2)	0,47
ВЛП, мл	103 (78; 127)	105 (81; 127)	79 (70; 119)	0,22
ПП _{дл} , см	5,2 (4,5; 6,0)	5,6 (4,7; 6,0)	4,8 (4,4; 5,5)	0,06
ПП _{шир} , см	4,0 (3,6; 4,4)	4,1 (3,7; 4,6)	3,8 (3,3; 4,4)	0,09
СДЛА, мм рт.ст.	45 (36; 57)	47 (39; 59)	38 (30; 55)	0,26
Концентрическая гипертрофия ЛЖ, n (%)	22 (13)	17 (13)	5 (16)	0,92
Эксцентрическая гипертрофия ЛЖ, n (%)	144 (87)	117 (87)	27 (84)	0,92
ПП _{пат} , n (%)	82 (49)	68 (51)	14 (44)	0,61
ЛП _{пат} , n (%)	129 (78)	105 (78)	24 (75)	0,72
АР _{пат} , n (%)	3 (2)	1 (1)	2 (6)	0,41
МР _{пат} , n (%)	118 (71)	96 (72)	22 (69)	0,53
ТР _{пат} , n (%)	55 (33)	47 (35)	8 (25)	0,43
иКДР _{пат} , n (%)	125 (75)	95 (71)	30 (94)	0,07
иКСР _{пат} , n (%)	161 (97)	129 (96)	32 (100)	0,9
ТЗСЛЖ _{пат} , n (%)	97 (58)	76 (57)	21 (66)	0,78
ТМЖП _{пат} , n (%)	84 (51)	67 (50)	17 (53)	0,83
иОТСЛЖ _{пат} , n (%)	22 (13)	17 (13)	5 (16)	0,55

* - при сравнении пациентов без ЖТ с пациентами с ЖТ

Данные представлены в виде Me (Q1; Q3), если не указано иное

КДО – конечно-диастолический объем, иКДО – индексированный КДО, КСО – конечно-систолический объем, иКСО – индексированный КСО, КДР – конечно-диастолический размер, иКДР – индексированный КДР, КСР – конечно-систолический размер, иКСР – индексированный КСР, ТМЖП – толщина межжелудочковой перегородки, ТЗСЛЖ – толщина задней стенки ЛЖ, СрТСЛЖ – средняя толщина стенки левого желудочка, иОТСЛЖ – индекс относительной толщины стенки левого желудочка, ФВ – фракция выброса, ММЛЖ – масса миокарда левого желудочка, иММЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка, ЛП_{пз} – передне-задний размер левого предсердия, ЛП_{шир} – медиально-латеральный размер левого предсердия, ЛП_{дл} – верхне-нижний размер левого предсердия, ВЛП – объем левого предсердия, ПП_{шир} – медиально-латеральный размер правого предсердия, ПП_{дл} – верхне-нижний размер правого предсердия, АР_{пат} – патологическая регургитация на аортальном клапане, МР_{пат} – патологическая регургитация на митральном клапане, ТР_{пат} – патологическая регургитация на трикуспидальном клапане, иКДР_{пат}, иКСР_{пат}, ТЗСЛЖ_{пат}, ТМЖП_{пат}, иОТСЛЖ_{пат} – значения соответствующих показателей, превышающих верхний порог референтного диапазона (см. табл. 2). ЛП_{пат} устанавливали при ЛП_{дл} > 5 см и ЛП_{шир} > 4 см, ПП_{пат} определяли при ПП_{дл} > 4,6 см и ПП_{шир} > 3,9 см.

Отбор независимых переменных производился методом пошаговой обратной селекции с использованием в качестве критерия исключения статистики Вальдовского. Статистическая значимость полученной модели

определялась с помощью критерия χ^2 . Мерой определенности, указывающей на ту часть дисперсии, которая может быть объяснена с помощью логистической регрессии, служил показатель R^2 Найджелкерка. Для

Table 4. Relationship between the investigated factors and the study endpoint
Таблица 4. Взаимосвязь между исследуемыми факторами и конечной точкой

Факторы	Однофакторный анализ			Многофакторный анализ		
	ОШ	95% ДИ	p	ОШ	95% ДИ	p
иКСР	2,80	1,04-7,50	0,042	-	-	-
иКДР _{pat}	2,40	0,94-5,90	0,070	-	-	-
ППдл	0,54	0,29-1,03	0,060	0,17	0,04-0,70	0,014
КДО	1,002	0,99-1,01	0,420	0,93	0,88-0,98	0,011
КСО	1,003	0,99-1,01	0,360	1,10	1,01-1,14	0,034
иОТСЛЖ	0,024	0,001-17,6	0,270	0,0001	0,0001-0,74	0,046
ММЛЖ	1,004	0,99-1,01	0,180	1,02	1,00-1,03	0,016

ОШ – отношение шансов, ДИ – доверительный интервал, иКСР – индекс конечно-систолического размера, иКДР_{pat} – величина индекса конечно-диастолического размера, превышающая верхний порог референтного диапазона (см. табл. 2); КДО – конечно-диастолический объем, КСО – конечно-систолический объем, иОТСЛЖ – индекс относительной толщины стенки левого желудочка, ММЛЖ – масса миокарда левого желудочка, ПП_{дл} – верхне-нижний размер правого предсердия

оценки прогностической значимости модели и нахождения порогового значения полученной функции в точке cut-off проводился ROC-анализ с расчетом площади под кривой (AUC).

Результаты

Основные клинико-демографические показатели включенных в исследование больных представлены в табл. 2.

В целом для изучаемой когорты больных было характерно увеличение линейных и объемных размеров ЛЖ и значительное снижение ФВ ЛЖ (табл. 3). Преобладало патологическое ремоделирование ЛЖ по типу эксцентрической гипертрофии (n=144; 87%). Примерно у половины включенных в исследование больных регистрировалось увеличение толщины ТМЖП и ТЗСЛЖ (51% и 58% соответственно). На фоне атриомегалии чаще определялась патологическая митральная регургитация (71% против 33% больных с трикуспидальной регургитацией).

В ходе двухлетнего наблюдения первичная конечная точка была зарегистрирована у 32 больных (19,3%). Среднее время возникновения устойчивого эпизода ЖТ составило 21,6±0,6 мес (95% ДИ 20,5-22,8 мес).

Сформированные в зависимости от достижения конечной точки группы статистически значимо различались по величине иКСР (p=0,042). Различия между группами по значениям иКДР_{pat}, ПП_{дл} и ПП_{шир} имели уровни значимости, близкие к критическому (p=0,07; p=0,06; p=0,09, соответственно).

Однофакторный анализ показал, что увеличение величины иКСР на каждую единицу повышает шансы возникновения ЖТ почти в 3 раза (ОШ=2,8; 95% ДИ 1,04-7,5; p=0,042).

Прогностические модели, составленные на основании только линейных, объемных и дихотомических характеристик ЛЖ, имели низкую чувствительность (не выше 6%). При добавлении в многофакторную

модель размеров ЛП и ПП, УЛП, СДЛА и дихотомических показателей AP_{pat}, MP_{pat}, TP_{pat} была получена прогностическая модель, которую можно описать следующим уравнением (1):

$$p = 1 / (1 + e^{-z}) \times 100\%$$

$$z = 13,1 - 0,8 \times X_{\text{КДО}} + 0,7 \times X_{\text{КСО}} - 15,4 \times X_{\text{иОТСЛЖ}} - 1,8 \times X_{\text{ПП}_{\text{дл}}} + 0,02 \times X_{\text{ММЛЖ}} \quad (1),$$

где p – двухлетняя вероятность возникновения ЖТ, X_{КДО} – КДО ЛЖ, X_{КСО} – КСО ЛЖ, X_{иОТСЛЖ} – величина индекса относительной толщины стенок ЛЖ, X_{ПП_{дл}} – размер ПП_{дл}, X_{ММЛЖ} – ММЛЖ, e – математическая константа, приблизительно равная 2,71828.

Исходя из значений регрессионных коэффициентов, эхокардиографические параметры КСО ЛЖ, ММЛЖ имеют прямую связь, а показатели КДО ЛЖ, иОТСЛЖ, ПП_{дл} – обратную связь с двухлетней вероятностью возникновения ЖТ. Полученная регрессионная модель является статистически значимой (p=0,003), равно как и каждый из включенных в модель параметров, имеет статистический уровень значимости (табл. 4).

Исходя из значения коэффициента детерминации Найджелкерка, модель (1) учитывает 41,8% факторов, определяющих двухлетнюю вероятность возникновения ЖТ у больных СНнФВ неишемического генеза. Диагностическая эффективность составила 88,9% (чувствительность – 45,5%, специфичность – 98,1%).

Площадь под ROC-кривой, соответствующей взаимосвязи двухлетнего прогноза ЖТ и значения регрессионной функции, составила 0,71±0,069 с 95% ДИ 0,574-0,843 (рис. 2).

Пороговое значение функции (1) в точке cut-off составило 0,0521. Значения равные или превышающие данное значение соответствовали прогнозу возникновения ЖТ в течение ближайших 2 лет. Чувствительность и специфичность метода составили 78,9% и 54,4% соответственно.

После корректировки порога классификации, исходя из результатов анализа ROC-кривой, диагностическая

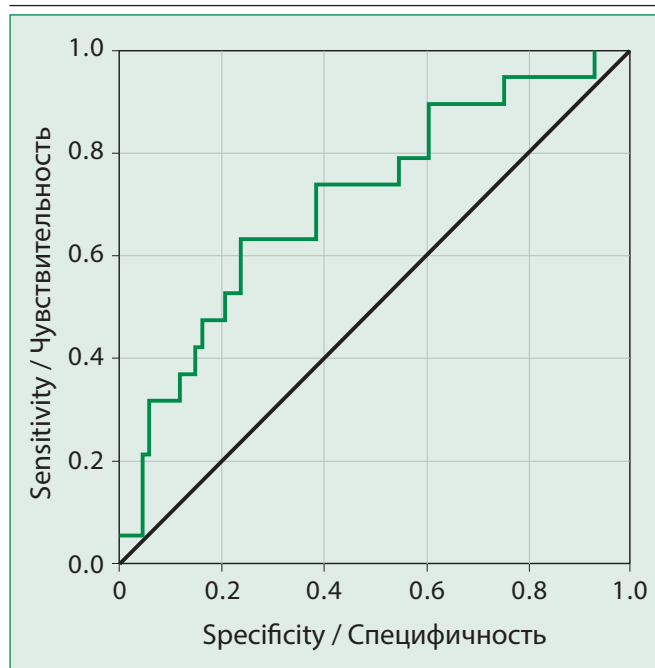


Figure 2. Receiver operating characteristic curve (ROC) for prediction of ventricular tachyarrhythmias based on the prognostic model (1)

Рисунок 2. ROC-кривые, отображающие взаимосвязь между полученной прогностической моделью (1) и вероятностью возникновения ЖТ

эффективность полученной прогностической модели составила 57,1% (чувствительность 90,9% специфичность 50%).

Обсуждение

Следует отметить, что работы, посвященные поиску эхокардиографических показателей, ассоциированных с аритмическим риском у больных СНнФВ, немногочисленны. В большинстве из них в качестве предикторов ЖТ исследуются параметры новейших эхокардиографических методов исследования движения миокарда в реальном времени (тканевого доплера, технологии двумерной деформации), которые, несомненно, улучшают точность диагностики субстрата ЖТ/ФЖ. Между тем в нашей стране традиционная ЭхоКГ остается самым доступным методом кардиовизуализации, что делает потенциальное применение рутинных эхокардиографических характеристик для стратификации аритмического риска актуальным и востребованным в клинике.

Полученные до имплантации ИКД данные ЭхоКГ продемонстрировали, что у всех включенных в исследование больных СНнФВ был инициирован процесс ремоделирования камер сердца со значительным увеличением линейных и объемных показателей ЛЖ и предсердий, диффузным гипокинезом и значительным снижением ФВ ЛЖ. Вопреки этой общей тенденции степень аритмического риска у исследуемых больных

в течение периода наблюдения оказалась неодинаковой. В ходе проведенного проспективного исследования частота регистрации конечной точки в течение двухлетнего наблюдения составила 19%, что указывает на низкую чувствительность ФВ ЛЖ как критерия отбора на имплантацию ИКД.

Было показано, что группы, сформированные в зависимости от достижения конечной точки, не различались по широко используемым в практике эхокардиографическим параметрам: КДО, КСО, ТМЖП, ТСЛЖ, ММЛЖ, ФВ ЛЖ. Единственным параметром, выступающим в качестве независимого предиктора ЖТ, оказалась величина иКСР, увеличение которой на каждую единицу повышало шансы возникновения ЖТ почти в 3 раза ($ОШ=2,8$; 95% ДИ 1,04-7,5; $p=0,042$). Между тем в группе больных с ЖТ отмечалась тенденция к более высоким значениям иКСР и $ИКДР_{pat}$ – ЭхоКГ показателям, индексированным по площади поверхности тела, необходимость использования которых отмечается в действующих регламентирующих документах [18]. К похожим результатам пришли J.N. Catanzaro и соавт., продемонстрировавшие, что увеличение КСР более 4 см в 2 раза увеличивало шансы возникновения ЖТ ($ОШ=2,5$; $p=0,02$) [11]. Можно предположить, что большие линейные размеры ЛЖ в систолу могут указывать на более выраженную внутрижелудочковую механическую диссинхронию, которую многие исследователи рассматривают в качестве независимого предиктора индукции ЖТ/ФЖ [19].

В одном из исследований, посвященных изучению рассматриваемого вопроса, был сделан вывод о том, что частота желудочковых аритмий выше в случае диагностирования гипертрофии ЛЖ, верифицированной при ТМЖП и ЗСЛЖ $\geq 1,2$ см, или увеличении ММЛЖ, индексированной по росту ≥ 163 г/м у мужчин и ≥ 121 г/м для женщин (в 2 и 3 раза соответственно) [20]. Эти показатели часто включаются в многофакторные модели [21]. Согласно нашим результатам ММЛЖ и иОТСЛЖ оказались значимыми факторами в составе прогностической модели ($p=0,016$ и $p=0,046$ соответственно). Вероятно, требует внимания тот факт, что почти все подвергнутые наблюдению больные имели значения ММЛЖ и иОТСЛЖ, позволяющие интерпретировать геометрию ЛЖ как эксцентрическую гипертрофию ($n=144$; 87%). Считается, что эксцентрическая и концентрическая гипертрофия (диагностирована у 13% больных) могут указывать на высокий аритмический риск, и ассоциированы с ВСС [22]. В наше исследование были включены больные со значительным снижением систолической функции ЛЖ, и, возможно, требуется разработка иных диагностических критериев, либо описание новых типов ремоделирования, более чувствительных к риску ВСС у больных СНнФВ.

Интересной находкой стало определение возможного прогностического потенциала размеров ПП. Взаимосвязь между верхне-нижним размером и вероятностью возникновения ЖТ имела обратный характер и высокий уровень статистической достоверности (при однофакторном анализе $p=0,06$; при многофакторном анализе $p=0,014$). Несмотря на то, что в группе больных без ЖТ как медиально-латеральный, так и верхне-нижний размеры ПП были выше ($p<0,1$), частота атриомегалии в обеих группах была сопоставима (51% и 45% соответственно, $p=0,6$). Можно предположить, что клинической манифестацией ремоделирования предсердий у больных СНнФВ неишемического генеза является возникновение и персистенция фибрилляции предсердий (ФП), которая имеет тесную связь с аритмогенным вариантом ВСС [23]. Согласно ранее полученным нами результатам ФП почти в 3 раза увеличивала риск возникновения фатальных желудочковых тахикардий у больных СНнФВ, не имеющих поражения коронарных артерий [8]. В данном исследовании статистически значимой линейной корреляции между частотой ЖТ/ФЖ и размерами ЛП и ПП выявлено не было, однако исключение этих показателей во время проведения логистической регрессии значительно снижало диагностическую ценность результатов.

В ходе исследования была получена многофакторная прогностическая модель, включающая только показатели ЭхоКГ, при этом важно, что для нее была характерна высокая чувствительность (90,9%), что позволяет с большой точностью верифицировать высокий риск возникновения ЖТ/ФЖ. Площадь под ROC-кривой, соответствующей взаимосвязи двухлетнего прогноза ЖТ и значения регрессионной функции, составила $0,710 \pm 0,069$, что соответствует хорошему качеству прогностической модели.

Представленные в публикации данные являются промежуточными результатами продолжающегося одноцентрового проспективного исследования, в которое будет включено не менее 450 больных СНнФВ. Несомненно, увеличение количества наблюдений по мере включения новых больных может повысить значимость будущих результатов. Одним из главных выводов, имеющих практическое значение, может стать гипотеза о том, что для больных СНнФВ неишемического генеза двухлетняя вероятность возникновения желудочковых тахикардий может прогнозироваться не только на основании линейных и объемных размеров ЛЖ, но, вероятно, важное значение имеют и эхокардиографические характеристики предсердий.

Ограничение исследования

Данное исследование имеет несколько ограничений: помимо небольшого числа включенных пациентов, к ним можно отнести одноцентровый характер исследования.

Конечная точка оценивалась на основании данных опроса имплантированных ИКД. Ограничением идентификации эпизодов ЖТ была величина нижней частоты детектируемых устройством желудочковых событий (для всех пациентов это желудочковая аритмия с частотой менее 160/мин). По этой причине эпизоды ЖТ с более низкой частотой могли быть не диагностированы.

Половине включенных в исследование пациентов (55%) был имплантирован СРТ-Д. Характер ответа на эту терапию в данном исследовании не изучался. Несмотря на примерно одинаковое распределение устройств в группах, сформированных в зависимости от возникновения первичной конечной точки, проводимая кардиоресинхронизирующая терапия потенциально могла модифицировать первичный субстрат ВСС у отдельных наблюдаемых пациентов.

Заключение

Эхокардиографическая картина больных СНнФВ неишемического генеза, помимо диффузного гипокинеза и снижения глобальной сократимости ЛЖ, включает ремоделирование камер сердца со значительным увеличением линейных и объемных показателей ЛЖ и предсердий. Величина ФВ ЛЖ не позволяет проводить стратификации аритмического риска внутри группы больных СНнФВ. Согласно полученным результатам, индексированный по площади поверхности тела КСР ЛЖ является единственным независимым предиктором желудочковых тахикардий. Использование эхокардиографических характеристик предсердий в составе многофакторных прогностических моделей может оказаться перспективным для улучшения выявления пациентов СНнФВ с высоким аритмическим риском.

Отношения и Деятельность. Нет.

Relationships and Activities. None.

Финансирование: Исследование проведено при поддержке Астраханского государственного медицинского университета, Федерального центра сердечно-сосудистой хирургии, Национального медицинского исследовательского центра кардиологии.

Funding: The study was performed with the support of the Astrakhan State Medical University, Federal Center for Cardiovascular Surgery, National Medical Research Center of Cardiology.

References / Литература

- Shlyakhto EV, Arutyunov GP, Belenkov YuN, et al. National recommendations on risk estimation and sudden cardiac death prevention (2-nd edition). Moscow: MedPraktika-M; 2018. (In Russ.) Шляхто Е.В., Арутюнов Г.П., Беленков Ю.Н., и др. Национальные рекомендации по определению риска и профилактике внезапной сердечной смерти (2-е издание). М.: МедПрактика-М; 2018.
- Disertori M, Masè M, Ravelli F. Myocardial fibrosis predicts ventricular tachyarrhythmias. Trends Cardiovasc Med. 2017;27(5):363-72. DOI:10.1016/j.tcm.2017.01.011.
- Al-Khatib SM, Stevenson WG, Ackerman MJ, et al. 2017 AHA/ACC/HRS Guideline for Management of Patients With Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death: Executive Summary. Circulation. 2018;138(13):e210-71. DOI:10.1161/CIR.0000000000000548.
- Revishvili AS, Shlyakhto EV, Popov SV, et al. Clinical recommendations for the use of electrophysiological study, catheter ablation and implantable cardiac electronic devices. Moscow: GEOTAR-Media; 2017. (In Russ.) [Ревишвили А.Ш., Шляхто Е.В., Попов С.В., и др. Клинические рекомендации по проведению электрофизиологических исследований, катетерной абляции и применению имплантируемых антиаритмических устройств. М.: ГЕОТАР-Медиа; 2017].
- McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. Developed by the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. Eur Heart J. 2021;42(36):3599-726. DOI:10.1093/eurheartj/ehab368.
- Amara N, Boveda S, Defaye P, et al. Implantable cardioverter-defibrillator therapy among patients with non-ischaemic vs. ischaemic cardiomyopathy for primary prevention of sudden cardiac death. Europace. 2017;20(1):65-72. DOI:10.1093/europace/euw379.
- Ilov NN, Surikova ON, Boytsov SA, et al. Possibilities for predicting ventricular tachyarrhythmias in patients with heart failure with reduced ejection fraction based on surface electrocardiography. First results from a single-center prospective study. Russ J Cardiol. 2021;26(12):4661 (In Russ.) [Илов Н.Н., Сурикова О.Н., Бойцов С.А., и др. Возможности прогнозирования риска возникновения желудочковых тахикардий у больных хронической сердечной недостаточностью со сниженной фракцией выброса левого желудочка на основе анализа поверхностной электрокардиограммы. Первые результаты одноцентрового проспективного исследования. Российский Кардиологический Журнал. 2021;26(12):4661]. DOI:10.15829/1560-4071-2021-4661.
- Ilov NN, Palnikova OV, Stompel DR, et al. Clinical predictors of occurrence of ventricular tachyarrhythmias in patients with reduced left ventricle ejection fraction. Results of single-center prospective study. Kardiologia. 2021;61(5):32-40. (In Russ.) [Илов Н.Н., Пальникова О.В., Стомпель Д.Р., и др. Клинические предикторы возникновения желудочковых тахикардий у больных со сниженной систолической функцией левого желудочка. Результаты одноцентрового проспективного исследования. Кардиология. 2021;61(5):32-40]. DOI:10.18087/CARDIO.2021.5.N1480.
- Halliday BP, Cleland JGF, Goldberger JJ, et al. Personalizing Risk Stratification for Sudden Death in Dilated Cardiomyopathy: The Past, Present, and Future. Circulation. 2017;136(2):215-31. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.116.027134.
- Ilov NN, Palnikova OV, Stompel DR, et al. Risk stratification of sudden cardiac death in heart failure patients: is left ventricular ejection fraction alone sufficient? Russian Journal of Cardiology. 2021;26(1):3959. (In Russ.) [Илов Н.Н., Пальникова О.В., Стомпель Д.Р., и др. Стратификация риска внезапной сердечной смерти у пациентов с сердечной недостаточностью: достаточно ли одной фракции выброса левого желудочка? Российский Кардиологический Журнал. 2021;26(1):3959]. DOI:10.15829/1560-4071-2021-3959.
- Catanzaro JN, Makaryus JN, Makaryus AN, et al. Echocardiographic Predictors of Ventricular Tachycardia. Clin Med Insights Cardiol. 2015;8(suppl 4):37-42. DOI:10.4137/CMC.S18499.
- Schmitt C, Alt E, Plewan A, Schomig A. Initial experience with implantation of internal cardioverter/defibrillators under local anaesthesia by electrophysiologists. Eur Heart J. 1996;17(11):1710-6. DOI:10.1093/oxfordjournals.eurheartj.a014755.
- Daubert J-C, Saxon L, Adamson PB, et al. 2012 EHRA/HRS expert consensus statement on cardiac resynchronization therapy in heart failure: implant and follow-up recommendations and management: A registered branch of the European Society of Cardiology (ESC), and the Heart Rhythm Society; and in col. Europace. 2012;14(9):1236-86. DOI:10.1093/europace/eus222.
- Daubert G, Volpicelli M, Capogrosso P. Automatic Continuous CRT Optimization to Improve Hemodynamic Response: An Italian Single-Center Experience. Int J Vasc Med. 2020;1-6. DOI:10.1155/2020/7942381.
- Stiles MK, Fauchier L, Morillo CA, et al. 2019 HRS/EHRA/APHS/LAHRS focused update to 2015 expert consensus statement on optimal implantable cardioverter-defibrillator programming and testing. Europace. 2019;21(9):1442-3. DOI:10.1093/europace/euz065.
- Strickberger SA, Hummel JD, Bartlett TG, et al. Amiodarone versus implantable cardioverter-defibrillator: randomized trial in patients with nonischemic dilated cardiomyopathy and asymptomatic nonsustained ventricular tachycardia - AMIOVIRT. J Am Coll Cardiol. 2003;41(10):1707-12. DOI:10.1016/S0735-1097(03)00297-3.
- Lang RM, Bierig M, Devereux RB, et al. Recommendations for chamber quantification. Eur J Echocardiogr. 2006;7(2):79-108. DOI:10.1016/j.euje.2005.12.014.
- 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):233-71. DOI:10.1093/ehjci/jev014.
- Malhotra S, Pasupula DK, Sharma RK, et al. Relationship between left ventricular dyssynchrony and scar burden in the genesis of ventricular tachyarrhythmia. J Nucl Cardiol. 2018;25(2):555-69. DOI:10.1007/s12350-017-1095-5.
- Ghali JK, Kadakia S, Cooper RS, et al. Impact of left ventricular hypertrophy on ventricular arrhythmias in the absence of coronary artery disease. J Am Coll Cardiol. 1991;17(6):1277-82. DOI:10.1016/S0735-1097(10)80135-4.
- Falsing MM, Brainin P, Andersen DM, et al. Usefulness of echocardiography for predicting ventricular tachycardia detected by implantable loop recorder in syncope patients. Int J Cardiovasc Imaging. 2021;37(11):3157-66. DOI:10.1007/s10554-021-02295-z.
- Giamouzis G, Dimos A, Xanthopoulos A, et al. Left ventricular hypertrophy and sudden cardiac death. Heart Fail Rev. 2022;27(2):711-24. DOI:10.1007/s10741-021-10134-5.
- Chao TF, Liu CJ, Tuan TC, et al. Risk and Prediction of Sudden Cardiac Death and Ventricular Arrhythmias for Patients with Atrial Fibrillation-A Nationwide Cohort Study. Sci Rep. 2017;7:46445. DOI:10.1038/srep46445.

About the Authors / Сведения об авторах:

Илов Николай Николаевич [Nikolay N. Ilov]
eLibrary SPIN 7426-3796, ORCID 0000-0003-1294-9646
Стомпель Динара Рафаиловна [Dinara R. Stompel]
eLibrary SPIN 5451-9926, ORCID 0000-0002-2400-8045
Бойцов Сергей Анатольевич [Sergey A. Boytsov]
eLibrary SPIN 7961-5520, ORCID 0000-0001-6998-8406

Пальникова Олеся Викторовна [Olesya V. Palnikova]
eLibrary SPIN 3215-7250, ORCID 0000-0002-4476-5174
Нечепуренко Анатолий Анатольевич [Anatoly A. Nechepurenko]
eLibrary SPIN 5582-8428, ORCID 0000-0001-5722-9883

Острое почечное повреждение после транскатетерной имплантации аортального клапана

Кремнева Л.В.^{1,2*}, Гапон Л.И.², Шалаев С.В.¹, Крашенинин Д.В.¹

¹ Тюменский государственный медицинский университет, Тюмень, Россия

² Тюменский кардиологический научный центр – филиал ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», Тюмень, Россия

Цель. Изучить частоту острого почечного повреждения (ОПП), связанного с транскатетерной имплантацией аортального клапана (TAVI), и выявить предикторы его развития.

Материал и методы. Обследовано 50 больных (39 женщин, 11 мужчин) в возрасте 76 (71; 80) лет, перенесших TAVI. Через сутки после TAVI определяли уровень креатинина в крови по методу Яффе и тропонина I высокочувствительным методом (hs-cTnI). ОПП диагностировали в соответствии с критериями KDIGO (2012). Оценивали следующие госпитальные осложнения: случаи сердечной смерти, интраоперационного инфаркта миокарда (ИМ), инсульта и транзиторной ишемической атаки, имплантации постоянного электрокардиостимулятора, вновь возникших пароксизмов фибрилляции предсердий.

Результаты. ИМ в анамнезе имели 22% больных, стентирование коронарных артерий – 38% лиц, артериальную гипертензию – 98%, хроническую болезнь почек – 48%, сахарный диабет – 24% пациентов, хроническую сердечную недостаточность (ХСН) II функциональный класс (ФК) по NYHA – 52%, III ФК – 46%, IV ФК – 2%. Риск операционной смертности по EuroScore II составил $6,3 \pm 5,4\%$. ОПП после TAVI зарегистрировано у 6 (12%) больных (1 степень – 8%, 2 степень – 2%, 3 степень – 2%). С ОПП после TAVI были ассоциированы высокий ФК ХСН ($p=0,020$), повышение уровня hs-cTnI ($p=0,013$), интраоперационный ИМ ($p=0,035$). Предиктором развития ОПП после TAVI явилось повышение уровня hs-cTnI (отношение шансов 4,0; 95% доверительный интервал 1,0–16,1). Среди больных с ОПП после TAVI по отношению к пациентам без ОПП показатель кумулятивной частоты случаев сердечной смерти, интраоперационного ИМ, инсультов и транзиторных ишемических атак, доле лиц с пароксизмами фибрилляции предсердий и имплантации постоянного электрокардиостимулятора в госпитальный период был в 5,8 раза выше (66,7% против 11,4% соответственно, $p=0,001$).

Заключение. ОПП после TAVI имелось у 12% больных. Предиктором развития ОПП было повышение уровня hs-cTnI после имплантации TAVI. Госпитальный прогноз после TAVI хуже у больных с послеоперационным ОПП.

Ключевые слова: транскатетерная имплантация аортального клапана, острое почечное повреждение, госпитальные исходы.

Для цитирования: Кремнева Л.В., Гапон Л.И., Шалаев С.В., Крашенинин Д.В. Острое почечное повреждение после транскатетерной имплантации аортального клапана. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2022;18(3):261–267. DOI:10.20996/1819-6446-2022-06-10.

Acute Kidney Injury after Transcatheter Aortic Valve Implantation

Kremneva L.V.^{1,2*}, Gapon L.I.², Shalaev S.V.¹, Krashenin D.V.¹

¹ Tyumen State Medical University, Tyumen, Russia

² Tyumen Cardiology Research Center – Branch of the Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences, Tyumen, Russia

Aim. The aim of the study was to evaluate the incidence and predictors of acute kidney injury (AKI) associated with transcatheter aortic valve implantation (TAVI).

Material and methods. 50 patients (39 women, 11 men) aged 76 (71; 80) years who underwent TAVI were examined. One day after TAVI, blood creatinine level was determined by the Jaffe method and troponin I by a highly sensitive method (hs-cTnI). Acute kidney injury (AKI) was diagnosed according to the KDIGO criteria (2012). The following hospital complications were evaluated: cases of cardiac death, intraoperative myocardial infarction (MI), stroke and transient ischemic attack, permanent pacemaker implantation, recurrent paroxysms of atrial fibrillation.

Results. History of MI had 22% of patients, percutaneous coronary intervention – 38%, hypertension – 98%, chronic kidney disease – 48%, diabetes mellitus – 24%, class II NYHA of chronic heart failure (CHF) – 52%, NYHA class III – 46%, NYHA class IV – 2%. The risk of operational mortality according to EuroSCORE II was $6.3 \pm 5.4\%$. AKI after TAVI was registered in 6 (12%) patients (1 grade AKI – 8%, 2 grade – 2%, 3 grade – 2%). Parameters associated with AKI after TAVI were higher CHF NYHA class ($p=0,020$), high hs-cTnI level ($p=0,013$), intraoperative MI ($p=0,035$). The predictor of AKI after TAVI was high hs-cTnI level (odds ratio 4.0, 95% confidence interval 1.0–16.1). Among patients with AKI after TAVI in compare with patients without AKI, the cumulative frequency of cardiac death, MI, strokes and transient ischemic attacks, implantation of a permanent pacemaker, the proportion of people with paroxysmal atrial fibrillation during the hospital stay was 5.8 times higher (66.7% vs 11.4% respectively, $p=0.001$).

Conclusion. AKI after TAVI was present in 12% of patients. The predictor for AKI development was an increase in hs-cTnI level after TAVI implantation. The hospital prognosis after TAVI is worse in patients with postoperative AKI.

Key words: transcatheter aortic valve implantation, acute kidney injury, hospital outcomes.

For citation: Kremneva L.V., Gapon L.I., Shalaev S.V., Krashenin D.V. Acute Kidney Injury after Transcatheter Aortic Valve Implantation. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2022;18(3):261–267. DOI:10.20996/1819-6446-2022-06-10.

*Corresponding Author (Автор, ответственный за переписку): kremnevalv01@gmail.com

Received/Поступила: 12.03.2022

Accepted/Принята в печать: 11.05.2022

Введение

Достижения медицины последних десятилетий привели к увеличению продолжительности жизни населения различных стран. Однако данная положительная тенденция сопровождается ростом распространенности некоторых заболеваний среди пожилых лиц, в частности, дегенеративных поражений клапанного аппарата сердца, и в том числе – аортальных стенозов. Так, среди лиц старше 75 лет распространенность аортального порока достигает 13% [1].

Основной метод лечения тяжелых пороков – протезирование клапанов сердца. Данные вмешательства увеличивают продолжительность жизни больных, а также существенно улучшают ее качество [2]. Однако у пациентов пожилого и старческого возраста с тяжелой коморбидной патологией операции на открытом сердце с применением искусственного кровообращения являются весьма проблематичными, т.к. сопряжены с очень высоким риском различных послеоперационных осложнений и смертности [3], из-за чего таким больным нередко отказывали в выполнении хирургических вмешательств [4]. Внедрение в клиническую практику малоинвазивного эндоваскулярного способа имплантации аортального клапана (АК), предложенного в 2002 г. А. Cribier и соавт. [5] без преувеличения можно считать одним из наиболее известных достижений современности. У пожилых пациентов с коморбидной патологией транскатетерная имплантация АК (transcatheter aortic valve implantation – TAVI) зачастую является единственным способом устранения аортального стеноза, увеличения продолжительности жизни и улучшения ее качества.

Однако, как любое оперативное вмешательство, TAVI может сопровождаться осложнениями, одним из которых является острое почечное повреждение (ОПП). В ранее проведенных работах показано, что ОПП, связанное с проведением TAVI, как и ОПП, связанное с любыми другими причинами, прогностически неблагоприятно, ассоциировано с прогрессированием хронической болезни почек (ХБП), хронической сердечной недостаточности (ХСН), повышенным риском сердечно-сосудистой и общей смертности [6-8].

В связи с появлением биологических протезов клапанов нового поколения, совершенствованием систем доставки клапанов, повышением опыта сосудистых хирургов необходима повторная оценка частоты и предикторов ОПП, возникшего после TAVI.

Цель исследования – изучить частоту ОПП, связанного с TAVI и выявить предикторы его развития.

Материал и методы

Проведен анализ случаев заболеваний пациентов с тяжелым дегенеративным аортальным пороком сердца, которым выполнена TAVI. Показания к TAVI опре-

деляли в соответствии с актуальными рекомендациями [9]. Критериями исключения являлись: необходимость в двух- и трехклапанном протезировании, репротезировании клапана аорты, протезировании восходящего отдела аорты.

Всем больным до выполнения TAVI проводилось общеклиническое обследование, в том числе, определение уровня сывороточного креатинина, электрокардиография, эхокардиография (ЭХОКГ) на аппарате Vivid E 90 (GE, США), мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) – ангиография аорты и сердца на аппарате Somatom Definition Flash 256 (Германия), коронарография (КАГ) по методу M.P.Judkins [10] на установке Philips Polidiagnos C (Нидерланды).

Пациентам выполнялась транскатетерная имплантация биологического протеза в нативный аортальный клапан. Размер биопротеза клапана подбирали соответственно данным ранее выполненной МСКТ – ангиографии аорты и сердца. При этом измеряли размеры фиброзного кольца аортального клапана (максимальный, минимальный диаметр, площадь и периметр), расстояние от устьев коронарных артерий до фиброзного кольца, диаметры восходящего отдела аорты, выносящего тракта левого желудочка, аорты на уровне синусов Вальсальвы и синотубулярного сочленения, высоту синусов Вальсальвы, угол аорты, проводили оценку выраженности и симметричности кальциноза створок аортального клапана, а также измеряли размеры и оценивали атеротромботические изменения подвздошных и бедренных артерий. Использовали трансфemorальный доступ. При имплантации клапана вводили рентгеноконтрастное средство (йопромид), при этом учитывали максимально допустимый объем вводимого контраста.

До и через 24 ч после TAVI определяли сывороточный уровень креатинина кинетическим методом (метод Яффе) на аппарате Synchron CX Systems (Beckman Coulter, США). При нарастании уровня креатинина в крови через 24 ч после TAVI в сравнении с исходным исследование повторяли ежедневно до достижения значений, имевшихся до вмешательства, или до периода выписки пациента из стационара. При расчете скорости клубочковой фильтрации (СКФ) применяли формулу CKD-EPI. О наличии ОПП и его тяжести судили по нарастанию уровня сывороточного креатинина после операции в сравнении с исходным уровнем (критерии KDIGO, 2012) [11]. Всем пациентам через 24 ч после TAVI определяли уровень сердечного тропонина I (hs-cTnI) в крови высокочувствительным хемилюминесцентным иммуноферментным методом на приборе PATHFAST (LSI Medience Corporation, Япония). Уровень 99-го перцентиля hs-cTnI составил 0,012 нг/мл у женщин и 0,017 нг/мл у мужчин. Исходно и неоднократно в первые сутки после TAVI определяли

уровень гликемии электрохимическим методом с помощью чип-сенсоров на аппарате BIOSENC-line Clinic (Германия), рассчитывали средний уровень гликемии. Электрокардиографию проводили исходно и после TAVI ежедневно до выписки больного из стационара. В период нахождения пациентов в палате интенсивной терапии проводили непрерывное мониторирование электрокардиограммы. За период стационарного лечения неоднократно выполняли ЭХОКГ – исходно, на следующие сут после TAVI, перед выпиской из стационара.

Оценивали следующие госпитальные осложнения: случаи смерти от кардиальных причин, ОПП, интраоперационного инфаркта миокарда (ИМ), инсульта и транзиторной ишемической атаки, имплантации постоянного электрокардиостимулятора (ЭКС), пароксизма фибрилляции предсердий (ФП). Интраоперационный ИМ диагностировали в соответствии с критериями ИМ 4 типа [12].

Исследование проводилось в соответствии с принципами Хельсинкской декларации. Протокол исследования одобрен этическими комитетами ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» и Тюменского кардиологического научного центра – филиала ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр РАН». У всех пациентов получено добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

Статистическую обработку материалов исследования проводили с использованием пакета программ SPSS Statistics 23 (IBM, США). При оценке нормальности распределения данных использовали критерий Колмогорова-Смирнова. При уровне критерия Колмогорова-Смирнова более 0,05 распределение переменных считали нормальным, при значении менее 0,05 – ненормальным. В зависимости от вида распределения данных результаты представлены в виде среднего и стандартного отклонения ($M \pm SD$) или медианы (Me) и межквартильного диапазона (25%; 75%). При оценке значимости различий между группами для количественных показателей использовали двухсторонний критерий Стьюдента, критерий Манна-Уитни. Качественные данные сравнивали с использованием таблиц сопряженности и применением критерия χ^2 Пирсона, а также с использованием точного критерия Фишера. Максимально допустимый объем вводимого рентгеноконтрастного средства рассчитывали по формуле R.G. Cigarroa [13]. Рассчитывали также коэффициент, отражающий отношение количества введенного рентгеноконтрастного средства к количеству максимально допустимого контраста. Для выявления предикторов развития ОПП использовали метод пошагового логистического регрессионного анализа, при этом проводили оценку отношения шансов (ОШ) и границ 95%

доверительного интервала (ДИ). Статистически значимыми считали различия показателей при $p < 0,05$.

Результаты

В анализ включено 50 больных (39 женщин и 11 мужчин), перенесших TAVI. Клинические характеристики пациентов и проводимая терапия представлены в табл. 1. Это были пожилые пациенты, 98% из которых имели АГ, 48% – ХБП, 50% – ожирение, 24% – сахарный диабет 2 типа. Больные имели высокий риск операционной смертности по EuroScore II. Результаты ЭХОКГ обследования больных представлены в табл. 2.

Table 1. Clinical characteristics of patients who underwent transcatheter aortic valve implantation (n=50)

Таблица 1. Клиническая характеристика больных, перенесших TAVI (n=50)

Параметр	Значение
Возраст, лет	76 (71; 80)
Мужчины, n (%)	11 (22)
Артериальная гипертензия, n (%)	49 (98)
Нарушенный тест толерантности к углеводам / гипергликемия натощак, n (%)	18 (36)
Сахарный диабет 2 типа, n (%)	12 (24)
Ожирение 1-3 степени, n (%)	25 (50)
Хроническая болезнь почек, n (%)	24 (48)
Постоянная форма ФП, n (%)	10 (20)
Пароксизмальная форма ФП, n (%)	13 (26)
Инфаркт миокарда в анамнезе, n (%)	11 (22)
ЧКВ в анамнезе, n (%)	19 (38)
Коронарное шунтирование, n (%)	8 (16)
Однососудистое поражение КА (стеноз >70%), n (%)	5 (10)
ХСН – ФК (NYHA), n (%)	
• II	26 (52)
• III	23 (46)
• IV	1 (2)
Риск операционной смертности по EuroScore II, %	6,3±5,4%
ОХС, ммоль/л	4,4±1,1
ХС ЛНП, ммоль/л	2,7±1,0
Проводимая терапия, n (%)	
• Бета-адреноблокаторы	45 (90)
• ИАПФ или БРА	44 (88)
• Антагонисты кальция	5 (10)
• Статины	44 (88)
• Диуретики	40 (80)
• Дезагреганты	45 (90)
• Дигоксин	3 (6)
Данные представлены в виде $M \pm SD$ или Me (25%; 75%), если не указано иное	
ИАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, БРА – блокаторы рецепторов к ангиотензину II, ХСН ФК (NYHA) – функциональный класс хронической сердечной недостаточности по классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца, ОХС – общий холестерин, ХС ЛНП – холестерин липопротеинов низкой плотности	

Table 2. Baseline echocardiographic parameters of patients undergoing TAVI (n=50)

Таблица 2. Исходные эхокардиографические показатели больных, перенесших TAVI (n=50)

Параметр	Значение
Аортальный клапан:	
Изолированный стеноз, n (%)	19 (38)
Сложный аортальный порок, n (%)	31 (62)
Пиковый градиент на аортальном клапане, мм рт.ст.	89±27
Средний градиент на аортальном клапане, мм рт.ст.	57±18
Недостаточность митрального клапана, n (%)	
1 степень	23 (46)
2 степень	20 (40)
Недостаточность трикуспидального клапана, n (%)	
1 степень	22 (44)
2 степень	11 (22)
Размеры и объемы полостей сердца	
Левое предсердие, мм	4,5 (4,3; 5,1)
Правый желудочек, мм	2,4 (2,1; 2,8)
Конечно-диастолический размер левого желудочка, мм	5,1 (4,5; 5,5)
Конечно-систолический размер левого желудочка, мм	3,2 (2,8; 3,7)
Конечно-диастолический объем левого желудочка, мл	133 (97; 150)
Размер межжелудочковой перегородки, см	1,5 (1,3; 1,6)
Размер задней стенки левого желудочка, см	1,3 (1,1; 1,4)
Фракция выброса левого желудочка по Simpson, %	58±12
Среднее давление в легочной артерии, мм рт.ст.	38 (20; 45)
Данные представлены в виде M±SD или Me (25%; 75%), если не указано иное	
TAVI – транскатетерная имплантация аортального клапана	

Транскатетерная имплантация клапана Core Valve Evolut R (Medtronic, США) проведена 36 (72%) больным, клапана ACURATE neo AORTIC BIOPROSTHESIS (Boston Scientific, США) – 14 (28%). Медиана длительности операции составила 90 (70; 110) мин, кровопотери во время операции – 100 (70; 200) мл. В среднем было введено 118±39,3 мл рентгеноконтрастного средства (максимально допустимое количество – 308±87 мл; отношение количества введенного контраста к максимально допустимому 0,42±0,20). Ни у одного из пациентов количество введенного контраста не превышало максимально допустимый объем. За первые сутки после вмешательства объем инфузионной терапии составил 1500 (1400; 1800) мл, выпито пациентом – 600 (400; 650) мл, диурез – 1250 (1100; 1825) мл, т.е. имелся положительный гидробаланс. Уровень hs-cTnI через 24 ч после TAVI составил 0,19 (0,11; 0,34) нг/мл, уровень гликемии в первые сутки вмешательства – 7,3 (5,9; 8,0) ммоль/л. Для поддержания гемодинамики во время операции и раннем послеоперационном периоде вазопрессорные и инотропные препараты (адреналин, допамин) использованы у 18 (36%) пациентов. Всем больным на следующий день после TAVI выполнено ЭХОКГ. Пиковый градиент на АК после TAVI составил 16,5±5,5 мм рт.ст., средний – 9,5±3,4. Оста-

точная паравальвулярная недостаточность 1 степени имела у 42 (84%) лиц. При ЭХОКГ, проведенной через 8,0±5,7 дней после TAVI (перед выпиской пациентов из стационара), пиковый градиент на АК составил 13,6±2,7 мм рт.ст., средний – 6,9±1,7. ОПП развилось у 6 (12%) больных, перенесших TAVI. ОПП 1 стадии выявлено у 4 (8%), 2 – у 1 (2%), 3 – у 1 (2%) пациента. Отсутствовали статистически значимые различия в частоте ОПП, связанного с TAVI, между группами больных с исходной ХБП и без таковой. Так, ОПП в группе больных с ХБП отмечена у 4 из 24 (16,7%), среди пациентов без ХБП – у 2 из 26 (7,7%) лиц (p=0,409). Статистически значимых отличий в количестве введенного рентгеноконтрастного средства между группами больных с ХБП и без ХБП не выявлено [110 (96; 150) против 100 (100; 150) мл соответственно, p=0,488]. Отношение количества введенного контраста к максимально допустимому был выше у больных с ХБП [0,46 (0,38; 0,67) против 0,29 (0,21; 0,44), p=0,001].

Объем введенного рентгеноконтрастного средства во время операции в группе пациентов с ОПП составил 105±24 мл против 120±41 мл у лиц без ОПП, p=0,353), максимально допустимый объем контраста – 273±84 и 313±87 мл соответственно (p=0,324), отношение количества введенного контраста к максимально допустимому – 0,40±0,11 и 0,42±0,21 (p=0,869).

Уровень сывороточного креатинина после TAVI в сравнении с исходным не изменился (91±44,9 и 91±26,6 мкмоль/л соответственно, p=0,977). Среди пациентов с ОПП концентрация креатинина после TAVI в сравнении с исходным значением значимо повысилась (с 104±27,4 до 193±43,5 мкмоль/л, p=0,008).

ОПП 2 и 3 стадий зарегистрировано по 1 случаю, которые были связаны с интраоперационным ИМ. Одному пациенту проводилась заместительная почечная терапия (гемофильтрация), на 4-е сут зарегистрирована его смерть вследствие тяжелой полиорганной недостаточности. У другого больного на фоне терапии уровень креатинина снизился до исходных значений ко времени выписки из отделения.

Для выявления предикторов ОПП, возникшего после TAVI, проведен пошаговый логистический регрессионный анализ с включением изучаемых характеристик. Показателями, ассоциированными с развитием ОПП после TAVI, явились: более высокий ФК ХСН, повышение уровня hs-cTnI через 24 ч после вмешательства, развитие интраоперационного ИМ (табл. 3). У больных с интраоперационным ИМ уровень hs-cTnI через 24 ч после TAVI составил 4,4±2,43 нг/мл.

По результатам логистического регрессионного анализа предиктором развития ОПП, связанного с проведением TAVI, явилось повышение hs-cTnI через сут после вмешательства (табл. 4).

Table 3. Indicators associated with transcatheter aortic valve implantation related with acute kidney injury (results of univariate analysis)

Таблица 3. Показатели, ассоциированные с ОПП, связанным с TAVI (результаты унивариантного анализа)

Параметр	ОПП есть (n=6)	ОПП нет (n=44)	p
hs-сTnI через 24 ч после TAVI, нг/мл	3,8 (0,33; 7,0)	0,18 (0,09; 0,29)	0,013
ФК ХСН, n (%)			
• II	2 (33,3)	24 (54,5)	0,020
• III	3 (50,0)	20 (45,5)	
• IV	1 (16,7)	0	
Интраоперационный ИМ, n (%)	2 (33,3)	1 (2,3)	0,035 ^a
^a – критерий Фишера			
Данные представлены в виде Me (25%; 75%), если не указано иное			
ИМ – инфаркт миокарда, ОПП – острое повреждение почек, ФК ХСН – функциональный класс сердечной недостаточности по NYHA, hs-сTnI – тропонин I, измеренный высокочувствительным методом, TAVI – транскатетерная имплантация аортального клапана			

Table 4. Predictors of transcatheter aortic valve implantation related with acute kidney injury (results of stepwise logistic regression analysis)

Таблица 4. Предикторы ОПП, связанного с TAVI (результаты пошагового логистического регрессионного анализа)

Предиктор	β	Wald	p	ОШ	95% ДИ
hs-сTnI через 24 ч после TAVI	1,394	3,893	0,049	4,033	1,009-16,114
ДИ – доверительный интервал для изменения отношения шансов, ОШ – отношение шансов, β – коэффициент, отражающий силу и направление связи, TAVI – транскатетерная имплантация аортального клапана, Wald – критерий характеризует вклад предиктора в предсказательную способность модели					

Table 5. Hospital postoperative complications in groups of patients with or without acute kidney injury associated with transcatheter aortic valve implantation

Таблица 5. Госпитальные послеоперационные осложнения в группах больных с или без ОПП, связанного с TAVI

Параметр	ОПП есть (n=6)	ОПП нет (n=44)	p
Интраоперационный ИМ, n (%)	2 (33,3)	1 (2,3)	0,035 ^a
Смерть от сердечно-сосудистых причин, n (%)	1 (16,7)	1 (2,3)	0,228
Пароксизмы ФП, n (%)	0	1 (2,3)	1,000
Инсульт/ТИА, n (%)	0	2 (4,5)	1,000
Имплантация постоянного ЭКС, n (%)	1 (16,7)	2 (4,5)	0,320
Все осложнения, n (%)	4 (66,7)	5 (11,4)	0,001
^a – критерий Фишера			
ИМ – инфаркт миокарда, ОПП – острое почечное повреждение, ФП – фибрилляция предсердий, TAVI – транскатетерная имплантация аортального клапана, ТИА – транзиторная ишемическая атака, ЭКС – электрокардиостимулятор			

Доля больных, имевших госпитальные осложнения после TAVI, составила 18% (n=9). Зарегистрировано 6 (12%) случаев ОПП, 3 (6%) – интраоперационного ИМ, 2 (4%) – инсультов/транзиторной ишемической атаки (ТИА), 3 (6%) – имплантации постоянного ЭКС, 1 (2%) – пароксизмов ФП, 2 (4%) – смерти от сердечно-сосудистых причин. Один случай смерти наступил на 2-е, второй – на 4-е сут после TAVI вследствие интраоперационного ИМ.

Также проанализирована частота послеоперационных госпитальных осложнений в группах больных с ОПП и без ОПП, связанного с TAVI (табл. 5).

Между анализируемыми группами больных выявлены статистически значимые различия только в частоте интраоперационного ИМ, количество которых было больше в группе пациентов с послеоперационным ОПП. Среди пациентов с ОПП, связанным с TAVI, по сравнению с группой без ОПП госпитальные осложнения отмечались в 5,8 раз чаще.

Обсуждение

В нашем исследовании частота ОПП после TAVI составила 12%. У большинства пациентов зарегистрировано ОПП 1 стадии (8%), и только 4% больных

имели 2 и 3 стадию заболевания. У преобладающего числа лиц послеоперационное ОПП было транзиторным, и уровень креатинина возвращался к исходному еще до выписки из стационара. Полученные нами результаты о частоте ОПП после TAVI вполне соответствуют данным ранее проведенных крупных зарубежных исследований. Так, частота ОПП после TAVI по данным различных крупных исследований, включавших от 420 до 1086 больных, составляла от 6,7% [14] до 15-18% [6,15,16], при этом основная доля приходилась на пациентов с 1 и 2 стадией заболевания.

Следует отметить, что у 24 (48%) больных, включенных в наш анализ, исходно имелась ХБП. Нами не получено данных об ассоциации предшествовавшей ХБП с повышенным риском развития ОПП после TAVI. В литературе приводятся данные о том, что ХБП – один из основных факторов риска развития послеоперационного ОПП [17]. Так, в крупном мета-анализе J. Wang и соавт., включавшем 2673 пациента, перенесших TAVI, показано, что факторами, существенно повышавшими риск развития послеоперационного ОПП, являлись ХСН IV ФК по NYHA [отношение рисков (ОР) 7,8], предшествующая ХБП (ОР 2,8), необходимость в переливании крови после вмешательства (ОР 2,0) [17].

Согласно данным других авторов независимыми предикторами развития ОПП после TAVI были пожилой возраст, сахарный диабет, большие и умеренные кровотечения [6,15]. В нашем исследовании факторами, ассоциированными с развитием послеоперационного ОПП, связанного с TAVI, оказались ХСН III и IV ФК по NYHA ($p=0,020$), интраоперационный ИМ ($p=0,035$) и повышение уровня hs-cTnI после вмешательства ($p=0,013$). При этом предиктором развития послеоперационного ОПП было повышение hs-cTnI через 24 ч после TAVI (ОШ 4,0, 95% ДИ 1,0-16,114).

В отличие от других работ [6,15] нами не получено данных об ассоциации послеоперационного ОПП, связанного с TAVI, с возрастом больных, исходной ХБП, наличием сахарного диабета, послеоперационной кровопотерей, что может быть связано с небольшим количеством включенных в исследование пациентов.

Вместе с тем следует обратить внимание на тот факт, что повышение уровня hs-cTnI после TAVI как предиктор развития послеоперационного ОПП ранее не был описан и выявлен нами впервые. Механизм развития ОПП при повреждении миокарда, связанном с TAVI, может быть обусловлен снижением сердечного

выброса, нестабильностью гемодинамики, гипоперфузией и гипоксией почек.

Нами получены данные о неблагоприятном госпитальном прогнозе у больных с ОПП, развившимся после TAVI. Так, кумулятивная частота госпитальных осложнений была в 5,8 раз больше среди больных с послеоперационным ОПП ($p<0,001$). При анализе отдельных госпитальных осложнений значимые различия установлены только в частоте интраоперационного ИМ, количество которых было больше среди пациентов с ОПП, возникшим после TAVI, что соответствует литературным данным. Так, в мета-анализе исследований M. Najjar и соавт. ($n=6000$) [18], а также в ряде крупных исследований с участием 794-1086 пациентов [6-8] показано, что ОПП, возникшее после TAVI, является независимым предиктором 30-дневной и годовой смертности от сердечно-сосудистых и всех причин. При этом A. Haase-Fielitz и соавт. обращают внимание на тот факт, что у 48% больных, перенесших ОПП после TAVI, в течение последующих 6 мес происходило прогрессирование ХБП, предшествовавшей оперативному вмешательству [8].

Ограничения исследования. Ограничением нашего исследования явилось небольшое количество включенных пациентов, что оказывает влияние на мощность полученных результатов.

Заключение

У больных с критическим дегенеративным аортальным пороком сердца частота ОПП после TAVI составила 12%. Факторами, ассоциированными с развитием ОПП, связанного с TAVI, явились: высокий ФК ХСН, интраоперационный ИМ, повышение hs-cTnI через 24 ч после вмешательства. Предиктором развития ОПП, связанного с TAVI, было повышение уровня hs-cTnI через 24 ч после вмешательства. Госпитальный прогноз после TAVI оказался хуже у пациентов с послеоперационным ОПП.

Отношения и Деятельность. Нет.

Relationships and Activities. None.

Финансирование. Исследование проведено при поддержке государственного бюджетного учреждения здравоохранения Тюменской области «Областная клиническая больница №1».

Funding. The study was performed with the support of the Tyumen Regional Clinical Hospital №1.

References / Литература

1. Nkomo VT, Gardin IM, Skelton TN, et al. Burden of valvular heart diseases: a population-based study. *Lancet*. 2006;368(9540):1005-11. DOI:10.1016/S0140-6736(06)69208-9.
2. Ross J, Braunwald E. Aortic stenosis. *Circulation*. 1968;38(1s5):61-7. DOI: 10.1161/01cir.38.1s5.61-67.
3. Smith CR, Leon MB, Mack MJ, et al. PARTNER Trial Investigators. Transcatheter versus surgical aortic valve replacement in high-risk patients. *N Engl J Med*. 2011;364(23):2187-98. DOI:10.1056/NEJMoa11103510.
4. Iung B, Cachier A, Baron G, et al. Decision - making in elderly patients with severe aortic stenosis: why are so many denied surgery? *Eur Heart J*. 2005;26(24):2714-20. DOI:10.1093/eurheartj/ehi471.
5. Cribier A, Eltchaninoff H, Bash A, et al. Percutaneous transcatheter implantation of an aortic valve prosthesis for calcific aortic stenosis: first human case description. *Circulation*. 2002;106(24):3006-8. DOI:10.1161/01.cir.0000047200.36165.b8.
6. Filho ACB, Katz M, Campos CM, et al. Impact of Acute Kidney Injury on Short - and Long-term Outcomes After Transcatheter Aortic Valve Implantation. *Rev Esp Cardiol*. 2019;72(1):1:21-9. DOI:10.1016/j.rec.2017.11.024.
7. Bassat OKB, Finkelstein A, Bazan S, et al. Acute kidney injury after transcatheter aortic valve implantation and mortality risk-long-term follow-up. *Nephrol Dial Transplant*. 2020;35(3):433-8. DOI:10.1093/ndt/gfy264.
8. Haase-Fielitz A, Altendeitering F, Iwers R, et al. Acute Kidney injury may impede results after transcatheter aortic valve implantation. *Clin Kidney J*. 2020;14(1):261-8. DOI:10.1093/ckj/sfaa179.
9. Baumgartner H, Falk V, Bax JJ, et al. 2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *Eur Heart J*. 2017;38(36):2739-91. DOI:10.1093/eurheartj/ehx391.
10. Judkins MP. Selective coronary arteriography, a percutaneous transfemoral technic. *Radiology*. 1967;89(5):815-22. DOI:10.1148/89.5.815.
11. Fliser D, Laville M, Covic A, et al. A European Renal Best Practice (ERBP) position statement of the Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) Clinical Practice Guidelines on Acute Kidney Injury. Part 1. Definition, Conservative management and contrast-induced nephropathy. *Nephrol Dial Transplant*. 2012;27(12):4263-72. DOI:10.1093/ndt/gfs375.
12. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, et al. Fourth universal definition of myocardial infarction. 2018. *Eur Heart J*. 2018;38(20):e618-51. DOI:10.1093/eurheartj/ehy462.
13. Cigarroa RG, Lange RA, Williams RH, Hillis D. Dosing of contrast material to prevent contrast nephropathy in patients with renal disease. *Am J Med*. 1989;86(6):649-52. DOI:10.1016/0002-9343(89)90437-3.
14. Venturi G, Pighi M, Pesarini G, et al. Contrast-induced Acute Kidney Injury in Patients Undergoing TAVI Compared With Coronary Interventions. *J Am Heart Assoc*. 2020;9(16):e017194. DOI:10.1161/JAHA.120.017194.
15. Konigsten M, Ben-Assa E, Banai S, et al. Periprocedural bleeding, acute kidney injury, and long-term mortality after transcatheter aortic valve implantation. *Can J Cardiol*. 2015;31(1):56-62. DOI:10.1016/j.cjca.2014.11.006.
16. Bassat OK, Finkelstein A, Bazan S, et al. Acute kidney injury after transcatheter aortic valve implantation and mortality risk-long-term follow-up. *Nephrol Dial Transplant*. 2020;35(3):433-8. DOI:10.1093/ndt/gfy264.
17. Wang J, Yu W, Zhou Y, et al. Independent Risk Factors Contributing to acute Kidney Injury According to Updated Valve Academic Research Consortium-2 Criteria After Transcatheter Aortic Valve Implantation: A Meta-analysis and Meta-regression of 13 Studies. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2017;31(3):816-26. DOI:10.1053/j.jvca.2016.12.021.
18. Najjar M, Salna M, George I. Acute Kidney injury after aortic valve replacement: incidence, risk factors and outcomes. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2015;13(3):301-16. DOI:10.1586/14779072.2015.1002467.

About the Authors / Сведения об авторах:

Кремнева Людмила Викторовна [Lyudmila V. Kremneva]
eLibrary SPIN 9369-3526, ORCID 0000-0001-6331-1218
Гапон Людмила Ивановна [Lyudmila I. Gapon]
eLibrary SPIN 2291-2342, ORCID 0000-0003-1795-9595

Шалаев Сергей Васильевич [Sergei V. Shalaev]
eLibrary SPIN 5285-0082, ORCID 0000-0003-2724-4016
Крашенин Дмитрий Владиславович [Dmitry V. Krasheninin]
eLibrary SPIN 3585-2274, ORCID 0000-0003-4606-7932

Оценка способности к самопомощи как основа для мобильного приложения для пациентов со стабильной стенокардией

Ласкова А.И.^{1,2*}, Фролов М.Ю.^{1,3}, Орлова Ю.А.⁴, Лопатин Ю.М.^{1,2}

¹ Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия

² Волгоградский областной клинический кардиологический центр, Волгоград, Россия

³ Ассоциация клинических фармакологов, Волгоград, Россия

⁴ Волгоградский государственный технический университет, Волгоград, Россия

Цель. Оценить влияние использования мобильного приложения на способность к самопомощи, качество жизни, а также психологические характеристики коморбидных пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца (ИБС).

Материал и методы. В запланированное открытое параллельное контролируемое рандомизированное исследование будут включаться пациенты в старше 18 лет с установленным диагнозом «ИБС. Стенокардия напряжения I-IV функционального класса по классификации Канадской ассоциации кардиологов», имеющих техническую возможность использования мобильного приложения «B2Doc: Стенокардия» на своем смартфоне. Настоящее приложение содержит информационный (рекомендации по терапии ИБС и мониторингу самочувствия), обучающий и контролирующий (оценка АД, ЧСС, частоты приступов стенокардии) блоки. В исследовании будут оцениваться показатели качества жизни: общего (SF-36) и связанного со стенокардией напряжения (Seattle Angina Questionnaire), способность к самопомощи при помощи опросника Self-Care of Coronary Heart Disease Inventory. Первичными конечными точками станут сердечно-сосудистые события (сердечно-сосудистая смерть, острый инфаркт миокарда, острое нарушение мозгового кровообращения, госпитализация с нестабильной стенокардией или декомпенсацией хронической сердечной недостаточности), а также смерть от всех причин. Оценка конечных точек будет проводиться через 1, 3, 6 и 12 мес после выписки из стационара.

Планируемые результаты. Ожидается, что использование пациентами мобильного приложения «B2Doc: Стенокардия» позволит повысить уровень их навыков самопомощи, улучшить приверженность лечению и качество жизни, а также повысит информированность о заболевании.

Заключение. Использование разработанного мобильного приложения «B2Doc: Стенокардия» является потенциальным инструментом для профилактики и лечения ишемической болезни сердца, представляет собой многообещающее решение для быстрого внедрения и расширения телемедицинской практики.

Ключевые слова: стабильная стенокардия; мобильное приложение; качество жизни; способность к самопомощи.

Для цитирования: Ласкова А.И., Фролов М.Ю., Орлова Ю.А., Лопатин Ю.М. Оценка способности к самопомощи как основа для мобильного приложения для пациентов со стабильной стенокардией. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2022;18(3):268-273. DOI:10.20996/1819-6446-2022-06-06.

Self-care as the Basis of the Mobile Application for Patients with Chronic Coronary Syndromes

Laskova A.I.^{1,2*}, Frolov M.Yu.^{1,3}, Orlova Yu.A.⁴, Lopatin Yu.M.^{1,2}

¹ Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia

² Volgograd Regional Clinical Cardiology Center, Volgograd, Russia

³ Association of clinical pharmacologists, Volgograd, Russia

⁴ Volgograd State Technical University, Volgograd, Russia

Aim. To evaluate the impact of a mobile application usage on the self-care skills, quality of life, adherence to treatment, as well as the psychological characteristics of comorbid patients with stable coronary heart disease.

Material and methods. The study will include patients over 18 years of age with an established diagnosis of ischemic heart disease, exertional angina pectoris I-IV CCS functional class, who have the technical ability to use the mobile application "B2Doc: Angina" on their smartphone. This mobile application contains main components of recommendations for the management of coronary heart disease and monitoring of patient's well-being. The program is based on the previously developed and validated questionnaire of the self-care ability of patients with coronary artery disease. The mobile application includes advice of the day, tracking the dynamics of angina pectoris symptoms, blood pressure and pulse, a medication diary as well as educational material about coronary heart disease. The study will assess quality of life: general (SF-36) and angina-related (Seattle Angina Questionnaire), self-care skills using the Self-Care of Coronary Heart Disease Inventory questionnaire. The primary endpoints will be cardiovascular events (cardiovascular death, acute myocardial infarction, acute cerebrovascular accident, hospitalization with unstable angina or decompensated chronic heart failure) and death from all causes. Endpoints will be evaluated in 1, 3, 6 and 12 months after discharge.

Expected results. We expect that the use of the mobile application "B2Doc: Angina" by patients will improve their self-care skills and quality of life, as well as increase awareness of the disease.

Conclusions. The use of the newly developed mobile application "B2Doc: Angina" is a potential tool for the prevention and treatment of coronary heart disease. It represents a promising solution for the rapid implementation and expansion of telemedicine practice.

Key words: stable angina; mobile application; quality of life; self-care.

For citation: Laskova A.I., Frolov M.Yu., Orlova Yu.A., Lopatin Yu.M. Self-care as the Basis of the Mobile Application for Patients with Chronic Coronary Syndromes. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2022;18(3):268-273. DOI:10.20996/1819-6446-2022-06-06.

*Corresponding Author (Автор, ответственный за переписку): kabargina.a.i@gmail.com

Received/Поступила: 14.02.2022

Accepted/Принята в печать: 11.05.2022

Введение

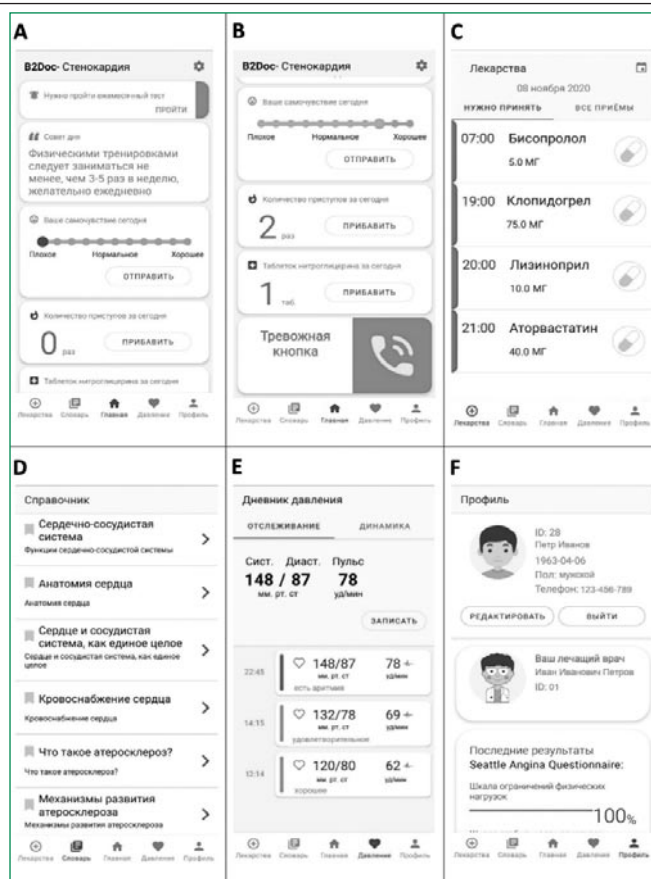
Ишемическая болезнь сердца (ИБС), несмотря на достижения в медикаментозном и хирургическом лечении, меры первичной и вторичной профилактики, только в 2017 г. унесла жизни более 20% пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) во всем мире [1], а в 2019 г. стала причиной смерти 38% женщин и 44% мужчин с ССЗ в Европе [2]. В 2017 г. в России было выявлено более 2,5 млн. новых случаев ССЗ [2].

Препараты вторичной профилактики, а также антиангинальные средства, несомненно, улучшают выживаемость и качество жизни. Однако следует учитывать, что увеличение числа принимаемых препаратов потенциально может приводить к снижению приверженности терапии и, как следствие, к ухудшению клинических исходов [3]. Приверженность лечению, равно как и приверженность здоровому образу жизни, является неотъемлемой частью концепции самопомощи [4-6]. Принятие простых повседневных решений, направленных на улучшение и поддержание здоровья, например, рациональное питание, регулярные умеренные физические упражнения, препятствование возникновению вредных привычек снижают риски развития сердечно-сосудистых событий и улучшают клинические прогнозы [4,7]. Поэтому, согласно современным рекомендациям по лечению [8] и реабилитации [7] пациентов со стабильной ИБС, именно модификация образа жизни и приверженность лечению являются важнейшими, экономически выгодными подходами в лечении данной категории больных.

Очевидными посредниками в расширении возможностей вторичной профилактики ССЗ при всей нынешней распространенности и доступности являются мобильные технологии. Они получают все большее признание за счет возможности устранения временных и дистанционных барьеров: для отслеживания клинической картины пациентов теперь не всегда нужен личный контакт, что приобрело особенную ценность в условиях пандемии COVID-19. В настоящее время в кардиологии используются веб-сайты, отправка сообщений [9,10], приложения для мобильных телефонов, в том числе, специальные, например, при хронической сердечной недостаточности [11,12] и ИБС [13,14].

В этой связи актуально бета-тестирование и первичная апробация мобильного приложения для пациентов со стабильной ИБС.

Цель планируемого исследования – оценить влияние использования мобильного приложения на способность к самопомощи, качество жизни, а также психологические характеристики коморбидных пациентов со стабильной ИБС.



Interactive screens of the mobile application B2Doc: Angina pectoris. Screens contain advice of the day, the dynamics of angina symptoms and the "alarm" button (A, B), the diary of taking medications (C), training material on coronary heart disease (D), tracking blood pressure and pulse (E), information about the patient, the attending physician and the results of the tests passed (E).

Интерактивные экраны мобильного приложения «B2Doc: Стенокардия». На экраны приложения отражают совет дня, динамику симптомов стенокардии и «тревожную» кнопку (А, Б), дневник приема лекарственных препаратов (В), обучающий материал об ишемической болезни сердца (Г), отслеживание показателей артериального давления и пульса (Д), информацию о пациенте, лечащем враче и результатах пройденного тестирования (Е).

Figure 1. Interactive screens of the mobile application B2Doc Angina Pectoris

Рисунок 1. Интерактивные экраны мобильного приложения B2Doc: Стенокардия

Материал и методы

Мобильное приложение «B2Doc: Стенокардия» является совместной разработкой сотрудников Волгоградского государственного технического университета и Волгоградского государственного медицинского университета, и зарегистрировано как программа для ЭВМ (свидетельство о регистрации №2020616169 ФИПС). Настоящее приложение содержит основные компоненты рекомендаций по терапии ИБС и мониторингу самочувствия. Кроме того, в основе программы лежит разработанный и валидированный ранее опросник способности к самопомощи пациентов с ИБС [15]. На рис. 1 представлены графические отображения экранов интерактивной системы мобильного приложения.

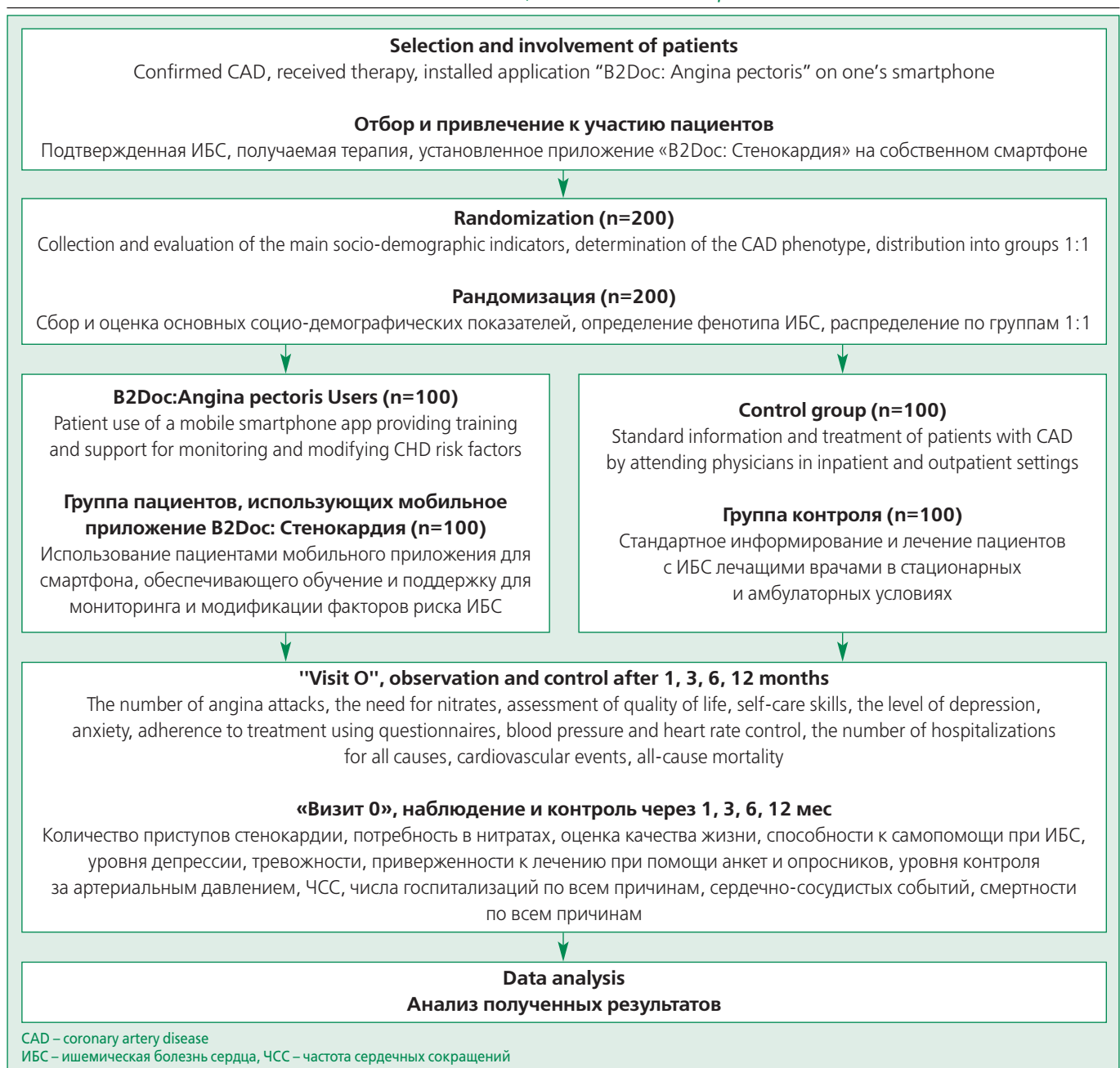


Figure 2. Planned study design

Рисунок 2. Дизайн планируемого исследования

Планируемое открытое параллельное контролируемое рандомизированное исследование с двумя группами одобрено локальным комитетом по этике ФГБОУ ВО ВолгГМУ. Дизайн планируемого исследования представлен на рис. 2.

Критерии включения: возраст старше 18 лет; верифицированный на основании инструментальных методов диагностики (нагрузочные пробы, данные коронарографии), анамнестических данных (инфаркт миокарда и/или реваскуляризация миокарда в анамнезе) диагноз «ИБС. Стенокардия напряжения I-IV функционального класса по классификации Канадской ассоциации кардиологов»; техническая возможность

использования мобильного приложения «B2Doc: Стенокардия» на своем смартфоне.

Критерии исключения: неспособность использовать смартфон для целей исследования (например, значительное снижение зрения, когнитивные нарушения или нарушение ловкости), отсутствие доступа к сети Интернет, психическое заболевание или недееспособность, алкогольная или наркотическая зависимость, невозможность разговаривать и понимать русский язык, неспособность понять и ответить на вопросы предлагаемых анкет и опросников, отказ больных от участия в данном исследовании.

Набор пациентов будет происходить при их поступлении в кардиологические отделения ГБУЗ Волгоградского клинического кардиологического центра. Все пациенты во время госпитализации будут обследованы на предмет соответствия критериям включения и приглашены для участия в исследовании. У пациентов, согласившихся на участие, будет получено письменное информированное согласие, утвержденное локальным комитетом по этике ФГБОУ ВО ВолГМУ. С учетом мощности исследования в 80%, допустимой погрешности в 5%, доли потенциального отказа пациентов от сотрудничества в общей сложности к участию в исследовании планируется привлечь 200 пациентов, которые будут разделены на 2 группы простой рандомизацией методом последовательных номеров.

После выписки из стационара больницы участники группы контроля будут получать медицинскую помощь согласно стандартам и клиническим рекомендациям по диагностике и лечению ИБС [9, 16], предоставляемую амбулаторно врачами-терапевтами и кардиологами. Пациентам группы вмешательства, помимо стандартного лечения, на персональные смартфоны будет установлено мобильное приложение «B2Doc: Стенокардия».

Взаимодействие врача с пациентом указано на рис. 3.

Первичными конечными точками исследования будут количество ангинозных приступов за день и ежедневное число принятых пациентами таблеток нитроглицерина. В качестве вторичных конечных точек выступают:

- показатели качества жизни: общего (SF-36) и связанного со стенокардией напряжения (Seattle Angina Questionnaire);
- способность к самопомощи (опросник Self-Care of Coronary Heart Disease Inventory);
- средние уровни артериального давления и частоты сердечных сокращений по данным дневников самоконтроля;
- сердечно-сосудистые события: сердечно-сосудистая смерть, острый инфаркт миокарда, острое нарушение мозгового кровообращения, госпитализация с нестабильной стенокардией или декомпенсацией хронической сердечной недостаточности;
- смерть от всех причин.

Кроме того, в группе вмешательства при каждой встрече будет проводиться оценка удобства использования, достоинств и недостатков мобильного приложения путем анкетирования. Оценка базовых показателей пациентов будет проводиться за время госпитализации («визит 0»). В дальнейшем исследование конечных точек будет проводиться через 1, 3, 6 и 12 мес после выписки из стационара.

Статистическая обработка данных будет проводиться при помощи программы SPSS Statistics 22 (IBM, США).

Основные характеристики групп будут обобщены с использованием описательной статистики. Непрерывные переменные будут представлены как средние значения и стандартные отклонения и сравниваться с использованием моделей линейной регрессии. В случае распределения данных, отличного от нормального, планируется использовать U-критерий Манна-Уитни. Оценка влияния факторов будет проводиться посредством ковариационного анализа, критерий статистической значимости установлен на уровне $p < 0,05$.

Планируемые результаты

Ожидается, что применение пациентами мобильного приложения «B2Doc: Стенокардия» в качестве вспомогательного образовательного инструмента повысит уровень навыков самопомощи, улучшит качество жизни. Изучение предлагаемого справочного материала, основанного на современных рекомендациях, повысит информированность больных о своем заболевании. Предполагается, что использование мобильного приложения в практическом звене здравоохранения позволит повысить эффективность работы врача с пациентом.

Обсуждение

Прогресс в сфере мобильного здравоохранения создает платформу для инноваций в сборе данных о здоровье пациентов, обеспечивая новые способы пропаганды здорового образа жизни, улучшения качества их жизни. Однако подобный потенциал развития все еще необходимо согласовать с изменениями инфраструктуры медицинских услуг, которые позволят синхронизировать мобильные приложения с электронной медицинской картой и системой здравоохранения в целом.

Технологии мобильного здравоохранения предлагают многообещающие возможности для лечения и профилактики ССЗ за счет модификации факторов риска. Например, в аналогичном исследовании [14] было показано значимое повышение функциональных способностей пациентов, использующих мобильное приложение-помощник: увеличилась дистанция безболевой ходьбы, повысилась частота достижения целевых уровней артериального давления и частоты сердечных сокращений. Кроме того, было показано улучшение приверженности лечению. Отслеживание базовых показателей самочувствия, самообслуживания, работа над формированием правильных привычек при использовании приложений для смартфонов показали сокращение числа госпитализаций, повышение уровня знаний о заболевании, общего качества жизни и качества жизни, связанного со здоровьем, а также показателей психосоциального благополучия [18].

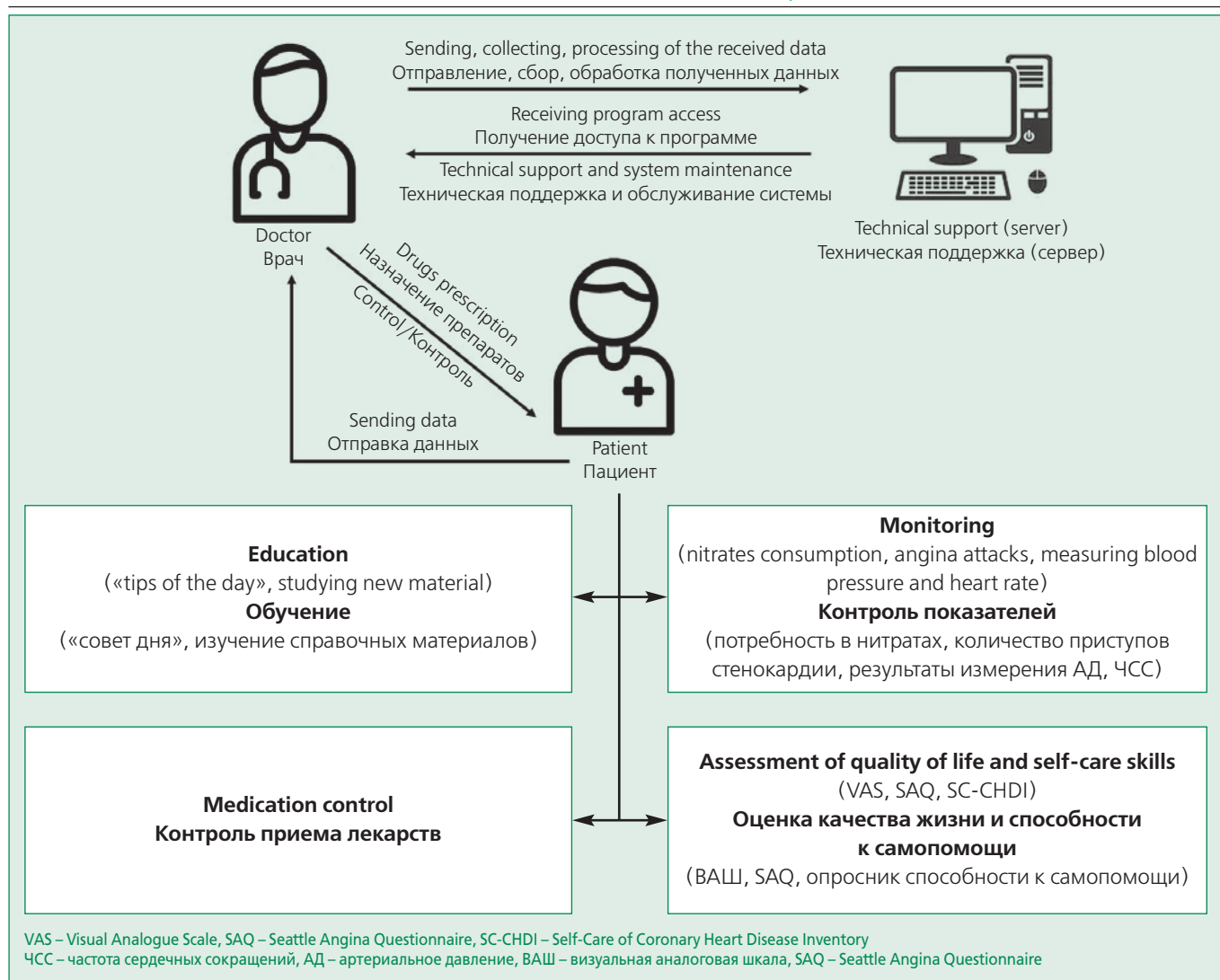


Figure 3. Scheme of interaction doctor-patient-server
Рисунок 3. Схема взаимодействия врач-пациент-сервер

Сравнивая существующие мобильные приложения [9-14] для пациентов с ССЗ, можно прийти к выводу об их нацеленности на профилактику заболеваний, снижению рисков, обучению здоровому, рациональному образу жизни, вне зависимости от используемых платформ и площадок для приложений. Ближайшим аналогом «B2Doc: Стенокардия» является мобильное приложение на китайском языке [19], разработанное и доказавшее свою эффективность [14] в Китае у пациентов, проходящих реабилитацию после чрескожного коронарного вмешательства. Тем не менее, учитывая значимость способности к самопомощи, в настоящее время «B2Doc: Стенокардия» является первым и единственным русскоязычным мобильным приложения для пациентов со стабильной ИБС.

Заключение

Глобальный охват, портативность, быстрое обучение, интерактивный пользовательский интерфейс и иллюстрации делают мобильные приложения очень эффективными образовательными инструментами. Использование смарт-технологий в профилактике и лечении стабильной ишемической болезни могут стать потенциальными помощниками для кардиологов. Благодаря своей доступности, возможности персонализированного подхода, двунаправленной коммуникации и способности обмениваться информацией в реальном времени разработанное мобильное приложение «B2Doc: Стенокардия» является потенциальным мощным инструментом для профилактики и лечения ишемической болезни сердца. Платформа мобильного приложения представляет собой многообещающее решение для быстрого внедрения и расширения телемедицинской практики.

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

Финансирование: Исследование проведено при поддержке Волгоградского областного клинического кардиологического центра, Волгоградского государственного медицинского университета, Волгоградского государственного технического университета.

Funding: The study was performed with the support of the Volgograd Regional Clinical Cardiology Center, Volgograd State Medical University, Volgograd State Technical University.

References / Литература

1. Virani SS, Alonso A, Benjamin EJ, et al. American Heart Association Council on Epidemiology and Prevention Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart Disease and Stroke Statistics-2020 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*. 2020;141(9):e139-e596. DOI:10.1161/CIR.0000000000000757.
2. Timmis A, Townsend N, Gale CP, et al. European Society of Cardiology: Cardiovascular Disease Statistics 2019. *Eur Heart J*. 2020;41(1):12-85. DOI:10.1093/eurheartj/ehz859.
3. Bosworth HB, Granger BB, Mendys P, et al. Medication adherence: a call for action. *Am Heart J*. 2011;162(3):412-24. DOI:10.1016/j.ahj.2011.06.007.
4. Strömberg A, Jaarsma T, Riegel B. Self-care: who cares? *Eur J Cardiovasc Nurs*. 2012;11(2):133-4. DOI:10.1177/1474515111429660.
5. Riegel B, Jaarsma T, Strömberg A. A middle-range theory of self-care of chronic illness. *ANS Adv Nurs Sci*. 2012;35(3):194-204. DOI:10.1097/ANS.0b013e318261b1ba.
6. Riegel B, Jaarsma T, Strömberg A. A middle-range theory of self-care of chronic illness. *ANS Adv Nurs Sci*. 2012;35(3):194-204. DOI:10.1097/ANS.0b013e318261b1ba.
7. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, et al. ESC Scientific Document Group. 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.
8. Saraste A, Knuuti J. ESC 2019 guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes: Recommendations for cardiovascular imaging. *Herz*. 2020;45(5):409-20. DOI:10.1007/s00059-020-04935-x.
9. Beishuizen CR, Stephan BC, van Gool WA, et al. Web-Based Interventions Targeting Cardiovascular Risk Factors in Middle-Aged and Older People: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Med Internet Res*. 2016;18(3):e55. DOI:10.2196/jmir.5218.
10. Adler AJ, Martin N, Mariani J, et al. Mobile phone text messaging to improve medication adherence in secondary prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;4(4):CD011851. DOI:10.1002/14651858.CD011851.pub2.
11. Cajita MI, Gleason KT, Han HR. A Systematic Review of mHealth-Based Heart Failure Interventions. *J Cardiovasc Nurs*. 2016;31(3):E10-22. DOI:10.1097/JCN.0000000000000305.
12. Grebennikova AA, Stoliarov AU, Lopatin YuM. The use of platform for remote monitoring on the base of mobile app for improving self-care in patients with chronic heart failure. *Kardiologia*. 2017;57(45):11-8 (In Russ.) [Гребенникова А.А., Столяров А.Ю., Лопатин Ю.М. Применение платформы удаленного мониторинга на базе мобильного приложения для повышения приверженности к самопомощи пациентов с хронической сердечной недостаточностью. *Кардиология*. 2017;57(45):11-8. DOI:10.18087/cardio.2413.
13. Devi R, Singh SJ, Powell J, et al. Internet-based interventions for the secondary prevention of coronary heart disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;(12):CD009386. DOI:10.1002/14651858.CD009386.pub2.
14. Dorje T, Zhao G, Tso K, et al. Smartphone and social media-based cardiac rehabilitation and secondary prevention in China (SMART-CR/SP): a parallel-group, single-blind, randomised controlled trial. *Lancet Digit Health*. 2019;1(7):e363-e374. DOI:10.1016/S2589-7500(19)30151-7.
15. Kabargina AI, Lopatin YuM. Validity and reliability of the Russian-language version of the Self-Care of Coronary Heart Disease Inventory in patients with chronic coronary syndromes. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(9):3961 (In Russ.) [Кабаргина А.И., Лопатин Ю.М. Валидность и надежность русскоязычной версии опросника способности к самопомощи "The Self-Care of Coronary Heart Disease Inventory" при хронических коронарных синдромах. *Российский Кардиологический Журнал*. 2020;25(9):3961. DOI:10.15829/1560-4071-2020-3961.
16. Russian Society of Cardiology. Stable ischemic heart disease. Clinical guidelines 2020. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(11):4076 (In Russ.) [Российское кардиологическое общество. Стабильная ишемическая болезнь сердца. Клинические рекомендации 2020. *Российский Кардиологический Журнал*. 2020;25(11):4076. DOI:10.15829/1560-4071-2020-4076.
17. Morisky DE, Green LW, Levine DM. Concurrent and predictive validity of a self-reported measure of medication adherence. *Med Care*. 1986;24(1):67-74. DOI:10.1097/00005650-198601000-00007.
18. Kelli HM, Witbrodt B, Shah A. The future of mobile health applications and devices in cardiovascular health. *Euro Med J Innov*. 2017;2017:92-97. PMID: 28191545
19. Dorje T, Zhao G, Tso K, et al. Smartphone and social media-based cardiac rehabilitation and secondary prevention in China (SMART-CR/SP): a parallel-group, single-blind, randomised controlled trial. *Lancet Digit Health*. 2019;1(7):e363-e374. DOI:10.1016/S2589-7500(19)30151-7.

About the Authors / Сведения об авторах:

Ласкова Аксиния Игоревна [Aksiniya I. Laskova]
eLibrary SPIN 4117-9538, ORCID 0000-0003-4322-8112
Фролов Максим Юрьевич [Maxim Yu. Frolov]
eLibrary SPIN 7585-1728, ORCID 0000-0002-0389-560X

Орлова Юлия Александровна [Yulia A. Orlova]
eLibrary SPIN 6663-1457, ORCID 0000-0003-4854-7462
Лопатин Юрий Михайлович [Yury M. Lopatin]
eLibrary SPIN 4850-3618, ORCID 0000-0001-8744-7144

Влияние усиленной наружной контрпульсации на состояние сосудистого русла, показатели гликемического контроля и качество жизни у пациентов с ишемической болезнью сердца и сахарным диабетом 2 типа

Слепова О.А.*, Лишута А.С., Васильцова Е.Ю., Привалова Е.В., Беленков Ю.Н.

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

Цель. Изучить влияние усиленной наружной контрпульсации (УНКП) на клинический статус, качество жизни, структурное и функциональное состояние сосудистого русла и маркеры гликемического контроля у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) и сахарным диабетом (СД) 2 типа.

Материал и методы. В пилотное проспективное рандомизированное исследование были включены 30 пациентов с ИБС и СД 2 типа [12 женщин и 18 мужчин; медиана возраста 66,5 (60; 72) лет]. При помощи генератора случайных чисел проведена рандомизация пациентов на 2 группы: УНКП (n=15) и группу сравнения (n=15). Все пациенты (n=30) получали оптимальную медикаментозную терапию (ОМТ) в течение 3 мес наблюдения. Пациентам группы УНКП в течение первых 7 нед исследования проводился курс УНКП (35 часов, давление в манжетах: 220-280 мм рт.ст.). Исходно и через 3 мес наблюдения, пациентам обеих групп проводилась оценка клинического статуса, качества жизни (на основании опросника SF-36), а также тест 6-минутной ходьбы (6МХТ) для оценки толерантности к физической нагрузке. Оценивалась динамика уровня гликемии натощак, постприандиальной гликемии, индекса инсулинорезистентности (НОМА-IR) и гликированного гемоглобина. Для оценки состояния сосудистого русла были выполнены фотоплетизмография и аппланационная тонометрия.

Результаты. В группе УНКП через 3 мес наблюдалось уменьшение частоты приступов стенокардии и улучшение функционального класса стенокардии по классификации Canadian Cardiovascular Society (CCS). Выявлено значимое улучшение толерантности к физической нагрузке [прирост дистанции по тесту 6МХТ на 51 (35; 65) м, $p<0,05$], а также улучшение физического и психологического компонентов здоровья по данным опросника SF-36. Отмечена положительная динамика показателей, отражающих состояние как крупных сосудов, так и микроциркуляторного русла ($p>0,05$), за исключением индекса отражения и индекса жесткости ($p<0,05$). В группе УНКП по сравнению с группой ОМТ отмечена значимая динамика НОМА-IR [-9,9% (-26,5; -4,0) против 7,7% (-7,9; 13,8), $p=0,004$], а также уровней гликемии натощак [-10,5% (-15,8; -4,0) против -2,7 (-8,3; 5,9), $p=0,012$].

Заключение. Курсовая терапия УНКП в дополнение к ОМТ оказала положительное влияние на клинический статус и качество жизни пациентов с ИБС, осложненной СД 2 типа. Через 3 мес наблюдения отмечена позитивная динамика состояния сосудистого русла, а также маркеров гликемического контроля, более выраженная в группе УНКП. Полученные результаты могут свидетельствовать об эффективности УНКП в качестве добавочного лечения для этой группы пациентов.

Ключевые слова: усиленная наружная контрпульсация, ишемическая болезнь сердца, сахарный диабет, сосудистое русло, маркеры гликемического контроля, качество жизни.

Для цитирования: Слепова О.А., Лишута А.С., Васильцова Е.Ю., Привалова Е.В., Беленков Ю.Н. Влияние усиленной наружной контрпульсации на состояние сосудистого русла, показатели гликемического контроля и качество жизни у пациентов с ишемической болезнью сердца и сахарным диабетом 2 типа. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2022;18(3):274-281. DOI:10.20996/1819-6446-2022-06-04.

The Effect of Enhanced External Counterpulsation on the Vascular State, Indicators of Glycemic Control and Quality of Life in Patients with Coronary Artery Disease and Type 2 Diabetes Mellitus

Slepova O.A.*, Lishuta A.S., Vasiltsova E.Yu., Privalova E.V., Belenkov Yu.N.

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

Aim. To study the effect of enhanced external counterpulsation (EECP) on the functional status, quality of life, structural and functional state of the vascular bed, and markers of glycemic control in patients with coronary artery disease (CAD) and type 2 diabetes mellitus (DM).

Material and methods. A pilot prospective randomized study included 30 patients with CAD and DM. Using a random number generator, patients were randomized into 2 groups: EECP (n=15) and a comparison group (n=15). All patients (n=30) received optimal medical therapy (OMT) during 3 months of follow-up. Patients in the EECP group underwent a course of EECP (35 hours, cuff pressure: 220-280 mmHg) during the first 7 weeks of the study. At baseline and after 3 months of follow-up, patients in both groups underwent an assessment of clinical status, quality of life (based on the SF-36 questionnaire), as well as a 6-minute walk test to assess exercise tolerance. The dynamics of fasting glucose, postprandial glucose, insulin resistance index (HOMA-IR) and glycated hemoglobin were assessed. Photoplethysmography and applanation tonometry were performed to assess the state of the vascular bed.

Results. In the EECP group, after 3 months, there was a decrease in the frequency of angina attacks and an improvement in the functional class of angina according to the Canadian Cardiovascular Society (CCS) classification. A significant improvement in exercise tolerance was revealed [an increase in the 6-minute walking distance by 51 (35; 65) m, $p<0.05$], as well as an improvement in the physical and mental components of health according to the SF-36 questionnaire. A positive dynamics was shown in relation to the indicators of the state of both large vessels and the microvasculature ($p>0.05$), with the exception of the reflection index and the stiffness index ($p<0.05$). There was also a significant decrease in the HOMA-IR [-9.9% (-26.5; -4.0) vs 7.7% (-7.9; 13.8), $p=0.004$], as well as in the levels of fasting glucose [-10.5% (-15.8; -4.0) vs -2.7 (-8.3; 5.9), $p=0.012$] in the EECP group, compared with the OMT group.

Conclusion. EECP course therapy in addition to OMT has a positive effect on the functional status and quality of life of patients with CAD and DM. After 3 months of observation, there was noted a positive dynamics of the vascular state, as well as markers of glycemic control, and these changes were more pronounced in the EECP group. The results obtained may indicate the effectiveness of EECP as an add-on treatment for this group of patients.

Key words: enhanced external counterpulsation, coronary artery disease, diabetes mellitus, vascular bed, markers of glycemic control, quality of life.

For citation: Slepova O.A., Lishuta A.S., Vasil'tsova E.Yu., Privalova E.V., Belenkov Yu.N. The Effect of Enhanced External Counterpulsation on the Vascular State, Indicators of Glycemic Control and Quality of Life in Patients with Coronary Artery Disease and Type 2 Diabetes Mellitus. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2022;18(3):274-281. DOI:10.20996/1819-6446-2022-06-04.

*Corresponding Author (Автор, ответственный за переписку): slepova_o_a@staff.sechenov.ru

Received/Поступила: 03.03.2022

Accepted/Принята в печать: 03.06.2022

Введение

Усиленная наружная контрпульсация (УНКП) – неинвазивный и безопасный метод лечения стабильной ишемической болезни сердца (ИБС), в том числе, при наличии изменений коронарного русла, которые не позволяют провести реваскуляризацию. [1]. В последние годы наметилась тенденция к расширению спектра показаний для применения метода. Активно исследуется положительное влияние УНКП на качество жизни, толерантность к физической нагрузке, частоту приступов стенокардии, потребность в применении препаратов нитроглицерина и число госпитализаций, а также на структурное и функциональное состояние сердечно-сосудистой системы [2-6].

Особого внимания заслуживает исследование УНКП в терапии пациентов с ИБС и сахарным диабетом (СД) 2 типа. СД является фактором риска развития и прогрессирования ИБС, а также значительно ухудшает прогноз больных после хирургического вмешательства [7-11]. По данным исследований ISCHEMIA, пациенты с хронической коронарной болезнью и СД2 типа имели худший прогноз в отношении инфаркта миокарда (ИМ) и сердечно-сосудистой смерти по сравнению с пациентами без СД [12]. Применение неинвазивных методов вспомогательной терапии могло бы значительно облегчить ведение пациентов с ИБС в сочетании с СД, а также улучшить их качество жизни. Согласно имеющимся данным использование УНКП способствует снижению частоты приступов стенокардии у пациентов с ИБС и СД 2 типа и улучшению гликемического контроля [13, 14]. В исследовании J.S. Martin и соавт. также было показано положительное влияние УНКП на периферическое сопротивление сосудов и функциональное состояние микроциркуляторного русла у пациентов с нарушением толерантности к глюкозе [15].

С учетом эффективности УНКП в отношении этой группы больных нами было принято решение более подробно исследовать результаты воздействия данного метода, в том числе – оценить потенциальное влияние на маркеры гликемического контроля. Несмотря на широкие возможности использования метода, в России не проводилось исследование применения УНКП в терапии больных с ИБС и СД 2 типа. Вопрос об эф-

фективности такого лечения остается открытым и требует дальнейшего рассмотрения.

Цель данного пилотного исследования – изучить влияние терапии УНКП на функциональный статус пациентов, толерантность к физической нагрузке, качество жизни, структурное и функциональное состояние сосудистого русла, а также маркеры гликемического контроля у пациентов с ИБС и сопутствующим СД 2 типа.

Материалы и методы

Проспективное рандомизированное исследование было выполнено на базе Университетской клинической больницы №1 ФГАОУ ВО Первого МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Критерии включения: возраст от 30 до 80 лет, подписанное информированное добровольное согласие на участие в исследовании, верифицированная ИБС, а также подтвержденный диагноз СД 2 типа. В число критериев невключения входили: тромбофлебиты и/или флебиты в анамнезе; аневризма грудной или брюшной аорты; тяжелая патология клапанного аппарата сердца; высокая легочная гипертензия (2-3 степень); аритмии, влияющие на синхронизацию УНКП с ЭКГ; декомпенсация сердечной недостаточности; неконтролируемая артериальная гипертензия ($>180/110$ мм рт.ст.); коагулопатии; выраженные хронические заболевания легких; катетеризация сердца, проведенная в течение 2-4 нед до исследования; лечение антикоагулянтами с протромбиновым временем >15 сек / $MNO > 3$; беременность, кормление грудью; наличие острых инфекционных заболеваний. Критерии исключения: появление в процессе исследования состояний, перечисленных в числе критериев невключения, либо отказ пациента от дальнейшего участия в исследовании.

Обследовано 62 пациента со стабильной ИБС [I-IV функциональный класс (ФК) по классификации Канадского сердечно-сосудистого общества (Canadian Cardiovascular Society, CCS)] и СД 2 типа (инсулиннезависимый). Из них в исследование были включены 30 пациентов, соответствующих критериям включения/невключения. Верификация ИБС осуществлялась

на основании выполненной коронароангиографии (КАГ) без стентирования коронарных артерий (КА) (n=12), КАГ со стентированием КА (n=15), либо шунтирования КА (n=3). ИМ перенесли 7 больных. Все пациенты, включенные в исследование, получали оптимальную медикаментозную терапию (ОМТ) и находились на амбулаторном режиме все время наблюдения. Сахароснижающая терапия у пациентов обеих групп включала бигуаниды, производные сульфонилмочевины, ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа и ингибиторы дипептидилпептидазы-4. Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом ФГАОУ ВО Первого МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Рандомизация пациентов проводилась с использованием генератора случайных чисел (Statistica 12; StatSoft Inc.) на две группы по 15 человек. Пациентам первой группы дополнительно к ОМТ на протяжении первых 7 нед наблюдения был проведен курс УНКП (35 часовых процедур, по 5 процедур в неделю) с использованием кардиотерапевтического комплекса EECР® Therapy System Model TS3 (Vasomedical Inc., США). Во время процедуры давление в манжетах на-

ходилось в пределах 220-280 мм рт.ст.. Контроль безопасности лечения осуществлялся путем наблюдения за нежелательными побочными реакциями во время процедур УНКП. Пациенты второй группы получали только ОМТ без добавления УНКП.

Всем пациентам (n=30) для определения динамики маркеров гликемического контроля исходно и через 3 мес проводилось измерение уровня гликемии натощак (fasting plasma glucose, FPG) и постпрандиальной гликемии (postprandial glycemia, PPG), а также уровня гликированного гемоглобина (HbA1c) и индекса инсулинорезистентности (НОМА-IR). Для оценки состояния сосудистого русла исходно и через 3 мес всем пациентам выполнялась фотоплетизмография (ФПГ) («Ангиоскан-01», Ангиоскан, Россия), а также аппланационная тонометрия («А-pulse CASPro», HealthSTATS, США). Качество жизни определялось с использованием опросника SF-36. Для оценки толерантности к физической нагрузке проводился тест 6-ти минутной ходьбы (6МХТ). Дизайн исследования представлен на рис. 1.

Статистический анализ

Статистическая обработка данных проведена с использованием программы Statistica 12 (StatSoft Inc,

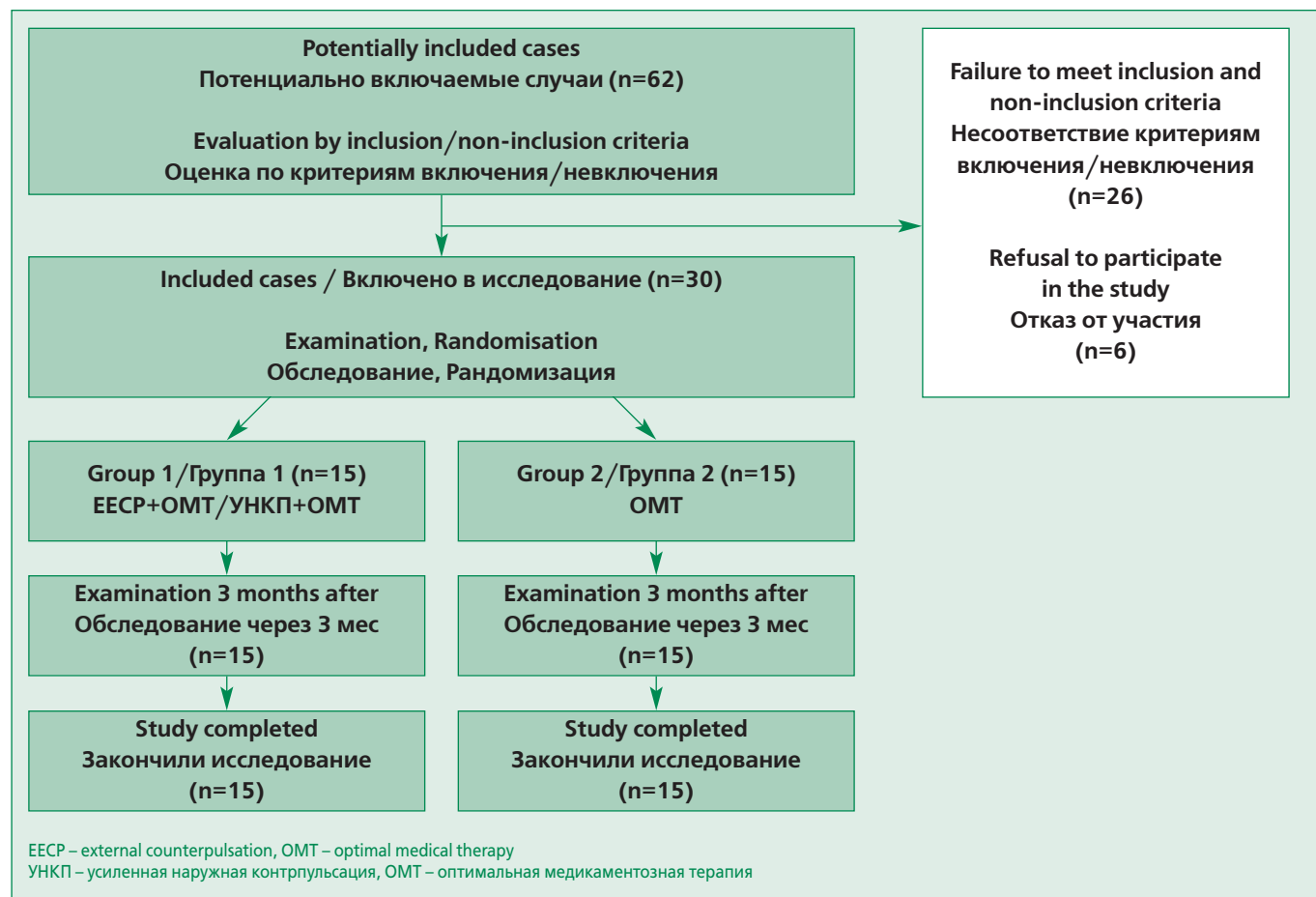


Figure 1. Flow chart of the study design

Рисунок 1. Блок-схема дизайна исследования

Table 1. Baseline Characteristics of the Study Groups

Таблица 1. Клинико-демографическая характеристика изучаемых групп

Параметр	Группа 1 (n=15)	Группа 2 (n=15)	p
Возраст, лет	67,0 (61,0; 72,0)	65,0 (60,0; 73,0)	0,709
Мужчины, n	8	10	0,710
ИМТ, кг/м ²	31,0 (28,7; 35,0)	31,7 (29,4; 37,2)	0,678
Курение, n	1	1	1,0
Характеристики заболевания			
Давность течения			
ИБС, лет	7,0 (5,0; 10,0)	8,0 (7,0; 10,0)	0,320
Многососудистое поражение, n	11	10	1,0
ИМ в анамнезе, n	4	3	1,0
Стентирование КА, n	5	6	1,0
КШ, n	1	2	1,0
Давность течения			
СД, лет	8,0 (7,0; 11,0)	8,0 (5,0; 12,0)	0,787
ХСН, n	9	8	1,0
Артериальная гипертензия	13	13	1,0
Медикаментозная терапия			
Бета-адреноблокаторы, n (%)	15	14	1,0
БКК, n	6	8	0,715
Нитраты, n	2	1	1,0
иАПФ/БРА, n	10	11	1,0
Диуретики, n	5	5	1,0
Миокардиальные цитопротекторы, n	5	6	1,0
Гипогликемическая терапия, n	15	15	1,0
ИМТ – индекс массы тела, КШ – коронарное шунтирование, БКК – блокаторы кальциевых каналов, иАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, БРА – блокаторы ангиотензина II			

Table 2. Changes in CCS functional class

Таблица 2. Динамика ФК стенокардии по CCS

ФК CSS	Группа 1 (n=15)			Группа 2 (n=15)			p*	p†
	Исходно	Через 3 мес	p _{исх-3 мес}	Группа 1 (n=15)	Группа 2 (n=15)	p _{исх-3 мес}		
I, %	20,0	53,3	<0,001	26,7	40,0	<0,001	0,317	0,089
II, %	53,4	33,3	0,004	40,0	33,3	0,180	0,089	1
III, %	20,0	13,4	0,180	26,7	26,7	0,782	0,317	0,021
IV, %	6,6	0	0,009	6,6	0	0,009	1	1
p* - межгрупповое сравнение исходных показателей; p† - межгрупповое сравнение после терапии								
ФК CSS – функциональный класс стенокардии по классификации Canadian Cardiovascular Society								

США). С учетом малого размера выборки анализ вида распределения количественных и качественных порядковых переменных не проводился, поэтому были использованы непараметрические методы статистики. Результаты представлены как медиана и интерквартильный размах (25%; 75%). Для сравнения групп между собой применяли U-критерий Манна-Уитни для количественных и качественных порядковых переменных и двусторонний точный тест Фишера для категориальных переменных. Для оценки изменений показателей по сравнению с исходным уровнем (внутри каждой группы) применялся тест Вилкоксона для количественных и качественных порядковых переменных и хи-квадрат МакНемара для категориальных переменных. Для оценки изменений количественных и качественных порядковых переменных по сравнению с исходным уровнем также определяли дельта-%, который рассчитывали по формуле: $\Delta\% = (N_1 - N_0) / N_0 \times 100\%$, где N_0 – значение показателя исходно, N_1 – значение показателя в динамике. Статистически значимыми считали различия при двустороннем уровне $p < 0,05$. При расчете размера выборки (калькулятор <https://www.sealedenvelope.com/>; альфа=5%, 1-бета=90%, non-inferiority limit=10%) с учетом размера эффекта (динамика ФК стенокардии в работах с использованием УНКП; 8% в контрольной группе, 42% – в экспериментальной группе) численность каждой группы составила 15 человек.

Результаты

Характеристика обследуемых групп

Изучаемые группы были сопоставимы по основным клинико-демографическим показателям (табл. 1).

Качество жизни и толерантность к физической нагрузке

За время наблюдения пациенты группы УНКП не отмечали появления побочных явлений. В обеих исследуемых группах не наблюдалось случаев ИМ, острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) и смертельных исходов. На фоне проводимой терапии

Table 3. Changes in quality of life and exercise tolerance.
Таблица 3. Динамика показателей качества жизни
и толерантности к физической нагрузке

Показатель	Группа 1 (n=15)	Группа 2 (n=15)	p
РН (баллы)			
Исходно	45,7 (40,6; 50,7)	49,9 (44,2; 55,4)	0,187
Через 3 мес	50,2 (45,4; 52,0)	50,3 (44,2; 55,6)	0,539
Динамика показателя за 3 мес, Δ%	5,3 (0,2; 11,4)	0,4(0; 5,5)	0,041
Р _{исх-3 мес}	0,002	0,158	
МН (баллы)			
Исходно	47,9 (46,3; 56,3)	52,1 (45,9; 56,8)	0,713
Через 3 мес	52,1 (47,8; 60,0)	52,1 (46,7; 56,8)	0,902
Динамика показателя за 3 мес, Δ%	3,8 (1,9; 6,7)	1,3 (-0,4; 3,0)	0,026
Р _{исх-3 мес}	0,003	0,170	
Дистанция ходьбы (м)			
Исходно	325 (235; 422)	376 (326; 450)	0,174
Через 3 мес	401 (290; 465)	385 (340; 465)	0,838
Динамика показателя за 3 мес, Δ%	18,2 (8,8; 23,4)	2,7 (-1,3; 5,3)	<0,001
Р _{исх-3 мес}	<0,001	0,074	
РН – физический компонент, МН – психологический компонент здоровья			

(УНКП+ОМТ и только ОМТ) отмечено улучшение ФК стенокардии по классификации CCS у 8 пациентов (табл. 2).

При оценке динамики толерантности к нагрузке и качества жизни у пациентов группы УНКП отмечено значимое увеличение дистанции ходьбы по данным БМХТ, а также физического и психологического компонентов здоровья (табл. 3).

Структурное и функциональное состояние сосудистого русла

По данным фотоплетизмографии и аппланационной тонометрии в группе УНКП была продемонстрирована динамика таких функциональных показателей состояния крупных сосудов, как сдвиг фаз (PS) и центральное систолическое давление в аорте (CASP) ($p<0,05$), а также радиального индекса аугментации (rAI) ($p<0,05$), ассоциированного со структурным состоянием аорты. Кроме того, отмечено повышение индекса окклюзии (IO) ($p<0,001$), функционального показателя микроциркуляторного русла (табл. 4). Отмечена тенденция к улучшению структурных показателей крупных сосудов – индекса жесткости (SI) ($p=0,069$) и микроциркуляторного русла – индекса отражения (RI) ($p=0,054$). Динамика изучаемых показателей в группе сравнения являлась незначимой.

Table 4. Dynamics of indicators of the state
of the vascular wall
Таблица 4. Динамика показателей состояния сосуди-
стой стенки

Показатель	Группа 1 (n=15)	Группа 2 (n=15)	p
Индекс жесткости (SI)			
Исходно	8,0 (7,4; 8,8)	8,0 (7,1; 8,4)	0,683
Через 3 мес	7,8 (7,2; 8,5)	8,0 (7,1; 8,4)	0,902
Динамика показателя за 3 мес, Δ%	-2,7 (-4,5; 2,5)	1,2 (-4,8; 4,5)	0,389
Р _{исх-3 мес}	0,069	0,932	
Индекс отражения (RI)			
Исходно	32,5 (28,3; 40,2)	30,2 (27,0; 39,2)	0,683
Через 3 мес	30,8 (27,8; 36,8)	32,2 (25,6; 36,9)	0,512
Динамика показателя за 3 мес, Δ%	-4,9 (-16,4; 1,1)	-2,9 (-8,0; 6,3)	0,267
Р _{исх-3 мес}	0,053	0,496	
Сдвиг фаз (PS)			
Исходно	6,8 (4,5; 7,4)	6,7 (4,1; 8,2)	0,595
Через 3 мес	7,0 (5,4; 8,1)	6,7 (5,0; 8,5)	0,806
Динамика показателя за 3 мес, Δ%	11,0 (1,4; 36,1)	0,0 (-4,3; 9,0)	0,045
Р _{исх-3 мес}	0,012	0,660	
Индекс окклюзии (IO)			
Исходно	1,52 (1,40; 1,72)	1,56 (1,40; 1,80)	0,744
Через 3 мес	1,63 (1,47; 1,82)	1,56 (1,40; 1,70)	0,202
Динамика показателя за 3 мес, Δ%	7,3 (4,2; 10,3)	-1,3 (-4,8; 5,8)	0,007
Р _{исх-3 мес}	<0,001	0,733	
Индекс аугментации (rAI)			
Исходно	78 (72; 88)	78,0 (72; 87)	0,870
Через 3 мес	74 (69; 80)	78,0(72; 85)	0,148
Динамика показателя за 3 мес, Δ%	-3,4 (-14,3; -1,5)	1,4 (-6,7; 4,3)	0,045
Р _{исх-3 мес}	0,004	0,629	
Центральное систолическое давление в аорте (CASP), мм рт.ст.			
Исходно	128 (122; 137)	128 (124; 132)	0,595
Через 3 мес	121 (114; 126)	125 (122,0; 135)	0,023
Динамика показателя за 3 мес, Δ%	-5,8 (-8,1; -5,1)	-1,6 (-4,7; 2,5)	0,001
Р _{исх-3 мес}	0,007	0,016	
SI – stiffness index (индекс жесткости), RI – reflexion index (индекс отражения), PS – phase shift (сдвиг фаз), IO – occlusion index (индекс окклюзии), rAI – radial augmentation index (радиальный индекс аугментации), CASP – central aortic systolic pressure (центральное аортальное систолическое давление)			

Table 5. Changes in glycemic control indicators.

Таблица 5. Динамика показателей гликемического контроля

Показатель	Группа 1 (n=15)	Группа 2 (n=15)	p
FPG (ммоль/л)			
Исходно	7,0 (5,30; 7,80)	5,90 (5,60; 7,80)	0,713
Через 3 мес	6,1 (5,10; 6,80)	6,20 (5,70; 7,30)	0,345
Динамика показателя за 3 мес, Δ%	-10,5 (-15,8; -4,0)	-2,7 (-8,3; 5,9)	0,012
Риск-3 мес	0,005	0,477	
PPG (ммоль/л)			
Исходно	7,29 (6,30; 9,80)	8,24 (7,10; 10,30)	0,267
Через 3 мес	6,90 (6,33; 7,70)	8,10 (7,10; 9,98)	0,007
Динамика показателя за 3 мес, Δ%	-7,3 (-16,5; -0,7)	-1,3 (-4,9; 4,1)	0,116
Риск-3 мес	0,012	0,334	
НОМА-IR			
Исходно	4,42 (2,53; 8,52)	5,69 (2,86; 8,10)	0,806
Через 3 мес	3,77 (2,11; 8,40)	5,95 (2,37; 7,46)	0,567
Динамика показателя за 3 мес, Δ%	-9,9 (-26,5; -4,0)	7,7 (-7,9; 13,8)	0,004
Риск-3 мес	<0,001	0,910	
НbA1c (%)			
Исходно	7,20 (6,20; 8,50)	6,70 (6,20; 7,70)	0,486
Через 3 мес	7,0 (5,80; 8,10)	7,00 (6,20; 8,30)	0,935
Динамика показателя за 3 мес, Δ%	-3,3 (-7,8; 5,9)	-2,7 (-8,3; 5,9)	0,902
Риск-3 мес	0,363	0,490	

FPG – глюкоза плазмы натощак, PPG – постприанальная гликемия,
НОМА-IR – индекс инсулинорезистентности, НbA1c – гликированный гемоглобин

Маркеры гликемического контроля

Положительная динамика в группе УНКП+ОМТ была установлена в отношении FPG, PPG, НОМА-IR ($p < 0,05$) (табл. 5). На фоне лечения снижения уровня гликированного гемоглобина не отмечено. В группе сравнения не было продемонстрировано статистически значимых результатов, хотя наблюдалось умеренное снижение уровня PPG ($p > 0,05$).

Обсуждение

По результатам отбора только 30 пациентов соответствовали всем необходимым критериям и успешно прошли полный курс (35 ч) УНКП. Суммарно в основной исследуемой группе было проведено 525 часов контрпульсации.

Присутствие в числе принимаемых препаратов диуретиков обусловлено наличием у 60% исследуемых хронической сердечной недостаточности (ХСН) с стойкими явлениями по большому кругу кровообра-

щения. Низкая потребность в препаратах группы нитроглицерина, вероятно, обусловлена подбором ОМТ и снижением на этом фоне частоты и интенсивности стенокардии, а также ее эквивалентов. Из 30 пациентов, включенных в исследование, только трое больных принимали короткодействующие нитраты, поэтому оценить изменение потребности в препаратах данной группы на фоне терапии УНКП не представлялось возможным.

Положительное влияние УНКП на клинический статус больных и качество жизни было неоднократно подтверждено в проведенных ранее исследованиях [1, 2, 16]. Результаты нашей работы свидетельствуют о том, что эффективность УНКП в отношении влияния на качество жизни применима также к группе больных с ИБС и СД 2 типа. Наиболее значимым при субъективной оценке являлось повышение толерантности к физической нагрузке, что сопровождалось улучшением ФК стенокардии по CCS в течение 1,5 мес после завершения курса. Благодаря влиянию как УНКП, так и ОМТ в обеих группах наблюдалось увеличение проходимой дистанции. Прирост расстояния по 6МХТ в группе УНКП через 3 мес составил 51 м (35; 65) или 18,2%, что было значимо выше ($p < 0,001$), чем в группе ОМТ.

Несмотря на проводимые исследования, многие звенья в физиологии изменений, индуцируемых УНКП, по-прежнему остаются неизученными. Одной из основных точек воздействия УНКП на структуру и функциональную способность эндотелия может являться защита эндотелиальных клеток сосудов от апоптоза [17]. Вторым ключевым звеном этого механизма служит улучшение функции эндотелия за счет увеличения напряжения сдвига сосудистой стенки, что влечет за собой уменьшение пролиферации и миграции гладкомышечных клеток, подавление образования внеклеточного матрикса и, в результате, ингибирует развитие атеросклероза [18-20].

В данном пилотном исследовании такие функциональные показатели сосудистого русла, как PS и IO продемонстрировали статистически значимую динамику через 3 мес лечения только в группе УНКП. Положительная динамика наблюдалась при анализе структурного параметра крупных сосудов – gAI, и функционального – CASP ($p < 0,05$). В то же время значимая динамика не была показана в отношении таких структурных показателей, как RI (микроциркуляторное русло) и SI (крупные сосуды) ($p > 0,05$). К полученному результату могли привести малая продолжительность исследования, а также выраженность сосудистых изменений у пациентов с ИБС и СД 2 типа.

Одним из механизмов воздействия УНКП на показатели гликемического контроля может являться напряжение сдвига. Согласно исследованию L.K. Walsh

и соавт., эндотелий артериол, подвергнутых внутрипросветному повышению напряжения сдвига в течение 1 ч, становится более чувствительным к инсулину, и наблюдается повышение инсулин-индуцированной дилатации артериол [21]. Данный эффект позволяет объяснить снижение индекса инсулинорезистентности НОМА-IR на фоне проведенного курса УНКП, продемонстрированное, в том числе, в нашем исследовании.

P.D. Sardina и соавт. в своей работе сообщают, что терапия УНКП способствует снижению концентрации конечных продуктов гликирования и их рецепторов у этой группы больных, которое сохраняется до 6 мес после лечения [22]. При оценке показателей гликемического контроля через 48 ч и через 2 нед после курса авторами было выявлено снижение FPG (-14,6 и -12,0%) и PPG (-14,6 и -13,5%) соответственно [23]. В нашем исследовании положительная динамика показателей гликемического контроля в группе УНКП составила 10,5% для FPG и 7,3% для PPG. Имеет значение длительность эффекта: через 5 нед после завершения курса УНКП (3 мес от включения в исследование) показатели FPG и PPG сохранялись на уровне ниже исходного. В группе ОМТ было продемонстрировано умеренное статистически незначимое снижение уровня PPG ($p>0,05$), что обусловлено, с большой вероятностью, эффективностью сахароснижающей терапии.

Отсутствие статистически значимой динамики HbA1c в нашем исследовании может быть обусловлено как отсутствием влияния УНКП на динамику показателя, так и быть следствием малой мощности исследования. Данная работа проведена в качестве пилотной, и в настоящее время мы планируем проведение аналогичной работы на большем количестве пациентов,

чтобы в дальнейшем опровергнуть одну из двух вышеуказанных гипотез.

Ограничения исследования

Основными ограничивающими факторами при интерпретации результатов данного исследования послужили малый объем выборки и отсутствие группы контроля, которой проводилась бы sham-контрпульсация для устранения плацебо-эффекта терапии УНКП. Кроме того, измерение параметров сосудистого русла и краткосрочных маркеров гликемического контроля не только на этапе до и через 3 мес после включения в исследование, но и сразу по завершении курса УНКП может позволить более точно оценить динамику исследуемых показателей.

Заключение

В данном пилотном исследовании продемонстрировано положительное влияние УНКП на состояние сосудистого русла, инсулинорезистентность и показатели гликемического контроля, а также качество жизни у такой сложной в лечении группы больных, как пациенты с ИБС и СД. В настоящее время продолжается изучение возможностей УНКП, однако многие механизмы и эффекты этой терапии остаются неисследованными. Таким образом, сохраняется потребность в изучении возможностей УНКП у обширной группы пациентов с ИБС и сопутствующим СД 2 типа.

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. Jan R, Khan A, Zahid S, et al. The Effect of Enhanced External Counterpulsation (EECP) on Quality of life in Patient with Coronary Artery Disease not Amenable to PCI or CABG. *Cureus*. 2020;12(5):e7987. DOI:10.7759/cureus.7987.
2. Wu E, Desta L, Broström A, Mårtensson J. Effectiveness of Enhanced External Counterpulsation Treatment on Symptom Burden, Medication Profile, Physical Capacity, Cardiac Anxiety, and Health-Related Quality of Life in Patients With Refractory Angina Pectoris. *J Cardiovasc Nurs*. 2020;35(4):375-85. DOI:10.1097/JCN.0000000000000638.
3. Beck DT, Casey DP, Martin JS, et al. Enhanced external counterpulsation reduces indices of central blood pressure and myocardial oxygen demand in patients with left ventricular dysfunction. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 2015;42(4):315-20. DOI:10.1111/1440-1681.12367.
4. Sharma U, Ramsey HK, Tak T. The role of enhanced external counter pulsation therapy in clinical practice. *Clin Med Res*. 2013;11(4):226-32. DOI:10.3121/cmr.2013.1169.
5. Lawson WE, Hui JC, Kennard ED, Linnemeier G; IEP-III Investigators. Enhanced External Counterpulsation Is Cost-Effective in Reducing Hospital Costs in Refractory Angina Patients. *Clin Cardiol*. 2015;38(6):344-9. DOI:10.1002/clc.22395.
6. Karaganov KS, Slepova OA, Lishuta AS, et al. Medium-term Effects of Enhanced External Counterpulsation in the Structural and Functional Parameters of Blood Vessels in Patients with Coronary Artery Disease. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2021;17(4):557-63 (In Russ.) [Караганов К.С., Слепова О.А., Лишута А.С., и др. Среднесрочное влияние усиленной наружной контрпульсации на структурно-функциональные показатели сосудов у пациентов с ишемической болезнью сердца. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2021;17(4):557-63.] DOI:10.20996/1819-6446-2021-08-03.
7. Sarwar N, Gao P, Seshasai SR, et al.; Emerging Risk Factors Collaboration. Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: a collaborative meta-analysis of 102 prospective studies. *Lancet*. 2010;375(9733):2215-22. DOI:10.1016/S0140-6736(10)60484-9.
8. Ram E, Sternik L, Klempfner R, et al. Type 2 diabetes mellitus increases the mortality risk after acute coronary syndrome treated with coronary artery bypass surgery. *Cardiovasc Diabetol*. 2020;19(1):86. DOI:10.1186/s12933-020-01069-6.
9. Kaze AD, Santhanam P, Musani SK, et al. Metabolic Dyslipidemia and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes Mellitus: Findings From the Look AHEAD Study. *J Am Heart Assoc*. 2021;10(7):e016947. DOI:10.1161/JAHA.120.016947.
10. Arnold SV, Bhatt DL, Barsness GW, et al.; American Heart Association Council on Lifestyle and Cardiometabolic Health and Council on Clinical Cardiology. Clinical Management of Stable Coronary Artery Disease in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2020;141(19):e779-e806. DOI:10.1161/CIR.0000000000000766.
11. Bundhun PK, Bhurtu A, Yuan J. Impact of type 2 diabetes mellitus on the long-term mortality in patients who were treated by coronary artery bypass surgery: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2017;96(22):e7022. DOI:10.1097/MD.00000000000007022.
12. Newman JD, Anthonopolos R, Mancini GBJ, et al. Outcomes of Participants With Diabetes in the ISCHEMIA Trials. *Circulation*. 2021;144(17):1380-195. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.121.054439.
13. Sahebajani F, Madani FR, Komasi S, et al. Refractory angina frequencies during 7 weeks treatment by enhanced external counterpulsation in coronary artery disease patients with and without diabetes. *Ann Card Anaesth*. 2019;22(3):278-82. DOI:10.4103/aca.ACA_86_18.
14. Martin JS, Beck DT, Aranda JM Jr, Braith RW. Enhanced external counterpulsation improves peripheral artery function and glucose tolerance in subjects with abnormal glucose tolerance. *J Appl Physiol* (1985). 2012;112(5):868-76. DOI:10.1152/jappphysiol.01336.2011.
15. Martin JS, Beck DT, Braith RW. Peripheral resistance artery blood flow in subjects with abnormal glucose tolerance is improved following enhanced external counterpulsation therapy. *Appl Physiol Nutr Metab*. 2014;39(5):596-9. DOI:10.1139/apnm-2013-0497.
16. Arora RR, Chou TM, Jain D, et al. The multicenter study of enhanced external counterpulsation (MUST-EECP): effect of EECP on exercise-induced myocardial ischemia and anginal episodes. *J Am Coll Cardiol*. 1999;33(7):1833-40. DOI:10.1016/S0735-1097(99)00140-0.
17. Xiong Y, Ren YF, Xu J, et al. Enhanced external counterpulsation inhibits endothelial apoptosis via modulation of BIRC2 and Apaf-1 genes in porcine hypercholesterolemia. *Int J Cardiol*. 2014;171(2):161-8. DOI:10.1016/j.ijcard.2013.11.033.
18. Xu L, Chen X, Cui M, et al. The improvement of the shear stress and oscillatory shear index of coronary arteries during Enhanced External Counterpulsation in patients with coronary heart disease. *PLoS One*. 2020;15(3):e0230144. DOI:10.1371/journal.pone.0230144.
19. Liu Y, Xiong Y, Liu D, et al. The effect of enhanced external counterpulsation on C-reactive protein and flow-mediated dilation in porcine model of hypercholesterolemia. *Clin Physiol Funct Imaging*. 2012;32(4):262-7. DOI:10.1111/j.1475-097X.2012.01120.x.
20. Zhang Y, He X, Chen X, et al. Enhanced external counterpulsation inhibits intimal hyperplasia by modifying shear stress responsive gene expression in hypercholesterolemic pigs. *Circulation*. 2007;116(5):526-34. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.116.1161.
21. Walsh LK, Ghiarone T, Olver TD, et al. Increased endothelial shear stress improves insulin-stimulated vasodilation in skeletal muscle. *J Physiol*. 2019;597(1):57-69. DOI:10.1113/JP277050.
22. Sardina PD, Martin JS, Dzieza WK, Braith RW. Enhanced external counterpulsation (EECP) decreases advanced glycation end products and proinflammatory cytokines in patients with non-insulin-dependent type II diabetes mellitus for up to 6 months following treatment. *Acta Diabetol*. 2016;53(5):753-60. DOI:10.1007/s00592-016-0869-6.
23. Sardina PD, Martin JS, Avery JC, Braith RW. Enhanced external counterpulsation (EECP) improves biomarkers of glycemic control in patients with non-insulin-dependent type II diabetes mellitus for up to 3 months following treatment. *Acta Diabetol*. 2016;53(5):745-52. DOI:10.1007/s00592-016-0866-9.

About the Authors / Информация об авторах:

Слепова Ольга Александровна [Olga A. Slepova]
eLibrary SPIN 4571-0540, ORCID 0000-0002-1172-1116
Лишута Алексей Сергеевич [Alexey S. Lishuta]
eLibrary SPIN 4365-4788, ORCID 0000-0003-3391-0193
Васильцова Елизавета Юрьевна [Elisaveta Yu. Vasil'tsova]
ORCID 0000-0003-4419-7477

Привалова Елена Витальевна [Elena V. Privalova]
eLibrary SPIN 4321-4321, ORCID 0000-0001-6675-7557
Беленков Юрий Никитич [Yuri N. Belenkov]
ORCID 0000-0002-3014-6129

Липидный профиль пациентов с артериальной гипертензией, перенесших COVID-19: возможности лекарственной терапии (наблюдательное исследование ЛИДЕР)

Золотовская И.А.^{1*}, Кузьмин В.П.¹, Рубаненко О.А.¹, Шацкая П.Р.¹, Саласюк А.С.²

¹ Самарский государственный медицинский университет, Самара, Россия

² Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия

Цель. Изучить динамику липидного профиля у пациентов с артериальной гипертензией (АГ) и дислипидемией, перенесших COVID-19.

Материал и методы. Обследовано 126 пациентов с АГ и дислипидемией, перенесших COVID-19 [58 мужчин и 68 женщин; медиана возраста 60 (56,0; 65,5) лет]. Пациенты включены в две группы: пациенты 1 группы (n=64) получали фиксированную комбинацию лизиноприл/амлодипин/розувастатин; пациенты 2 группы (n=62) продолжили предшествующее медикаментозное лечение. У всех пациентов оценивались клинические, демографические данные, уровни офисного артериального давления (АД), общего холестерина (ОХС), холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛНП), холестерина липопротеидов высокой плотности, триглицеридов, С-реактивного белка (СРБ) на 3 визитах в течение 24 нед.

Результаты. Предшествующая антигипертензивная терапия в группах была сопоставима, кроме более частого приема блокаторов рецепторов ангиотензина II во 2-й группе ($p < 0,05$). Показатели липидного обмена и АД при включении значимо не различались в обеих группах. За время наблюдения в 1 группе отмечено снижение по сравнению с исходными значениями систолического (на 9,5%) и диастолического АД (на 12,1%) против 4,29% и 5,56% соответственно во 2 группе ($p < 0,05$). Снижение уровня ОХС через 24 нед в 1 группе составило 14,5% против 11,2% во 2 группе, ХС ЛНП – 31,4% против 9,7% соответственно ($p < 0,05$). Уровень СРБ за время наблюдения снизился на 53,7% в 1 группе против 43,4% у пациентов 2 группы на ($p < 0,05$).

Заключение. Фиксированная комбинация лизиноприл/амлодипин/розувастатин у пациентов с АГ и дислипидемией, перенесших COVID-19, способствовала улучшению показателей липидного профиля и уровня АД.

Ключевые слова: дислипидемия, артериальная гипертензия, COVID-19, комбинированная терапия.

Для цитирования: Золотовская И.А., Кузьмин В.П., Рубаненко О.А., Шацкая П.Р., Саласюк А.С. Липидный профиль пациентов с артериальной гипертензией, перенесших COVID-19: возможности лекарственной терапии/ЛИДЕР. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2022;18(3):282-288. DOI:10.20996/1819-6446-2022-06-08.

Lipid profile of patients with arterial hypertension who underwent COVID-19: possibilities of drug therapy/ LEADER

Zolotovskaya I.A.^{1*}, Kuzmin V.P.¹, Rubanenko O.A.¹, Shatskaya P.R.¹, Salasyuk A.S.²

¹ Samara State Medical University, Samara, Russia

² Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia

Aim. To study the dynamics of the lipid profile of hypertensive patients with dyslipidemia who underwent COVID-19.

Material and methods. Hypertensive patients with dyslipidemia who underwent COVID-19 [n=126; 58 men and 68 women; median age 60 (56.0; 65.5) years] examined. Patients were included into two groups: group 1 (n=64) received a single pill combination of lisinopril + amlodipine + rosuvastatin; 2 groups (n=62) continued the previous drug treatment. Clinical, demographic, office blood pressure (BP), total cholesterol (TC), low density lipoprotein cholesterol (LDL-c), high density lipoprotein cholesterol, triglycerides, C-reactive protein (CRP) levels were assessed in all patients in 3 visits within 24 weeks.

Results. The groups did not differ in prior antihypertensive therapy (except for more frequent use of angiotensin II receptor blockers in group 2, $p < 0.05$), lipid profile and blood pressure parameters at study entry. A decrease in systolic (by 9.5%) and diastolic blood pressure (by 12.1%) after 24 weeks was found in group 1 compared with 4.29% and 5.56%, respectively, in group 2 ($p < 0.05$). A decrease in the level of total cholesterol by 14.5% and LDL-c by 31.4% after 24 weeks was found in group 1 compared with 11.2% and 9.7%, respectively, in group 2 ($p < 0.05$). The level of CRP during the observation period decreased by 53.7% in group 1 versus 43.4% in patients of group 2 ($p < 0.05$).

Conclusion. The single pill combination of lisinopril/amlodipine/rosuvastatin in hypertensive patients with dyslipidemia who underwent COVID-19 led to an improvement in lipid profile and blood pressure control.

Key words: dyslipidemia, arterial hypertension, COVID-19, combination therapy.

For citation: Zolotovskaya I.A., Kuzmin V.P., Rubanenko O.A., Shatskaya P.R., Salasyuk A.S. Lipid profile of patients with arterial hypertension who underwent COVID-19: possibilities of drug therapy/ LEADER. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2022;18(3):282-288. DOI:10.20996/1819-6446-2022-06-08.

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

Received/Поступила: 25.05.2022

Accepted/Принята в печать: 16.06.2022

Введение

Сочетание нарушений липидного обмена и артериальной гипертензии (АГ) определяет высокий риск развития и прогрессирования сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) [1]. У пациентов с АГ и дислипидемией распространенность курения, ожирения и гипергликемии выше при сравнении с пациентами без этих факторов, что определяет неблагоприятный прогноз данной категории больных [2]. Уменьшение артериального давления (АД) на 10% одновременно со снижением концентрации общего холестерина (ОХС) на 10% сопровождается снижением популяционного кардиоваскулярного риска на 45% [3]. Следовательно, своевременная коррекция и модификация указанных факторов риска является важным направлением для предупреждения утяжеления состояния и дальнейшего летального исхода пациентов, в первую очередь, с коморбидной патологией.

Коморбидные состояния на фоне повреждения легочной ткани при новой коронавирусной инфекции (COVID-19) характеризуются неблагоприятными исходами с высокой смертностью [4]. Наиболее распространенными сопутствующими заболеваниями при COVID-19 являются АГ (30%), сахарный диабет (19%), ишемическая болезнь сердца (8%) [5]. Некоторые исследователи предполагали наличие связи между активностью ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и восприимчивостью к COVID-19, а также между применением блокаторов этой системы и высокой смертностью у пациентов. У пациентов с АГ на фоне COVID-19 чаще встречаются неблагоприятные исходы (необходимость пребывания в отделении интенсивной терапии, применение искусственной вентиляции легких или смерть) [6]. Очевидно, что, контроль АД и дислипидемии является существенным параметром для снижения бремени ССЗ и улучшения прогноза жизни пациентов, в том числе, у пациентов с перенесенным COVID-19. С учетом значимости вклада дислипидемии в прогрессирование ССЗ и риска осложнений, есть основание предполагать, что у пациентов с АГ, перенесших COVID-19, важно обращать внимание на показатели АД и показатели липидного профиля. Назначение лекарственных препаратов, влияющих на АГ и дислипидемию, будет способствовать одномоментной коррекции нескольких факторов кардиоваскулярного риска, требующих применения медикаментозной терапии [7]. Приверженность лечению у пациентов снижается в случае необходимости одновременного назначения нескольких лекарственных средств (антигипертензивных, гиполипидемических и др.), что определяет возможность назначения комбинированных препаратов, позволяющих при адекватной дозировке каждого компонента действовать на основные патофизиологические звенья ССЗ [8].

Цель исследования – изучить динамику липидного профиля у пациентов с АГ и дислипидемией, перенесших COVID-19.

Материал и методы

Исследование, зарегистрированное как наблюдательная программа «Липидный профиль пациентов с артериальной гипертензией и дислипидемией, перенесших COVID-19: возможности лекарственной терапии» (акроним ЛИДЕР), проведено в период с июля 2021 г. по январь 2022 г. на базе амбулаторно-поликлинических учреждений г. Самары с последовательным включением пациентов с АГ, перенесших COVID-19 (U07.1, U07.2).

Критерии включения: амбулаторные пациенты, перенесшие COVID-19 не более, чем за 30 дней до включения в исследование; наличие АГ, подтвержденной данными автоматизированной информационной системы «Поликлиника»; прием антигипертензивных препаратов до острого инфекционного заболевания по схемам терапии, а также наличие рекомендаций при выписке после перенесенной новой коронавирусной инфекции; уровень липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) > 1,8 ммоль/л; добровольное информированное согласие на включение в исследование и обработку персональных данных. Критерии не-включения: установленный ранее диагноз деменции.

На этапе скрининга обследованы 159 пациентов, из них критериям включения/невключения отвечали 133 больных, которые были включены две группы. В группе 1 пациентам назначена фиксированная комбинация амлодипин/лизиноприл/розувастатин (Эквимер®; Gedeon Richter, Венгрия) с возможной титрацией доз при необходимости; в группе 2 больные получали антигипертензивную терапию и статины, назначенные до периода включения в исследование (все препараты – в соответствии с рекомендациями лечащего врача при выписке после перенесенной новой коронавирусной инфекции). В окончательный анализ включены данные 126 пациентов (группа 1 – 64 пациента, группа 2 – 62 пациента), 7 больных были из исследования в виду ненадлежащего оформления информированного согласия и/или отказа от последующего наблюдения.

Длительность наблюдения составила 6 мес, в течение которых проведено три визита (V): визит включения (V1), визит через 3 мес (V2), визит через 6 мес (V3). Данные на каждого пациента вносились в индивидуальные электронные регистрационные карты с указанием клинико-демографических показателей (пол, возраст, индекс массы тела, сопутствующие заболевания, включая анамнестические данные). У всех пациентов на всех визитах оценивались следующие лабораторные параметры: липидный профиль [ОХС, хо-

лестерин липопротеидов низкой плотности (ХС ЛНП), холестерин липопротеидов высокой плотности (ХС ЛВП), триглицериды (ТГ)], уровень С-реактивного белка (СРБ). Мониторирование С-реактивного белка обусловлено его значимостью как фактора воспаления при COVID-19, а также в постковидном периоде. Определение уровня СРБ проводилось методом иммуноферментного анализа на анализаторе Thermo Scientific Multiscan FC (China) с помощью соответствующей тест-системы СРБ-ИФА-БЕСТ (ЗАО «Вектор – Бест», Новосибирск, Россия).

Статистический анализ проведен с использованием непараметрических критериев с помощью пакета статистических программ SPSS Statistics (IBM, США). По результатам проверки на нормальность распределения количественных показателей методом Шапиро-Уилка для описательной статистики применяли медиану (Ме) и меквартильный диапазон (25%; 75%). При сравнении независимых выборок использовали U-критерий Манна-Уитни для количественных переменных и χ^2 Пирсона для качественных переменных. При сравнении связанных групп использовали критерий Вилкоксона и G-критерий знаков. При значении $p < 0,05$ различие в группе считали статистически значимым.

Результаты

Клинико-демографические характеристики пациентов, включенных в исследование, представлены в табл. 1.

До выявления у пациентов COVID-19 АГ и дислипидемия была диагностирована у всех пациентов в соответствии с записями в амбулаторной карте. Группы не различались по основным характеристикам течения острого периода COVID-19. Предшествующая антигипертензивная терапия (АГТ) в группах была сопоставима. Медиана длительности АГТ до момента включения в исследование составляла 8,5 (5,9; 12,3) лет. Показатели липидного профиля на момент включения статистически значимо в группах не различались.

Нами проводилась последовательная титрация доз фиксированной комбинации амлодипин/лизиноприл/розувастатин на V2 с учетом недостижения целевых уровней ХС ЛНП. Не выявлено ни одного случая нежелательного явления на фоне терапии Эквамером® (зарегистрированных сообщений о нежелательном явлении в фармаконадзор не было). Сравнительные данные по числу пациентов, принимавших Эквамер® в различных дозах, представлены в табл. 2.

Нами проведена оценка уровня динамики АД, показателей липидного профиля, концентрации СРБ в период V1-V3, данные представлены в табл. 3.

По данным офисных измерений АД за время наблюдения у пациентов группы 1 отмечено снижение

Table 1. Clinical and demographic characteristics of the studied groups

Таблица 1. Клинико-демографическая характеристика изучаемых групп

Параметр	Группа 1 (n=64)	Группа 2 (n=62)	p
Возраст, лет	59,0 (55,0; 66,8)	61,0 (57,0; 64,7)	0,378
Мужчины, %	43,8	48,4	0,601
Курение, %	28,1	19,4	0,443
КТ-признаки пневмонии, %	95,3	98,4	0,998
Лечение COVID-19			0,731
• амбулаторное	39,1	35,5	
• стационарное	60,9	64,5	
Лечение в острый период COVID-19, %			
• противовирусные препараты	100	98,4	0,878
• антибиотики	98,4	98,4	0,998
• глюкокортикоиды	56,2	69,4	0,206
• антикоагулянты	70,3	80,6	0,319
Сопутствующие заболевания в анамнезе, %			
• Метаболический синдром	31,3	29,0	0,832
• Дислипидемия	100,0	100,0	1,000
• ИБС	32,8	35,5	0,798
• ИМ в анамнезе	14,1	12,9	0,913
• ХСН	37,5	33,9	0,728
• ТИА/ОНМК в анамнезе	6,2	6,5	0,986
• Периферический атеросклероз	28,1	33,9	0,581
• Сахарный диабет	30,3	26,9	0,482
• ХБП (2-3а стадия)	28,1	32,3	0,725
Инструментальные данные			
САД офисное, мм рт.ст.	142 (137;150)	140 (134;148)	0,474
ДАД офисное, мм рт.ст.	91 (89;96)	90 (88;94)	0,589
Лабораторные данные			
ОХС, ммоль/л	5,85 (5,2;6,3)	5,8 (5,38;6,5)	0,998
ХС ЛНП, ммоль/л	3,06 (2,74;3,75)	3,2 (2,79;3,57)	0,724
ХС ЛВП, ммоль/л	1,25 (0,94;1,6)	1,39 (0,99;1,72)	0,286
ТГ, ммоль/л	1,25 (0,95;1,68)	1,51 (0,97;1,88)	0,286
СРБ, мг/л	6,05 (3,83;8,88)	8,35 (4,98;10,98)	0,109
Исходная антигипертензивная терапия, %			
• ИАПФ	39,1	51,6	0,226
• БРА	17,2	41,9	0,016
• антагонисты кальция	12,5	22,6	0,331
• диуретики	31,3	17,7	0,193
• бета-адреноблокаторы	46,9	45,2	0,871
Исходная гиполипидемическая терапия, %			
• розувастатин	15,6	33,9	0,078
• аторвастатин	37,2	40,3	0,725
• симвастатин	1,6	0	0,082
Данные представлены в виде Ме (25%; 75%), если не указано иное			
КТ – компьютерная томография, ИБС – ишемическая болезнь сердца, ТИА – транзиторная ишемическая атака, ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения, ХСН – хроническая сердечная недостаточность, ИМ – инфаркт миокарда, ХБП – хроническая болезнь почек, САД – систолическое артериальное давление, ДАД – диастолическое артериальное давление, ОХС – общий холестерин, ХС ЛНП – холестерин липопротеидов низкой плотности, ХС ЛВП – холестерин липопротеидов высокой плотности, ТГ – триглицериды, СРБ – С-реактивный белок, ИАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, БРА – блокаторы рецепторов ангиотензина II.			

Table 2. Dose titration of amlodipine/lisinopril/rosuvastatin single pill combination

Таблица 2. Титрация доз фиксированной комбинации амлодипин/лизиноприл/розувастатин

Дозы амлодипина/ лизиноприла/ розувастатина (мг)	Визит 1	Визит 2
5+10+10, n (%)	9 (14,1)	13 (20,3)
5+10+20, n (%)	22 (34,3)	31 (48,4)
10+20+10, n (%)	29 (45,3)	11 (17,2)
10+20+20, n (%)	4 (6,3)	9 (14,1)

САД на 9,5% и ДАД на 12,1% по сравнению с 4,3% и 5,6% в группе 2 соответственно.

За время наблюдения (6 мес) отмечено снижение уровня ОХС на 14,5%, ХС ЛНП на 31,4% в сравнении с 11,2% и 9,7% в группе 2 соответственно. За время исследования также выявлено снижение уровня сывороточного СРБ на 53,7% в группе 1 по сравнению с 43,4% в группе 2.

Обсуждение

Проведенное исследование ЛИДЕР – пилотный наблюдательный проект, основная задача которого – представить информацию о возможности применения фиксированной комбинации в условиях клинической практики в аспекте влияния на липидный профиль пациентов с АГ и гиперхолестеринемией, перенесших COVID-19.

Наше исследование продемонстрировало, что у пациентов с АГ, перенесших COVID-19, исходно не достигнуты целевые уровни АД и ХС ЛНП. Известно, что в популяции дислипидемия у пациентов с АГ встречается более чем в 50% случаев [9]. С повышением АД и концентрации ОХС пропорционально возрастает

риск ССЗ [10]. В ряде случаев пациентам с АГ не проводится риск-стратификация осложнений ССЗ, не оценивается концентрация показателей липидного обмена, соответственно, не назначаются ингибиторы ГМГ-КоА редуктазы. В то же время контроль факторов риска способствует улучшению прогноза и качества жизни пациентов с нарушениями липидного обмена и АГ. Эти данные позволяют предполагать, что аналогичная ситуация с высокими рисками ССЗ осложнений может быть индуцирована у пациентов с АГ после перенесенной новой коронавирусной инфекции [11].

Известно, что с начала эпидемии COVID-19 количество фундаментальных и клинических исследований возросло. Показано, что факторы риска ССЗ, такие как АГ, сахарный диабет, метаболический синдром часто встречаются у пациентов с COVID-19 и связаны с высоким уровнем смертности [12,13]. Более того, именно ССЗ, включая АГ, связаны с госпитализацией, искусственной вентиляцией легких, госпитализацией в отделение интенсивной терапии и высокой летальностью [14]. Распространенность АГ у пациентов с COVID-19 в китайской популяции достигает 30% [15]. Назначаемая гиполипидемическая терапия снижает смертность ССЗ в большей степени, чем лечение антигипертензивными препаратами [9]. Однако значительная часть пациентов с нарушениями липидного обмена, несмотря на показания к терапии, не принимают препараты или не достигают целевых уровней ОХС, ХС ЛНП [16]. Следует отметить, что АГТ по данным регистра ЭССЕ-РФ приводит к достижению целевых уровней АД только у 14,4% мужчин и 30,9% женщин [1], в связи с чем высокая эффективность комбинированного лечения АГ и дислипидемии может обеспечиваться назначением лекарственных средств в фиксированных комбинациях [17]. Комбинированный

Table 3. Changes in the studied parameters during the study

Таблица 3. Динамика изучаемых показателей за время исследования

Параметр	Группа 1 (n=64)				Группа 2 (n=62)			
	V1	V3	P _{V1-V3}	Δ, %	V1	V3	P _{V1-V3}	Δ, %
САД офисное, мм рт.ст.	142 (137;150)	129 (121;132)	<0,001	-9,51	140 (134;148)	134 (125;138)	<0,001	-4,3*
ДАД офисное, мм рт.ст.	91 (89;96)	80 (80;85)	<0,001	-12,1	90,0 (88;94)	85 (80;90)	<0,001	-5,6*
САД _{max} , мм рт.ст.	149 (145;160)	130 (120;140)	<0,001	-12,8	146 (139;150)	138 (125;145)	<0,001	-5,2*
ДАД _{max} , мм рт.ст.	99 (95;100)	85 (75;90)	<0,001	-14,1	94 (90;95)	90 (80;95)	<0,001	-3,7*
ОХС, ммоль/л	5,85 (5,2;6,3)	5,0 (4,3;5,2)	<0,001	-14,5	5,8 (5,38;6,5)	5,15 (4,66;5,55)	<0,001	-11,2*
ХС ЛНП, ммоль/л	3,06 (2,74;3,75)	2,1 (1,9;2,65)	<0,001	-31,4	3,2 (2,79;3,57)	2,89 (2,39;3,1)	<0,001	-9,7*
ХС ЛВП, ммоль/л	1,25 (0,94;1,6)	1,24 (1,1;1,76)	0,005	-0,8	1,39 (0,99;1,72)	1,4 (1,1;1,73)	0,144	0,7*
ТГ, ммоль/л	1,25 (0,95;1,68)	1,11 (0,98;1,5)	0,700	-11,2	1,51 (0,97;1,88)	1,3 (0,98;1,56)	0,631	-11,5*
СРБ, мг/л	6,05 (3,83;8,88)	2,8 (1,69;4,15)	<0,001	-53,7	8,35 (4,98;10,98)	4,73 (2,5;6,73)	<0,001	-43,4*

* - p<0,05 по сравнению с группой 1

САД – систолическое артериальное давление, ДАД – диастолическое артериальное давление, САД_{max} – систолическое артериальное давление, ДАД_{max} – максимальное диастолическое артериальное давление за последнюю неделю, ОХС – общий холестерин, ХС ЛНП – холестерин липопротеидов низкой плотности, ХС ЛВП – холестерин липопротеидов высокой плотности, ТГ – триглицериды, СРБ – С-реактивный белок

препарат приводит к воздействию на различные патогенетические звенья ССЗ, что улучшает контроль АД и снижает риск нежелательных явлений. Результаты проспективных рандомизированных клинических исследований по оценке АГТ демонстрируют сложность достижения целевых цифр АД на фоне монотерапии [18]. Самыми частыми сочетаниями антигипертензивных препаратов являются комбинации ингибитора ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) и диуретика, блокатора рецепторов ангиотензина II (БРА) и диуретика, ИАПФ и антагониста кальция, БРА и антагониста кальция. Среди АГТ наибольший эффект наблюдается при комбинации препаратов, ингибирующих ренин-ангиотензиновую систему, и антагонистов кальция [19]. В клинической практике широко применяется фиксированная комбинация антагониста кальция амлодипина и ИАПФ лизиноприла, демонстрирующая широкий спектр органопротективных свойств, что позволяет улучшить прогноз жизни пациентов [20]. Достаточная безопасность, переносимость и антигипертензивный эффект компонентов фиксированной комбинации повышает вероятность соблюдения назначенной схемы лечения, в том числе, среди больных с ее низким уровнем, что повышает качество лечения больных АГ и увеличивает приверженность пациентов к терапии [21]. В случае добавления гиполипидемического препарата обеспечивается дополнительный положительный эффект, связанный с нормализацией липидного спектра [22].

Розувастатин в дозе 20 мг/сут продемонстрировал в исследовании JUPITER (n=17802) снижение уровня ХС ЛНП на 50% и концентрации высокочувствительного СРБ на 37% [23]. Исследование было прекращено досрочно через 1,9 лет (максимальная длительность наблюдения 5 лет), так как по сравнению с группой плацебо на фоне применения розувастатина отмечалось снижение частоты развития инфаркта миокарда [отношение шансов (ОШ) 0,46; 95% доверительный интервал (ДИ) 0,30-0,70; p=0,0002], инсульта (ОШ 0,52; 95% ДИ 0,34-0,79; p=0,002), комбинированной конечной точки (комбинация инфаркта миокарда, инсульта, реваскуляризации, нестабильной стенокардии и смерти от ССЗ; ОШ 0,53, 95% ДИ 0,40-0,69, p<0,00001) и смерти от любых причин (ОШ 0,80; 95% ДИ 0,67-0,97; p=0,02).

Следует отметить, что открытая многоцентровая программа ТРИУМВИРАТ с участием 31 региона Российской Федерации, позволила оценить влияние комбинированной терапии (лизиноприл+амлодипин+розувастатин) в определенном дозовом режиме на уровень АД и уровни липидов плазмы крови, а также на риск развития сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с ранее неконтролируемой АГ [24]. Через 3 мес лечения показано, что целевые уровни АД ≤ 140/90

мм рт.ст. наблюдались у 80% больных, уровень ОХС снизился на 25%, ХС ЛНП на 39%, а число пациентов, приверженных к терапии, составило 64,2% против 31,3% пациентов до начала включения в исследование. После 3 мес комбинированной терапии нежелательные явления отмечались у 7,3% пациентов.

Фиксированная комбинация лизиноприл/амлодипин/розувастатин изучалась в другом проспективном исследовании с участием 2241 пациента с легкой и умеренной АГ и гиперхолестеринемией, имеющих высокий и очень высокий риск развития сердечно-сосудистых осложнений [25]. Через 6 мес терапии 91% пациентов достигли значения АД ≤ 140/90 мм рт.ст. Целевой уровень ХС ЛНП < 3 ммоль/л, < 2,5 ммоль/л и < 1,8 ммоль/л наблюдался у 67%, 49% и 40% больных соответственно. Необходимо отметить, что применение комбинированного препарата уменьшало скорость распространения пульсовой волны и индекса аугментации, определяющих жесткость стенки артерий [18]. Наряду с дислипидемией и АГ у пациентов с перенесенным COVID-19 отмечалась повышенная концентрация СРБ, отражающего процесс воспаления. СРБ используется для прогнозирования риска возникновения ССЗ, что определяет выбор терапии у пациентов с АГ, поскольку повышение данного маркера связано с жесткостью артерий, атеросклеротическим поражением и развитием поражения органов-мишеней [26]. Взаимосвязь показателей выживаемости, снижения риска развития сердечно-сосудистых осложнений и улучшения параметров эластичности сосудов у пациентов с АГ показано в исследованиях [27,28]. С учетом поражения сосудистой стенки при COVID 19 можно рассматривать вопрос о прогрессировании повреждения сосудистой стенки и формирования дополнительных условий прогрессирования атеросклероза с деформацией липидного спектра в условиях сохраняющегося воспалительного процесса. Наше исследование показало статистически значимое снижение уровня СРБ за время исследования в обеих группах, значимо более выраженное в группе приема изучаемой фиксированной комбинации. Эти данные позволяют рассматривать вопрос гиполипидемической терапии как неотъемлемого компонента ведения пациентов, перенесших новую коронавирусную инфекцию. Таким образом, назначение трехкомпонентной фиксированной комбинации лизиноприл/амлодипин/розувастатин у пациентов с АГ и дислипидемией, перенесших COVID-19, явилось патогенетически обоснованной терапией в клинической практике и требует особого контроля, в том числе, в рамках проводимой углубленной диспансеризации.

Вопрос снижения уровня СРБ у пациентов, перенесших COVID-19, требует отдельного обсуждения. Необходимо учитывать, что в нашем исследовании

динамика данного показателя может быть обусловлена и естественным уменьшением степени системного воспаления в постковидном периоде и зависит от целого ряда как индивидуальных показателей иммунного статуса, так и от наличия коморбидных состояний, влияющих на уровень сосудистого воспаления.

Ограничения исследования. Наше исследование имело ряд ограничений, в первую очередь, по причине изучения небольшой выборки, что не позволило в полной мере сформулировать популяционные выводы. В ходе исследования нами самостоятельно не проводилась верификация всех имеющихся диагнозов. В качестве критериев эффективности проводимой гипотипидемической и антигипертензивной терапии использовались динамика изучаемых показателей, а не достижение их целевых уровней, что необходимо учитывать при интерпретации результатов.

Заключение

Применение фиксированной комбинации лизиноприла, амлодипина и розувастатина у пациентов с АГ и дислипидемией, перенесших COVID-19, сопровождалось улучшением показателей липидного профиля и АД, что в целом способствовало повышению качества проводимой медикаментозной терапии таких пациентов на амбулаторном этапе.

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

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

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

- Metelskaya VA, Shalnova SA, Deev AD, et al. Analysis of atherogenic dyslipidemias prevalence among population of Russian Federation (results of the ESSE-RF Study). Preventive Medicine. 2016;19(1):15-23 (In Russ.) [Метельская В.А., Шальнова С.А., Деев А.Д., и др. Анализ распространенности показателей, характеризующих атерогенность спектра липопротеинов, у жителей Российской Федерации (по данным исследования ЭССЕ-РФ). Профилактическая Медицина. 2016;19(1):15-23]. DOI:10.17116/profmed201619115-23.
- Xu S, Yang H, Wang J, et al. Clinical Characteristics Among Hypertension Patients with Dyslipidemia In Shanghai, China. Value Health. 2014;17(7):A720. DOI:10.1016/j.jval.2014.08.013
- Yusuf S, Lonn E, Pais P, et al. Blood pressure and cholesterol lowering in persons without cardiovascular disease. New Engl J Med. 2016;374(21):2032-43. DOI:10.1056/NEJMoa1600177
- Schiffirin EL, Flack JM, Ito S, et al. Hypertension and COVID-19. Am J Hypertens. 2020;33(5):373-4. DOI:10.1093/ajh/hpaa057
- Zhou F, Yu T, Du R, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. Lancet. 2020;395(10223):497-506. DOI:10.1016/S0140-6736(20)30183-5.
- Tadic M, Cuspidi C, Grassi G, Mancia G. COVID-19 and arterial hypertension: Hypothesis or evidence? J Clin Hypertens (Greenwich). 2020;22(7):1120-6. DOI:10.1111/jch.13925.
- Drapkina OM, Lishuta AS. Using a combination of perindopril, indapamide and rosuvastatin in the treatment of patients with hypertension and dyslipidemia. Rational Pharmacotherapy in Cardiology. 2017;13(4):454-62 (In Russ.) [Драпкина О.М., Лишута А.С. Использование комбинации периндоприла, индапамида и розувастатина в лечении пациентов с артериальной гипертензией и дислипидемией. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2017;13(4):454-62. DOI:10.20996/1819-6446-2017-13-4-454-462.
- Konradi AO, Alieva AS. Hypertension and dyslipidemia. Parallel risk factor control: role of fixed combination. Arterial Hypertension. 2021;27(3):376-83 (In Russ.) [Конради А.О., Алиева А.С. Артериальная гипертензия и дислипидемия. Параллельный контроль двух факторов риска — роль комбинаций препаратов. Артериальная Гипертензия. 2021;27(3):376-83]. DOI:10.18705/1607-419X2021-27-3-376-383.
- Kukharchuk V V, Ezhov M V, Sergienko I V, et al. Diagnosis and correction of lipid metabolism disorders in order to prevent and treat atherosclerosis. Russian recommendations, VII revision. Journal of Atherosclerosis and Dyslipidemias. 2020;(1):7-42 (In Russ.) [Кухарчук В. В., Ежов М. В., Сергиенко И. В. и др. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации, VII пересмотр. Атеросклероз и дислипидемии. 2020;(1):7-42]. DOI:10.34687/2219-8202.JAD.2020.01.0002.
- Soška V. Early and concurrent therapy of dyslipidemia and hypertension: when to start it and how to maintain patient's good and long-term adherence? Vnitř Lek. 2021;67(1):37-40.
- Arutyunov GP, Tarlovskaya EI, Arutyunov AG, et al. Registry "Analysis of the dynamics of comorbid diseases in patients after SARS-COV-2 infection" (ACTIV). Evaluation of the influence of combinations of initial comorbidities in patients with COVID-19 on the prognosis. Ter Arkhiv. 2022;94(1):32-47 (In Russ.) [Арутюнов Г.П., Тарловская Е.И., Арутюнов А.Г., и др. Регистр "Анализ динамики коморбидных заболеваний у пациентов, перенесших инфицирование SARS-COV-2" (АКТИВ). Оценка влияния комбинаций исходных сопутствующих заболеваний у пациентов с COVID-19 на прогноз. Терапевтический Архив. 2022;94(1):32-47].
- Wang D, Hu B, Hu C, et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. JAMA. 2020;323(11):1061-9. DOI:10.1001/jama.2020.1585.
- Nedogoda S.V. Cardiovascular pathology and COVID-19: briefly about the main thing. Consilium Medicum. 2020;22(5):19-21 (In Russ.) [Недогода С.В. Сердечно-сосудистая патология и COVID-19: кратко о главном. Consilium Medicum. 2020;22(5):19-21].
- Emami A, Javanmardi F, Pirbonyeh N, Akbari A. Prevalence of Underlying Diseases in Hospitalized Patients with COVID-19: a Systematic Review and Meta-Analysis. Arch Acad Emerg Med. 2020 M;8(1):e35.
- Zhou F, Yu T, Du R, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. Lancet. 2020;395(10229):1054-62. DOI:10.1016/S0140-6736(20)30566-3.
- Nedogoda SV, Chumachek EV, Ledyeva AA, et al. Optimal organoprotection, control of blood pressure and metabolic disorder with the fixed combination of lisinopril, amlodipine and rosuvastatin in systemic hypertension. Russian Journal of Cardiology. 2018;(4):49-55 (In Russ.) [Недогода С.В., Чумачек Е.В., Ледяева А.А., и др. Оптимизация контроля артериального давления, органопротекции метаболических нарушений с помощью фиксированной комбинации лизиноприла+амлодипина+розувастатина у пациентов с артериальной гипертензией. Российский Кардиологический Журнал. 2018;23(4):49-55. DOI:10.15829/1560-4071-2018-4-49-55.
- A fixed-dose lisinopril+amlodipine+rosuvastatin combination: prospects for its use in patients with hypertension and concomitant dyslipidemia. Ter Arkhiv. 2017;89(12):133-40 (In Russ.) [Подзолков В.И., Брагина А.Е., Осадчий К.К. Фиксированная комбинация лизиноприл + амлодипин + розувастатин: перспективы применения у пациентов с артериальной гипертензией и сопутствующей дислипидемией. Терапевтический Архив. 2017;89(12):133-40]. DOI:10.17116/terarkh20178912133-140.
- Nedogoda SV, Chumachek EV, Ledyeva AA, et al. Improvement in blood pressure control, organ protection and correction of metabolic disorders in patients with arterial hypertension when switching from dual combinations, including a diuretic, to a combination of lisinopril + amlodipine + rosuvastatin. Systemic Hypertension. 2018;15(2):24-31 (In Russ.) [Недогода С.В., Чумачек Е.В., Ледяева А.А., и др. Улучшение контроля артериального давления, органопротекции и коррекция метаболических нарушений у пациентов с артериальной гипертензией при переводе с двойных комбинаций, включающих диуретик, на комбинацию лизиноприл+амлодипин+розувастатин. Системные Гипертензии. 2018;15(2):24-31]. DOI:10.26444/2075-082X_2018.2.24-31
- Semenova AE, Sergienko IV. Lisinopril, Amlodipine, Rosuvastatin as a Novel Fixed Combination in the Fight Against Cardiovascular Disease. Kardiologiya. 2017;57(10):73-9 (In Russ.) [Семенова А.Е., Сергиенко И.В. Лизиноприл, амлодипин, розувастатин - новая фиксированная комбинация в борьбе с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Кардиология. 2017;57(10):73-9]. DOI:10.18087/cardio.2017.10.10044.

20. Blankova ZN, Aslanian NS, Smolianinova NG, Ageev FT. Treatment of patients with high cardiovascular risk: a modern view on combined therapy. *Systemic Hypertension*. 2017;14(1):12-6 (In Russ.) [Бланкова З.Н., Асланян Н.С., Смолянинова Н.Г., Агеев Ф.Т. Современный подход к лечению больных высокого сердечно-сосудистого риска: возможности комбинированной терапии. *Системные Гипертензии*. 2017;14(1):12-6].
21. Nedogoda S.V., Sabanov A.V., Vyckova O.I. Barriers to effective outpatient hypertension treatment: a view of physicians and patients. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(4):3776 (In Russ.) [Недогода С.В., Сабанов А.В., Бычкова О.И. Факторы, препятствующие эффективной антигипертензивной терапии в амбулаторной практике: взгляд врачей и пациентов. *Российский Кардиологический Журнал*. 2020;25(4):3776]. DOI:10.15829/1560-4071-2020-3776.
22. Konyi A, Sarszegi Z, Hild G, Gaszner B. Safety and effectiveness of combined antihypertensive and cholesterol-lowering therapy in high-/very high-risk patients. *J Comp Eff Res*. 2016;5(4):355-64. DOI:10.2217/ce-2016-0003.
23. Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA, et al. JUPITER Study Group. Rosuvastatin to Prevent Vascular Events in Men and Women with Elevated C-Reactive Protein. *N Engl J Med*. 2008;359(21):2195-207 DOI:10.1056/NEJMoa0807646.
24. Karpov YA. Study TRIUMVIRATE: Reducing the Risk of Cardiovascular Events in Hypertensive Patients Using Triple Combination Antihypertensive and Lipid-Lowering Drugs. *Kardiologia*. 2015;55(9):10-5 (In Russ.) [Карпов Ю.А. Исследование ТРИУМВИРАТ: снижение риска развития сердечно-сосудистых осложнений у больных артериальной гипертонией с помощью трехкомпонентной комбинации антигипертензивных и липидснижающих препаратов. *Кардиология*. 2015;55(9):10-5]. DOI: 10.18565/cardio.2015.9.10-15.
25. Liu HH, Cao YX, Sun D, et al. High-sensitivity C-reactive protein and hypertension: combined effects on coronary severity and cardiovascular outcomes. *Hypertens Res*. 2019;42(11):1783-93. DOI:10.1038/s41440-019-0293-8.
26. Bisaria S, Terrigno V, Hunter K, Roy S. Association of Elevated Levels of Inflammatory Marker High-Sensitivity C-Reactive Protein and Hypertension. *J Prim Care Community Health*. 2020;11:2150132720984426. DOI:10.1177/2150132720984426.
27. Wang Z, Yang B, Li Q, et al. Clinical features of 69 cases with coronavirus disease 2019 in Wuhan, China. *Clin Infect Dis*. 2020;71(15):769-77.
28. Nemcsik J, Cseppekál O, Tislér A. Measurement of arterial stiffness: A novel tool of risk stratification in hypertension. *Adv Exp Med Biol*. 2017;956:475-88. DOI:10.1007/5584_2016_78.

About the Authors/Сведения об авторах:

Золотовская Ирина Александровна [Irina A. Zolotovskaya]
ORCID 0000-0002-0555-4016

Кузьмин Владимир Петрович [Vladimir P. Kuzmin]
ORCID 000-0002-7019-650X

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

Шацкая Полина Романовна [Polina R. Shatskaya]
ORCID 0000-0001-5183-1208

Саласюк Алла Сергеевна [Alla S. Salasyuk]
ORCID 0000-0002-6611-9165

Изучение ассоциации нуклеотидных полиморфизмов в генах тромбоцитарных рецепторов и цитохрома P450 с развитием резистентности к антитромбоцитарным препаратам у пациентов с ишемической болезнью сердца

Семащенко К.С.^{1*}, Монгуш Т.С.^{2,3}, Косинова А.А.², Субботина Т.Н.¹, Гринштейн Ю.И.²

¹ Сибирский федеральный университет, Красноярск, Россия

² Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого, Красноярск, Россия

³ Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии, Красноярск, Россия

Цель. Изучить ассоциацию нуклеотидных полиморфизмов в генах тромбоцитарных рецепторов и цитохрома P450 с развитием резистентности к антитромбоцитарным препаратам у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС).

Материал и методы. В анализ включено 243 пациента с диагнозом ИБС после коронарного шунтирования (КШ), из них 140 пациентов в группе на терапии ацетилсалициловой кислотой (АСК) и 103 пациента – в группе на двойной антитромбоцитарной терапии (ДАТ). Всем пациентам проводилось исследование агрегации тромбоцитов на оптическом агрегометре с индукторами: АДФ 5 мМ и арахидоновой кислотой (АК) 1 мМ. С образцами ДНК была проведена аллель-специфичная ПЦР для выявления полиморфизмов rs2046934, rs1126643, rs5918, rs6065, rs4244285 в генах тромбоцитарных рецепторов и цитохрома P450.

Результаты. При сравнении распространенности изучаемых полиморфизмов в генах тромбоцитарных рецепторов и цитохрома P450 между группами чувствительных и резистентных к АСК пациентов, а также группами чувствительных и резистентных к клопидогрелу пациентов статистически значимых различий выявлено не было. Ассоциаций между носительством минорных и мажорных аллелей изученных полиморфизмов и развитием резистентности к антитромбоцитарным препаратам не обнаружено. В группе пациентов на терапии АСК носители аллели С полиморфизма T1565C (rs5918) *ITGB3* имели более высокий показатель АК-индуцированной агрегации тромбоцитов по сравнению с носителями аллели Т (18,49±25,92 против 10,43±17,34, p=0,004).

Заключение. Полиморфизмы генов *P2RY12* (rs2046934), *ITGA2* (rs1126643), *ITGB3* (rs5918), *GP1BA* (rs6065), *CYP2C19*2* (rs4244285) не связаны с резистентностью к антитромбоцитарным препаратам как у пациентов на терапии АСК, так и на ДАТ. Наличие минорных аллелей полиморфизмов rs2046934, rs1126643, rs6065, rs4244285 не связано с повышенной агрегационной активностью тромбоцитов до КШ. Однако в группе пациентов на терапии АСК носители аллели С полиморфизма rs5918 гена *ITGB3* имели более высокий показатель АК-индуцированной агрегации тромбоцитов по сравнению с носителями аллели Т.

Ключевые слова: генетические полиморфизмы, резистентность, ацетилсалициловая кислота, rs2046934, rs1126643, rs5918, rs6065, rs4244285.

Для цитирования: Семащенко К.С., Монгуш Т.С., Косинова А.А., Субботина Т.Н., Гринштейн Ю.И. Изучение ассоциации нуклеотидных полиморфизмов в генах тромбоцитарных рецепторов и цитохрома P450 с развитием резистентности к антитромбоцитарным препаратам у пациентов с ишемической болезнью сердца. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2022;18(3):289-296. DOI:10.20996/1819-6446-2022-06-15.

Study the Association of Nucleotide Polymorphisms in Platelet Receptor and Cytochrome P450 Genes with the Development of Resistance to Antiplatelet Drugs in Patients with Coronary Artery Disease

Semashchenko K.S.^{1*}, Mongush T.S.^{2,3}, Kosinova A.A.², Subbotina T.N.¹, Grinshtein Y.I.²

¹ Siberian Federal University, Krasnoyarsk, Russia

² Professor V.F. Voyno-Yasensky Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk, Russia

³ Federal Center for Cardiovascular Surgery, Krasnoyarsk, Russia

Aim. To study the association of nucleotide polymorphisms in platelet receptor and cytochrome P450 genes with the development of resistance to antiplatelet drugs in CHD patients.

Material and Methods. The study included 243 patients diagnosed with CHD after coronary artery bypass surgery (CABG), including 140 patients in the acetylsalicylic acid (ASA) treatment group and 103 patients in the dual antiplatelet therapy (DAT) group. All patients were tested for platelet aggregation using an optical aggregometer with inducers: 5 mM ADP and 1 mM arachidonic acid (AA). DNA samples were analyzed by allele-specific PCR for the presence of polymorphisms rs2046934, rs1126643, rs5918, rs6065, rs4244285 in the platelet receptor and cytochrome P450 genes.

Results. No statistically significant differences were found during comparison of the prevalence of the studied polymorphisms in the platelet receptor and cytochrome P450 genes between the groups of aspirin-sensitive and aspirin-resistant patients, as well as between the groups of clopidogrel-sensitive and clopidogrel-resistant patients. No association between carriage of the minor and major alleles of the polymorphisms studied and the development of antiplatelet drug resistance was found. In the group of patients on ASA therapy, carriers of the C allele of the T1565C (rs5918) *ITGB3* polymorphism had a higher rate of AA-induced platelet aggregation compared to carriers of the T allele (18,49±25,92 vs 10,43±17,34, p=0,004). Conclusion. Polymorphisms of *P2RY12* (rs2046934), *ITGA2* (rs1126643), *ITGB3* (rs5918), *GP1BA* (rs6065), *CYP2C19*2* (rs4244285) genes are not associated with antiplatelet drug resistance in both patients on ASC therapy and on DAT. The presence of minor alleles of the rs2046934, rs1126643, rs6065, rs4244285 polymorphisms are not associated with increased platelet aggregation activity before CABG. However, in the group of patients on ASA therapy C-allele carriers of the rs5918 polymorphism of the *ITGB3* gene had a higher rate of AA-induced platelet aggregation compared to T-allele carriers.

Keywords. Genetic polymorphisms, resistance, acetylsalicylic acid, rs2046934, rs1126643, rs5918, rs6065, rs4244285.

For citation: Semashchenko K.S., Mongush T.S., Kosinova A.A., Subbotina T.N., Grinshtein Y.I. Study the Association of Nucleotide Polymorphisms in Platelet Receptor and Cytochrome P450 Genes with the Development of Resistance to Antiplatelet Drugs in Patients with Coronary Artery Disease. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2022;18(3):289-296. DOI:10.20996/1819-6446-2022-06-15.

*Corresponding Author (автор, ответственный за переписку): kseniya.semashchenko@mail.ru

Received/Поступила: 20.01.2022

Accepted/Принята в печать: 15.04.2022

Введение

Заболевания системы кровообращения, в том числе – ишемическая болезнь сердца (ИБС) на протяжении многих лет возглавляют статистику смертности как в Российской Федерации, так и в большинстве стран мира [1].

Главный этиологический фактор развития ИБС – атеросклероз коронарных артерий с последующим атеротромбозом. Известно, что воспаление, развивающееся на фоне заболевания, вносит особый вклад в патогенез атеросклероза за счет рекрутирования и адгезии циркулирующих лейкоцитов к сосудистому эндотелию с последующим образованием тромбоцитарно-лейкоцитарных агрегатов [2,3]. Повышенный уровень воспаления вследствие повышенной реактивности тромбоцитов может приводить к недостаточному ответу тромбоцитов на ацетилсалициловую кислоту (АСК) у пациентов с ИБС, что снижает эффективность вторичной профилактики и повышает риск кардиоваскулярных событий [2,3].

Определенной группе пациентов с ИБС по показаниям назначается двойная антитромбоцитарная терапия (ДАТ) – комбинация АСК и ингибитора тииенопиридина P2Y₁₂ – клопидогрела. Одновременный прием данных препаратов приводит к взаимному усилению их действия за счет ингибирования разных путей индукции агрегации тромбоцитов: тромбоксан A₂-зависимого и АДФ-зависимого [4]. Однако даже на фоне ДАТ у некоторых пациентов сохраняется высокая агрегация тромбоцитов, что может повышать риск развития тромботических осложнений после хирургического вмешательства.

На развитие резистентности к антитромбоцитарным препаратам могут влиять полиморфизмы в генах основных тромбоцитарных рецепторов, которые играют роль в процессах адгезии, активации и агрегации тромбоцитов: ген АДФ-рецептора тромбоцитов *P2RY12* (H1/H2, rs2046934), ген рецептора к коллагену *ITGA2* (C807T, rs1126643), ген рецептора к фибриногену *ITGB3* (T1565C, rs5918), ген тромбоцитарного рецептора фактора Виллебранда *GP1BA* (C482T, rs6065) и ген цитохрома P450 *CYP2C19*2* (G681A, rs4244285). Изучение данных генов является важным для практики, поскольку наличие описанных выше полиморфизмов

приводит к повышению агрегационной активности тромбоцитов, а это, в свою очередь, ведет к повышенному риску тромбообразования, воспаления, тем самым способствуя развитию резистентности к антитромбоцитарным препаратам [5].

Цель исследования – изучить ассоциацию нуклеотидных полиморфизмов в генах тромбоцитарных рецепторов и цитохрома P450 с развитием резистентности к антитромбоцитарным препаратам у пациентов с ИБС.

Материал и методы

В анализ с 2014 по 2021 гг. было включено 243 пациента с диагнозом ИБС, стабильная стенокардия II-IV функционального класса (ФК) согласно Канадской классификации, поступивших на лечение в ФГБУ «Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии» (г. Красноярск).

Критерии включения: стабильная стенокардия II-IV ФК, атеросклероз коронарных артерий (КА), подтвержденный результатами коронарографии, подписанное информированное согласие. Критерии исключения: почечная недостаточность (скорость клубочковой фильтрации <60 мл/мин/1,73м² по СКД-EPI), язвенная болезнь желудка и/или двенадцатиперстной кишки в стадии обострения, непереносимость АСК и/или клопидогрела.

Всем пациентам было выполнено коронарное шунтирование (КШ), из них у 183 (75,3%) – с искусственным кровообращением, и у 60 (24,7%) – на работающем сердце. Пациенты были разделены на две группы: 140 пациентов вошли в группу на терапии АСК после КШ и 103 пациента – в группу ДАТ (АСК+клопидогрел) после КШ. Пациенты, получавшие до включения в исследование АСК, продолжили ее прием после КШ (группа АСК). ДАТ получали пациенты, у которых с момента острого коронарного синдрома (в анамнезе) не прошло 12 мес. За 5 дней до КШ больные прекращали получать антиагреганты, с первого дня после операции назначалось 100 мг/сут АСК, пациентам с ДАТ клопидогрел добавлялся к АСК на 2-3 сут (группа ДАТ).

Исследование было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики и

принципами Хельсинской декларации. Протокол исследования был одобрен этическим комитетом КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого. Пациентами было подписано информированное согласие об участии в исследовании.

Всем пациентам при поступлении на фоне отмены антиагрегантов проводилось исследование агрегации тромбоцитов на оптическом агрегометре Chronolog 490 (США) с индукторами: АДФ 5 мМ и арахидоновой кислотой (АК) 1 мМ. Резистентность к АСК определялась при уровне агрегации тромбоцитов >20% после инкубации, обогащенной тромбоцитами плазмы с АСК и индукции с АК. Резистентность к клопидогрелу определялась как отношение изменения максимальной интенсивности агрегации тромбоцитов под действием 5 мМ АДФ по отношению к исходному значению (на фоне отмены клопидогрела минимум за 5 сут до КШ):

$$\text{Резистентность} = \frac{\text{Амплитуда агрегации исходная} - \text{амплитуда агрегации на 10 сут}}{\text{Амплитуда агрегации исходная}} \times 100\%$$

При значениях <29% пациенты определялись как резистентные к терапии клопидогрелом [6].

Для анализа полиморфизмов rs5819 гена *ITGB3*, rs6065 гена *GP1BA*, rs4244285 гена *CYP2C19*2*, rs1126643 гена *ITGA2*, rs2046934 гена *P2RY12* использовалась геномная ДНК, выделенная из лейкоцитов цельной крови с использованием комплекта реагентов «ДНК-экспресс-кровь» (НПФ Литех). Далее с образцами выделенной ДНК была проведена ПЦР с использованием комплектов реагентов для амплификации «SNP-экспресс-РВ» (НПФ Литех) с детекцией результатов в режиме реального времени, а также «SNP-экспресс» (НПФ Литех) с электрофоретической детекцией продуктов амплификации.

Статистическую обработку результатов проводили с помощью пакета прикладных программ Statistica 10.0 (Statsoft Inc., США). Статистические расчеты количественных показателей включали в себя описательные статистики: среднее значение (М) и стандартное отклонение (SD), или медиана (Ме) и межквартильный диапазон (25%; 75%). Проверка нормальности распределения значений проводилась с использованием критерия Колмогорова-Смирнова. Для сравнения средних значений двух независимых выборок при несоответствии нормальному закону распределения применялся критерий Манна-Уитни. Для качественных показателей вычислялись следующие показатели: число наблюдений и доля (в %) от общего количества пациентов или от количества пациентов в соответствующей подгруппе. Для категориальных переменных применяли χ^2 -тест, а также точный критерий Фишера. Соответствие распределения генотипов закону Харди-Вайнберга

оценивали при помощи точного теста Фишера с использованием портала Мюнхенского института человека генетики (<https://ihg.helmholtz-muenchen.de>), а также критерия χ^2 Пирсона. Для оценки риска развития резистентности при наличии минорной аллели изучаемых полиморфизмов производили оценку отношения шансов. Значения считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

В анализ было включено 243 пациента, из них 49 (20,2%) женщин и 194 (79,8%) мужчины, средний возраст $63,4 \pm 7,2$ лет. Различий по клинико-анамнестическим характеристикам среди пациентов двух групп не было, кроме наличия постинфарктного кардиосклероза (табл. 1).

Резистентность к АСК выявлена у 12,8% пациентов до КШ в группе, получавших только АСК в послеоперационном периоде, резистентность к клопидогрелу – у 25,6% пациентов с ДАТ. В ходе генетического анализа нуклеотидных полиморфизмов rs2046934 гена *P2RY12*, rs1126643 гена *ITGA2*, rs5819 гена *ITGB3*, rs6065 гена *GP1BA*, rs4244285 гена *CYP2C19*2* была изучена распространенность разных вариантов у АСК-чувствительных (АЧ) и АСК-резистентных (АР) пациентов (табл. 2), а также у чувствительных (КЧ) или резистентных (КР) к клопидогрелу пациентов (табл. 3). Статистически значимых различий между этими группами по всем анализируемым полиморфизмам не было выявлено. При оценке ассоциаций носительства минорных и мажорных аллелей изучаемых полиморфизмов генов тромбоцитарных рецепторов и цитохрома P450 с развитием резистентности к антитромбоцитарным препаратам по каждому полиморфизму в группах на терапии АСК и ДАТ не было выявлено статистически значимых различий.

Table 1. Clinical and demographic characteristics of patients in the studied groups

Таблица 1. Клинико-демографическая характеристика пациентов изучаемых групп

Характеристика	Группа АСК (n=140)	Группа ДАТ (n=103)	p
Возраст, лет	58,0 (54,5; 62,5)	65,0 (57,5; 68,0)	0,205
Курение, %	31,5	31,1	0,768
Стабильная стенокардия, %			
II ФК	51,4	52,9	0,799
III ФК	34,2	39,5	0,378
Сахарный диабет, %	19,9	21,8	0,692
ИМ в анамнезе, %	54,1	81,5	<0,001
Ожирение, %	28,1	34,5	0,265
Данные представлены в виде Ме (25%; 75%), если не указано иное			
АСК – ацетилсалициловая кислота, ДАТ – двойная антитромбоцитарная терапия, ФК – функциональный класс, ИМ – инфаркт миокарда			

Table 2. The prevalence of allelic variants of the studied polymorphisms in ASA-sensitive and ASA-resistant patients with coronary artery disease taking ASA

Таблица 2. Распространенность аллельных вариантов изучаемых полиморфизмов у АСК-чувствительных и АСК-резистентных пациентов с ИБС на фоне приема АСК

Полиморфизм / Ген	Варианты генотипа	АР (n=18)	АЧ (n=122)	ОШ (95% ДИ)	p
H1/H2 (rs2046934) / P2RY12, n (%)	H1/H1	14 (77,8)	100 (82,0)	1,29 (0,39-4,33)	0,750
	H1/H2	3 (16,6)	17 (13,9)		
	H2/H2	1 (5,6)	5 (4,1)		
C807T (rs1126643) / ITGA2, n (%)	C/C	10 (55,6)	43 (35,3)	0,44 (0,16-1,19)	0,090
	C/T	3 (16,6)	52 (42,6)		
	T/T	5 (27,8)	27 (22,1)		
T1565C (rs5918) / ITGB3, n (%)	T/T	11 (61,1)	88 (72,1)	1,65 (0,59-4,60)	0,340
	T/C	6 (33,3)	33 (27,1)		
	C/C	1 (5,6)	1 (0,8)		
C482T (rs6065) / GPIBA, n (%)	C/C	14 (77,8)	96 (78,7)	1,05 (0,32-3,48)	1,000
	C/T	3 (16,6)	26 (21,3)		
	T/T	1 (5,6)	0		
G681A (rs4244285) / CYP2C19*2, n (%)	G/G	15 (83,3)	88 (72,1)	0,52 (0,14-1,90)	0,400
	G/A	3 (16,7)	31 (25,4)		
	A/A	0	3 (2,5)		

АР – АСК-резистентные, АЧ – АСК-чувствительные, ОШ – отношение шансов, ДИ – доверительный интервал, АСК – ацетилсалициловая кислота

Table 3. The prevalence of allelic variants of the studied polymorphisms in clopidogrel-sensitive and clopidogrel-resistant patients receiving dual antiplatelet therapy

Таблица 3. Распространенность аллельных вариантов изучаемых полиморфизмов у КЧ и КР пациентов на ДАТ

Полиморфизм / Ген	Варианты генотипа	КР (n=21)	КЧ (n=82)	ОШ (95% ДИ)	p
H1/H2 (rs2046934) / P2RY12, n (%)	H1/H1	17 (81,0)	62 (75,6)	0,73 (0,22-2,42)	0,780
	H1/H2	3 (14,2)	15 (18,3)		
	H2/H2	1 (4,8)	5 (6,1)		
C807T (rs1126643) / ITGA2, n (%)	C/C	9 (42,9)	26 (31,7)	0,62 (0,23-1,65)	0,340
	C/T	9 (42,9)	30 (36,6)		
	T/T	3 (14,2)	26 (31,7)		
T1565C (rs5918) / ITGB3, n (%)	T/T	14 (66,7)	55 (67,1)	1,02 (0,37-2,82)	0,970
	T/C	7 (33,3)	25 (30,5)		
	C/C	0	2 (2,4)		
C482T (rs6065) / GPIBA, n (%)	C/C	15 (71,4)	61 (74,4)	1,16 (0,39-3,38)	0,780
	C/T	6 (28,6)	17 (20,7)		
	T/T	0	4 (4,9)		
G681A (rs4244285) / CYP2C19*2, n (%)	G/G	16 (76,2)	67 (81,7)	1,39 (0,44-4,41)	0,550
	G/A	4 (19,0)	15 (18,3)		
	A/A	1 (4,8)	0		

КР – клопидогрел-резистентные, КЧ – клопидогрел-чувствительные, ОШ – отношение шансов, ДИ – доверительный интервал

Распределение частот аллелей и генотипов в изученных генах тромбоцитарных рецепторов и цитохрома P450 у АР и АЧ пациентов на терапии АСК проверено на соответствие равновесию Харди-Вайнберга (табл. 4). Выявлено, что в группе АР пациентов распределение генотипа полиморфизма rs1126643 гена *ITGA2* ($\chi^2=7,35$; $p=0,009$) имеет отклонение от канонического распределения. Для генотипов полиморфизмов rs2046934 гена *P2RY12*, rs5819 гена *ITGB3*, rs6065 гена *GPIBA*, rs4244285 гена *CYP2C19*2* отклонения от распределения Харди-Вайнберга не выявлено. В группе АЧ пациентов распределение генотипа полиморфизма rs2046934 гена *P2RY12* ($\chi^2=10,40$; $p=0,001$) имеет отклонение от равновесия Харди-

Вайнберга. Для генотипов полиморфизмов rs1126643 гена *ITGA2*, rs5819 гена *ITGB3*, rs6065 гена *GPIBA*, rs4244285 гена *CYP2C19*2* отклонений от распределения Харди-Вайнберга не выявлено.

При изучении распределения частот аллелей и генотипов полиморфных вариантов генов на соответствие закону Харди-Вайнберга в группе КР и КЧ пациентов на ДАТ определено соответствие каноническому распределению по 4 из 5 изучаемых полиморфизмов (табл. 5). Однако распределение генотипов полиморфизма rs1126643 гена *ITGA2* ($\chi^2=5,90$; $p=0,01$) имело отклонение от равновесия Харди-Вайнберга.

При сравнении агрегационных свойств тромбоцитов в группе пациентов с ИБС при приеме АСК до КШ

Table 4. The results of the analysis of the consistency of genotypes with the Hardy-Weinberg law in the groups of ASA-sensitive and ASA-resistant patients while taking ASA

Таблица 4. Результаты анализа согласованности генотипов с законом Харди-Вайнберга в группе АР и АЧ пациентов на фоне приема АСК

Полиморфизм / Ген	Варианты генотипа	АР (n=18)			АЧ (n=122)		
		n (%)	Частота аллели	p	n (%)	Частота аллели	p
H1/H2 (rs2046934) / P2RY12	H1/H1	14 (13,4)	H1=0,86	$\chi^2=1,66$; $p=0,27$	100 (96,5)	H1=0,89	$\chi^2=10,40$; $p=0,001$
	H1/H2	3 (4,2)	H2=0,14		17 (24,0)	H2=0,11	
	H2/H2	1 (0,4)			5 (1,5)		
C807T (rs1126643) / ITGA2	C/C	10 (7,4)	C=0,64	$\chi^2=7,35$; $p=0,009$	43 (39,0)	C=0,57	$\chi^2=2,15$; $p=0,14$
	C/T	3 (8,2)	T=0,36		52 (60,0)	T=0,43	
	T/T	5 (2,4)			27 (23,0)		
T1565C (rs5918) / ITGB3	T/T	11 (10,9)	T=0,78	$\chi^2=0,02$; $p=1,00$	88 (89,5)	T=0,86	$\chi^2=1,24$; $p=0,46$
	T/C	6 (6,2)	C=0,22		33 (30,0)	C=0,14	
	C/C	1 (0,9)			1 (2,5)		
C482T (rs6065) / GPIBA	C/C	14 (13,4)	C=0,86	$\chi^2=1,66$; $p=0,27$	96 (97,4)	C=0,89	$\chi^2=1,74$; $p=0,36$
	C/T	3 (4,2)	T=0,14		26 (23,2)	T=0,11	
	T/T	1 (0,4)			0 (1,4)		
G681A (rs4244285) / CYP2C19*2	G/G	15 (15,1)	G=0,92	$\chi^2=0,15$; $p=1,00$	88 (87,8)	G=0,85	$\chi^2=0,02$; $p=1,00$
	G/A	3 (2,8)	A=0,08		31 (31,4)	A=0,15	
	A/A	0 (0,1)			3 (2,8)		

КР – клопидогрел-резистентные, КЧ – клопидогрел-чувствительные, ОШ – отношение шансов, ДИ – доверительный интервал

Table 5. The results of the analysis of the consistency of genotypes with the Hardy-Weinberg law in the group of clopidogrel-sensitive and clopidogrel-resistant patients receiving dual antiplatelet therapy

Таблица 5. Результаты анализа согласованности генотипов с законом Харди-Вайнберга в группе КР и КЧ пациентов на фоне приема ДАТ

Полиморфизм / Ген	Варианты генотипа	КР (n=21)			КЧ (n=82)		
		n (%)	Частота аллели	p	n (%)	Частота аллели	p
H1/H2 (rs2046934) / P2RY12	H1/H1	17 (16,3)	H1=0,88	$\chi^2=2,14$; $p=0,23$	62 (58,9)	H1=0,85	$\chi^2=6,99$; $p=0,08$
	H1/H2	3 (4,4)	H2=0,12		15 (21,2)	H2=0,15	
	H2/H2	1 (0,3)			5 (1,9)		
C807T (rs1126643) / ITGA2	C/C	9 (8,7)	C=0,64	$\chi^2=0,09$; $p=1,00$	26 (20,5)	C=0,50	$\chi^2=5,90$; $p=0,01$
	C/T	9 (9,6)	T=0,36		30 (41,0)	T=0,50	
	T/T	3 (2,7)			26 (20,5)		
T1565C (rs5918) / ITGB3	T/T	14 (14,6)	T=0,83	$\chi^2=0,84$; $p=1,00$	55 (55,6)	T=0,82	$\chi^2=0,18$; $p=1,00$
	T/C	7 (5,8)	C=0,17		25 (23,9)	C=0,18	
	C/C	0 (0,6)			2 (2,5)		
C482T (rs6065) / GPIBA	C/C	15 (15,4)	C=0,86	$\chi^2=0,58$; $p=1,00$	61 (58,9)	C=0,85	$\chi^2=3,21$; $p=0,08$
	C/T	6 (5,2)	T=0,14		17 (21,2)	T=0,15	
	T/T	0 (0,4)			4 (1,9)		
G681A (rs4244285) / CYP2C19*2	G/G	16 (15,4)	G=0,86	$\chi^2=1,04$; $p=0,34$	67 (67,7)	G=0,91	$\chi^2=0,83$; $p=1,00$
	G/A	4 (5,2)	A=0,14		15 (13,6)	A=0,09	
	A/A	1 (0,4)			0 (0,7)		

КР – клопидогрел-резистентные, КЧ – клопидогрел-чувствительные, ОШ – отношение шансов, ДИ – доверительный интервал

среди носителей минорных аллелей и гомозигот по частой аллели по 4 из 5 изучаемых полиморфизмов статистически значимых отличий выявлено не было (табл. 6). Однако были выявлены статистически значимые различия при сравнении АК-индуцированной агрегации тромбоцитов среди носителей мажорной и минорной аллелей полиморфизма T1565C (rs5918) ITGB3: носители минорной аллели С имели более высокий показатель агрегации тромбоцитов по сравнению с носителями распространенной аллели Т.

При сравнении агрегационных свойств тромбоцитов в группе пациентов с ИБС на ДАТ до КШ среди носителей минорных аллелей и гомозигот по частой аллели по всем изучаемым полиморфизмам статистически значимых отличий выявлено не было (табл. 7).

Обсуждение

По литературным данным среди пациентов с ИБС жителей Западно-Сибирского региона распространенность разных вариантов генотипов полиморфизма

Table 6. Comparison of platelet aggregation activity in carriers of minor and major alleles of the studied polymorphisms in the group of patients treated with acetylsalicylic acid before coronary bypass surgery

Таблица 6. Сравнение агрегационной активности тромбоцитов у носителей минорной и мажорной аллелей изучаемых полиморфизмов в группе пациентов на терапии АСК до КШ

Полиморфизм / Ген	Генотип	n	АДФ-индуцированная агрегация тромбоцитов, (%)	p	АК-индуцированная агрегация тромбоцитов, (%)	p
H1/H2 (rs2046934) / P2RY12	H1/H1	113	50,6±17,9	0,290	12,8±20,8	0,610
	H1/H2+H2/H2	26	54,1±25,0		12,9±19,4	
C807T (rs1126643) / ITGA2	C/C	52	50,7±21,2	0,690	16,1±25,3	0,470
	C/T+T/T	87	51,5±18,4		10,8±16,9	
T1565C (rs5918) / ITGB3	T/T	98	50,6±20,0	0,500	10,4±17,3	0,004
	T/C+C/C	41	52,8±18,0		18,5±25,9	
C482T (rs6065) / GPIBA	C/C	109	52,2±19,0	0,420	11,4±16,9	0,220
	C/T+T/T	30	47,8±20,6		18,1±30,0	
G681A (rs4244285) / CYP2C19*2	G/G	102	51,1±19,1	0,910	14,5±22,7	0,050
	G/A+A/A	37	51,7±20,3		8,2±11,8	

Данные представлены в виде M±SD, если не указано иное
 АСК – ацетилсалициловая кислота, КШ – коронарное шунтирование, АДФ – аденозиндифосфат, АК – арахидоновая кислота

Table 7. Comparison of platelet aggregation activity in carriers of the minor and major alleles of the studied polymorphisms in the group of patients receiving dual antiplatelet therapy before coronary bypass surgery

Таблица 7. Сравнение агрегационной активности тромбоцитов у носителей минорной и мажорной аллелей изучаемых полиморфизмов в группе пациентов на ДАТ до КШ

Полиморфизм / Ген	Генотип	n	АДФ-индуцированная агрегация тромбоцитов, (%)	p	АК-индуцированная агрегация тромбоцитов, (%)	p
H1/H2 (rs2046934) / P2RY12	H1/H1	74	53,0±21,9	0,77	13,1±17,8	0,59
	H1/H2+H2/H2	20	55,5±17,6		9,5±6,7	
C807T (rs1126643) / ITGA2	C/C	30	56,2±21,2	0,47	9,5±9,1	0,64
	C/T+T/T	64	52,3±21,0		13,7±18,5	
T1565C (rs5918) / ITGB3	T/T	61	53,7±20,0	0,98	12,4±16,2	0,79
	T/C+C/C	33	53,1±23,2		12,2±16,3	
C482T (rs6065) / GPIBA	C/C	70	54,5±20,8	0,49	12,5±15,5	0,73
	C/T+T/T	24	50,9±21,9		11,8±18,4	
G681A (rs4244285) / CYP2C19*2	G/G	75	53,0±21,9	0,24	12,9±17,6	0,61
	G/A+A/A	19	50,0±27,7		10,0±7,8	

Данные представлены в виде M±SD, если не указано иное
 ДАТ – двойная антитромбоцитарная терапия, КШ – коронарное шунтирование, АДФ – аденозиндифосфат, АК – арахидоновая кислота

rs2046934 гена P2RY12 составила – H1/H1 – 75,9%, H1/H2 – 22,9%, H2/H2 – 1,2%, полиморфизма rs5918 гена ITGB3 – TT – 62%, TC – 36,2%, CC – 1,8%, полиморфизма rs4244285 гена CYP2C19*2 – GG – 74,7%, GA – 23,5%, AA – 1,8% [7,8]. Распространенность генотипов CC, CT, TT полиморфизма rs1126643 гена ITGA2 среди пациентов со стабильной стенокардией напряжения составила 30,4%, 50% и 19,6%, соответственно [9]. Среди пациентов, перенесших инфаркт миокарда после 45 лет, распространенность разных вариантов генотипов полиморфизма rs6065 гена GPIBA составила: CC – 85%, CT+TT – 19,5% [10]. Полученные нами результаты сопоставимы с литературными данными.

Согласно имеющимся исследованиям минорные аллели изучаемых нами полиморфизмов ассоциируют с повышением уровня агрегации тромбоцитов, раз-

витием ИБС и резистентности к антиагрегантам, однако информация разноречива. Так, например, считается, что нуклеотидная замена C807T (rs1126643) гена ITGA2 приводит к увеличению количества рецепторов на поверхности тромбоцита, способствуя повышению агрегационной активности тромбоцитов и, как следствие, к высокому риску тромбообразования [11]. Между тем в других исследованиях было показано, что минорная аллель T не связана с высоким риском развития ИБС, а увеличение количества рецепторов GPIIb/IIIa не приводит к возрастанию тромботического риска [12]. Кроме того, сообщалось о возможном влиянии аллели T на резистентность к АСК [13], однако в нашем исследовании это не подтвердилось.

Полиморфный вариант C482T (rs6065) гена GPIBA может влиять на взаимодействие рецептора с фактором Виллебранда, тем самым способствуя тромбообразо-

ванию. Считается, что присутствие полиморфного варианта ассоциировано с риском развития инфаркта миокарда, ИБС [10], а также с развитием резистентности к АСК [14]. Однако в исследовании W. Renner и соавт. [15] ассоциаций данного варианта полиморфизма с ИБС не выявлено.

В исследовании Rapp с соавт. [16] была показана ассоциация между гомозиготным генотипом по редкой аллели С полиморфизма T1565C (rs5918) гена *ITGB3* и устойчивостью к антиагрегантам. Однако в работе W. Zhang и соавт. показано, что полиморфизм rs5918 не ассоциирован с резистентностью к АСК в китайской популяции [17], а также с резистентностью к клопидогрелу у жителей Западно-Сибирского региона [7].

Помимо этого, предполагается, что носительство гаплотипа H2 полиморфизма rs2046934 гена *P2RY12* ассоциировано с повышенной агрегацией тромбоцитов в ответ на АДФ, а это может приводить к снижению ответу на действие антиагрегантов [18,19]. Тем не менее, в настоящее время нет доказательств, подтверждающих подобную ассоциацию.

Полиморфизм G681A (rs4244285) в гене *CYP2C19* является одним из наиболее важных и изученных механизмов резистентности к клопидогрелу, так как именно *CYP2C19* играет главную роль в трансформации пролекарства [20]. Считается, что минорная аллель А полиморфизма rs4244285 приводит к сдвигу рамки считывания мРНК, в результате чего синтезируется измененный белок с низкой ферментативной активностью. Все это приводит к снижению антиагрегантному эффекту клопидогрела, а значит, и к высокому риску тромботических событий. Сообщалось о возможном влиянии аллели А на резистентность к клопидогрелу [7], однако в нашем исследовании это также не подтвердилось.

Противоречивые данные разных авторов могут быть обусловлены отсутствием стандартизации методов лабораторной диагностики агрегации тромбоцитов, что уменьшает шансы выявить генетическую связь.

В нашем исследовании в группе пациентов на терапии АСК до КШ носители минорной аллели С полиморфизма T1565C (rs5918) *ITGB3* имели более высокий показатель АК-индуцированной агрегации тромбоцитов по сравнению с носителями распространенной аллели Т. Нуклеотидная замена T176C гена *ITGB3* приводит к изменению аминокислоты лейцина

в положении 33 на пролин. Тромбоциты, несущие субъединицу $\beta 3$ интегрин $\alpha IIb\beta 3$ с пролином вместо лейцина в положении 33, имеют более низкий порог активации различными агонистами, при этом наблюдается перестройка цитоскелета тромбоцитов, а также усиление сигнальных функций комплекса IIb-IIIa. Поэтому носители минорной аллели С полиморфизма T1565C (rs5918) гена *ITGB3* обладают повышенным риском тромбообразования с такими последствиями, как инсульт и инфаркт миокарда [21,22].

Ограничения исследования

При интерпретации данных исследования следует учитывать его моноцентровый характер, а также небольшой размер выборки, что могло оказать влияние на мощность полученных результатов.

Заключение

Полиморфизмы генов *P2RY12* (rs2046934), *ITGA2* (rs1126643), *ITGB3* (rs5918), *GP1BA* (rs6065), *CYP2C19*2* (rs4244285) не ассоциированы с резистентностью к антитромбоцитарным препаратам как у пациентов на терапии АСК, так и при ДАТ. Кроме того, наличие минорных аллелей полиморфизмов rs2046934, rs1126643, rs6065, rs4244285 не связано с повышенной агрегационной активностью тромбоцитов до коронарного шунтирования. Однако в группе пациентов на терапии АСК носители минорной аллели С полиморфизма rs5918 гена *ITGB3* имели более высокий показатель АК-индуцированной агрегации тромбоцитов по сравнению с носителями распространенной аллели Т, что может приводить к активному тромбообразованию даже на фоне приема АСК.

Отношения и Деятельность. Нет.

Relationships and Activities. None.

Финансирование. Исследование проведено при поддержке Сибирского федерального университета, Красноярского государственного медицинского университета им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого, Федерального центра сердечно-сосудистой хирургии.

Funding. The study was performed with the support of the Siberian Federal University, Professor V.F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Federal Center for Cardiovascular Surgery.

References / Литература

1. Boytsov SA, Zayratians OV, Andreev EM, et al. Comparison of coronary heart disease mortality in men and women age 50 years and older in Russia and USA. *Russian Journal of Cardiology*. 2017;6(146):100-7 (In Russ.) [Бойцов С.А., Зайратьянц О.В., Андреев Е.М., и др. Сравнение показателей смертности от ишемической болезни сердца среди мужчин и женщин старше 50 лет в России и США. *Российский Кардиологический Журнал*. 2017;6(146):100-7]. DOI:10.15829/1560-4071-2017-6-100-107.
2. Shilov AM. Acetylsalicylic acid – antiplatelet drug for prevention and treatment of cardiovascular diseases. *Difficult Patient*. 2013;11(4):3-8 (In Russ.) [Шилов А.М. Ацетилсалициловая кислота – антиагрегант для профилактики и лечения сердечно-сосудистых заболеваний. *Трудный Пациент*. 2013;11(4):3-8].
3. McCullough PA, Vasudevan A, Sathyamoorthy M, et al. Urinary 11-Dehydro-Thromboxane B2 and Mortality in Patients With Stable Coronary Artery Disease. *Am J Cardiol*. 2017;119(7):972-7. DOI:10.1016/j.amjcard.2016.12.004.
4. Steg PG, James SK, Atar D, et al. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force on the management of ST-segment elevation acute myocardial infarction of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2012;33(20):2569-619. DOI:10.1093/eurheartj/ehs215
5. Grinshtein Yul, Kosinova AA, Grinshtein IYu. Aspirin resistance candidate genes and their association with the risk of cardiovascular events. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2013;12(1):67-72 (In Russ.) [Гринштейн Ю.И., Косинова А.А., Гринштейн И.Ю. Гены-кандидаты резистентности к ацетилсалициловой кислоте и их связь с риском развития сердечно-сосудистых катастроф. *Кардиоваскулярная Терапия и Профилактика*. 2013;12(1):67-72]. DOI:10.15829/1728-8800-2013-1-67-72.
6. Sulimov VA, Moroz EV. Resistance to antiplatelet drugs (aspirin, clopidogrel) in patients undergoing elective percutaneous coronary intervention. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2012;8(1):23-30 (In Russ.) [Сулимов В.А., Мороз Е.В. Резистентность к антитромбоцитарным препаратам (аспирину, клопидогрелу) у пациентов, подвергающихся элективному стентированию коронарных артерий. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2012;8(1):23-30]. DOI:10.20996/1819-6446-2012-8-1-23-30.
7. Muslimova EF, Afanasiev SA, Rebroya TYu, et al. Association of ITGB3, P2RY12, and CYP2C19 gene polymorphisms with platelet functional activity in patients with coronary heart disease during dual antiplatelet therapy. *Ter Arkhiv*. 2017;89(5):74-8 (In Russ.) [Муслимова Э.Ф., Афанасьев С.А., Реброва Т.Ю., и др. Ассоциация полиморфизмов генов ITGB3, P2RY12, CYP2C19 с функциональной активностью тромбоцитов у пациентов с ишемической болезнью сердца на фоне двухкомпонентной антиагрегантной терапии. *Терапевтический Архив*. 2017;89(5):74-8]. DOI:10.17116/ter-arkh201789574-78.
8. Mirzaev KB, Sychev DA, Andreev DA, et al. The significance of pharmacogenetic CYP2C19 testing for personalization of the antiplatelet therapy in cardiology practice. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2013;9(4):404-8 (In Russ.) [Мирзаев К.Б., Сычев Д.А., Андреев А.Б., и др. Значение фармакогенетического тестирования по CYP2C19 для персонализации применения антиагрегантов в кардиологической практике. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2013;9(4):404-8]. DOI:10.20996/1819-6446-2013-9-4-404-408.
9. Pronko TP, Snezhitskiy VA, Gorchakova OV, et al. Clinical and genetic factors associated with the risk of recurrent ischemic events in patients with stable stenocardia. *Regional Blood Circulation and Microcirculation*. 2021;20(3):18-27 (In Russ.) [Пронько Т.П., Снежицкий В.А., Горчакова О.В., и др. Клинические и генетические факторы, ассоциированные с риском повторных ишемических событий у пациентов со стабильной стенокардией напряжения. *Регионарное Кровообращение и Микроциркуляция*. 2021;20(3):18-27]. DOI:10.24884/1682-6655-2021-20-3-18-27.
10. Pina-Cabral LB, Carvalhais V, Mesquita B, et al. Myocardial infarction before and after the age of 45: Possible role of platelet receptor polymorphisms. *Revista Portuguesa de Cardiologia*. 2018;37(9):727-35. DOI:10.1016/j.repc.2018.03.015.
11. Wu G, Xi Y, Yao L, et al. Genetic polymorphism of ITGA2 C807T can increase the risk of ischemic stroke. *International Journal of Neuroscience*. 2014;124(11):841-51. DOI:10.3109/00207454.2013.879718.
12. Tsantes AE, Nikolopoulos GK, Bagos PG, et al. Lack of association between the platelet glycoprotein Ia C807T gene polymorphism and coronary artery disease: a meta-analysis. *Int J Cardiol*. 2007;118(2):189-96. DOI:10.1016/j.ijcard.2006.06.047.
13. Ferreira M, Freitas-Silva M, Assis J, et al. The emergent phenomenon of aspirin resistance: insights from genetic association studies. *Pharmacogenomics*. 2020;21(2):125-40. DOI:10.2217/pgs-2019-0133.
14. Fujiwara T, Ikeda M, Esumi K, et al. Exploratory aspirin resistance trial in healthy Japanese volunteers (J-ART) using platelet aggregation as a measure of thrombogenicity. *The Pharmacogenomics J*. 2007;7(6):395-403. DOI:10.1038/sj.tpj.6500435.
15. Renner W, Brodmann M, Winkler M, et al. The PLA1/A2 Polymorphism of Platelet Glycoprotein IIIa Is Not Associated with Peripheral Arterial Disease. *Thrombosis and Haemostasis*. 2001;85(4):745-6. DOI:10.1055/s-0037-1615664.
16. Papp E, Havasi V, Bene J, et al. Glycoprotein IIIa gene (PIA) polymorphism and aspirin resistance: Is there any correlation? *Ann Pharmacother*. 2005;39(6):1013-8. DOI:10.1345/aph.1E227.
17. Zhang W, Hou H, Zhao H, et al. Correlations of P2Y1 and ITGB3 polymorphisms with aspirin resistance in patients with large artery atherosclerotic disease. *International Journal of Cerebrovascular Diseases*. 2017;25(11):1018-22. DOI:10.3760/cma.j.issn.1673-4165.2017.11.010.
18. Fontana P, Dupont A, Gandrille S, et al. Adenosine diphosphate-induced platelet aggregation is associated with P2Y12 gene sequence variations in healthy subjects. *Circulation*. 2003;108(8):989-95. DOI:10.1161/01.CIR.0000085073.69189.88.
19. Aynedinova DH, Udovichenko AE, Sulimov VA. Resistance to antiplatelet drugs in patients with ischemic heart disease. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2007;3(3):52-9 (In Russ.) [Айнетдинова Д.Х., Удовиченко А.Е., Сулимов В.А. Резистентность к антитромбоцитарным препаратам у больных ишемической болезнью сердца. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2007;3(3):52-9]. DOI:10.20996/1819-6446-2007-3-3-52-59.
20. Liu R, Zhou ZY, Chen YB, et al. Associations of CYP3A4, NR1I2, CYP2C19 and P2RY12 polymorphisms with clopidogrel resistance in Chinese patients with ischemic stroke. *Acta Pharmacologica Sinica*. 2016;37(7):882-8. DOI:10.1038/aps.2016.41.
21. Vasilyeva OV, Polonilov VP, Ivanov MA, et al. Molecular genetic aspects of cardiovascular and cerebrovascular diseases (review). *Kliniko-Laboratornyj Konsilium*. 2009;(4):56-9 (In Russ.) [Васильева О.В., Полонников А.В., Иванов М.А., и др. Молекулярно-генетические аспекты кардиоваскулярных и цереброваскулярных заболеваний. *Клинико-лабораторный Консилиум*. 2009;(4):56-9].
22. Khatami M, Heidari MM, Soheilyfar S. Common rs5918 (PLA1/A2) polymorphism in the ITGB3 gene and risk of coronary artery disease. *Arch Med Sci Atheroscler Dis*. 2016;1(1):e9-e15. DOI:10.5114/amsad.2016.59587.

About the Authors / Сведения об Авторах:

Семащенко Ксения Сергеевна [Ksenia S. Semashchenko]
eLibrary SPIN 3326-7769, ORCID 0000-0002-8735-2716

Монгуш Таира Семеновна [Taira S. Mongush]
eLibrary SPIN 3095-1506, ORCID 0000-0003-4530-8730

Косинова Александра Александровна [Aleksandra A. Kosinova]
eLibrary SPIN 2108-0220, ORCID 0000-0002-7412-2516

Субботина Татьяна Николаевна [Tatiana N. Subbotina]
eLibrary SPIN 9818-7718, ORCID 0000-0001-7790-5033

Гринштейн Юрий Исаевич [Yuriy I. Grinshtein]
eLibrary SPIN 1219-3804, ORCID 0000-0001-8847-235X

Ароматические аминокислоты: фенилаланин и тирозин у пациентов с артериальной гипертензией и ишемической болезнью сердца

Кривова А.В.*, Кожевникова М.В., Коробкова Е.О., Зекцер В.Ю., Железных Е.А., Агеев А.А., Москалева Н.Е., Кухаренко А.В., Апполонова С.А., Беленков Ю.Н.

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

Цель. Оценить изменение профиля ароматических аминокислот (АА): фенилаланина (Фен) и тирозина (Тир), являющихся предшественниками биологически активных веществ и гормонов, у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ): артериальной гипертензией (АГ) и ишемической болезнью сердца (ИБС) в сравнении со здоровыми участниками исследования.

Материал и методы. В исследование были включены 131 участник: в группу АГ вошло 58 человек, в группу ИБС – 46, в контрольную группу – 27 человек без ССЗ. Использовалась сверхпроизводительная жидкостная хроматография в сочетании с тройным квадрупольным анализатором для измерения АА (Фен, Тир) в плазме крови у всех участников исследования. Была проанализирована связь АА с показателями липидного профиля, параметрами эхокардиографии, уровнем артериального давления и наличием атеросклероза периферических и коронарных артерий (КА).

Результаты. При сравнении трех групп было выявлено статистически значимое различие по уровню концентрации Фен и Тир ($p=0,002$ и $p=0,024$ соответственно). При проведении апостериорного попарного сравнения с помощью post-hoc анализа, циркулирующий уровень обеих аминокислот различался только у пациентов с ИБС и группой контроля ($p=0,008$ и $p=0,020$ соответственно), также отмечалось статистически значимое различие по уровню Фен групп АГ и ИБС ($p=0,017$). Обнаружена обратная корреляция липопротеинов низкой плотности (ЛНП) с уровнем Фен ($r=-0,685$, $p<0,05$) и Тир ($r=-0,583$, $p<0,05$), а также уровня фенилаланина с общим холестерином ($r=-0,461$, $p<0,05$) в группе без ССЗ. В группе АГ лишь между липопротеинами очень низкой плотности и уровнями АА была выявлена слабая положительная корреляция (Фен $r=0,326$ и Тир $r=0,365$, $p<0,05$), в то время как у пациентов с ИБС уровень Фен и Тир обратно коррелировал с показателем липопротеина высокой плотности ($r=-0,378$ и $r=-0,543$ соответственно, $p<0,05$), а уровень Тир – с показателем ЛНП ($r=-0,349$, $p<0,05$). При выделении группы с доказанным атеросклерозом периферических артерий и/или КА выявлено статистически значимое различие между группой пациентов с ССЗ и клинико-инструментальными признаками атеросклероза и группой пациентов с ССЗ без доказанного атеросклероза по уровню Фен ($p=0,019$).

Заключение. У пациентов с ССЗ определялись значимо более высокие концентрации АА в сравнении с контрольной группой. При этом повышение уровня Фен характерно для наличия периферического или коронарного атеросклероза. Выявленные корреляции АА с параметрами ремоделирования миокарда и показателями липидного спектра требуют дальнейшего изучения для понимания участия АА в патогенезе ССЗ и их потенциальную роль в качестве терапевтической мишени.

Ключевые слова: ароматические аминокислоты, артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца.

Для цитирования: Кривова А.В., Кожевникова М.В., Коробкова Е.О., Зекцер В.Ю., Железных Е.А., Агеев А.А., Москалева Н.Е., Кухаренко А.В., Апполонова С.А., Беленков Ю.Н. Ароматические аминокислоты: фенилаланин и тирозин у пациентов с артериальной гипертензией и ишемической болезнью сердца. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2022;18(3):297-305. DOI:10.20996/1819-6446-2022-06-05.

Aromatic Amino Acids: Phenylalanine and Tyrosine in Patients with Hypertension and Coronary Artery Disease

Krivova A.V.*, Kozhevnikova M.V., Korobkova E.O., Zektser V.Yu., Zheleznykh E.A., Ageev A.A., Moskaleva N.E., Kukharencov A.V., Appolonova S.A., Belenkov Yu.N.

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

Aim. To evaluate changes in the profile of aromatic amino acids (AAA) in patients with cardiovascular diseases (CVD): hypertension and coronary artery disease (CAD) in comparison with healthy study participants.

Material and methods. One hundred and thirty-one participants were included in the study: 58 participants were included in the hypertension group, 46 in the CAD group, and 27 participants without signs of CVD in the control group. We used ultrahigh-performance liquid chromatography in combination with a triple quadrupole analyzer to measure plasma AAA: phenylalanine and tyrosine (Phe, Tyr) in all study participants. The association of AAA with biochemical blood test parameters, echocardiography (EchoCG) parameters, blood pressure level and clinical characteristics was analyzed.

Results. A statistically significant difference in the level of concentration of Phe and Tyr was revealed ($p=0,002$ and $p=0,024$, respectively), comparing the three groups. Post-hoc analysis showed differences in the circulating level of both amino acids in patients with CAD vs the control group (Phe $p=0,008$ and Tyr $p=0,020$). Also a statistically significant difference in the level of Phe of the hypertension and CAD groups ($p=0,017$) was found. A negative correlation of low-density lipoproteins (LDL) with the level of Phe ($r=-0,685$, $p<0,05$) and Tyr ($r=-0,583$, $p<0,05$), as well as the level of Phe with total cholesterol ($r=-0,461$, $p<0,05$) was found in the group without CVD. In the hypertension group, only a weak positive correlation was found between very low-density lipoproteins and AAA levels (Phe $r=0,326$ and Tyr $r=0,365$, $p<0,05$), while in patients with CAD, the level of Phe and Tyr was negative correlated with high-density lipoprotein ($r=-0,378$ and $r=-0,543$, respectively, $p<0,05$), and the level of Tyr with LDL ($r=-0,349$, $p<0,05$). When isolating the group with proven atherosclerosis of peripheral and/or coronary arteries, a statistically significant difference was revealed between the group of patients with CVD and clinical and instrumental signs of atherosclerosis and the group of patients with CVD without proven atherosclerosis in Phe level ($p=0,019$).

Conclusion. Concentrations of AAA were higher in patients with CVD, comparing with the control group. At the same time, an increase of the Phe level was associated with the presence of peripheral or coronary atherosclerosis. The revealed correlations of AAA with EchoCG parameters and lipid spectrum parameters require further study to understand the involvement of AAA in pathogenesis of CVD and its potential role as treatment target.

Keywords: aromatic amino acids, hypertension, coronary artery disease.

For citation: Krivova A.V., Kozhevnikova M.V., Korobkova E.O., Zektser V.Yu., Zheleznykh E.A., Ageev A.A., Moskaleva N.E., Kukharensko A.V., Appolonova S.A., Belenkov Yu.N. Aromatic Amino Acids: Phenylalanine and Tyrosine in Patients with Hypertension and Coronary Artery Disease. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2022;18(3):297-305. DOI:10.20996/1819-6446-2022-06-05.

*Corresponding Author (Автор, ответственный за переписку): krivovanastya@yandex.ru

Received/Поступила: 04.04.2022

Accepted/Принята в печать: 16.05.2022

Введение

Благодаря достижениям в области анализа низкомолекулярных соединений, в течение последнего десятилетия активно ведутся работы по оценке метаболического профиля плазмы при различных сердечно-сосудистых заболеваниях (ССЗ) [1-3]. Учитывая, что при любом заболевании возникает дисбаланс циркулирующих аминокислот, что, в свою очередь, оказывает специфическое влияние на различные патофизиологические процессы и функции организма, их изучение представляется перспективным направлением для наилучшего понимания патогенеза конкретного заболевания, а также поиска новых эффективных биомаркеров и терапевтических мишеней [1].

Особого внимания в контексте экспериментальных и клинических исследований заслуживают ароматические аминокислоты (АА), которые служат предшественниками синтеза биологически активных веществ, гормонов и некоторых пигментов (меланин) и участвуют в синтезе белков [4-6]. АА, получившие название за наличие в своей структуре ароматического бензольного кольца, являются гликокетогенными аминокислотами, которые используются для синтеза глюкозы и кетоновых тел, так как в процессе их катаболизма образуются 2 продукта – фумарат и ацетоацетат. К ним относятся незаменимая аминокислота фенилаланин (Фен) и частично заменимая – тирозин (Тир). Одним из основных путей метаболизма Фен, который катализирует фенилаланингидроксилаза, является его преобразование в Тир. В свою очередь роль Тир заключается в его использовании в разных тканях для синтеза катехоламинов (дофамин, норадреналин, адреналин), йодтиронинов (тироксин, трийодтиронин) и пигмента меланина. На данный момент наиболее изучена роль АА в развитии таких заболеваний, как фенилкетонурия, альбинизм, болезнь Паркинсона, шизофрения. По данным экспериментальных и клинических исследований, роль изменений уровня циркулирующих АА в развитии ССЗ достаточно противоречива [7]. Большинство опубликованных данных относительно вклада АА в развитие ССЗ демонстрирует связь АА с ожирением, дислипидемией и, возможно, с артериальной гипертензией (АГ) [4, 5]. Более того, показано что АА

являются независимыми предикторами развития сахарного диабета, а также связаны с повышенным риском прогрессирования атеросклероза. Остается неясным, способны ли эти аминокислоты служить маркерами ишемической болезни сердца (ИБС), особенно – при субклиническом атеросклерозе [6]. Наибольший интерес представляет изучение уровня циркулирующих аминокислот Фен и Тир у пациентов с АГ и ИБС, как самых распространенных ССЗ.

Цель исследования – изучить изменение профиля АА (Фен и Тир), являющихся предшественниками биологически активных веществ и гормонов, у пациентов с АГ или ИБС в сравнении со здоровыми участниками исследования.

Материал и методы

В исследование были включены 131 пациент, обследованные в отделении кардиологии №1 Университетской клинической больницы №1 (Сеченовский Университет) в период с 2018 по 2020 гг. В группу с АГ вошло 58 пациентов, в группу с ИБС – 46, а группу контроля составили 27 участников без признаков ССЗ. Критерии включения в основные группы: подписанное информированное согласие, возраст от 18 лет, верифицированный диагноз АГ или ИБС в соответствии с актуальными клиническими рекомендациями [8, 9]. Критерии невключения: вторичная АГ, приобретенные и врожденные пороки сердца, гемодинамически значимые клапанные поражения, кардиомиопатии, бронхиальная астма и хроническая обструктивная болезнь легких в стадии обострения, заболевания соединительной ткани, онкологические заболевания, хронические вирусные инфекции, заболевания желудочно-кишечного тракта и гепатобиллиарной системы в стадии обострения, хроническая болезнь почек 4-5 стадии.

Исследование одобрено локальным этическим комитетом Сеченовского Университета и проводилось с учетом свода этических принципов проведения медицинских исследований с участием людей, изложенных в Хельсинкской декларации. Участники исследования были устно проинформированы о подробном протоколе и дали письменное информированное согласие на участие в этом исследовании.

Всем участникам исследования проведено обследование: измерение антропометрических показателей (рост, масса тела), расчет индекса массы тела (ИМТ), измерение офисного систолического и диастолического артериального давления (САД, ДАД), был выполнен биохимический анализ крови (глюкоза, липидный спектр, креатинин, мочевиная кислота), определение уровня тиреотропного гормона (ТТГ). Реагенты «ADVIA» и биохимический анализатор ADVIA® 2400 производителя Siemens Healthcare Diagnostics® были использованы для проведения рутинного биохимического анализа. Забор крови для оценки уровня биохимических показателей производился в вакуумные пробирки с активатором свертывания Improvacuter 5 мл, а для оценки уровня ТТГ – в вакуумные пробирки с активатором свертывания и гелем Lind-Vac 5 мл. Показатели липидного спектра, мочевиная кислота определялись колориметрическим методом, уровень креатинина – кинетическим методом, уровень глюкозы венозной плазмы натощак – гексокиназным методом, а уровень ТТГ – методом иммуноферментного анализа. Нарушение толерантности к глюкозе выявлялось при проведении перорального глюкозотолерантного теста (ПГТТ) при концентрации глюкозы в венозной плазме $>7,8$, но $<11,1$ ммоль/л, а сахарный диабет – при повышении уровня глюкозы $>7,0$ ммоль/л натощак и $>11,1$ ммоль/л при ПГТТ [10]. Были проведены электрокардиография (ЭКГ), суточное мониторирование АД и ЭКГ проводилось с использованием портативного медицинского оборудования Spacelabs (Hellige, Германия), эхокардиография (ЭхоКГ) с использованием метода двумерной эхокардиографии в режимах М и В, импульсной и непрерывной доплерографии в положении лежа с помощью эхокардиографа Vivid7 Dimension/Vivid 7 PRO версии 6.0.x (GE, Германия). С помощью ЭхоКГ были оценены толщина межжелудочковой перегородки (МЖП) и задней стенки (ЗС), конечно-диастолический размер (КДР), объем левого предсердия (ОЛП) и правого предсердия (ОПП), фракция выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ). Визуализация и оценка степени поражения коронарных артерий (КА) проводилась с помощью коронароангиографии (КАГ) или мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ), в зависимости от предтестовой вероятности (ПТВ) ИБС, которая рассчитывалась с помощью шкалы CAD Consortium [9]. При ПТВ ИБС 15–85% выполнялась МСКТ на компьютерном томографе Canon Medical Systems, Aquilion ONE, а у пациентов с ПТВ более 85% – КАГ на ангиографической системе GE Innova 2100IQ. Всем пациентам также было выполнено ультразвуковое доплерографическое исследование (УЗДГ) магистральных артерий головы на ультразвуковом аппарате GE Vivid 7 Pro. В случае наличия стенозирующего поражения артерий данные пациенты были отнесены в группу с атеросклерозом.

У всех участников исследования между 08:00 и 09:00 утра были взяты образцы крови из вены после ночного голодания в пробирки, содержащие дегидратдикалиевую соль этилендиаминтетрауксусной кислоты. Образцы центрифугировали при 2000 об/мин в течение 20 мин, и полученную плазму крови хранили при -80°C до проведения анализа. Нами был проведен метаболомный анализ полученных образцов, в ходе которого были определены 106 различных метаболитов, значимо отличающихся у пациентов с ССЗ и здоровых добровольцев, однако данная статья будет подробно посвящена АА. Измерялись концентрации циркулирующих аминокислот с использованием высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖК) с масс-спектрометрическим детектированием. Органические растворители для приготовления подвижной фазы получены от фирмы PanReac, и стандарты Фен и Тир были приобретены в Sigma-Aldrich (Сент-Луис, Миссури, США). Для калибровки методом внутреннего стандарта использован набор Mass Chrom Amino Acids and Acylcarnitines Non Derivatised kit 57000 (Chromsystems, Германия), содержащий D5-Фен и D4-Тир.

Содержание Фен и Тир в плазме анализировали с использованием системы ВЭЖХ Waters Acquity I, соединенной с тройным квадрупольным масс-спектрометром Waters TQ-S-micro (Waters Corp, Милфорд, США). Хроматографическое разделение проводили на колонке Waters ACQUITY VEN C18 1,7 мкм, 100 мм×2,1 мм (Waters, США). Подвижная фаза А (вода) и фаза В (ацетонитрил) содержали 0,1% муравьиной кислоты. Линейный градиент: 1% В через 1 мин, 20% В через 3 мин, 90% В через 5 мин, 90% В через 8 мин, 1% В через 8,1 мин и 1% В через 12 мин. Скорость потока составляла 0,3 мл/мин, а температуру колонки устанавливали на уровне 40°C . Масс-спектрометрию проводили при следующих условиях: напряжение на капилляре 2 кВ; температура источника была установлена на уровне 150°C , температура осушающего газа 400°C , расход 800 л/мин. Определение метаболитов проводили в режиме мониторинга множественных реакций в положительной области. Характеристичные переходы 166,1 – 120,1 (Фен); 171,1 – 125,1 (D5-Фен); 182,1 – 136,1 (Тир); 186,1 – 140,1 (D4-Тир);

Обработка полученных данных проводилась с использованием программного обеспечения Target Lynx (Уотерс, Массачусетс, США). Метод прошел валидацию по показателям селективности, линейности, правильности и прецизионности, степени извлечения, эффекту матрицы и стабильности в соответствии с рекомендациями FDA США и EMA по валидации биоаналитических методов (EMA, 2019; USFDA, 2018). Калибровочные кривые получены методом внутреннего стандарта, и были линейными в диапазоне 1–1000 мкМ с

коэффициентом корреляции более 0,99. Нижний предел количественного определения составлял 1 мкМ. Внутрисерийная и межсерийная правильность и прецизионность для всех аналитов были ниже 5,4% и 7,1% соответственно. Матричный эффект колебался от 95,1% до 99,4%, а степень извлечения колебалось от 93,8% до 99,1%. Все образцы были проанализированы в одной партии. Использовался контроль качества.

Определение уровней Фен и Тир в плазме проводили в лаборатории фармакокинетики и метаболомного анализа НИИ трансляционной медицины и биотехнологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет).

Статистическая обработка полученных данных проводилась при помощи программы Statistica 10.0 (StatSoft Inc., США). Для описательной статистики нормального распределения количественных показателей использовались средние арифметические (М) и стандартные отклонения (SD), для распределения отличного от

нормального – медиана (Me) и межквартильный диапазон (25%; 75%), качественные показатели представлены в абсолютных числах (n) и процентах (%). Для сравнения количественных показателей трех независимых групп использовался непараметрический критерий Краскела-Уоллиса. При выявлении статистически значимых различий проводилось апостериорное попарное сравнение групп с помощью post-hoc тестов. Для сравнения категориальных переменных трех независимых групп применялся хи-квадрат Пирсона. Для анализа силы корреляционной связи между исследуемыми признаками отдельно в каждой группе использовался коэффициент корреляции Пирсона (при нормальном распределении), коэффициент корреляции Спирмена (при ненормальном распределении).

Результаты

Пациенты трех групп были сопоставимы по полу и различались по возрасту (табл. 1). Большинство па-

Table 1. The main demographic and clinical characteristics of the study participants

Таблица 1. Основные демографические и клинические характеристики участников исследования

Параметр	Группа 1 (контроль; n=27)	Группа 2 (АГ; n=58)	Группа 3 (ИБС; n=46)	p
Мужчины, n (%)	13 (48,1)	33 (56,9)	28 (60,9)	0,943 ^a
Возраст, лет	49 (43; 51)	62 (51; 67)	65 (59; 71)	<0,001 ^a p ₁₋₂ <0,001 ^b p ₁₋₃ <0,001 ^b p ₂₋₃ =0,009 ^b
ИМТ, кг/м ²	26,5 (24,8; 28,0)	30,8 (29,1; 34,4)	30,1 (26,5; 33,5)	<0,001 ^a p ₁₋₂ <0,001 ^b p ₁₋₃ =0,021 ^b p ₂₋₃ =0,159 ^b
Избыточная масса тела или ожирение, n (%)	18 (66,7)	57 (98,3)	39 (84,8)	<0,001 ^a p ₁₋₂ <0,001 ^b p ₁₋₃ =0,091 ^b p ₂₋₃ =0,103 ^b
Курение, n (%)	1 (3,7)	11 (19,0)	10 (21,7)	0,092 ^a
Дислипидемия, n (%)	7 (25,9)	49 (84,5)	45 (97,8)	<0,001 ^a p ₁₋₂ <0,001 ^b p ₁₋₃ <0,001 ^b p ₂₋₃ =0,065 ^b
НТГ или СД 2 типа, n (%)	0	8 (13,79)	10 (21,7)	0,035 ^a p ₁₋₂ =0,294 ^b p ₁₋₃ <0,049 ^b p ₂₋₃ =0,499 ^b
Атеросклероз периферических сосудов, n (%)	0	5 (8,6)	22 (47,8)	<0,001 ^a p ₁₋₂ =0,111 ^b p ₁₋₃ <0,001 ^b p ₂₋₃ <0,008 ^b

^a – критерий Краскела-Уоллиса, ^b – критерий апостериорного попарного сравнения групп с помощью post-hoc тестов.

Данные представлены в виде Me (25%; 75%), если не указано иное.

АГ – артериальная гипертензия, ИБС – ишемическая болезнь сердца, НТГ – нарушение толерантности к глюкозе, ПИКС – постинфарктный кардиосклероз, СД – сахарный диабет, ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания

Table 2. Laboratory and instrumental characteristics of the study participants
Таблица 2. Лабораторные и инструментальные характеристики участников исследования

Параметр	Группа 1 (контроль; n=27)	Группа 2 (АГ; n=58)	Группа 3 (ИБС; n=46)	p
Глюкоза крови, ммоль/л	5,05 (4,55; 5,30)	5,50 (5,00; 5,90)	5,70 (5,40; 6,20)	<0,001 ^a p ₁₋₂ =0,005 ^b p ₁₋₃ =0,051 ^b p ₂₋₃ =0,944 ^b
ОХС, ммоль/л	5,31 (4,69; 5,95)	5,45 (4,39; 6,07)	4,69 (3,94; 5,88)	0,156 ^a
ТГ, ммоль/л	1,17 (0,82; 1,59)	1,33 (1,06; 2,02)	1,13 (0,87; 1,52)	0,090 ^a
ЛНП, ммоль/л	2,93 (2,21; 3,85)	3,18 (2,36; 3,67)	2,78 (1,93; 3,64)	0,529 ^a
ЛОНП, ммоль/л	0,56 (0,35; 0,87)	0,58 (0,48; 0,87)	0,51 (0,40; 0,69)	0,280 ^a
ЛВП, ммоль/л	1,60 (1,48; 1,89)	1,47 (1,23; 1,62)	1,50 (1,17; 1,80)	0,176 ^a
Мочевая кислота, мкмоль/л	296 (257; 366)	342 (281; 398)	344 (270; 390)	0,127 ^a
Креатинин, мкмоль/л	93,2 (85,9; 99,6)	88,7 (80,8; 104,0)	99,0 (90,7; 107,7)	0,134 ^a
ТТГ, мкМЕ/мл	1,8 (0,7; 2,2)	2,0 (1,2; 2,8)	1,7 (0,9; 2,3)	0,244 ^a
САД ср.сут., мм рт.ст.	115 (112; 117)	129 (118; 137)	132 (115; 137)	<0,001 ^a p ₁₋₂ =0,066 ^b p ₁₋₃ =0,001 ^b p ₂₋₃ =0,171 ^b
ДАД ср.сут., мм рт.ст.	74 (71; 79)	78 (69; 88)	76 (71; 86)	0,448 ^a
ЭС ЛЖ, мм	10 (9; 10)	11 (10; 12)	11 (10; 12)	<0,001 ^a p ₁₋₂ =0,002 ^b p ₁₋₃ =0,001 ^b p ₂₋₃ =0,948 ^b
МЖП, мм	9 (8; 10)	11 (10; 12)	11 (10; 12)	<0,001 ^a p ₁₋₂ =0,003 ^b p ₁₋₃ <0,001 ^b p ₂₋₃ =0,512 ^b
КДР, см	4,8 (4,4; 5,0)	4,9 (4,6; 5,0)	4,9 (4,6; 5,3)	0,535 ^a
ФВ ЛЖ, %	62 (50; 66)	60 (57; 62)	57 (54; 60)	<0,001 ^a p ₁₋₂ =0,239 ^b p ₁₋₃ <0,001 ^b p ₂₋₃ <0,001 ^b
Е/А	1,21 (1,11; 1,31)	0,80 (0,68; 1,10)	0,70 (0,62; 1,12)	<0,001 ^a p ₁₋₂ <0,001 ^b p ₁₋₃ <0,001 ^b p ₂₋₃ =0,955 ^b
ОЛП, мл	50 (42; 52)	56 (49; 62)	59 (48; 74)	<0,001 ^a p ₁₋₂ =0,067 ^b p ₁₋₃ =0,005 ^b p ₂₋₃ =0,418 ^b
ОПП, мл	48 (37; 51)	50 (45; 57)	51 (42; 60)	0,064 ^a

^a – критерий Краскела-Уоллиса, ^b – критерий апостериорного попарного сравнения групп с помощью post-hoc тестов

Данные представлены в виде Me (25%; 75%), если не указано иное

АГ – артериальная гипертензия, ДАД – диастолическое артериальное давление, Е/А – отношение скоростей раннего (Е) и позднего (А) наполнения левого желудочка, ЭСЛЖ – задняя стенка левого желудочка, ИБС – ишемическая болезнь сердца, КДР – конечно-диастолический размер, ЛВП – липопротеиды высокой плотности, ЛНП – липопротеиды низкой плотности, ЛОНП – липопротеиды очень низкой плотности, МЖП – межжелудочковая перегородка, ОЛП – объем левого предсердия, ОПП – объем правого предсердия, ОХС – общий холестерин, САД – систолическое артериальное давление, ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания, ТГ – триглицериды, ТТГ – тиреотропный гормон, ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка

циентов групп АГ и ИБС (98,3% и 84,6% соответственно) имели избыточную массу тела. В контрольной группе 66,7% участников были с повышенным ИМТ. Следует отметить, что несмотря на то, что на момент

взятия крови на гиполипидемической терапии находилось 34,5% (n=20) участников группы АГ и 65,2% (n=30) пациентов с ИБС, дислипидемия была выявлена у 97,8% пациентов с ИБС и у 84,5% больных с АГ. В

Table 3. Aromatic amino acids concentrations in the study groups

Таблица 3. Концентрации АА в исследуемых группах

Метаболит	Группа 1 (контроль; n=27)	Группа 2 (АГ; n=58)	Группа 3 (ИБС; n=46)	p ^a	p ₁₋₂ ^b	p ₁₋₃ ^b	p ₂₋₃ ^b
Фен, мкМ	68,2 (62,6;76,0)	71,9 (66,2;83,0)	79,2 (74,4;89,5)	0,002	0,666	0,008	0,017
Тир, мкМ	66,9 (53,2;76,4)	73,5 (62,9; 84,1)	76,4 (67,7;84,0)	0,024	0,151	0,020	0,543

^a – критерий Краскела-Уоллиса, ^b – критерий апостериорного попарного сравнения групп с помощью post-hoc тестов.
Данные представлены в виде Ме (25%; 75%), если не указано иное.
АГ – артериальная гипертензия, ИБС – ишемическая болезнь сердца, ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания, Тир – тирозин, Фен – фенилаланин

группе контроля нарушения липидного профиля встречались статистически значимо реже (25,9%, $p < 0,05$) по сравнению с основными группами. В контрольной группе испытуемые не принимали никаких лекарственных препаратов ($n=27$). Среди пациентов с ИБС у 82,6% участников была диагностирована АГ. Антигипертензивные лекарственные препараты принимали 81,0% пациентов в группе АГ и 71,7% – в группе ИБС. Однако, несмотря на то, что большинство пациентов с АГ или ИБС на момент включения в исследование находилось на оптимально подобранной антигипертензивной терапии, и средние значения АД находились в пределах целевых уровней, цифры систолического АД были статистически значимо выше в группах АГ и ИБС по сравнению с контрольной группой (табл. 2). Нарушение толерантности к глюкозе (НТГ) или сахарный диабет (СД) были диагностированы у 21,7% пациентов группы ИБС и у 13,8% пациентов в группе АГ. Группы АГ и ИБС были сопоставимы по таким параметрам ЭхоКГ, как размер левого и правого предсердий, КДР, толщина МЖП и ЗС, а также по показателю диастолической дисфункции. Группа ИБС ожидаемо статистически значимо отличалась от остальных групп по уровню ФВ ЛЖ (табл. 2). Таким образом по данным ЭхоКГ для исследуемых пациентов был характерно сочетание умеренной гипертрофии миокарда, увеличение полости ЛП и наличие диастолической дисфункции.

Количественный анализ уровней аминокислот Фен и Тир был проведен всем участникам исследования (табл. 3). Выявлено статистически значимое различие по уровню Фен и Тир ($p=0,002$ и $p=0,024$ соответственно). Однако при проведении апостериорного попарного сравнения с помощью post-hoc анализа уровень обеих циркулирующих аминокислот различался только у пациентов с ИБС и группы контроля (Фен $p=0,008$ и Тир $p=0,020$), также отмечалось статистически значимое различие по уровню Фен групп АГ и ИБС ($p=0,017$). Даже после поправки на возраст обнаруженные нами значимые различия сохранялись по уровню Фен между группами ИБС и АГ, а также группами ИБС и группой без ССЗ. С учетом полученных данных мы предположили, что повышение уровня изучаемых аминокислот может быть связано в большей

Table 4. Differences in the level of aromatic amino acids in patients with cardiovascular diseases and proven atherosclerosis of peripheral and/or coronary arteries and without atherosclerosis

Таблица 4. Различия уровня АА у пациентов ССЗ с доказанным атеросклерозом периферических и/или КА и без атеросклероза

Метаболиты	Без атеросклероза (n=53)	С атеросклерозом (n=51)	p
Фен, мкМ	70,8 (65,1;83,0)	79,1 (71,9;86,8)	0,019 ^a
Тир, мкМ	74,6 (58,5;82,5)	77,2 (67,7;85,2)	0,084 ^a

^a – U-критерий Манна-Уитни.
Данные представлены в виде Ме (25%; 75%), если не указано иное.
АГ – артериальная гипертензия, ИБС – ишемическая болезнь сердца, КА – коронарные артерии, ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания, Тир – тирозин, Фен – фенилаланин

степени с наличием атеросклероза КА и/или периферических артерий. Для проверки гипотезы среди всех пациентов с АГ и ИБС мы выделили группу пациентов с доказанным атеросклерозом периферических ($n=27$) и/или КА ($n=46$). При сравнении уровней Фен и Тир было выявлено статистически значимое различие между группой пациентов с ССЗ и клинико-инструментальными признаками атеросклероза и группой пациентов с ССЗ без атеросклероза по уровню Фен ($p=0,019$) (табл. 4).

Взаимосвязи между концентрациями АА, показателями липидного профиля, уровнем глюкозы, креатинина, мочевой кислоты, ТТГ, уровнем САД и ДАД и параметрами ЭхоКГ были исследованы с помощью корреляционного анализа (табл. 5). Нами обнаружена обратная связь уровня липопротеинов низкой плотности (ЛНП) с уровнем Фен и Тир, а также уровня Фен с уровнем общего холестерина в группе контроля. В группе АГ лишь между уровнями липопротеинов очень низкой плотности (ЛОНП) и уровнями АА была выявлена слабая положительная корреляция, в то время как у пациентов с ИБС уровень Фен и Тир обратно коррелировал с показателем липопротеинов высокой плотности (ЛВП), а уровень Тир – с показателем ЛНП. При этом стоит отметить, что наиболее сильные корреляции были выявлены в группе контроля, не получавшей терапию статинами. Кроме того, выявлены

Table 5. Correlation coefficients between concentrations of aromatic amino acids and laboratory and instrumental indicators for the hypertension group and the coronary artery disease group

Таблица 5. Коэффициенты корреляции между концентрациями АА и лабораторными и инструментальными показателями для группы АГ и группы ИБС

Параметр	Фен	Тир
Возраст, лет	$r=0,195^*$	$r=0,038$
ИМТ, кг/м ²	$r_1=0,347$	$r_1=0,384^*$
Глюкоза крови, ммоль/л	$r=0,179^*$	$r=0,192$
ОХС, ммоль/л	$r=-0,286^*$; $r_1=-0,461^*$	$r=-0,128$; $r_1=-0,424$
ТГ, ммоль/л	$r=0,117$	$r=0,206^*$
ЛНП, ммоль/л	$r=-0,372^*$; $r_1=-0,685^*$; $r_3=-0,304$	$r=-0,213^*$; $r_1=-0,583^*$; $r_3=-0,349^*$
ЛОНП, ммоль/л	$r=0,170$; $r_2=0,326^*$	$r=0,286^*$; $r_2=0,365^*$
ЛВП, ммоль/л	$r=-0,161$; $r_3=-0,378^*$	$r=-0,201^*$; $r_3=-0,543^*$
Креатинин, мкмоль/л	$r=0,221^*$; $r_2=0,278^*$	$r=0,096$; $r_2=0,107$
Мочевая кислота, мкмоль/л	$r=0,246^*$; $r_3=0,397^*$	$r=0,103$; $r_3=0,195$
ЭС ЛЖ, мм	$r=0,294^*$	$r=0,301^*$
МЖП, мм	$r=0,315^*$; $r_3=0,376^*$	$r=0,272^*$; $r_3=0,333^*$
КДР, см	$r=0,326^*$	$r=0,291^*$
ФВ ЛЖ, %	$r=-0,248^*$	$r=-0,136^*$
ОЛП, мл	$r=0,273^*$; $r_3=0,334^*$	$r=0,160$; $r_3=0,231$
ОПП, мл	$r=0,259^*$; $r_3=0,433^*$	$r=0,124$; $r_3=0,240$

r – коэффициент корреляции Пирсона; сила корреляции: $r = 0-0,3$ – очень слабая, $r = 0,3-0,5$ – слабая, $r = 0,5-0,7$ – средняя. r_1 – сила корреляции в группе без ССЗ; r_2 – сила корреляции в группе АГ; r_3 – сила корреляции в группе ИБС; * – $p < 0,05$.

АГ – артериальная гипертензия, ДАД – диастолическое артериальное давление, Е/А – отношение скоростей раннего (Е) и позднего (А) наполнения левого желудочка, ЭСЛЖ – задняя стенка левого желудочка, ИБС – ишемическая болезнь сердца, КДР – конечно-диастолический размер, ЛВП – липопротеиды высокой плотности, ЛНП – липопротеиды низкой плотности, ЛОНП – липопротеиды очень низкой плотности, МЖП – межжелудочковая перегородка, ОЛП – объем левого предсердия, ОПП – объем правого предсердия, ОХС – общий холестерин, САД – систолическое артериальное давление, ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания, ТГ – триглицериды, ТТГ – тиреотропный гормон, ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка, Тир – тирозин, Фен – фенилаланин

положительные корреляции с параметрами гипертрофии левого желудочка и дилатации обоих предсердий с уровнем Фен у пациентов с ИБС. Корреляций изучаемых аминокислот с уровнем АД не выявлено, что может говорить в пользу оптимально подобранной

антигипертензивной терапии. Помимо прочего, прямая связь с уровнем Фен была выявлена с уровнем мочевой кислоты в группе ИБС и с уровнем креатинина в группе АГ.

Обсуждение

В нашем исследовании мы выявили повышение АА у пациентов с такими ССЗ, как АГ и ИБС, однако статистически значимые различия по уровню Фен и Тир по сравнению с контрольной группой наблюдались только у пациентов с ИБС. При этом Фен был значимо выше у пациентов с ИБС по сравнению с пациентами с АГ. Корреляционный анализ не выявил связи уровня АА с уровнем АД. С одной стороны, это может быть обусловлено контролируемой АГ на фоне оптимальной антигипертензивной терапии у исследуемых, с другой – мы предположили, что уровни АА могут быть в большей степени связаны с наличием атеросклероза КА и/или периферических артерий, что и было подтверждено в отношении Фен. Интересно, что в нашем исследовании более высокие уровни АА ассоциировались с более низкими значениями общего холестерина и ЛНП, учитывая, что среди участников исследования не было людей, соблюдавших вегетарианскую диету.

Следует отметить, что группы различались по возрасту в связи с тем, что для минимизации влияния сопутствующей патологии на уровень АА в группу без ССЗ вошли преимущественно лица более молодого возраста. Однако, обращая внимание на то, что уровень Фен, согласно клиническим исследованиям, имеет прямую корреляцию с возрастом, был проведен многофакторный анализ, который показал отсутствие влияния возраста на различия между группами по уровню Фен [11].

Обращая внимание на основной путь превращения Фен, считается, что его влияние на АД потенциально связано с изменениями уровня Тир и, как следствие, уровня катехоламинов. Однако В.М. Mitchell и соавт. в своем исследовании продемонстрировали, что Фен может оказывать независимое влияние на эндотелиальную функцию посредством повышения синтеза кофермента тетрагидробиоптерина, необходимого для образования оксида азота, который играет важную роль в регулировании сосудистого тонуса и снижении АД [12]. В свою очередь в экспериментальных исследованиях было продемонстрировано, что введение Тир лабораторным крысам, которые представляют собой животную модель эссенциальной АГ, приводит как к увеличению оборота норадреналина, так и к значительному снижению АД [13, 14]. Полученные экспериментальные данные позволили предположить, что пищевые добавки Тир могут способствовать снижению АД. Однако такие эффекты не были обнаружены

у пациентов с АГ, длительно принимающих пищевые добавки Тир [15]. С другой стороны, в исследовании W. Altorf-vander Kuil и соавт. отмечено, что более высокое потребление Тир с пищей было связано со снижением САД, однако при проспективном анализе после 6-летнего наблюдения связи между потреблением Тир с частотой АГ описано не было [16]. Что касается незаменимых аминокислот, ни одна из них не была значимо связана с возникновением АГ [16]. В то же время в других исследованиях было показано, что прием АА повышает риск развития АГ [17, 18]. В исследовании М.Н. Mahbub и соавт. изучались уровни циркулирующих АА, которые были статистически значимо повышены у пациентов с АГ, но в скорректированных моделях не продемонстрировали устойчивую связь с АГ [19]. Следует отметить, что после проведения поправки на возраст, пол и ИМТ только уровень Тир положительно коррелировал с наличием АГ, в связи с чем было высказано предположение, что влияние на АД потенциально связано с изменением уровня именно Тир. Помимо этого, М.Н. Mahbub и соавт. предположили, что АА имеют гидрофобные или громоздкие остатки, которые могут быть релевантны для связывания биоактивных пептидов с ангиотензин-превращающим ферментом, тем самым увеличивая его активность, которая приводит к повышению АД [19].

Аналогичные нашим данные о том, что более высокие уровни АА ассоциировались с более низкими значениями общего холестерина и ЛНП, были получены С. Cannet и соавт. при изучении липидного профиля у пациентов с фенилкетонурией [20]. Фенилкетонурия – наследственное нарушение метаболизма ароматических аминокислот, вследствие чего происходит накопление потребляемого Фен, который оказывает токсическое действие на организм. У пациентов с фенилкетонурией уровни общего холестерина и холестерина ЛНП были значительно ниже по сравнению с контрольной группой, также отмечено наличие отрицательной корреляционной связи уровня общего холестерина и холестерина ЛНП с уровнем Фен. Авторы предположили, что более низкие значения ЛНП в исследуемой группе обусловлены соблюдением веганской диеты, которая входит в рекомендации по лечению фенилкетонурии, что неприменимо к нашим результатам [20]. Учитывая, что незаменимая аминокислота Фен поступает в организм человека преимущественно с пищей животного происхождения, можно предположить, что эта аминокислота является отражением нарушения пищевого поведения и несоблюдения гипополипидемической диеты, что может быть причиной развития атеросклероза. В то же время известно, что с пищей поступает лишь 10-20% холестерина. Может ли Фен оказывать влияние на синтез холестерина в печени? Предположительно негативное влияние вы-

сокого уровня Фен на синтез холестерина обусловлено его статиноподобным эффектом за счет снижения уровня 3-гидрокси-3-метилглутарил-КоА-редуктазы (HMGCR), поскольку ингибирование HMGCR приводит к увеличению HMG-CoA, который подает ацетил-КоА в цитратный цикл [20].

Xuan C. с соавторами исследовали профиль аминокислот у пациентов с ранним началом ИБС [21]. Было установлено значимое повышение уровней Фен у пациентов с ИБС с инфарктом миокарда (ИМ) по сравнению с группой ИБС без ИМ и контрольной группой [21]. Достоверная разница также была выявлена между контрольной группой и группой ИБС без ИМ. Значительные различия по концентрации Тир наблюдались между группами ИБС с ИМ и контрольной группой, но не с уровнем в группе ИБС без ИМ [21]. В исследовании С. Murr и соавт. было высказано предположение о том, что повышенные уровни Фен и Тир в сыворотке крови у пациентов с ИБС могут быть связаны с активацией иммунной системы и воспалением [22].

Особого внимания заслуживает проспективное исследование трех популяционных когорт, в котором изучались ассоциации метаболитов с сердечно-сосудистыми событиями: популяционное национальное исследование FINRISK в Финляндии и двух популяционных исследований в Великобритании – исследование Southall and Brent Revisited (SABRE) и исследование British Women's Health and Heart Study (BWHHS), которые продемонстрировали связь четырех метаболитов с развитием сердечно-сосудистых событий [11]. Один из них – Фен, высокий уровень которого был достоверно ассоциирован с увеличением риска сердечно-сосудистых событий. Наиболее сильная связь между уровнем Фен и риском сердечно-сосудистых событий была отмечена в молодом возрасте и отсутствовала у наблюдаемых старше 69 лет [11].

Ограничения исследования

Ограничением нашего исследования являлось небольшое число участников, различие групп по численности, а также отсутствие при проведении исследования контроля диеты участников исследования.

Заключение

При сравнении трех групп уровень циркулирующего Фен в плазме был статистически значимо выше у пациентов с ИБС по сравнению с контрольной группой, а также положительно связан с наличием периферического или коронарного атеросклероза. Выявлена положительная корреляция концентраций АА с параметрами гипертрофии левого желудочка и дилатации обоих предсердий, в особенности, у пациентов с ИБС, что позволяет предположить, что АА в дальнейшем

могут изучаться в качестве потенциальных маркеров ремоделирования миокарда.

Корреляции изучаемых аминокислот с уровнем АД не выявлено, что может говорить в пользу оптимально подобранной антигипертензивной терапии. Обнаружена четкая ассоциация уровня АА с параметрами липидного профиля. Вероятно, существуют метаболические пути с АА в качестве конечных и промежуточных метаболитов, ассоциированные с обменом липопротеинов, так как наиболее сильные корреляции между уровнями аминокислот и ЛНП, ЛВП, ЛОНП были выявлены в группе контроля, не получавшей те-

рапию статинами. Полученные нами данные позволяют предположить значимый вклад АА в развитие и прогрессирование ССЗ и могут явиться потенциальными терапевтическими мишенями, что требует дальнейших исследований.

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. Belenkov YN, Privvalova EV, Kozhevnikova MV, et al. Metabolomic Profiling of Patients With Cardiovascular Diseases. *Kardiologiya*. 2018;58(9):59-62 (In Russ.) [Беленков Ю.Н., Привалова Е.В., Кожевникова М.В., и др. Метаболомное профилирование больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями. *Кардиология*. 2018;58(9):59-62]. DOI:10.18087/cardio.2018.9.10172.
2. Shakaryants GA, Kozhevnikova MV, Kaplunova VY, et al. Focus on the Myocardial Hypertrophy from the Perspective of Transcriptomics and Metabolomics. *Kardiologiya*. 2020;60(4):120-9 (In Russ.) [Шакарьянц Г.А., Кожевникова М.В., Каплунова В.Ю., и др. Взгляд на гипертрофию миокарда с позиции транскриптомики и метаболомики. *Кардиология*. 2020;60(4):120-9]. DOI:10.18087/cardio.2020.4.n1063.
3. Korobkova EO, Kozhevnikova MV, Ilgonis IS, et al. Metabolomic profiling in patients with metabolic syndrome. *Kardiologiya*. 2020;60(3):37-43 (In Russ.) [Коробкова Е.О., Кожевникова М.В., Ильгонис И.С., и др. Метаболомное профилирование больных с метаболическим синдромом. *Кардиология*. 2020;60(3):37-43]. DOI:10.18087/cardio.2020.3.n903.
4. Yang R, Dong J, Guo H, et al. Rapid and precise measurement of serum branched-chain and aromatic amino acids by isotope dilution liquid chromatography tandem mass spectrometry. *PLoS One*. 2013;8(12):e81144. DOI:10.1371/journal.pone.0081144.
5. National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation*. 2002;106(25):3143-421.
6. Yang R, Dong J, Zhao H, et al. Association of branched-chain amino acids with carotid intima-media thickness and coronary artery disease risk factors. *PLoS One*. 2014;9(6):e99598. DOI:10.1371/journal.pone.0099598.
7. Poggigalle E, Fontana M, Giusti AM, et al. Amino Acids and Hypertension in Adults. *Nutrients*. 2019;11(7):1459. DOI:10.3390/nu11071459.
8. Kobalava ZD, Konradi AO, Nedogoda SV, et al. Arterial hypertension in adults. Clinical guidelines 2020. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(3):3786 (In Russ.) [Кобалава Ж.Д., Конради А.О., Недогода С.В., и др. Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации 2020. *Российский Кардиологический Журнал*. 2020;25(3):3786]. DOI:10.15829/1560-4071-2020-3-3786.
9. Russian Society of Cardiology (RSC). 2020 Clinical practice guidelines for Stable coronary artery disease. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(11):4076 (In Russ.) [Стабильная ишемическая болезнь сердца. Клинические рекомендации 2020. *Российский Кардиологический Журнал*. 2020;25(11):4076]. DOI:10.15829/1560-4071-2020-4076.
10. Dedov II, Shestakova MV, Mayorov AY, et al. Diabetes mellitus type 2 in adults. *Diabetes Mellitus*. 2020;23(25):4-102 (In Russ.) [Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю., и др. Сахарный диабет 2 типа у взрослых. *Сахарный Диабет*. 2020;23(25):4-102]. DOI:10.14341/DM12507.
11. Würtz P, Havulinna AS, Soininen P, et al. Metabolite profiling and cardiovascular event risk: a prospective study of 3 population-based cohorts. *Circulation*. 2015;131(9):774-85. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.114.013116.
12. Mitchell BM, Dorrance AM, Webb RC. Phenylalanine improves dilation and blood pressure in GTP cyclohydrolase inhibition-induced hypertensive rats. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2004;43(6):758-63. DOI:10.1097/00005344-200406000-00004.
13. Sved AF, Fernstrom JD, Wurtman RJ. Tyrosine administration reduces blood pressure and enhances brain norepinephrine release in spontaneously hypertensive rats. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1979;76(7):3511-4. DOI:10.1073/pnas.76.7.3511.
14. Yamori Y, Fujiwara M, Horie R, et al. The hypotensive effect of centrally administered tyrosine. *Eur J Pharmacol*. 1980;68(2):201-4. DOI:10.1016/0014-2999(80)90323-4.
15. Sole MJ, Benedict CR, Myers MG, et al. Chronic dietary tyrosine supplements do not affect mild essential hypertension. *Hypertension*. 1985;7(4):593-6. DOI:10.1161/01.hyp.7.4.593.
16. Altorf-van der Kuil W, Engberink MF, De Neve M, et al. Dietary amino acids and the risk of hypertension in a Dutch older population: the Rotterdam Study. *Am J Clin Nutr*. 2013;97(2):403-10. DOI:10.3945/ajcn.112.038737.
17. Teymoori F, Asghari G, Mirmiran P, et al. High dietary intake of aromatic amino acids increases risk of hypertension. *J Am Soc Hypertens*. 2018;12(1):25-33. DOI:10.1016/j.jash.2017.11.004.
18. Teymoori F, Asghari G, Farhadnejad H, et al. Do dietary amino acid ratios predict risk of incident hypertension among adults? *Int J Food Sci Nutr*. 2019;70(4):387-95. DOI:10.1080/09637486.2018.1515183.
19. Mahbub MH, Yamaguchi N, Hase R, et al. Plasma Branched-Chain and Aromatic Amino Acids in Relation to Hypertension. *Nutrients*. 2020;12(12):3791. DOI:10.3390/nu12123791.
20. Cannalet C, Pilotto A, Rocha JC, et al. Lower plasma cholesterol, LDL-cholesterol and LDL-lipoprotein subclasses in adult phenylketonuria (PKU) patients compared to healthy controls: results of NMR metabolomics investigation. *Orphanet J Rare Dis*. 2020;15(1):61. DOI:10.1186/s13023-020-1329-5.
21. Xuan C, Li H, Tian QW, et al. Quantitative Assessment of Serum Amino Acids and Association with Early-Onset Coronary Artery Disease. *Clin Interv Aging*. 2021;16:465-74. DOI:10.2147/CIA.S298743.
22. Murr C, Grammer TB, Meinitzer A, et al. Immune activation and inflammation in patients with cardiovascular disease are associated with higher phenylalanine to tyrosine ratios: the ludwigshafen risk and cardiovascular health study. *J Amino Acids*. 2014;2014:783730. DOI:10.1155/2014/783730.

About the Authors/Сведения об авторах:

Кривова Анастасия Викторовна [Anastasia V. Krivova]

ORCID 0000-0001-5800-7713

Кожевникова Мария Владимировна [Maria V. Kozhevnikova]

ORCID 0000-0003-4778-7755

Коробкова Екатерина Олеговна [Ekaterina O. Korobkova]

ORCID 0000-0003-2873-704X

Зекцер Вита Юрьевна [Vita Yu. Zektser]

ORCID 0000-0002-8547-8673

Железных Елена Анатольевна [Elena A. Zheleznykh]

ORCID 0000-0002-2596-192X

Агеев Антон Александрович [Anton A. Ageev]

ORCID 0000-0002-2161-2140

Москалева Наталья Евгеньевна [Natalia E. Moskaleva]

ORCID 0000-0002-7309-8913

Кухаренко Алексей Владимирович [Alexey V. Kukharensko]

ORCID 0000-0002-2416-6377

Апполонова Светлана Александровна [Svetlana A. Appolonova]

ORCID 0000-0002-9032-1558

Беленков Юрий Никитич [Yuri N. Belenkov]

ORCID 0000-0002-3014-6129

СТРАНИЦЫ НАЦИОНАЛЬНОГО ОБЩЕСТВА ДОКАЗАТЕЛЬНОЙ ФАРМАКОТЕРАПИИ

Оценка качества медикаментозной терапии у пациентов со стабильно протекающей ишемической болезнью сердца в рамках второго этапа исследования ALIGN

Жаркова Е.Д.*, Марцевич С.Ю., Лукина Ю.В., Кутишенко Н.П., Драпкина О.М. от имени рабочей группы регистра ПРОФИЛЬ

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

Рабочая группа регистра ПРОФИЛЬ: Воронина В. П., Дмитриева Н. А., Комкова Н. А., Загребельный А.В., Кутишенко Н.П., Лерман О.В., Лукина Ю. В., Толпыгина С.Н., Марцевич С.Ю.

Цель. Оценить скорректированную фармакотерапию по назначению препаратов основных классов согласно клиническим рекомендациям, и достижению целевых уровней холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛНП) у пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца (ИБС).

Материал и методы. Из включенных в исследование ALIGN 73 больных стабильной ИБС на второй визит (через 3 мес после первичной коррекции терапии) явились 64 пациента (53 мужчины и 11 женщин; средний возраст $68,2 \pm 9,4$ лет). У всех пациентов оценивалась назначенная лекарственная терапия, ее соответствие клиническим рекомендациям, достижение целевых показателей липидного профиля, артериального давления (АД).

Результаты. Во время второго визита отмечено увеличение частоты приема пациентами бета-адреноблокаторов ($p=0,002$), гиполипидемических препаратов ($p=0,008$). После коррекции терапии возросла доля больных, принимающих все 4 группы лекарственных средств согласно клиническим рекомендациям (статины, антиагреганты, бета-адреноблокаторы, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента/блокаторы рецепторов ангиотензина II) с 44% до 65,5% ($p<0,001$), а также доля лиц, принимающих 1 антиангинальный препарат при наличии стенокардии напряжения с 75% до 89% ($p<0,001$). Около 90% пациентов с артериальной гипертензией достигли целевого уровня систолического АД ($p<0,001$). Достижение целевого уровня холестерина липопротеинов низкой плотности ($<1,8$ ммоль/л) во время второго визита отмечено у половины пациентов ($p=0,004$).

Заключение. Несмотря на первичную коррекцию лекарственной терапии сотрудниками кардиологического отделения, проводимое лечение больных стабильной ИБС не полностью соответствует клиническим рекомендациям ввиду недостаточной приверженности врачей к их соблюдению и недостаточной приверженности больных врачебным рекомендациям.

Ключевые слова: стабильная ишемическая болезнь сердца, приверженность терапии, клинические рекомендации.

Для цитирования: Жаркова Е.Д., Марцевич С.Ю., Лукина Ю.В., Кутишенко Н.П., Драпкина О.М. Оценка качества медикаментозной терапии у пациентов со стабильно протекающей ИБС в рамках второго этапа исследования ALIGN. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2022;18(3):306-310. DOI:10.20996/1819-6446-2022-06-12.

Assessment of the Quality of Drug Therapy in Patients with Stable Coronary Artery Disease in the Second Stage of the ALIGN Study

Zharkova E.D.*, Martsevich S.Yu., Lukina Yu.V., Kutishenko N.P., Drapkina O.M. on behalf of the register working group PROFILE
National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine, Moscow, Russia

Working group of the register PROFILE: Voronina V. P., Dmitrieva N. A., Komkova N. A., Zagrebelsky A.V., Kutishenko N.P., Lerman O.V., Lukina Yu. V., Tolpygina S.N., Martsevich S.Yu.

Aim. To assess adjusted pharmacotherapy for prescribing drugs of the main classes, according to clinical guidelines, and achieving target levels of low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) in patients with stable coronary heart disease (CHD).

Material and methods. Of the 73 patients included in the ALIGN study, 64 patients (53 males and 11 females; mean age $68,2 \pm 9,4$ years) with stable coronary artery disease attended a second visit (3 months after the initial treatment adjustment). Prescribed drug therapy, its compliance with clinical guidelines, achievement of lipid profile and blood pressure (BP) targets were studied in all patients.

Results. An increase in the frequency of taking beta-blockers ($p=0.002$), lipid-lowering drugs ($p=0.008$) by patients was found during the second visit. The proportion of patients taking all 4 groups of drugs according to clinical guidelines (statins, antiplatelet agents, beta-blockers, angiotensin-converting enzyme inhibitors / angiotensin II receptor blockers) increased from 44% to 65.5% ($p<0.001$) after correction of therapy, as well as an increase in the proportion of patients taking 1 antianginal drug in the presence of exertional angina from 75% to 89% ($p<0.001$) was found. About 90% of hypertensive patients achieved the target level of systolic blood pressure ($p<0.001$). Achievement of the target level of cholesterol low density lipoprotein (<1.8 mmol/l) during the second visit was found in half of the patients ($p=0.004$).

Conclusion. Despite the initial correction of drug therapy by the staff of the cardiology department, the prescribed treatment for patients with stable coronary artery disease did not in all cases comply with clinical guidelines due to insufficient adherence of doctors and insufficient adherence of patients to prescribed medical recommendations.

Keywords: stable coronary heart disease, adherence to therapy, clinical guidelines.

For citation: Zharkova E.D., Martsevich S.Yu., Lukina Yu.V., Kutishenko N.P., Drapkina O.M. Assessment of the Quality of Drug Therapy in Patients with Stable Coronary Artery Disease in the Second Stage of the ALIGN Study. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2022;18(3):306-310. DOI:10.20996/1819-6446-2022-06-12.

*Corresponding Author (автор, ответственный за переписку): katiezharkova@yandex.ru

Received/Поступила: 24.03.2022

Accepted/Принята в печать: 08.04.2022

Введение

Наиболее частой причиной смерти и инвалидизации пациентов является ишемическая болезнь сердца (ИБС) [1]. Несмотря на активное использование инвазивных методов, основой ее лечения по-прежнему остается медикаментозная терапия [2]. Для улучшения прогноза заболевания и качества жизни пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца клиническими рекомендациями (КР) определен прием основных групп лекарственных препаратов и алгоритмы их использования. Современные КР дают практикующему врачу возможность в полной мере использовать данные доказательной медицины и предложить больному терапию, обеспечивающую максимальное снижение рисков осложнений заболевания и улучшение клинического состояния.

Недостаточное качество проводимой терапии в сочетании с низкой приверженностью больного рекомендованному лечению, нередко наблюдаемые в клинической практике, могут приводить к ухудшению прогноза заболевания и качества жизни [3-5], в то время как строгий прием лекарственных препаратов пациентом и соответствие качества проводимого лечения КР вместе позволяют достичь улучшения клинического состояния и значимого снижения риска осложнений [6].

Задачами исследования ALIGN являлись оценить качество терапии у пациентов, впервые обратившихся на консультацию в специализированное кардиологическое отделение научно-исследовательского центра, и попытаться скорректировать терапию в соответствии с действующими клиническими рекомендациями.

В первой части исследования ALIGN было показано, что до включения в исследование во время первого визита 25,4% больных стабильной ИБС вообще не получали гиполипидемические препараты, при этом целевой уровень холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛНП) был достигнут только в 29,6% случаях. Абсолютная приверженность гиполипидемической терапии составила 74,6% [7]. Данные результаты согласуются с результатами исследования N.R. Desai и соавт. [8], где на амбулаторном этапе исследования до усиления терапии эвалукумабом прием гиполипидемической терапии зарегистрирован лишь у 70,7%

больных. В исследовании ALIGN среди пациентов, перенесших инфаркт миокарда, при первичном обращении только 27 из 33 (81,8%) получали или ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) или блокаторы рецепторов ангиотензина II (БРА), а бета-адреноблокаторы (ББ) – 29 из 33 (87,9%) больных. Такие же данные получены в работе A.A. Motivala, в которой на момент начала исследования терапия ББ проводилась лишь 70% пациентов со стабильной ИБС с дальнейшим увеличением частоты назначения ББ у данной группы пациентов [9].

Цель данной работы – оценить откорректированную фармакотерапию по назначению препаратов основных классов согласно КР и достижению целевых уровней ХС ЛНП у пациентов со стабильной ИБС.

Материал и методы

Исследование зарегистрировано на сайте www.clinicaltrials.gov (ALIGN Trial Identifier: NCT04162561). Протокол исследования ALIGN описан ранее [7].

После публикации первых результатов в исследование были включены еще 2 пациента. В данной публикации представлены результаты, полученные на втором визите (V1) через 3 мес после включения пациента в исследование и коррекции терапии (V0). На втором визите (V1) были обследованы 64 (54 мужчины и 11 женщин) из 73 пациентов, включенных в исследование. Отозвали свое согласие на участие в исследовании после первичного обращения (визит V0) 9 (12,3%) пациентов. Во время второго визита вновь проводилась оценка соответствия терапии КР, а также частоты достижения целевых уровней АД ($\leq 140/90$ мм рт.ст.) [10] и ХС ЛНП ($<1,8$ ммоль/л) [11,12]. Отдельно проводился анализ фармакотерапии у пациентов со стабильной стенокардией ($n=41$), а также в подгруппах больных с сочетаниями ИБС и артериальной гипертензией (АГ; $n=57$), ИБС и хронической сердечной недостаточностью ($n=27$). У 10 из 64 пациентов (15,6%) оценка липидного профиля, а также коррекция гиполипидемической терапии не были проведены в связи с отсутствием необходимых данных.

Статистический анализ результатов выполнялся с использованием стандартных методов описательной

статистики при помощи статистического пакета SPSS Statistics 20 (IBM, США). Данные представлены в виде средних значений и среднеквадратичных отклонений (количественные показатели), а также в виде процентных долей (качественные показатели). Сравнительный анализ качественных переменных выполнялся с помощью известных критериев значимости: χ^2 критерия Пирсона, точного критерия Фишера. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Средний возраст обследованных пациентов составил $68,2 \pm 9,4$ лет.

На визите V1 по сравнению с V0 отмечено значимое увеличение частоты приема гиполипидемических препаратов (табл. 1). На визите V1 статины (розувастатин или аторвастатин) принимали 96,9% пациентов, а комбинированную гиполипидемическую терапию – 10 (15,6%) больных. Следует отметить, что не все больные были привержены к сделанным врачами изменениям терапии.

Во время визита V1 (табл. 2) значимо увеличилась частота достижения целевого уровня ХС ЛНП ($< 1,8$ ммоль/л) по сравнению с визитом V0.

ИАПФ принимали 56,3% пациентов, 29,6% – БРА (в 22% – валсартан и лозартан).

Во время визита V1 зарегистрировано значимое увеличение частоты приема пациентами ББ ($p=0,002$). На визите V1 бисопролол принимали 34 (53,1%) пациентов, метопролол – 9 (14,1%), карведилол – 4 (6,3%). Соталол принимали 2 (3,1%) пациента с фибрилляцией предсердий (ФП).

Сохранялась высокая приверженность к приему антиагрегантов. У 10 пациентов со стабильной ИБС и ФП были назначены прямые пероральные антикоагулянты, из которых 1 пациент не принимал антикоагулянтную терапию в связи с онкологией (отменена в связи с высоким риском кровотечения).

На визите V1 у пациентов с АГ выявлено значимое увеличение частоты достижения целевого уровня АД по сравнению с визитом V0 (см. табл. 2).

Помимо этого, на визите V1 значимо большее количество больных по сравнению с визитом V0 принимали препараты всех 4 групп, указанных в КР (статины, антиагреганты, ББ, ИАПФ/БРА) (см. табл. 2).

Среди пациентов с ИБС и хронической сердечной недостаточностью ($n=30$) отмечено статистически значимое увеличение частоты приема антагонистов

Table 1. Frequency of taking drug groups at visits in patients with stable coronary artery disease

Таблица 1. Частота приема групп лекарственных средств на визитах у пациентов с ИБС

Группа лекарственных средств	V0 (n=73)		Лечение на визите V1 (через 3 мес; n=64)	p
	Исходное лечение	Назначения врача		
Антиагрегант, n (%)	63 (86,3)	63 (86,3)	63 (98,4)	0,220
ББ, n (%)	48 (65,7)	56 (76,7)	52 (81,3)	0,002
Статины, n (%)	54 (74,0)	64 (87,7)	62 (96,9)	<0,001
Эзетимиб, n (%)	0	9 (12,3)	8 (12,5)	0,680
Фенофибрат, n (%)	0	2 (2,7)	2 (3,1)	0,990
ИАПФ, n (%)	35 (47,9)	37 (50,7)	36 (56,3)	0,100
БРА, n (%)	15 (20,5)	20 (27,4)	19 (29,6)	0,070
Нитраты, n (%)	9 (12,3)	11 (15,1)	9 (14,1)	0,990
Дигидропиридиновые АК, n (%)	17 (23,3)	21 (28,8)	21 (32,8)	0,110
ПОАК, n (%)	10 (13,7)	12 (16,4)	10 (15,6)	0,500

ББ – бета-адреноблокаторы, ИАПФ – ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента, БРА – блокаторы рецепторов к ангиотензину II, ПОАК – прямые оральные антикоагулянты, АК – антагонисты кальция

Table 2. Frequency of finding studied parameters during visits V0 and V1

Таблица 2. Частота выявления изучаемых показателей во время визитов V0 и V1

Параметр	Визит V0	Визит V1 (через 3 мес)	p
Достижение целевого уровня ХС ЛНП, n (%)	17 из 73 (23,3)	29 из 54 (53,7)	0,004
Достижение целевого уровня АД, n (%)	43 из 65 (66,2)	51 из 57 (89,5)	<0,001
Прием 4 групп ЛС (статины, ББ, антиагреганты, ИАПФ/БРА)	32 (45,1)	42 (65,6)	<0,001

ХС ЛНП – холестерин липопротеинов низкой плотности, АД – артериальное давление, ББ – бета-адреноблокаторы, ИАПФ – ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента, БРА – блокаторы рецепторов ангиотензина II

минералкортикоидных рецепторов и ББ. Из них у 3 (10%) пациентов ИАПФ или БРА отменены на визите V1 в связи с артериальной гипотонией.

Среди пациентов со стабильной стенокардией (n=44) антиангинальную терапию, включающую в себя минимум 1 антиангинальный препарат (нитрат, ББ или антагонист кальция), на момент включения в исследование принимали 68% пациентов (30 больных), при повторном обращении (визит V1, n=41) количество увеличилось до 88% пациентов (n=36; $p<0,05$).

Обсуждение

Настоящее исследование показало, что коррекция лекарственной терапии, выполненная во время визита (V0), привела к повышению ее соответствия КР. В первую очередь, это отразилось на частоте назначения ББ и гиполипидемических препаратов. Следует отметить, что не все больные выполняли рекомендации врачей, поэтому суммарный результат мог быть еще лучше. Среди больных ИБС значительно увеличилось число больных, принимающих все 4 необходимых в таких случаях препарата (антиагреганты, статины, ББ, ИАПФ/БРА). Значимо увеличилось число больных, у которых был достигнут целевой уровень ХС ЛНП, хотя этот результат весьма далек от желаемого и свидетельствует о недостаточной интенсивности гиполипидемической терапии в комплексной терапии ИБС. Существенно чаще (89,5%) отмечено достижение целевых уровней АД у пациентов с наличием АГ.

Полученные результаты согласуются с данными исследования E. Andres и соавт., в котором на фоне коррекции врачами в течение 12 мес терапии получено значимое улучшение приема ББ и статинов при сравнении с контрольной группой [13]. Достижение пациентами целевых уровней АД на визите V1 (через 3 мес наблюдения) исследования ALIGN превосходит результаты, полученные в исследовании О.А. Агеенковой, где через 48 нед после коррекции терапии у пациентов с ИБС и АГ отмечено ухудшение приверженности терапии у 50% больных, снижение частоты достижения целевого АД, увеличение числа эпизодов ишемии миокарда [14].

При сопоставимой частоте назначения основных групп лекарственных препаратов в исследовании ALIGN с таковой в исследовании C. Ergatoudes и соавт. [15] частота достижения целевых уровней АД и ХС ЛНП в первом случае оказалась существенно выше. Это можно объяснить либо лучшей приверженностью к терапии в исследовании ALIGN, либо большими дозами использованных препаратов.

В исследовании COURAGE с участием пациентов с СД и ИБС (n=5034) частота достижения целевого уровня ХС ЛНП через год наблюдения увеличилась с

55% до 77%, в исследовании BARI 2D – с 59% до 75%, в исследовании FREEDOM – с 34% до 42% [16]. Схожая динамика наблюдалась и в достижении целевых показателей систолического АД [16].

По качеству проводимой терапии данные нашей работы согласуются с результатами исследования «Прогноз ИБС», где также наблюдалась высокая частота назначения ИАПФ (84,4%), статинов (85,5%), ББ (91%), ацетилсалициловой кислоты (96%), однако достижение целевого ХС ЛНП было существенно ниже, и составило всего 6,3% [17].

Результаты по приему пациентами с ИБС статинов, антиагрегантов, ББ, ИАПФ, полученные на втором этапе исследования ALIGN, также согласуются с результатами исследований CLARIFY, EUROASPIRE и PRIMA по частоте назначения препаратов [18-20].

Ограничения исследования

Работе присущи ограничения, характерные для исследований наблюдательного проспективного дизайна. Результаты носят преимущественно описательный характер и относятся к когорте пациентов с ИБС, наблюдаемых в специализированном кардиологическом подразделении научно-исследовательского центра. Небольшое количество пациентов, особенно в подгруппах больных с сопутствующей патологией (АГ, хроническая сердечная недостаточность), тем не менее, позволило выявить ряд статистически значимых различий показателей, зарегистрированных исходно и через 3 мес наблюдения.

Заключение

Таким образом, результаты исследования ALIGN свидетельствуют о том, что после консультирования в специализированном медицинском центре качество терапии ИБС и ее соответствие КР можно улучшить, в первую очередь, за счет гиполипидемической терапии и ББ. Вместе с тем даже после коррекции терапии назначенное лечение не полностью соответствует КР как из-за недостаточной приверженности врачей к соблюдению КР при назначении лекарственной терапии, так и недостаточной приверженности больных врачебным рекомендациям.

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. Surinov AE, Baranov EF, Bezborodova TS, et al. Russian Statistical Yearbook [cited 2022 Feb 20]. Available from: https://gks.ru/bgd/regl/b18_13/Main.htm (In Russ.) [Суринов А.Е., Баранов Э.Ф., Безбородова Т.С., и др. Российский статистический ежегодник [цитировано 20.02.2022]. Доступно из: https://gks.ru/bgd/regl/b18_13/Main.htm].
2. Members Task Force Members; Montalescot G., Sechtem U., Achenbach S. et al. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: the Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J.* 2013;34(38):2949-3003. DOI:10.1093/eurheartj/ehd296.
3. Gislason GH, Rasmussen JN, Abildstrøm SZ, et al. Long-term compliance with beta-blockers, angiotensin-converting enzyme inhibitors, and statins after acute myocardial infarction. *Eur Heart J.* 2006;27(10):1153-58. DOI:10.1093/eurheartj/ehi705.
4. Birkova LA. Delicacies to the treatment of the patients with ischemic heart disease with pain and painless for of the disease. *Siberian Medical Journal.* 2008;79(4):75-7 (In Russ.) [Бирюкова Л.А. Приверженность к лечению больных ишемической болезнью сердца с болевой и безболевой формой. *Сибирский Медицинский Журнал.* 2008;79(4):75-7].
5. Oganov RG, Lepakhin VK, Fitlev SB, et al. Stable angina pectoris: population trends, diagnostics, secondary prevention, and antianginal therapy. *Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2006;5(1):49-54 (In Russ.) [Оганов Р.Г., Лепехин В.К., Фитлев С.Б., и др. Особенности популяции, диагностика, вторичная профилактика и антиангинальная терапия у пациентов с диагнозом стабильная стенокардия. *Кардиоваскулярная Терапия и Профилактика.* 2006;5(1):49-54].
6. Granger BB, Swedberg K, Ekman I, et al. Adherence to candesartan and placebo and outcomes in chronic heart failure in the CHARM programme: double-blind, randomised, controlled clinical trial. *Lancet.* 2005;366(9502):2005-11. DOI:10.1016/S0140-6736(05)67760-4.
7. Martsevich SYu, Zharkova ED, Kutishenko NP, et al. An Attempt to Accord the Quality of Therapy of Stable Coronary Heart Disease Patients with Current Clinical Guidelines (ALIGN study): Design and the First Results. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology.* 2020;16(1):75-81 (In Russ.) [Марцевич С.Ю., Жаркова Е.Д., Кутишенко Н.П., и др. Попытка привести качество терапии больных с стабильно протекающей ишемической болезнью сердца в соответствие с современными клиническими рекомендациями (исследование ALIGN): дизайн и первые результаты. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии.* 2020;16(1):75-81]. DOI:10.20996/1819-6446-2020-02-08.
8. Desai NR, Wade RL, Xiang P, et al. Low-density lipoprotein cholesterol lowering in real-world patients treated with evolocumab. *Clin Cardiol.* 2021;44(5):715-22. DOI:10.1002/clc.23600.
9. Motivala AA, Parikh V, Roe M, et al. Predictors, Trends, and Outcomes (Among Older Patients ≥65 Years of Age) Associated With Beta-Blocker Use in Patients With Stable Angina Undergoing Elective Percutaneous Coronary Intervention: Insights From the NCDR Registry. *JACC Cardiovasc Interv.* 2016;9(16):1639-48. DOI:10.1016/j.jcin.2016.05.048.
10. Chazova IE, Zhernakova YuV, on behalf of the experts. Clinical guidelines. Diagnosis and treatment of arterial hypertension. *Systemic Hypertension.* 2019;16(1):6-31 (In Russ.) [Чазова И.Е., Жернакова Ю.В. от имени экспертов. Клинические рекомендации. Диагностика и лечение артериальной гипертонии. *Системные Гипертензии.* 2019;16(1):6-31]. DOI:10.26444/2075082X.2019.1.190179.
11. Catapano AL, Graham I, De Backer G, et al. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias. *Eur Heart J.* 2016;37(39):2999-3058. DOI:10.1093/eurheartj/ehw272.
12. Stone NJ, Robinson JG, Lichtenstein AH, et al. 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol.* 2014;63(25 Pt B):2889-934. DOI:10.1016/j.jacc.2013.11.002.
13. Andres E, Bleek J, Stock J, et al. Qualitätsindikatoren zur Koronaren Herzkrankheit im Praxistest Measuring, assessing, acting: A practice test of quality indicators for coronary heart disease [Measuring, assessing, acting: A practice test of quality indicators for coronary heart disease]. *Z Evid Fortbild Qual Gesundheitswes.* 2018;137-138:9-19 (In German). DOI:10.1016/j.zefq.2018.08.003.
14. Ageenkova OA. Analysis of adherence to therapy at the post-hospital stage in patients with arterial hypertension and ischemic heart disease. *Smolensk Medical Almanac.* 2019;(3):11-9 (In Russ.) [Ареенкова О.А. Анализ приверженности к терапии на амбулаторном этапе у пациентов с артериальной гипертензией и ишемической болезнью сердца. *Смоленский Медицинский Альманах.* 2019;(3):11-9].
15. Ergatoules C, Thunström E, Rosengren A, et al. Long-term secondary prevention of acute myocardial infarction (SEPAT) - guidelines adherence and outcome. *BMC Cardiovasc Disord.* 2016;16(1):226. DOI:10.1186/s12872-016-0400-6.
16. Farkouh M, Boden W, Bittner V, et al. Risk factor control for coronary artery disease secondary prevention in large randomized trials. *J Am Coll Cardiol.* 2013; 61(15): 1607-15. doi: 10.1016/j.jacc.2013.01.044.
17. Tolpygina SN, Polyanskaya YN, Martsevich SYu. Treatment of patients with chronic ischemic heart disease in real clinical practice according to the data from PROGNOZ IBS register (Part 1). *Rational Pharmacotherapy in Cardiology.* 2013;9(2):138-42 (In Russ.) [Толпыгина С.Н., Полянская Ю.Н., Марцевич С.Ю. Лечение пациентов с хронической ишемической болезнью сердца в реальной клинической практике по данным регистра «ПРОГНОЗ ИБС» (часть 1). *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии.* 2013;9(2):138-42]. DOI:10.20996/1819-6446-2013-9-2-138-142.
18. Vasyuk YA, Shalnova SA, Shkolnik EL, Kulikov KG. The PRIMA study: trimetazidine modified release of the active ingredient in the treatment of patients with stable angina pectoris, myocardial infarction. Epidemiological and clinical stages. *Kardiologiya.* 2008;48(12):1-4 (In Russ.) [Васюк Ю.А., Шальнова С.А., Школьник Е.Л., Куликов К.Г. Исследование ПРИМА: триметазидин с модифицированным высвобождением действующего вещества в лечении пациентов со стабильной стенокардией, перенесших инфаркт миокарда. Эпидемиологический и клинический этапы. *Кардиология.* 2008;48(12):1-4].
19. Shalnova SA, Oganov RG, Stag FG, Ford I. on behalf of the register CLARIFY. Coronary Heart Disease. Modern reality according to the World Register CLARIFY. *Kardiologiya.* 2013;53(8):28-33 (In Russ.) [Шальнова С.А., Оганов Р.Г., Стэг Ф.Г., Форд И. от имени участников регистра CLARIFY. Ишемическая болезнь сердца. Современная реальность по данным всемирного регистра CLARIFY. *Кардиология.* 2013;53(8):28-33].
20. Kotseva K, Wood D, De Backer G, et al., EUROASPIRE Study Group. EUROASPIRE III: a survey on the lifestyle, risk factors and use of cardioprotective drug therapies in coronary patients from 22 European countries. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil.* 2009;16(2):121-37. DOI:10.1097/HJR.0b013e3283294b1d.

About the Authors / Сведения об Авторах:

Жаркова Екатерина Дмитриевна [Ekaterina D. Zharkova]
eLibrary SPIN 6430-4744, ORCID 0000-0002-2401-7451
Марцевич Сергей Юрьевич [Sergey Yu. Martsevich]
eLibrary SPIN 7908-9554, ORCID 0000-0002-7717-4362
Лукина Юлия Владимировна [Yulia V. Lukina]
eLibrary SPIN 8949-4964, ORCID 0000-0001-8252-3099

Кутишенко Наталья Петровна [Natalia P. Kutishenko]
eLibrary SPIN 7908-9554, ORCID 0000-0001-6395-2584
Драпкина Оксана Михайловна [Oksana M. Drapkina]
eLibrary SPIN 4456-1297, ORCID 0000-0002-4453-8430

Современные подходы к интерпретации результатов крупных рандомизированных клинических исследований

Гиляревский С.Р.*

Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования, Москва, Россия

В статье обсуждаются современные подходы к интерпретации результатов рандомизированных исследований, которые позволяют уменьшить искажения информации при их представлении широкому кругу врачей. Приводятся данные о роли учета множественных сравнений при планировании и анализе крупных рандомизированных клинических исследований. Подробно рассматривается обоснованность и подходы к использованию иерархического подхода к оценке статистической значимости показателей («конечных точек») в тех случаях, когда в соответствии с заранее принятым протоколом исследования предполагается оценивать несколько показателей. Рассматриваются подходы к интерпретации значения p , а также 95% доверительных интервалов. Особое внимание в статье уделяется интерпретации компонентов основного комбинированного показателя, так как при интерпретации именно таких данных возможны искажения представления результатов исследования и манипуляции мнением врачей. Особенно это касается данных о смертности и смертности от осложнений сердечно-сосудистых заболеваний. Обсуждаются современные подходы к анализу результатов исследования с помощью методов, отличных от привычного анализа Каплана-Мейера, в частности, метода, основанного на расчете показателя «win ratio». В качестве примеров приводятся данные, полученные в современных клинических исследованиях.

Ключевые слова: рандомизированные клинические исследования, комбинированные показатели, учет множественных сравнений, иерархический подход.

Для цитирования: Гиляревский С.Р. Современные подходы к интерпретации результатов крупных рандомизированных клинических исследований. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2022;18(3):311-319. DOI:10.20996/1819-6446-2022-05-01.

Modern Approaches to the Interpretation of the Results of Large Randomized Clinical Trials

Gilyarevsky S.R.*

Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia

Modern approaches to interpreting the results of randomized trials, which can reduce the distortion of information when they are presented to a wide range of doctors, are discussed in the article. Data on the role of taking into account multiple comparisons in the planning and analysis of large randomized clinical trials are given. The validity and approaches to using a hierarchical approach to assessing the statistical significance of indicators ("endpoints") in cases where, in accordance with a pre-adopted study protocol, several indicators are supposed to be evaluated are considered in detail. Approaches to interpreting the p value as well as 95% confidence intervals are considered. Particular attention is paid to the interpretation of the components of the main combined indicator, since when interpreting just such data, the presentation of the results of the study and the manipulation of doctors' opinions may be distorted. This is especially true for data on mortality and mortality from complications of cardiovascular diseases. Modern approaches to the analysis of research results using methods other than the usual Kaplan-Meier analysis, in particular, the method based on the calculation of the "win ratio" are discussed. Data obtained in modern clinical studies are given as examples.

Keywords: randomized clinical trials, combined scores, multiple comparisons, hierarchical approach.

For citation: Gilyarevsky S.R. Antiarrhythmic and Hemodynamic Effects of Omega-3 Polyunsaturated Fatty Acids on Cardiovascular Diseases. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2022;18(3):311-319. DOI:10.20996/1819-6446-2022-05-01.

*Corresponding Author (автор, ответственный за переписку): sgilarevsky@rambler.ru

Введение

Для внедрения в клиническую практику новых методов лечения требуется подтверждение их эффективности и безопасности по сравнению со стандартной терапией или плацебо. Такое подтверждение возможно только в ходе выполнения правильно спланированных и имеющих достаточную статистическую мощность рандомизированных клинических исследований (РКИ). Для выполнения таких исследований требуются большие финансовые затраты и использование значительных трудовых ресурсов, а также большой период на-

блюдения за участниками исследований. Все эти факторы ограничивают внедрение новых методов лечения в клиническую практику. Упрощение протоколов исследований, которые нередко используют для преодоления указанных проблем, почти всегда приводит к снижению качества исследования, соответственно, и к сложности (или даже невозможности) трактовки его результатов. В такой ситуации особенно важным представляется использование принятых экспертами правил анализа результатов крупных РКИ, соблюдение которых позволяет свести к минимуму возможность неточной интерпретации важной доказательной информации. В этой статье будут обсуждаться правила оценки результатов таких исследований, несоблюдение

Received/Поступила: 25.02.2022

Accepted/Принята в печать: 06.04.2022

которых может привести к их искаженному представлению, а также может становиться источником манипуляции мнением врачей.

В частности, предполагается обсудить роль множественных сравнений при анализе результатов крупных РКИ, а также важность учета таких сравнений при интерпретации комбинированных показателей (или так называемых «конечных точек») частоты развития определенных клинических исходов. Отдельно в статье рассматриваются современные принципы оценки комбинированных показателей и их компонентов. Кроме того, в статье будут представлены современные подходы к оценке не только первых развившихся клинических исходов, которая обычно используется при использовании метода Каплана-Мейера, но и последующих неблагоприятных клинических исходов, т.е. подходы, которые позволяют точнее представить частоту развития наиболее значимых клинических исходов.

Проблема множественных сравнений и подходы к ее решению

Одна из главных задач при проведении современных крупных РКИ состоит в создании условий, которые уменьшают вероятность так называемой ошибки I типа, т.е. позволяют избежать получения ложноположительных результатов исследования. Если в исследовании эффект лечения оценивают по нескольким клиническим исходам или показателям, вероятность ошибки I типа возрастает. Это обусловлено тем, что при анализе большого числа показателей увеличивается вероятность того, что случайно будут получены статистически значимые различия между группами по какому-либо показателю [1].

Один из подходов к уменьшению вероятности такого случайного результата состоит в использовании поправок, направленных на увеличение порогового уровня статистической значимости таким образом, чтобы суммарное значение p не превышало общепринятого уровня 0,05. Известным примером таких поправок могут служить поправки Бонферрони. Например, если необходимо оценить 10 показателей, то для каждого из таких показателей статистически значимыми различиями между группами будут различия при $p < 0,005$, а не $p < 0,05$, т.е. будет повышен порог статистической значимости. Таким образом, используя поправки Бонферрони для множественных сравнений, при определении порога статистической значимости для каждого из оцениваемых показателей значение $p = 0,05$ следует разделить на число оцениваемых показателей. Для указанного примера значение p для каждого из таких показателей будет составлять $0,05/10 = 0,005$.

Следует отметить, что недостатком такого подхода может быть увеличение вероятности ошибки II типа, т.е. вероятности получения ложноотрицательных ре-

зультатов, и, следовательно, увеличение вероятности невыявления действительно существующих преимуществ вмешательства. Для преодоления таких недостатков используют иерархический подход к оценке нескольких показателей. В чем состоят основные принципы реализации такого иерархического подхода?

Прежде всего, все оцениваемые показатели или клинические исходы заранее располагаются в протоколе исследования в иерархическом порядке. Первый показатель, т.е. расположенный выше всех в иерархии, оценивается как обычный показатель, и статистически значимыми считаются различия между группами при $p < 0,05$. Если по этому первому показателю не достигаются статистически значимые различия между группами, дальнейшая процедура оценки по другим показателям прекращается, и вмешательство в ходе выполнения данного исследования считается неэффективным.

Если по первому показателю выявлены статистически значимые различия, то переходят к ответу на вопрос о наличии хотя бы еще одного преимущества применения изучаемого вмешательства. Поскольку другие клинические исходы или показатели заранее были расположены в иерархическом порядке, исключается «расстановка сетей» для выявления дополнительных преимуществ. Проверка гипотезы о преимуществах вмешательства по второму оцениваемому показателю также выполняется с использованием общепринятого подхода к оценке статистической значимости, при котором различия между группами считаются статистически значимыми при $p < 0,05$.

Если результаты такой проверки свидетельствуют о статистически значимых различиях между группами и по второму показателю, приступают к проверке преимуществ по показателю, занимающему третье место в иерархии. Такой алгоритм повторяют для всех остальных показателей, которые предполагалось оценивать в заранее определенном иерархическом порядке до тех пор, пока не будут проверены все показатели, или не будет установлено отсутствие статистически значимых различий между группами по одному из показателей, оцениваемых с помощью иерархического подхода. Как только такое отсутствие по определенному показателю будет установлено, дальнейшая оценка показателей прекращается. В таких случаях даже если при анализе расположенных ниже в иерархии показателей будут установлены статистически значимые различия ($p < 0,05$), учитывать их нельзя, так как в противном случае это свидетельствовало бы о «расстановке сетей» для выявления положительных эффектов, которые при таком подходе могут быть просто случайными.

К преимуществам иерархического подхода относят возможность установления в ходе выполнения одного исследования преимуществ изучаемого вмешательства по нескольким показателям или клиническим исходам

в отсутствие увеличения риска допущения ошибки I типа, т.е. риска преувеличения истинных результатов исследования. Взаимосвязь анализа различных показателей с использованием иерархического подхода позволяет достаточно надежно предотвращать возможность получения ложноположительных результатов при оценке дополнительных преимуществ вмешательства. Именно поэтому такой метод стал широко применяться после его одобрения в 2002 г. представителями европейских регуляторных органов при выполнении множественных статистических тестов как рекомендуемый к использованию в РКИ для учета множественных сравнений [2].

Наконец, иерархический метод может использоваться в различных ситуациях, где необходим учет множественных сравнений, в том числе, при анализе комбинированных показателей, при выполнении анализа в подгруппах и т.д. Например, первый тест в иерархии может состоять в проверке гипотезы о не менее высокой эффективности (non-inferiority) изучаемого вмешательства по сравнению со стандартным при оценке с помощью комбинированного показателя, а второй тест – состоять в анализе того же или другого показателя, но для проверки преимуществ изучаемого вмешательства (superiority).

Процедура иерархического теста в настоящее время считается единственным приемлемым методом, который позволяет установить дополнительные преимущества вмешательства. Его использование дает возможность получить свидетельства нескольких преимуществ изучаемого в одном исследовании вмешательства.

Методологические подходы к использованию иерархического теста

Как уже указывалось, в ходе выполнения анализа гипотезы проверяют в определенном порядке одну за другой в соответствии с иерархией, указанной в протоколе исследования. Соответственно, как указывалось ранее, не для всех показателей, при сравнении которых p будет менее порогового уровня 0,05, различия будут считаться статистически значимыми, так как преимущество будет считаться доказанным только для тех случаев, когда p будет менее 0,05, но были получены статистически значимые различия по показателю, расположенному выше в иерархии. Выбор показателей, которые будут анализироваться с помощью иерархического подхода и установление порядка показателей в иерархии представляют собой самостоятельные задачи. Остановимся кратко на том, как решаются такие задачи.

Как выбирают показатели, анализируемые с помощью иерархического подхода?

Выбор клинических исходов или показателей, которые предполагается анализировать с помощью иерар-

хического подхода, представляет собой несложную задачу, так как положение показателя или исхода определяется преимуществами вмешательства, которые хотят установить в первую очередь. Как и в других случаях выбора критериев оценки оцениваемые с помощью иерархического подхода показатели выбирают в зависимости от задаваемого клинического вопроса, и таким образом они отражают цели лечения пациентов с определенным заболеванием и/или характеристиками. Показатели безопасности также могут оцениваться с использованием иерархического подхода в тех случаях, когда хотят оценить дополнительное влияние вмешательства на риск развития нежелательных явлений, связанных с его применением. Пример алгоритма выполнения анализа показателей с использованием иерархического подхода представлен на рис. 1.

Как располагают показатели в иерархии?

Подходы к выбору первого в иерархии показателя такие же, как в целом при выборе основного показателя, т.е. тщательно отбирают клинические исходы, которые имеют наибольшее значение в данной клинической ситуации и в наибольшей степени соответствуют целям лечения данного заболевания, но в то же время будут достаточно общими для того, чтобы на основании результатов можно было сделать обобщающий вывод. При расчете объема выборки в первую очередь учитывают частоту развития исходов, включенных в такой показатель, и предполагаемую выраженность влияния изучаемого вмешательства на такие исходы.

Для остальных показателей или исходов, оцениваемых с помощью иерархического подхода, их предполагаемая частота должна быть основным критерием, так как считается, что именно такие исходы представляют клинический интерес. Рекомендуют рассчитывать выборку отдельно для каждого показателя, оцениваемого в иерархическом порядке, с целью оценки необходимого числа участников исследования с учетом предполагаемых результатов, а также и для того, чтобы иметь возможность на основании полученных расчетов своевременно изменить порядок показателей/исходов в иерархии. При построении иерархии следует учитывать возможное отсутствие статистической мощности исследования для оценки показателей, включенных в иерархию. Поэтому необходимо найти компромисс для того, чтобы упорядочить эти показатели, но при этом сохраняя по возможности значимость их для пациентов.

Например, более приемлемым, с точки зрения исследователя, в качестве основного показателя будет использование комбинированного показателя смертности и частоты развития осложнений заболевания, так как частота развития исходов в таком случае наибольшая. Следовательно, исходы, частота которых мень-

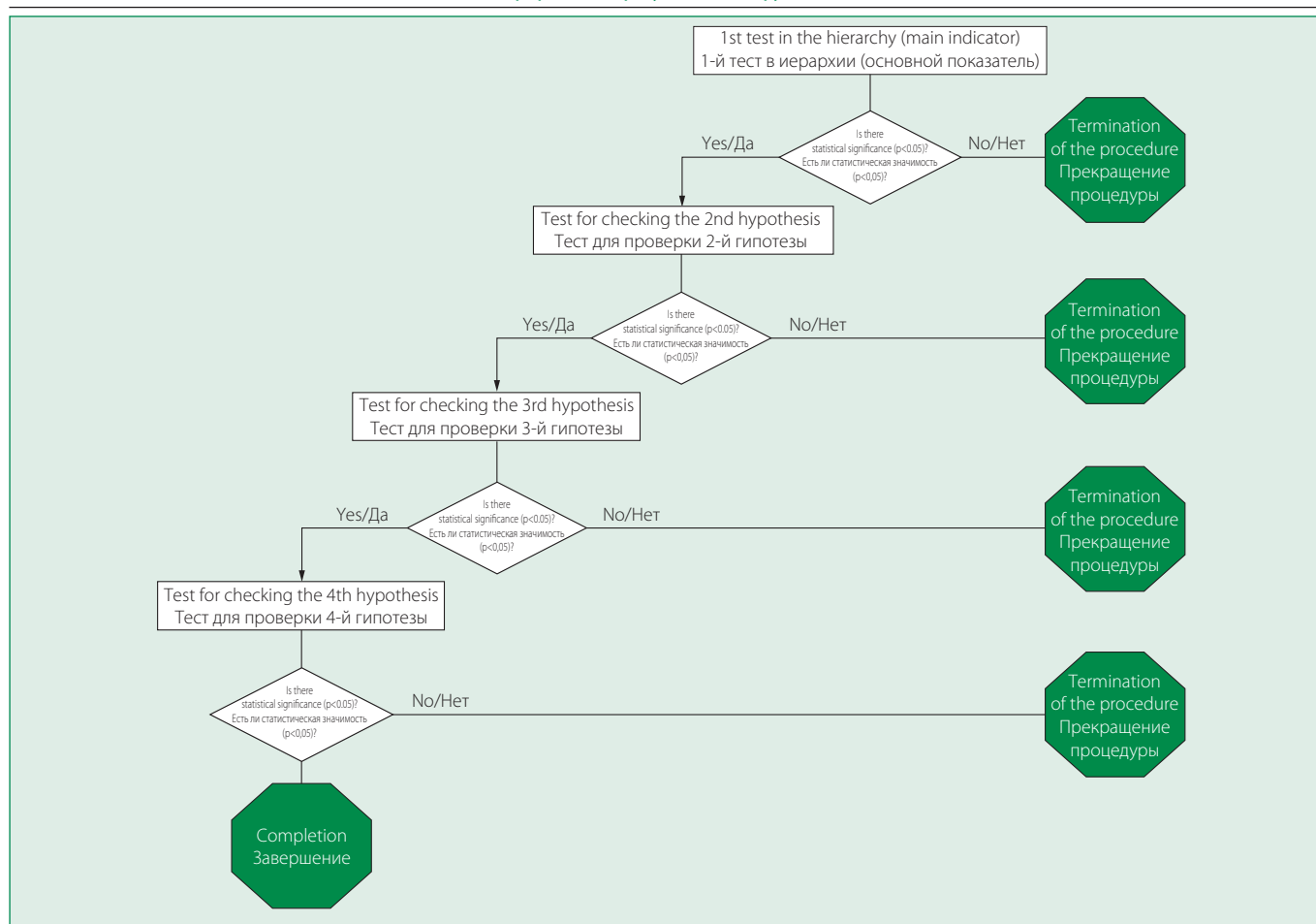


Figure 1. Example of algorithm for analyses using hierarchy approach

Рисунок 1. Пример алгоритма выполнения анализа показателей с использованием иерархического подхода

ше (но клиническая значимость выше) должны располагаться в иерархии в более низком положении, так как для их оценки снижается статистическая мощность и, следовательно, точность установленного эффекта.

Однако считается, что порядок клинических исходов в иерархии может быть не так важен, так как цель анализа в целом состоит в выявлении клинических преимуществ вмешательства по влиянию на эффективность и, возможно, безопасность. Главная цель использования иерархического подхода состоит в исключении неограниченного поиска хотя бы каких-нибудь положительных эффектов вмешательства, так как установление положительного эффекта в таком случае может быть случайным. В табл. 1 представлены основные задачи и принципы использования иерархического подхода к оценке нескольких клинических исходов в РКИ.

Анализ результатов исследования EMPA-REG OUTCOME и использование этических принципов их представления

Исследование EMPA-REG OUTCOME было выполнено для оценки эффективности и безопасности при-

менения эмпаглифлозина по 10 и 25 мг 1 р/сут по сравнению с плацебо у пациентов с сердечной недостаточностью и сниженной фракцией выброса (СНсНФВ) левого желудочка [3]. Основным комбинированный показатель включал смертность от осложнений сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), частоту развития несмертельного инфаркта миокарда или несмертельного инсульта, который анализировали в целом для пациентов, принимающих эмпаглифлозин (независимо от его дозы) или плацебо. Главный дополнительный комбинированный показатель включал исходы, учитывающиеся в основном показателе, и частоту госпитализаций по поводу нестабильной стенокардии.

Основная цель исследования состояла в проверке гипотезы о том, что применение эмпаглифлозина (в целом в дозе 10 или 25 мг/сут) будет не менее эффективно по влиянию на основной показатель по сравнению с плацебо при допустимой верхней границе доверительного интервала (ДИ) отношения шансов 1,3. При сравнении суммарных данных о пациентах, принимавших эмпаглифлозин по 10 или 25 мг/сут, и пациентов, принимавших плацебо, использовали 4-х этапную так-

Table 1. Key objectives and principles for using a hierarchical approach to assess multiple clinical outcomes in randomized clinical trials

Таблица 1. Основные задачи и принципы использования иерархического подхода к оценке нескольких клинических исходов в РКИ

Основные задачи и принципы

- Использование процедуры иерархического тестирования направлено на выявление дополнительных эффектов вмешательства.
- Представление результатов оценки показателей, которые в иерархии расположены ниже показателя, для которого не была установлена статистическая значимость, может быть только описательным, как и для показателей, которые не оценивали с использованием иерархического тестирования.
- Процедура иерархического тестирования в целом приемлема с точки зрения статистики, и ее применение позволяет учитывать возможный риск общей погрешности, но использование такого метода не исключает возможность или необходимость обсуждения наличия систематических ошибок в исследовании, а также клиническое значение выбранных показателей или клинической значимости влияния вмешательства на определенные показатели.
- Не все оцениваемые показатели должны быть включены в иерархию, но на результаты, полученные без использования иерархического подхода, нельзя ссылаться, они должны считаться лишь описательными.
- На такие правила следует обращать особое внимание при подготовке материалов и представлении результатов исследований, особенно, производителями медицинской продукции.

тику иерархического тестирования в следующем порядке: (1) проверка гипотезы о не менее высокой эффективности применения эмпаглифлозина по сравнению с плацебо по влиянию на основной показатель (non-inferiority); (2) проверка гипотезы о не менее высокой эффективности применения эмпаглифлозина по сравнению с плацебо по влиянию на главный дополнительный показатель (non-inferiority); (3) проверка гипотезы о более высокой эффективности применения эмпаглифлозина по сравнению с плацебо по влиянию на основной показатель (superiority); (4) проверка гипотезы о более высокой эффективности применения эмпаглифлозина по сравнению с плацебо по влиянию на главный дополнительный показатель (superiority).

Следует отметить, что статистическая значимость различий по основному показателю по данным анализа, выполненного для проверки гипотезы о преимуществах приема эмпаглифлозина по сравнению с плацебо, достигала уровня статистической значимости, которая была очень близка к пограничной ($p=0,04$), а по данным такого анализа для главного дополнительного показателя различия между группами не достигали уровня статистической значимости ($p=0,08$).

Представление всех других показателей, оцениваемых в исследовании EMPA-REGOUTCOME, включая общую смертность и смертность от осложнений ССЗ, может быть только описательным, так как анализ таких показателей без использования иерархического подхода не позволяет исключить случайный характер полученных результатов.

Как подходить к анализу комбинированных показателей?

Использование комбинированных показателей для оценки результатов РКИ важно для достижения в ходе выполнения исследования числа клинических исходов, которое необходимо для обеспечения статистической мощности исследования [4].

Сочетание двух или более клинических исходов в одном показателе увеличивает частоту анализируемых исходов и повышает вероятность выявления различий между группами по основному или дополнительному показателю. Такое объединение нескольких клинических исходов в одном показателе приведет к большей частоте развившихся исходов и повысит статистическую точность исследования, а также будет обуславливать возможность включения в исследование меньшего числа пациентов и, соответственно, снижение затрат на его выполнение, а также позволит завершить исследование в более ограниченные сроки [4,5].

Тем не менее, интерпретация комбинированных показателей в некоторых случаях становится сложной задачей, так как отсутствуют единые стандартизованные подходы к интерпретации таких показателей. В то же время считается, что трактовка таких показателей, как если бы они были одним клиническим исходом, представляется не совсем правильным подходом к интерпретации результатов исследований, в которых использовали комбинированные показатели [6]. В настоящее время имеются лишь ограниченные рекомендации по интерпретации результатов, полученных с помощью комбинированных показателей [7].

Одна из трудностей интерпретации комбинированных показателей состоит в необходимости интерпретации комбинированного показателя, включающего клинические исходы, которые могут не иметь большого клинического значения. Сочетание в одном показателе нескольких клинических исходов или показателей, имеющих большую вариабельность клинической значимости (как для врачей, так пациентов), вызывает опасения при попытке использования комбинированного показателя как основы для принятия клинического решения. Сходные опасения возникают в тех случаях, когда имеются существенные различия по частоте развития большинства или хотя бы наиболее важных клинических исходов, а также вариабельность компонентов комбинированного показателя.

Подходы к интерпретации комбинированных показателей

Окончательный вопрос, который врачи должны задавать при оценке исследований, в которых использовали комбинированный показатель, таков: позволит ли использование комбинированного показателя учитывать его при принятии клинического решения.

Для ответа на этот вопрос следует в свою очередь ответить на несколько принципиальных вопросов, касающихся комбинированного показателя [8]:

- Имеют все компоненты комбинированного показателя одинаковую значимость для пациентов?
- Имеется ли сходная частота развития более значимых и менее значимых клинических исходов?
- Можно ли быть уверенным, что для компонентов комбинированного показателя достигнуто сходное снижение относительного риска?
- Имеется ли сходная биологическая основа компонентов комбинированного показателя, при которой можно было бы предполагать сходное снижение относительного риска?
- Сходно ли снижение относительного риска компонентов комбинированного показателя и достаточно ли узки соответствующие ДИ?

При положительном ответе на такие вопросы в целом, можно использовать комбинированный показатель для принятия клинического решения. При отрицательных ответах при принятии такого решения, скорее, надо полагаться на анализ ДИ отдельных компонентов комбинированного показателя.

Одинаково ли значимы компоненты комбинированного показателя для пациентов?

В тех случаях, когда компоненты комбинированного показателя имеют примерно одинаковую клиническую значимость, не так важно, за счет какого компонента комбинированный показатель снижается в первую очередь, так как если различие между группами по такому показателю в целом достигает уровня статистической значимости, можно предполагать, что важный для пациента компонент сыграл существенную роль.

Однако, чем больше компоненты комбинированного показателя различаются по клинической значимости, тем больше сомнений будет по поводу пользы учета комбинированного показателя. Объединение в одном показателе наиболее клинически важного показателя (т.е. смертности) с таким относительно незначимым, или менее значимым показателем, как степень интенсификации терапии или потребность в госпитализациях, может создавать трудности в интерпретации результатов, полученных с помощью комбинированного показателя. Одним из примеров не совсем удачного набора компонентов комбинированного показателя можно считать исследование PREAMI (Perindopril and Re-

modelling in the Elderly with Acute Myocardial Infarction) [9], цель которого состояла в оценке эффективности приема периндоприла по сравнению с плацебо у пациентов, перенесших инфаркт миокарда. Основным комбинированный показатель включал общую смертность, частоту госпитализаций по поводу хронической сердечной недостаточности (ХСН), а также показатель ремоделирования левого желудочка, который диагностировали при увеличении конечного диастолического объема левого желудочка на 8% или более. В целом основной комбинированный показатель снижался статистически значимо за счет приема периндоприла, но такое снижение было достигнуто только за счет влияния на косвенный показатель ремоделирования левого желудочка в отсутствие статистически значимого или существенного влияния на смертность или частоту госпитализаций [10].

Если более клинически значимый клинический исход развивается намного реже, чем менее значимый, информативность комбинированного показателя существенно снижается. Таким образом очевидно, что чем больше различие по частоте развития наиболее значимых и наименее значимых для пациента клинических исходов, тем больше сомнений в пользе комбинированного показателя для принятия клинического решения.

Как при оценке основного показателя и его компонентов интерпретировать отношение риска и доверительные интервалы?

В ходе выполнения исследования DAPA-HF (Dapagliflozin and Prevention of Adverse Outcomes in Heart Failure) [11], в которое были включены пациенты с СНснФВ, были получены данные о том, что в группе приема дапаглифлозина и группе плацебо частота развития неблагоприятных исходов, включенных в основной комбинированный показатель, достигла 16,3 и 21,2% соответственно, снижение абсолютного риска составило 4,9%.

Можно ли полностью доверять оценкам эффектов вмешательства по сравнению с контролем (с плацебо или препаратом сравнения), которые основаны на анализе частоты развития неблагоприятных исходов в процентах? Любая такая оценка по определению таит в себе неточность в связи с всегда ограниченным числом пациентов, включенных в исследование, т. к. чем меньше исследование, тем меньше точность полученных результатов.

Такую статистическую неопределенность результатов можно преодолеть с помощью расчета 95% ДИ [12]. Как указывалось ранее, в исследовании DAPA-HF неблагоприятные исходы, включенные в основной показатель, в группе дапаглифлозина и группе плацебо

развились у 16,3% и 21,2% пациентов соответственно (отношение риска 0,74 при 95% ДИ от 0,65 до 0,85; $p < 0,001$). О чем говорят такие ДИ? Они отражают вариабельность полученного эффекта и указывают, в каких границах будет реально находиться такой эффект. При многократном повторении эксперимента (например, 100 раз или более) с таким же протоколом полученные различия по ДИ будут очень небольшими. То есть, ДИ отражает диапазон истинного снижения риска развития неблагоприятных исходов. При расчете 95% ДИ, тем не менее, следует помнить, что имеется 2,5% вероятность того, что часть истинных результатов будет располагаться слева от этого интервала, и 2,5% вероятность того, что они будут располагаться справа от него. В приведенном примере 95% ДИ от 0,65 до 0,85 указывает, что в таких границах истинные границы эффекта находится в диапазоне отношения рисков, то есть, если бы протокол, использованный в исследовании DAPA-HF, много раз был повторен в других исследованиях, границы эффекта находились бы в таком диапазоне.

Как представлять результаты анализа компонентов комбинированного показателя исследования DAPA-HF этично (то есть таким образом, чтобы не исказить смысл полученных результатов)? Результаты анализа свидетельствуют о снижении каждого из компонентов основного показателя, что указывает на сходное снижение риска развития неблагоприятных исходов, включенных в такой показатель. Однако нельзя ответить на вопрос о статистически значимом снижении таких исходов, несмотря на то, что верхняя граница 95% ДИ для каждого из них была меньше 1,0. Почему в таких случаях никогда нельзя говорить о статистически значимом снижении риска таких исходов, в том числе, о снижении риска смерти осложнений ССЗ? Ответ был дан ранее, но напомним, что каждый из компонентов основного показателя не анализировали с использованием иерархического подхода, и, следовательно, какие бы результаты ни были получены при анализе таких исходов, они могут быть случайными. Таким образом, при представлении результатов исследования DAPA-HF неэтично говорить, что «прием дапаглифлозина снижает риск смерти от осложнений ССЗ». Такое представление результатов исследования вводит в заблуждение.

О чем свидетельствует в данном случае значение $p < 0,001$? Первый этап анализа результатов крупного РКИ состоит в проверке нулевой гипотезы. В данном случае нулевая гипотеза состояла в том, что применение дапаглифлозина у пациентов с СНснФВ не будет отличаться по эффективности от приема плацебо. В ходе выполнения исследования такая нулевая гипотеза была отвергнута, так как прием дапаглифлозина оказался более эффективным по сравнению с плацебо.

Значение p позволяет ответить только на вопрос о том, насколько вероятно было бы получить те результаты, которые были получены, если бы нулевая гипотеза была верна. В данном случае такая вероятность составляет $< 0,1\%$, то есть, можно отвергнуть нулевую гипотезу, так как ее правильность при полученных результатах крайне низка, а значит, низка вероятности случайности полученных результатов.

Однако в тех случаях, когда значение p превышает принятый уровень статистической значимости (обычно 0,05), то есть, нулевая гипотеза не отвергнута, нельзя считать, что нулевая гипотеза верна [13]. Более того, при достаточно большом объеме выборки в большинстве случаев можно отвергнуть нулевую гипотезу, так что значение p будет говорить не только о правдивости гипотезы, но и о выборке [14, 15].

Следует подчеркнуть, что значение p не позволяет ответить на вопрос о выраженности эффекта или о подтверждении основной гипотезы исследования. Кроме того, при повторении протокола исследования можно получить разные значения p . Использование ДИ для оценки эффективности вмешательств позволяет преодолеть такие ограничения, так как позволяет ответить на вопрос как о выраженности эффекта, так и о результатах, которое были бы получены при многократном воспроизведении исследования с таким же протоколом.

Преимущества оценки частоты повторных госпитализаций и методологические подходы к ее выполнению

Пациенты с ХСН нередко госпитализируются повторно, что в целом отражает менее благоприятное течение заболевания. Однако в большинстве современных исследований повторные неблагоприятные исходы, в частности, госпитализации, не учитываются [16]. Оценка частоты повторных госпитализаций в течение многих лет в большинстве крупных РКИ не проводилась. В исследовании CHARM-Preserved только 53% от общего числа госпитализаций по поводу декомпенсации сердечной недостаточности (ГДСН) и 57% от общего числа смертельных исходов были включены в основной показатель, который анализировался с использованием стандартного подхода, т.е., с оценкой продолжительности периода до развития первого неблагоприятного исхода, включенного в такой показатель. Очевидно, что учет повторно развивающихся исходов в целом лучше отражает клинически значимые исходы как с точки зрения врача, так и пациента, а также позволяет точнее оценить эффект вмешательства в течение всего периода наблюдения [17]. Следует также отметить, что при анализе повторных исходов существенно увеличивается статистическая мощность исследования, что позволяет, по крайней

мере, теоретически, почти в 2 раза уменьшить размер выборки по сравнению со стандартным подходом к анализу [18]. Так, в РКИ EMPHASIS-HF по оценке эффектов эплеренона по сравнению с плацебо у пациентов с ХСН анализ основного показателя включал оценку продолжительности периода до развития первого неблагоприятного исхода, включая период до первой ГДСН, но также в ходе выполнения анализа учитывались вторая и последующие ГДСН. Следует отметить, что в группе плацебо в исследовании EMPHASIS-HF повторные госпитализации составляли около 42% от общего числа ГДСН [19].

К сожалению, анализ всех ГДСН имеет ряд ограничений, включая вариабельность показаний к госпитализации и продолжительности пребывания пациента в стационаре, а также кластеризацию исходов в небольшой группе пациентов и влияние вмешивающихся факторов, связанных с различиями по смертности у пациентов, которые были госпитализированы, и пациентов, которые не госпитализировались [19].

Для преодоления недостатков анализа, основанного на оценке продолжительности периода до развития первого неблагоприятного исхода, был предложен метод, который называется «win ratio» («отношение числа победителей») [16,17,19,20]. При использовании такого метода пациенты двух групп формируются в пары в зависимости от риска развития неблагоприятного исхода. В РКИ по оценке эффективности вмешательств анализируют компоненты основного показателя, т.е. обычно число умерших от осложнений ССЗ и число ГДСН. В каждой паре пациентов выбирают «победителей» и «проигравших», если в данной паре был пациент, у которого первым развившимся исходом была смерть от осложнений ССЗ. Период, в течение которого устанавливают «победителя» и «проигравшего» в каждой паре, ограничивается периодом, в течение которого имеются данные для каждого из двух пациентов. Так, если один из пациентов умер в тот момент, когда данные для второго пациента отсутствуют, такой случай смерти уже не учитывается, но можно выполнить сравнение в такой паре по частоте госпитализаций или других показателям, и при различии по этому показателю в период, когда были данные об обоих пациентах, можно установить «победителя или проигравшего».

Если в анализируемой паре не было смертельных исходов, то выбирают «победителей» и «проигравших», если в данной паре был пациент, у которого первым развившимся исходом была ГДСН. Если в анализируемой паре не было исходов, включенных в основной показатель, для такой пары признается «ничья». «Win ratio» рассчитывают, как отношение общего числа «победителей» и общего числа «проигравших». Для такого отношения также легко рассчитать 95% ДИ и значение

p. В случае неприемлемости формирования пар, оценить показатель «win ratio» можно с помощью альтернативного подхода с использованием попарного сравнения без формирования групп со сходным риском. Считается, что в целом такой подход в большей степени важен для оценки числа смертельных исходов. Однако использование метода «win ratio» не исключает и оценку продолжительности периода до развития исхода.

В ходе выполнения международного рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования EMPULSE оценивали клинические преимущества и безопасность приема эмплаглифлозина по сравнению с плацебо у пациентов, госпитализированных по поводу острой декомпенсации сердечной недостаточности, а для анализа полученных данных использовали метод «win ratio». Пациентов включали в исследование независимо от ФВ ЛЖ и наличия или отсутствия сахарного диабета. Рандомизацию во всех случаях выполняли в период пребывания пациентов в стационаре после стабилизации их состояния. Результаты исследования оценивали с помощью суммарного показателя «win ratio», который рассчитывали с помощью попарного сравнения результатов с использованием стратификации с учетом впервые развившейся острой декомпенсации сердечной недостаточности или декомпенсации ХСН [21]. Полученные в исследовании данные свидетельствуют о клинических преимуществах приема эмплаглифлозина у госпитализированных пациентов с сохраненной и сниженной ФВ ЛЖ с впервые развившейся острой декомпенсации сердечной недостаточности или с острой декомпенсацией ХСН по сравнению с плацебо независимо от наличия сахарного диабета 2-го типа. Таким образом, была подтверждена гипотеза об эффективности приема эмплаглифлозина при раннем его назначении на этапе стационарного лечения.

Заключение

В клинических исследованиях обычно используют комбинированные показатели, которые включают два компонента или более. Подразумевается, что использование комбинированных показателей повышает статистическую мощность исследования, позволяет уменьшить объем выборки, а также сократить сроки выполнения исследования и снизить затраты на его проведение. Однако польза от использования комбинированного показателя должна быть тщательно сопоставлена со сложностью интерпретации результатов, полученных с помощью такого показателя. Более того, чем больше различия компонентов комбинированного показателя по клинической значимости, частоте развития и полученным результатам для каждого из них, тем меньше информативность комбинированного по-

казателя и, следовательно, польза для принятия клинического решения. Представляется перспективным использование метода «win ratio» для оценки результатов РКИ, так как он обеспечивает более полную оценку частоты развития неблагоприятных клинических исходов, а также позволяет учитывать их клиническую

значимость даже при относительно небольшом числе пациентов, включенных в исследование.

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

References / Литература

1. Laporte S, Divinè M, Girault D. Clinical research and methodology: What usage and what hierarchical order for secondary endpoints? *Therapie*. 2016;71(1):27-41. DOI:10.1016/j.therap.2016.01.002.
2. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Points to consider on multiplicity issues in clinical trials — CPMP/EWP/908/99; 2002 [cited 2022 Jan 10]. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/points-to-consider-multiplicity-issues-clinical-trials_en.pdf.
3. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al.; EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2015;373(22):2117-28. DOI:10.1056/NEJMoa1504720.
4. Goldberg R, Gore JM, Barton B, Gurwitz J. Individual and composite study endpoints: separating the wheat from the chaff. *Am J Med*. 2014;127(5):379-84. DOI:10.1016/j.amjmed.2014.01.011.
5. Freemantle N, Calvert M, Wood J, et al. Composite outcomes in randomized trials: greater precision but with greater uncertainty? *JAMA*. 2003;289(19):2554-9. DOI:10.1001/jama.289.19.2554.
6. McCoy CE. Understanding the Use of Composite Endpoints in Clinical Trials. *West J Emerg Med*. 2018;19(4):631-634. DOI:10.5811/westjem.2018.4.38383.
7. Armstrong PW, Westerhout CM. Composite End Points in Clinical Research: A Time for Reappraisal. *Circulation*. 2017;135(23):2299-307. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.117.026229.
8. Guyatt G, Rennie D, Meade MO, Cook DJ eds. Users' Guides to the Medical Literature: A Manual for Evidence-Based Clinical Practice. 3rd ed. New York, NY: McGraw-Hill; 2015.
9. PREAMI: Perindopril and Remodelling in Elderly with Acute Myocardial Infarction: study rationale and design. *Cardiovasc Drugs Ther*. 2000;14(6):671-9. DOI:10.1023/a:1007879201470.
10. Ferrari R. Perindopril and Remodeling in Elderly with Acute Myocardial Infarction Investigators. Effects of angiotensin-converting enzyme inhibition with perindopril on left ventricular remodeling and clinical outcome: results of the randomized Perindopril and Remodeling in Elderly with Acute Myocardial Infarction (PREAMI) Study. *Arch Intern Med*. 2006;166(6):659-66. DOI:10.1001/archinte.166.6.659. PMID: 16567606.
11. McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, et al.; DAPA-HF Trial Committees and Investigators. Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *N Engl J Med*. 2019;381(21):1995-2008. DOI:10.1056/NEJMoa1911303.
12. Bulpitt CJ. Confidence intervals. *Lancet*. 1987;1(8531):494-7. DOI:10.1016/S0140-6736(87)92100-3.
13. Cohen J. The Earth is round ($p < 0.05$). *Am Psychol*. 1994;49(12):997-1003. DOI:10.1037/0003-066X.49.12.997.
14. Cohen J. Things I have learned (so far). *Am Psychol*. 1990;45(12):1304. DOI:10.1037/0003-066X.45.12.1304.
15. Tukey JW. The philosophy of multiple comparisons. *Statist Sci*. 1991;6(1):100-16. DOI:10.1214/ss/1177011945.
16. Anker SD, McMurray JJ. Time to move on from 'time-to-first': should all events be included in the analysis of clinical trials? *Eur Heart J*. 2012;33(22):2764-5. DOI:10.1093/eurheartj/ehs277.
17. Pocock SJ, Ariti CA, Collier TJ, Wang D. The win ratio: a new approach to the analysis of composite endpoints in clinical trials based on clinical priorities. *Eur Heart J*. 2012;33(2):176-82. DOI:10.1093/eurheartj/ehs352.
18. Rogers JK, Pocock SJ, McMurray JJ, et al. Analysing recurrent hospitalizations in heart failure: a review of statistical methodology, with application to CHARM-Preserved. *Eur J Heart Fail*. 2014;16(1):33-40. DOI:10.1002/ehf.29.
19. Rogers JK, McMurray JJ, Pocock SJ, et al. Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms: analysis of repeat hospitalizations. *Circulation*. 2012;126(19):2317-23. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.112.110536.
20. Borer JS, Böhm M, Ford I, et al.; SHIFT Investigators. Effect of ivabradine on recurrent hospitalization for worsening heart failure in patients with chronic systolic heart failure: the SHIFT Study. *Eur Heart J*. 2012;33(22):2813-20. DOI:10.1093/eurheartj/ehs259.
21. EMPULSE: Empagliflozin vs. Placebo in Improving Outcomes in Acute HF Patients [cited 2022 Jan 10]. Available from: <https://www.acc.org/latest-in-cardiology/articles/2021/11/08/12/02/sun-430pm-empulse-aha-2021>.

About the Authors / Сведения об Авторах:

Гиляревский Сергей Руджерович [Sergey R. Gilyarevsky]

ORCID 0000-0002-8505-1848

Роль нарушений в системе гемостаза при инфекционном эндокардите: связь с возбудителем, биомаркеры, место анти тромботической терапии (систематический обзор)

Писарюк А.С.^{1,2*}, Замарашкина В.А.¹, Сафарова Н.Б.³, Поваляев Н.М.¹, Котова Е.О.¹, Бабухина Ю.И.⁴, Кольцова Е.М.^{5,6}, Кобалава Ж.Д.¹

¹ Российский Университет Дружбы Народов (РУДН), Москва, Россия

² ГБУЗ «Городская клиническая больница им. В.В. Виноградова», Москва, Россия

³ Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова, Москва, Россия

⁴ Национальный медицинский исследовательский центр сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева, Москва, Россия

⁵ Центр теоретических проблем физико-химической фармакологии Российской академии наук, Москва, Россия

⁶ Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева, Москва, Россия

Более 75 лет назад началось изучение возможности применения анти тромботической терапии у пациентов с инфекционным эндокардитом. С тех пор понимание патогенеза болезни и эмболических осложнений при инфекционном эндокардите привело к появлению понятия «иммунотромбоз» – механизма, который позволяет патогенам укрываться от иммунной системы, активно размножаться, приводя к увеличению вегетации в размере и ее фрагментации. Небольшие экспериментальные и клинические исследования о возможности коррекции нарушений системы гемостаза, которые выполнялись в 20 веке, имеющие хорошее патогенетическое обоснование, не показали значимых положительных результатов, которые могли бы повлиять на клиническую практику. Последние годы переосмысление проблемы коагуляции при инфекционном эндокардите возобновило интерес к системе свертывания крови как потенциальной мишени для новых лекарственных препаратов, которые еще не изучались у таких больных. В данном обзоре будут рассмотрены последние представления о роли состояния системы гемостаза в патофизиологии инфекционного эндокардита, ее влиянии на развитие эмболических осложнений, диагностика, лечение и профилактика нарушений в системе гемостаза.

Ключевые слова: инфекционный эндокардит, иммунотромбоз, гемостаз, эмболические события, биомаркеры системы гемостаза, профилактика эмболий, анти тромботическая терапия.

Для цитирования: Писарюк А.С., Замарашкина В.А., Сафарова Н.Б., Поваляев Н.М., Котова Е.О., Бабухина Ю.И., Кольцова Е.М., Кобалава Ж.Д. Роль нарушений в системе гемостаза при инфекционном эндокардите: связь с возбудителем, биомаркеры, место анти тромботической терапии (систематический обзор). *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2022;18(3):320-331. DOI:10.20996/1819-6446-2022-06-14.

Coagulation Disorders in Infective Endocarditis: Role of Pathogens, Biomarkers, Antithrombotic Therapy (Systematic Review)

Pisaryuk A.S.^{1,2*}, Zamarashkina V.A.¹, Safarova N.B.³, Povalyayev N.M.¹, Kotova E.O.¹, Babukhina U.I.⁴, Koltsova E.M.^{5,6}, Kobalava Zh.D.¹

¹ RUDN University, Moscow, Russia

² Moscow City Hospital named after V.V. Vinogradov, Moscow, Russia

³ Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia

⁴ A.N. Bakulev Research Center for Cardiovascular Surgery, Moscow, Russia

⁵ Center for Theoretical Problems of Physicochemical Pharmacology, Moscow, Russia

⁶ Dmitry Rogachev National Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Moscow, Russia

The issue of antithrombotic therapy in patients with infective endocarditis has been studied for over 75 years. During that time studying of pathogenesis of the disease and its embolic complications, lead to the introduction of the concept of "immunothrombosis". That mechanism allows infective agents (mostly bacteria) to be cloaked from the immune system and to multiply freely, leading to growth of vegetation, thus resulting in higher chance of fragmentation. Small-scale experimental and clinical studies on the correction of hemostatic disorders in infective endocarditis, that were performed in 20th century, didn't show any significant results, that could affect clinical practice. However, reinterpretation of available data on coagulative system will allow to have elements of hemostasis as an application point in treating infective endocarditis. The article will discuss latest insights on the role of hemostasis system in pathophysiology of infective endocarditis, its effects on the development of the embolic complications, perspectives for diagnostics and treatment.

Key words: infective endocarditis, immunothrombosis, hemostasis, embolic events, biomarkers of coagulation and fibrinolysis, prevention of embolism, antithrombotic therapy.

For citation: Pisaryuk A.S., Zamarashkina V.A., Safarova N.B., Povalyayev N.M., Kotova E.O., Babukhina U.I., Koltsova E.M., Kobalava Zh.D. Coagulation Disorders in Infective Endocarditis: Role of Pathogens, Biomarkers, Antithrombotic Therapy (Systematic Review). *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2022;18(3):320-331. DOI:10.20996/1819-6446-2022-06-14.

Received/Поступила: 09.01.2022

Accepted/Принята в печать: 07.02.2022

* Corresponding Author (Автор, ответственный за переписку):
pisaryuk_as@pfur.ru

Введение

Несмотря на все достижения в области диагностики и лечения инфекционного эндокардита (ИЭ) на протяжении последних десятилетий, сохраняется неизменно высокий уровень госпитальной летальности от 17,1% до 31,3% [1-3]. По данным официальной статистики в России в 2010-2020 гг. госпитальная летальность в стационарах составила 23,11%, в г. Москва – 34,71% [4]. Значительный вклад в структуру летальности вносят частые эмболические события (ЭС) [5]. На каждом этапе болезни вовлечена система свертывания крови: при адгезии бактерий к створкам клапана и образовании вегетации, увеличении вегетации в размере, фрагментации вегетации с эмболическими событиями и деструкции створок клапана. Таким образом, нарушения в системе гемостаза являются привлекательной мишенью для антитромботических препаратов, в то же время высокий риск геморрагических осложнений ограничивает их применение. Первое исследование о добавлении к лечению пациентов с ИЭ гепарина было опубликовано в 1943 г. [6,7], с тех пор понимание роли нарушения системы гемостаза в патогенезе развития болезни и ее осложнений стало гораздо глубже, однако принципы коррекции этих нарушений продолжают вызывать все больше вопросов, несмотря на накопленные экспериментальные и клинические данные. В данной статье будут рассмотрены представления о роли состояния системы гемостаза в патофизиологии ИЭ, ее влиянии на развитие эмболических осложнений, диагностика, лечение и профилактика нарушений в системе гемостаза у таких больных.

Методология

Поиск литературы проводился в базах данных MEDLINE/PubMed, EMBASE (Excerpta Medica) и Cochrane Central Register of Controlled Trials. В качестве поискового запроса для антитромботической терапии использовались термины “antiplatelet agents” OR “anticoagulants” OR “fibrinolytic agents” AND “endocarditis”. Дата последнего поиска – 09.01.2022 г. Препараты, включенные в поисковый запрос – антикоагулянты (UFH, LMWH, warfarin, dicumarol, dabigatran, apixaban, rivaroxaban), антиагреганты (aspirin, clopidogrel, abciximab, ticagrelor, ticlopidine, dipyridamole, pentoxifylline, tirofiban, eptifibatide, abciximab, sulfapyrazone), фибринолитики (urokinase, alteplase) использовались в экспериментальных исследованиях на животных, или назначались пациентам с этическим одобрением, или изучались в подгруппах больных, которым назначались данные препараты по другим показаниям. Из 926 исследований, полученных при запросе, для обзора была отобрана 31 работа: экспериментальные исследования на животных, серии наблюдений, ретроспективные и

проспективные когортные исследования, рандомизированные исследования, один мета-анализ с любым уровнем статистической обработки. По остальным разделам обзора выполнялись стандартные без систематизации поисковые запросы.

Патофизиологические механизмы локального нарушения гемостаза и формирования клапанных вегетаций с участием возбудителей инфекционного эндокардита

Характерной особенностью ИЭ является наличие инфицированной вегетации, формирующейся на эндокарде. При локальной активации системы гемостаза образуется тромбоцитарный микротромб, являющийся потенциальной основой для мелкой стерильной эндокардиальной вегетации. Стерильная вегетация может инфицироваться бактериями, находящимися в кровотоке, либо в свободном состоянии, либо в связанном с неактивированными тромбоцитами или антителами [8]. Крайне важны условия, способствующие образованию вегетации и вклад в этот процесс звеньев системы гемостаза (рис. 1) [8-17].

В настоящее время ИЭ рассматривается как уникальная модель тромбовоспалительного заболевания эндокарда, отражающая тесную связь между системой гемостаза и врожденным иммунитетом, которую обозначают термином «иммунотромбоз» [14]. Иммуноотромбоз представляет собой физиологический процесс активации эндотелиального, тромбоцитарного и плазменного звеньев гемостаза, приводящий к высвобождению нейтрофильных внеклеточных ловушек (Neutrophil Extracellular Traps – NETs), служащих для захвата и уничтожения бактерий, попавших в кровоток. Иммуноотромбоз вызывает местную активацию свертывания крови для борьбы с бактериальной инфекцией и считается одним из механизмов врожденного иммунного ответа. При этом важно, чтобы возникающая защитная реакция организма была адекватна вызвавшему ее стимулу. При инфекциях с острой формой течения этот баланс часто нарушается, вследствие этого многие из них осложняются либо кровотечением, либо тромбозом. ИЭ представляет собой пример такого дисбаланса. В случае ИЭ вместо того, чтобы сдерживать инфекцию, иммуноотромбоз непреднамеренно создает оптимальные условия для укрытия патогена от иммунной системы и позволяет некоторым бактериям расти практически беспрепятственно, приводя к септическим осложнениям и ЭС (рис. 2) [14].

Бактериемия является обязательным условием для возникновения инфекции эндокарда клапанных структур и пристеночного эндокарда сердца. Однако из всех видов микроорганизмов, попадающих в кровоток, только ограниченное число грамположительных бактерий легко колонизирует эндокард. Большинство слу-

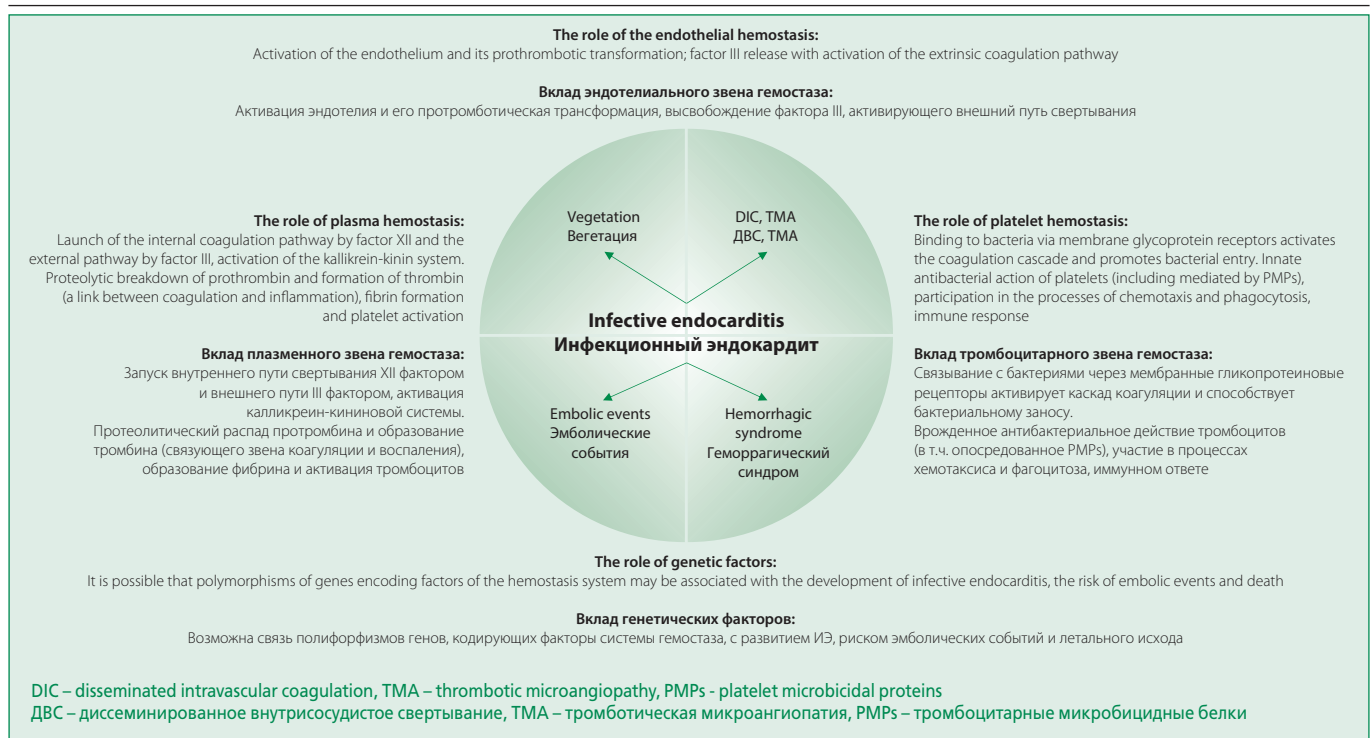


Figure 1. The role of platelets, coagulation cascade, endothelium and genetics in the process of vegetation formation and clinical manifestations of hemostasis disorders in patients with infective endocarditis

Рисунок 1. Вклад звеньев системы гемостаза в процесс формирования вегетации и клинические проявления нарушений в системе гемостаза у пациентов с ИЭ

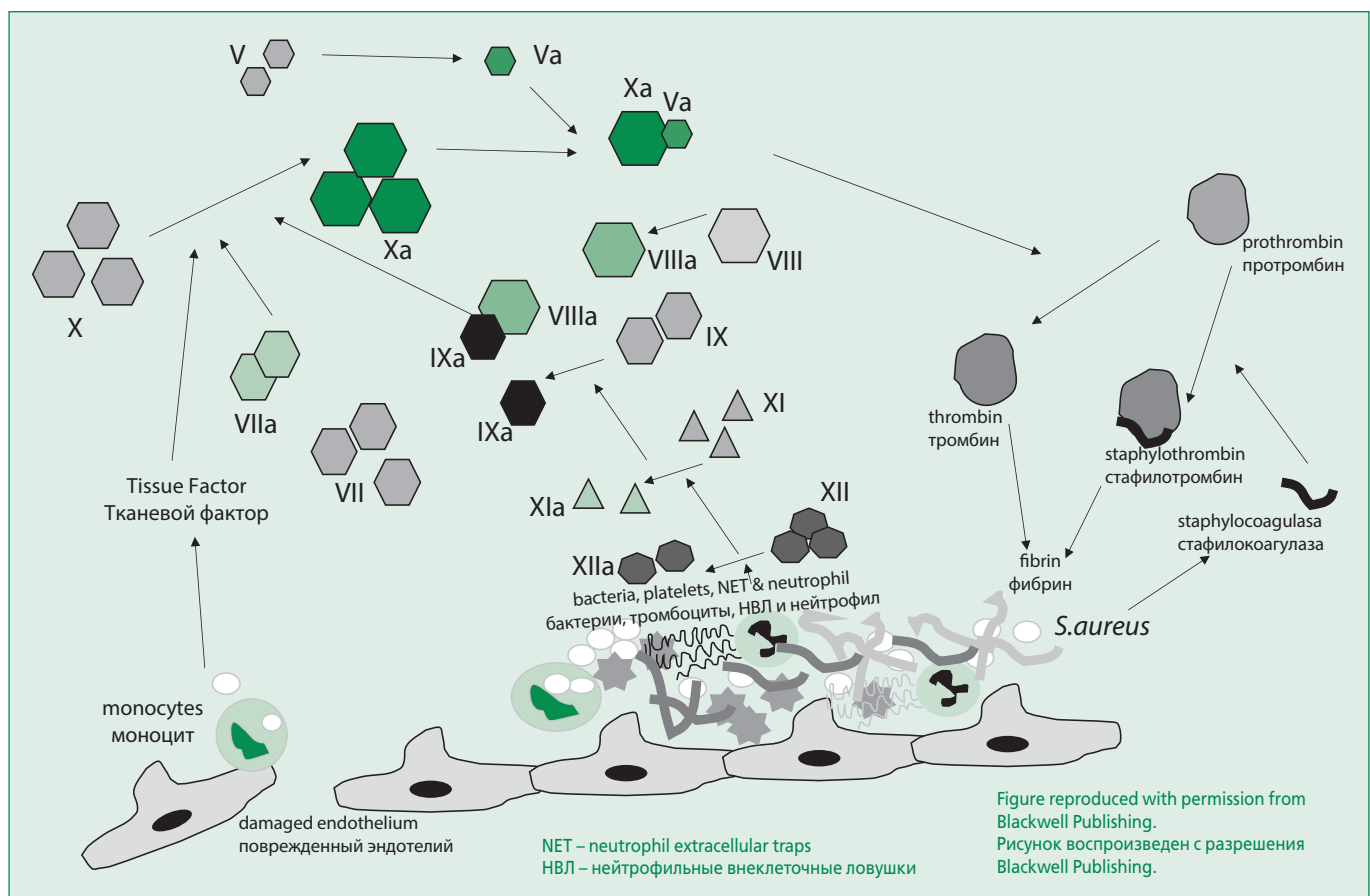


Figure 2. Pathogenesis of vegetation formation by immunothrombosis in infective endocarditis caused by *S. aureus* [14]

Рисунок 2. Патогенез образования вегетации путем иммунотромбоза при ИЭ, вызванном *S. aureus* [14]

чаев ИЭ вызываются стафилококками, стрептококками, либо энтерококками. Грамотрицательные бактерии (*Escherichia coli* и др.) могут быть причиной сепсиса, но редко вызывают ИЭ [14]. Возбудителями ИЭ могут быть различные патогенные и условно-патогенные микроорганизмы [18].

У здоровых людей эндотелий сердечного клапана обладает высокой устойчивостью к инфекции, и ИЭ развивается редко. Ранее считалось, что ИЭ возникает только на поврежденных клапанах сердца (например, при ревматическом или врожденном пороке), когда возникают турбулентный ток крови, повреждающий эндотелий, а также области медленного кровотока, который увеличивает время контакта между эндотелием, бактериями и циркулирующими белками. В настоящее время ревматическая болезнь сердца стала редкой, и появились новые факторы риска ИЭ: протезирование клапанов, наличие кардиостимуляторов и внутрисердечных устройств, дегенеративные заболевания клапанов, внутривенное употребление наркотиков. Почти половина пациентов с ИЭ имеют структурно нормальные клапаны до развития заболевания, поэтому возникла новая концепция, согласно которой не только повреждение, но и воспаление эндотелия делает клапаны уязвимыми для инфекции (особенно для *Staphylococcus aureus*, инфицирование стрептококками в этом случае встречается намного реже) [14]. Однако было показано, что Cbm+/PA- штаммы *Streptococcus mutans* (патоген, вызывающий кариес) являются высоковирулентными штаммами, также приводящими к развитию ИЭ. Эти штаммы имеют значительно более высокие скорости связывания фибриногена и индуцируют повышенный уровень агрегации тромбоцитов в присутствии фибриногена [19].

В модели *Streptococcus mutans* ИЭ в организме крысы были выявлены слои NETs, соединяющих и захватывающих бактериально-тромботические агрегаты внутри вегетации и способствующие их росту. Для формирования этих нейтрофильных ловушек необходимы активированные тромбоциты и специфические IgG-адсорбирующие бактерии. Профилактическое введение ДНКазы I (эндонуклеаза, расщепляющая фосфодиэфирные связи в ДНК) внутривенно перед инфицированием уменьшало размер вегетации и количество бактерий в вегетации, а также уменьшало недостаточность аортального клапана. Введение ДНКазы I через 4 ч после заражения в эксперименте также продемонстрировало терапевтический эффект – происходило уменьшение как размера вегетации, так и числа колонизирующих бактерий. Влияние ДНКазы I, вероятнее всего, было обусловлено не бактерицидным действием на *Streptococcus mutans*, а расщеплением NETs, формирующихся под действием активированных тромбоцитов. Этим исследованием C.J. Jung и соавт.

показали, что бактерии стимулируют образование NETs, вызывая повышение количества P-селектина на тромбоцитах, действующего такие сигнальные молекулы, как киназы семейства Src, PI3K и p38 MAPK. NETs, в свою очередь, служат каркасом для дальнейшего усиления захвата бактериально-тромботических агрегатов, способствуют их формированию и росту [20].

Staphylococcus aureus является главным патогеном, вызывающим ИЭ. *Staphylococcus aureus* может адгезироваться к клапану сердца без предшествующего клапанного заболевания, но точный механизм адгезии остается неизвестным. Последние данные свидетельствуют о том, что сверхбольшие мультимеры фактора Виллебранда (UL-vWF) могут способствовать бактериальной адгезии к интактному клапанному эндокарду (*Staphylococcus aureus* связывается с доменами A1 и A3 на молекулах UL-vWF) [21]. Коагулазы *Staphylococcus aureus* непосредственно индуцируют коагуляцию, активируя протромбин. *Staphylococcus aureus* также воздействует на процесс фибринолиза, вызывая активацию плазминогена через стафилокиназу. Кроме того, *Staphylococcus aureus* экспрессирует «фактор слипания» A (Clumping factor A – ClfA), фибриноген-связывающий адгезин, который связывает бактерии с тромбоцитами и индуцирует через рецептор $\alpha IIb\beta 3$ агрегацию и активацию тромбоцитов [22].

Прямое связывание *Staphylococcus aureus* с тромбоцитами является основным фактором вирулентности в патогенезе ИЭ и имеет решающее значение для патогенетических событий, происходящих после колонизации поверхности клапана, таких как образование вегетации и септических эмболов. В исследовании P.M. Sullam и соавт. использовали инсерционный мутагенез (транспозон Tn551) родительского штамма *Staphylococcus aureus* ISP479 для создания изогенного варианта (штамм PS12), который связывал тромбоциты минимально. По сравнению с ISP479 связывание PS12 с монослоями тромбоцитов было снижено на 67,2%. Также связывание PS12 с тромбоцитами в суспензии было снижено на 71,3% по данным проточной цитометрии. Помимо различий в связывании тромбоцитов, штаммы ISP479 и PS12 были фенотипически идентичны, что было определено многочисленными исследователями *in vitro*, включая экспрессию у них двух факторов вирулентности – фибриногена и связывания фибронектина. При тестировании у животных на модели кроликов, которым был инокулирован штамм PS12, была выявлена значительно меньшая вероятность развития ИЭ, более низкая плотность микроорганизмов в вегетациях и меньшая частота возникновения абсцессов почек по сравнению с животными, которым была инокулирована родительская линия [23].

Многие исследователи пришли к выводу, что фибронектин служит рецептором, который связывает бак-

терии с различными типами клеток. Область связывания *Staphylococcus aureus* с фибронектином находится в пределах N-терминального пептида и может подвергаться разрушению плазмином. *Staphylococcus aureus* со сниженной способностью связывания фибронектина плохо адгезируется к клапанным вегетациям. Фибриноген/фибронектин-связывающие белки FnBPA и FnBPB являются основными активирующими тромбоциты факторами на поверхности *Staphylococcus aureus*, взаимодействующими с поверхностными рецепторами тромбоцитов с образованием «мостиков» [24].

Известно, что тромбоциты смягчают патогенез эндовазальных инфекций за счет местной секреции антимикробных пептидов (tPMP). Профиль чувствительности *Staphylococcus aureus* к tPMP in vitro существенно влияет на ряд кардиологических и микробиологических параметров, связанных с тяжестью заболевания и прогнозом при ИЭ [25].

Изменения параметров гемостаза изучались при бактериемии, вызванной метициллин-чувствительным *Staphylococcus aureus* (MSSA). В исследование было включено две группы пациентов: группа 1 – пациенты с ИЭ и MSSA-бактериемией (n=21), группа 2 – пациенты с тромботическими событиями (инфаркт миокарда, нестабильная стенокардия, инсульт, транзиторная ишемическая атака, инфаркты паренхиматозных органов, тромбоз глубоких вен или тромбоэмболия легочной артерии) и MSSA-бактериемией без ИЭ (n=8). Для каждой группы были подобраны контрольные группы пациентов, соответствующие по возрасту и полу [для группы 1 – пациенты без ИЭ с MSSA-бактериемией (n=21), для группы 2 – пациенты без тромботических событий с MSSA-бактериемией (n=34)]. Результаты продемонстрировали, что как у пациентов с ИЭ по сравнению с контрольной группой отмечалась повышенная активность системы гемостаза в ранние сроки (пониженный уровень антитромбина III, повышенный уровень тромбин – антитромбина, удлинение АЧТВ), так и у пациентов с тромботическими событиями по сравнению с группой контроля также в ранние сроки наблюдались изменения системы гемостаза (повышение уровня тромбина-антитромбина). Авторы пришли к выводу, что изменения системы гемостаза при MSSA-бактериемии в ранние сроки болезни могут иметь прогностическое значение для определения риска развития ИЭ и/или тромботических событий [26].

Значение определения биомаркеров системы гемостаза для диагностики и прогнозирования риска эмболических событий при инфекционном эндокардите

Учитывая ключевую роль системы гемостаза в патогенезе развития ИЭ и ЭС, измерение циркулирующих

биомаркеров коагуляции и фибринолиза может быть полезным в диагностике и стратификации риска развития ЭС с целью их профилактики, однако в настоящее время эти параметры изучены недостаточно. В табл. 1 представлены сведения об имеющихся на данный момент исследованиях роли биомаркеров системы гемостаза при ИЭ.

Профилактика и лечение эмболических событий при инфекционном эндокардите: оценка риска, место антитромботической терапии, действующие стратегии

Профилактика эмболических осложнений является сложной задачей, пациенты часто поступают в стационар уже с развившейся эмболией. Эмболии возникают в 20-40% случаев ИЭ, но их частота снижается до 9-21% после начала антибактериальной терапии [5]. Эмболии могут протекать бессимптомно примерно у 20% пациентов с ИЭ, и должны быть диагностированы с помощью методов неинвазивной визуализации (головной мозг и селезенка являются наиболее частыми органами, подверженными эмболиям при ИЭ) [32].

Риск эмболий является очень высоким и в первые 2 нед антибактериальной терапии, что связано с размером и подвижностью вегетации. В связи с этим для профилактики эмболических осложнений рассматривается раннее хирургическое вмешательство (в первые дни антибактериальной терапии), значительно снижающее риск смерти у пациентов с большими вегетациями, в сравнении с консервативной терапией. Однако необходимо учитывать риск операции, клинический статус и сопутствующие заболевания пациента. Известно, что раннее хирургическое вмешательство снижает частоту эмболии у пациентов с ИЭ высокого риска, но количественная оценка эмболического риска остается сложной задачей, важной для принятия решений о дальнейшем ведении пациента [33]. В настоящее время существует два калькулятора для клинической оценки риска развития ЭС. Факторами, ассоциированными с ЭС, являются возраст, сахарный диабет, фибрилляция предсердий, предшествующая эмболия, длина вегетации и *Staphylococcus aureus*. Используя эти переменные, была разработана многомерная модель прогнозирования эмболического риска. Она продемонстрировала высокую точность с индексом С 0,72 (95% доверительный интервал [ДИ] 0,65-0,81) и значимо более высокой кумулятивной частотой ЭС, наблюдаемых у пациентов с высоко прогнозируемым эмболическим риском ($p<0,0001$). Между прогнозируемыми с помощью калькулятора и наблюдаемыми ЭС была выявлена сильная корреляция (калькулятор Hubert) [34]. В другой модели калькулятора (Rizzi) были включены такие переменные, как размер вегетации ≥ 13 мм и возбудитель *Staphylococcus aureus*, они вместе исполь-

Table 1. Diagnostic and prognostic value of biomarkers of coagulation in infective endocarditis
Таблица 1. Диагностическое и прогностическое значение биомаркеров системы гемостаза при инфекционном эндокардите

Маркер	Диагностическое значение	Прогностическое значение	Комментарий
Д-димер	Повышение концентрации в плазме крови [27]	Уровень Д-димера >425 нг/дл продемонстрировал чувствительность 77% и специфичность 62% у больных ИЭ, и был предложен для прогнозирования риска эмболии	Потенциальная роль в прогнозировании эмболий. Необходимы дополнительные исследования
PF1+2	Повышение концентрации в плазме крови у пациентов с ИЭ и ЭС по сравнению с пациентами с ИЭ без ЭС [28]	Нет данных	Предположение о потенциальной роли в прогнозировании эмболий на основании выявленной гиперкоагуляции
TAT	Повышение концентрации в плазме крови у пациентов с ИЭ и ЭС по сравнению с пациентами с ИЭ без ЭС [26,28]	Нет данных	Предположение о потенциальной роли в прогнозировании эмболий на основании выявленной гиперкоагуляции
PAI-1	Повышение концентрации в плазме крови у пациентов с ИЭ и ЭС по сравнению с пациентами с ИЭ без ЭС [28]	Нет данных	Предположение о потенциальной роли в прогнозировании эмболий на основании выявленной гиперкоагуляции
β-TG	Повышение концентрации в плазме крови у пациентов с ИЭ и ЭС по сравнению с пациентами с ИЭ без ЭС [28]	Нет данных	Предположение о потенциальной роли в прогнозировании эмболий на основании выявленной гиперкоагуляции
PF4	Повышение концентрации в плазме крови у пациентов с ИЭ и ЭС по сравнению с пациентами с ИЭ без ЭС [28]	Нет данных	Предположение о потенциальной роли в прогнозировании эмболий на основании выявленной гиперкоагуляции
Антитромбин III	Активность снижена на 4-е сут, повышена на 90 -е сут у пациентов с бактериемией, у которых развился ИЭ по сравнению с пациентами без ИЭ [26]	Изменения активности антитромбина III на 4-е сут может прогнозировать развитие ИЭ (p<0,05)	Потенциальная роль в прогнозировании развития ИЭ у пациентов с бактериемией. Необходимы дополнительные более крупные исследования.
АЧТВ	Пролонгировано у пациентов с бактериемией, у которых развился ИЭ по сравнению с пациентами без ИЭ [26]	Изменения АЧТВ на 4-е сут может прогнозировать развитие ИЭ (p<0,05)	Потенциальная роль в прогнозировании развития ИЭ у пациентов с бактериемией. Необходимы дополнительные более крупные исследования.
Е-селектин	Повышение концентрации в сыворотке у пациентов с ИЭ по сравнению с пациентами без ИЭ [29]	Нет данных	Потенциальная роль в диагностике ИЭ
VCAM-1	Повышение концентрации в сыворотке у пациентов с ИЭ по сравнению с пациентами без ИЭ [29]	Нет данных	Потенциальная роль в диагностике ИЭ
РФМК	Повышение концентрации в сыворотке у пациентов с ИЭ и ЭС по сравнению с пациентами с ИЭ без ЭС [30,31]	Нет данных	Потенциальная роль в диагностике эмболий при ИЭ

PF1+2 – фрагменты протромбина F1+2, TAT – комплекс тромбин-антитромбин III, PAI-1 – ингибитор активатора плазминогена-1, β-TG – бета-тромбоглобулин, PF4 – тромбоцитарный фактор 4, АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время, VCAM-1 – молекула адгезии сосудистого эндотелия-1, РФМК – растворимые фибрин-мономерные комплексы, ИЭ – инфекционный эндокардит, ЭС – эмболические события

зовались для прогнозирования риска ЭС. Каждому фактору был присвоен 1 балл (общий диапазон оценки риска: минимум 0 баллов; максимум 2 балла), что привело к трехуровневой оценке: категория низкого риска, промежуточного риска и высокого риска. 30-дневная кумулятивная частота эмболии значительно варьировала в разных категориях риска: 11,8% (95% ДИ 7,2-19,2) в категории низкого риска, 24,5% (95% ДИ 20,3-37,0) в категории среднего риска, 37,7% (95% ДИ 22,1-64,9) в категории высокого риска [35]. Оба калькулятора риска ЭС пока не одобрены для рутинного применения.

Кроме инструментов прогнозирования ЭС, изучаются методы профилактики ЭС лекарственными препаратами с использованием антиагрегантов и антикоагулянтов. Экспериментальные и клинические исследования антитромботической терапии у пациентов с ИЭ представлены в табл. 2.

Хотя потенциальная польза от назначения антитромботических препаратов при ИЭ показана в экспериментальных исследованиях, имеющиеся клинические оценки противоречивы (см. табл. 2). Число пациентов в клинических исследованиях невелико по причине относительно низкой заболеваемости ИЭ, на данный момент

Table 2. Experimental and clinical studies of antithrombotic therapy in infective endocarditis
Таблица 2. Экспериментальные и клинические исследования применения антитромботической терапии при ИЭ

Исследование (год) [ссылка]	АТТ	Популяция и дизайн исследования	Ключевые результаты
Экспериментальные исследования			
Hook E.W. (1974) [36]	Варфарин	Экспериментальные животные: кролики	Размер вегетаций был меньше в группе экспериментальных животных, получающих варфарин, однако в этой же группе продолжительность жизни была ниже.
Levison M.E. (1977) [37]	АСК	Экспериментальные животные: кролики	В группе экспериментальных животных АСК в концентрациях, превышающих 50 мг/дл, не ослабляла развитие ИЭ. Не обнаружено различий в формировании вегетаций и восприимчивости к инфекции между кроликами, получающими АСК и контрольной группой.
Thörig L. (1977) [38]	Варфарин	Экспериментальные животные: кролики	В группе экспериментальных животных, получавших варфарин, для индукции инфекции <i>Staphylococcus epidermidis</i> требовались более крупные бактериальные инокуляты, и степень заражения вегетаций была значительно ниже. В группе экспериментальных животных варфарин не влиял на индукцию инфекции <i>Streptococcus sanguis</i> и ее течение, однако лечение варфарином приводило к быстро прогрессирующей бактериемии.
Johnson C.E. (1982) [39]	Сульфипиразон	Экспериментальные животные: кролики	В группе экспериментальных животных сульфипиразон уменьшал общий размер вегетаций.
Pujadas R. (1988) [40]	АСК	Экспериментальные животные: кролики	Низкие дозы АСК (1-10 мг/кг/день) угнетают формирование вегетаций в группе экспериментальных животных, высокие дозы АСК (50-500 мг/кг/день) не дают эффекта
Nicolau D.P. (1993) [41]	АСК	Экспериментальные животные: кролики	В группе экспериментальных животных применение АСК значительно уменьшало размер вегетации, скорость очищения вегетации от микробов была прямо пропорциональна наблюдаемому снижению размера. Авторы сделали вывод, что влияние АСК на уменьшение плотности бактерий и размеры вегетаций является дозозависимым явлением.
Nicolau D.P. (1995) [42]	АСК	Экспериментальные животные: кролики	Экспериментальные животные получали АСК в дозах 2,5, 10, 20 и 50 мг/кг ежедневно. Группы лечения 2,5 и 10 мг/кг имели статистически значимое снижение массы вегетации по сравнению с группой контроля, не получавшей АСК ($p=0,0001$). Доза 10 мг/кг также привела к значительному снижению плотности бактерий по сравнению с группой контроля ($p=0,0084$). Комбинированная терапия АСК и ванкомицином приводила к значительному уменьшению массы вегетации ($p=0,002$).
Nicolau D.P. (1998) [43]	Тиклопидин	Экспериментальные животные: кролики	В группе экспериментальных животных тиклопидин (10 мг/кг) в комбинации с ванкомицином (50 мг/кг) снижали прогрессирование роста вегетации аортального клапана. Эффект не был связан с фармакокинетическим взаимодействием этих двух препаратов
Nicolau D.P. (1999) [44]	АСК Тиклопидин	Экспериментальные животные: кролики	В группе экспериментальных животных назначение комбинированной терапии (АСК 10 мг/кг+тиклопидин 10 мг/кг) значительно уменьшало массу вегетации по сравнению с группой контроля. Применение препаратов в монотерапии также уменьшало размеры вегетации, но статистически значимые результаты получены не были
Kupferwasser L.I. (1999) [45]	АСК	Экспериментальные животные: кролики	В группе экспериментальных животных применение АСК уменьшало размеры вегетации и скорость роста, а также количество и тяжесть эмболических осложнений.
Veloşo T.R. (2015) [46]	АСК Тиклопидин	Экспериментальные животные: крысы	В группе экспериментальных животных комбинация АСК и тиклопидина эффективно предотвращала развитие ИЭ, вызванного <i>Str. Gordonii</i> . В отношении ИЭ, вызванного <i>S. aureus</i> комбинация продемонстрировала пограничный защитный эффект.
	Абциксимаб	Экспериментальные животные: крысы	В группе экспериментальных животных абциксимаб успешно предотвращал как ИЭ, вызванный <i>Str. gordonii</i> , так и ИЭ, вызванный <i>S. aureus</i> .
	Дабигатрана этексилат	Экспериментальные животные: крысы	В группе экспериментальных животных дабигатрана этексилат в дозах 5 мг/кг и 10 мг/кг эффективно предотвращал ИЭ, вызванный <i>S. aureus</i> , однако препарат оказался неэффективен в отношении ИЭ, вызванном <i>Str. gordonii</i> .
	Эптифибатид Аценокумарол	Экспериментальные животные: крысы	В группе экспериментальных животных эптифибатид и аценокумарол были неэффективны для профилактики развития экспериментального ИЭ, вызванного <i>Str. gordonii</i> или <i>S. aureus</i> .

Table 2. Experimental and clinical studies of antithrombotic therapy in infective endocarditis (continuation)
Таблица 2. Экспериментальные и клинические исследования применения антитромботической терапии при ИЭ (продолжение)

Исследование (год) [ссылка]	АТТ	Популяция и дизайн исследования	Ключевые результаты
Hannachi N. (2020) [47]	Тикагрелол	Исследование in vitro	Тикагрелол проявлял наиболее высокий ингибирующий эффект на активацию тромбоцитов ($p < 0,001$) и агрегацию ($p < 0,01$), индуцированную <i>Staphylococcus aureus</i>
	АСК Тикагрелол	Исследование in vitro	Комбинация АСК и тикагрелора оказывала наиболее сильное ингибирующее действие на активацию и агрегацию тромбоцитов ($P < 0,05$ и $P < 0,001$ соответственно) в случае <i>Streptococcus sanguis</i>
	Тирофибан	Исследование in vitro	Тирофибан ингибировал как активацию тромбоцитов, так и агрегацию, индуцированную <i>S. aureus</i> , но не ингибировал активацию, индуцированную <i>S. sanguinis</i> .
Клинические исследования			
Lichtman S. (1943) [6]	Гепарин	Обзор серий наблюдений и клинических случаев; Пациенты с ИЭ нативных клапанов ($n=109$)	Вылечены 6,5% пациентов
Katz L.N. (1944) [48]	Гепарин	Серия наблюдений; Пациенты с ИЭ нативных клапанов ($n=4$)	Вылечены 0% пациентов Внутричерепные кровоизлияния у 50% пациентов
Loewe L. (1946) [49]	Гепарин	Серия наблюдений; Пациенты с ИЭ нативных клапанов ($n=7$)	Вылечены 100% пациентов
Priest W.S. (1946) [50]	Гепарин Дикумарол	Серия наблюдений; Пациенты с подострым ИЭ нативных клапанов ($n=34$) (8 пациентов получали гепарин, 3 – дикумарол, 4 – гепарин+дикумарол, 19 – не получали антикоагулянты). Все пациенты получали пенициллин	Вылечено 65% пациентов. 2 фатальных кровотечения возникло, предположительно, вследствие использования антикоагулянтов. Использование антикоагулянтов не предотвратило 5 крупных ЭС.
Thill C.J. (1947) [51]	Дикумарол	Серия наблюдений; Пациенты с ИЭ нативных клапанов ($n=22$) (13 пациентов получали пенициллин+дикумарол; 9 пациентов пенициллин)	Вылечены 54% пациентов
Wilson W.R. (1978) [52]	Варфарин или Гепарин	Ретроспективное обсервационное когортное исследование; Пациенты с ИЭ протезированных клапанов ($n=52$) (38 пациентов с ИЭ получали адекватную антикоагулянтную терапию)	Летальность 57% против 47% у пациентов без адекватной антикоагулянтной терапии ЭС 71% у пациентов без адекватной антикоагулянтной терапии эмболии в головной мозг стали причиной 62,5% летальных случаев
Paschalis C. (1990) [53]	Варфарин	Ретроспективное обсервационное когортное исследование; Пациенты с ИЭ ($n=61$) (у 20 пациентов с ИЭ были протезированные клапаны, они получали варфарин)	У 30% пациентов, получающих варфарин с протезированными клапанами случились ЭС против 29% пациентов с нативными клапанами, не получающих антикоагулянты
Taha T.H. (1992) [54]	АСК	Проспективное обсервационное когортное исследование; Пациенты с ИЭ ($n=9$) (4 пациента получали АСК в низких дозах – 75 мг/сут).	Два симптомных инфаркта мозга и один инфаркт миокарда произошли в контрольной группе (не принимали АСК). Средняя площадь вегетации уменьшилась в группе АСК по сравнению с ее увеличением в контрольной группе. Побочных эффектов или осложнений, связанных с приемом АСК, не наблюдалось.
Мильто А.С. (1997) [55]	Тиклопидин Пентоксифиллин АСК Дипиридамол Ницерголин Гепарин Свежемороженая плазма	Проспективное когортное интервенционное исследование; Пациенты с ИЭ ($n=84$)	В группе пациентов, получающих дезагреганты, показатели свертываемости крови быстрее приходили к нормокоагуляции, геморрагических осложнений в изучаемой группе не было.
Chan K.I. (2003) [56]	АСК	Рандомизированное клиническое исследование; Пациенты с ИЭ ($n=115$)	ЭС случались чаще в группе с АСК (28,3% против 20,0% ОШ 1,62, 95% ДИ 0.68-3.86, $p=0.29$). Наблюдалась тенденция к более высокой частоте кровотечений у пациентов, принимавших АСК, по сравнению с плацебо (ОШ 1,92; 95% ДИ 0,76-4,86; $p=0,075$).

Table 2. Experimental and clinical studies of antithrombotic therapy in infective endocarditis (continuation)
Таблица 2. Экспериментальные и клинические исследования применения анти тромботической терапии при ИЭ (продолжение)

Исследование (год) [ссылка]	АТТ	Популяция и дизайн исследования	Ключевые результаты
Anavekar N.S. (2007) [57]	АСК Дипиридамол Клопидогрел Тиклопидин (монотерапия или различные комбинации препаратов)	Ретроспективное обсервационное когортное исследование; Пациенты с ИЭ (n=600) (125 пациентов с ИЭ получали анти тромботическую терапию)	ЭС случались реже в группе АТТ (12,0% против 27,8%; $p < 0,001$). Прием АТТ стал защитным фактором от наступления ЭС с СОШ 0,36 (95% ДИ 0,19-0,68; $p = 0,002$).
Chan K.L. (2008) [58]	АСК	Рандомизированное клиническое исследование; Пациенты с ИЭ (n=134) (84 пациента длительно получали АСК, 55 пациентов плацебо)	Длительное назначение АСК может быть связано с увеличением количества кровотечений (ОШ 2,35, $p = 0,065$; СОШ 2,08, $p = 0,059$), при этом нет достоверного снижения количества ЭС.
Pepin J. (2009) [59]	АСК и/или Клопидогрел	Ретроспективное обсервационное когортное исследование; Пациенты с ИЭ (n=241) (75 получали с ИЭ получали анти тромботическую терапию: 65 — АСК, 5 — АСК + клопидогрел, 5 — клопидогрел)	Длительное назначение анти тромботических препаратов до развития ИЭ связано с более низкой летальностью (СОШ 0,27; 95% ДИ 0,11-0,64). Отмечена тенденция к снижению летальности среди пациентов, начавших прием анти тромботических препаратов после госпитализации (СОШ 0,29; 95% ДИ 0,08-1,13). Влияние АСК на летальность было практически одинаковым у пациентов, получавших 325 мг в день (СОШ 0,25; 95% ДИ 0,08-0,76), и у тех, кто получал 80 мг в день (СОШ 0,23; 95% ДИ 0,07-0,70). Длительная анти тромботическая терапия не снижает риск развития крупных эмболий.
Eisen D.P. (2009) [60]	АСК	Международное проспективное обсервационное когортное исследование; Пациенты с ИЭ (n=670) (132 пациента с ИЭ получали АСК)	При многофакторном анализе была выявлена связь АСК с уменьшением количества экстренных операций по замене клапана (ОШ 0,58; 95% ДИ 0,35-0,97; $p < 0,04$). Количество ЭС в группе АСК не уменьшалось, а количество геморрагических событий в этой же группе не увеличивалось.
Snygg-Martin U. (2011) [61]	Варфарин	Проспективное обсервационное когортное исследование; Пациенты с ИЭ нативных клапанов (n=587) (48 пациентов с ИЭ нативных клапанов получали варфарин)	Эмболии в головной мозг были значительно реже у пациентов в группе с варфарином (6% против 26%; ОШ 0,20, 95% ДИ 0,06-0,6; $p = 0,006$). Риск геморрагических осложнений при этом не увеличивался.
Habib A. (2013) [62]	АСК	Ретроспективное обсервационное когортное исследование; Пациенты с подозрением на ИЭ ВСУ (n=392)	ИЭ подтвердился у 21% пациентов. Вегетации на клапанах или электродах встречались реже в группе АСК (15% против 26%, $p = 0,01$). Разницы в выживаемости между двумя группами не было.
Ong E. (2013) [63]	Урокиназа Альтеплаза (тромболитические препараты)	Обзор серий наблюдений и клинических случаев; Пациенты с ИЭ (n=9)	У 55% пациентов случилось внутримозговое кровоизлияние
Eisen D.P. (2015) [64]	АСК	Мета-анализ 9 обсервационных исследований пациентов с ИЭ (n=5400), из них 1230 пациентов получали АСК, в некоторых исследованиях были и другие анти тромботические препараты, но в 96% — АСК.	Было показано, что риск крупной системной эмболии значительно снижается у пациентов, которые ранее получали АСК, или начали его прием после постановки диагноза ИЭ (ОШ 0,66; 95% ДИ 0,54-0,81). Была выявлена тенденция к снижению риска кровотечения у пациентов, получавших АСК (ОШ 0,71; 95% ДИ 0,44 -1,14). При этом авторы заметили тенденцию к увеличению риска смерти, близкую к значимому (ОШ 1,20; 95% ДИ 0,97-1,50) и сделали вывод, что дальнейшие исследования в этой области бесперспективны.
Pathicka S.M. (2020) [65]	АСК Клопидогрел Варфарин Апиксабан Дабигатран Ривароксабан	Ретроспективное обсервационное когортное исследование; Пациенты с ИЭ (n=34) (20 пациентов с ИЭ получали АТТ)	Статистически значимых результатов в исследовании получено не было. ЭС случались чаще в группе АТТ (30% против 7,1%, $p = 0,20$). Кровотечения случались реже в группе АТТ (0% против 7,1%, $p = 0,41$). Летальность была меньше в группе АТТ (20% против 21,4%, $p > 0,99$).

АТТ – анти тромботическая терапия, АСК – ацетилсалициловая кислота, ИЭ – инфекционный эндокардит, ЭС – эмболические события, ОШ – отношение шансов, СОШ – скорректированное отношение шансов, ДИ – доверительный интервал

Table 3. Guidelines for the use of antithrombotic therapy in infective endocarditis [5,18]

Таблица 3. Рекомендации по использованию антитромботической терапии при ИЭ [5,18]

Рекомендации	Класс/уровень доказательств	
	УУР УДД (МЗ РФ) [5]	ЕОК [18]
При крупном кровотечении рекомендована отмена антитромбоцитарной терапии	B 1	I B
При внутричерепном кровоизлиянии рекомендована отмена антикоагулянтной терапии	C 1	I C
При ишемическом инфаркте головного мозга без геморрагической трансформации замена пероральных антикоагулянтов (варфарина) на НМГ/НФГ на 1-2 нед должна быть выполнена под строгим контролем.	C 3	IIa C
У пациентов с внутричерепным кровоизлиянием и механическим протезом клапана терапия НМГ/НФГ должна быть возобновлена как можно скорее при мультидисциплинарном обсуждении.	C 5	IIa C
При отсутствии ишемического инфаркта головного мозга замена пероральных антикоагулянтов на НМГ/НФГ на 1-2 нед в случае ИЭ, вызванного <i>Staphylococcus aureus</i> под строгим контролем	C 4	IIa C
Тромболитическая терапия не рекомендуется у пациентов с ИЭ	C 4	III C

ИЭ – инфекционный эндокардит, ЕОК – Европейское Общество Кардиологов, МЗ РФ – Министерство Здравоохранения Российской Федерации, НМГ – низкомолекулярный гепарин, НФГ – нефракционированный гепарин, УУР – уровень убедительности рекомендаций, УДД – уровень достоверности доказательств

нет достоверных данных, свидетельствующих о необходимости начинать лечение антитромботическими препаратами у пациентов с диагнозом ИЭ. Считается, что пациенты, у которых имеются другие показания к антитромботическому лечению (антиагрегантами или антикоагулянтами), например, ишемическая болезнь сердца, фибрилляция предсердий или протезированные клапаны сердца, могут продолжать это лечение, если не возникнут противопоказания (например, кровотечения). При этом, если ИЭ вызван *Staphylococcus aureus*, пероральные антикоагулянты, по мнению экспертов, целесообразно заменять НМГ/НФГ на 1-2 нед [66] (табл. 3). В случае развития эмболий в сосуды головного мозга (ишемический инфаркт головного мозга без геморрагической трансформации) показана замена пероральных антикоагулянтов, которые пациенты получали до наступления ИЭ, на НМГ/НФГ на 1-2 нед. Назначение антикоагулянтов de novo у пациентов с ИЭ и эмболией в головной мозг остается открытым вопросом, хотя в настоящий момент в нескольких небольших нерандомизированных исследованиях или описаниях клинических случаев негативного влияния такой терапии не отмечено [67]. Перспективным методом лечения эмболий в церебральные артерии при ИЭ может быть механическая тромбэктомия, есть ограниченные данные об эффективности и безопасности этого метода при проксимальных окклюзиях крупных артерий головного мозга [68]. Пациентам, у которых ИЭ осложнился эмболией в коронарные артерии, может быть выполнена аспирация тромба или механическая тромбэктомия, при этом в отдельных случаях может потребоваться баллонная ангиопластика и стентирование, которые сопряжены с риском развития микотических аневризм [69]. Пациенты с эмболенными инфарктом миокарда при ИЭ должны получать антитромботическую терапию только в случае стентирования [69]. Данных об эффективности антитромботической терапии при периферических эмболиях нет, в этих

случаях рекомендовано выполнять хирургическую тромбэктомия. Тромболитическая терапия абсолютно противопоказана пациентам с ИЭ.

Учитывая все накопленные на данный момент знания, планирование и проведение в будущем исследований с назначением ацетилсалициловой кислоты для профилактики эмболических событий при ИЭ не оправдано [64]. В качестве перспективных антитромботических препаратов в настоящий момент обсуждаются тикагрелор и абциксимаб. После ряда успешных экспериментальных исследований на мышах с абциксимабом [46] и открытия антибактериальных свойств тикагрелора в дополнение к его мощной антитромбоцитарной активности (описан клинический случай уменьшения выраженности бактериемии, вызванной *Staphylococcus aureus* [70]), тикагрелор и абциксимаб стали потенциальными антитромбоцитарными препаратами для проведения клинических исследований у пациентов с ИЭ. Абциксимаб в 2019 г. был снят с производства, другие препараты данной группы: эптифибатид не показал значимых эффектов в экспериментальных исследованиях, тирофибан не исследовался.

Однако наилучшими антиэмболическими стратегиями в настоящее время остаются ранняя диагностика, своевременная адекватная антибактериальная терапия и тщательный отбор пациентов, которым показано раннее хирургическое вмешательство [71].

Закключение

Несмотря на все достижения в понимании патогенеза ИЭ, это заболевание продолжает оставаться противоречивым, сочетая в себе противоположные механизмы нарушения системы гемостаза, что сопровождается высоким риском эмболических осложнений и неизменно высоким уровнем летальности. Вышесказанное объясняет трудности лечения ИЭ: традиционно используется антибактериальная терапия и хирургическое

лечение, за последние полвека к терапии не было добавлено ни одного нового класса лекарственных препаратов. Тесная взаимосвязь между факторами вирулентности бактерий, системой гемостаза, иммунным ответом и гемодинамикой требует дальнейшего изучения для более глубокого понимания защитных и патологических механизмов иммунотромбоза. Фармакологические вмешательства в эту сложную систему могут приводить к различным результатам: от профилактики развития ИЭ и ЭС до прогрессирования инфекции и развития крупных кровотечений, что показали немногочисленные экспериментальные и клинические исследования антитромботической терапии при ИЭ, которые с учетом малой мощности выглядят неубедительно. Большое значение в прогрессе лечения этой

болезни играет проведение большего количества фундаментальных исследований по изучению системы гемостаза, на основании которых в будущем могут быть разработаны более чувствительные шкалы риска ЭС и протоколы клинических исследований новых лекарственных препаратов.

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

Финансирование. Публикация выполнена при поддержке Программы стратегического академического лидерства РУДН.

Funding. This paper has been supported by the RUDN University Strategic Academic Leadership Program.

References / Литература

- Habib G, Erba PA, Iung B, et al. Clinical presentation, aetiology and outcome of infective endocarditis. Results of the ESC-EORP EURO-ENDO (European infective endocarditis) registry: a prospective cohort study. *Eur Heart J*. 2019;40(39):3222-3232. DOI:10.1093/eurheartj/ehz620.
- Marques A, Cruz I, Caldeira D, et al. Risk factors for in-hospital mortality in infective endocarditis. *Arq Bras Cardiol*. 2020;114(1):1-8. DOI:10.36660/abc.20180194.
- Moiseev VS, Kobalava ZD, Pisaryuk AS, et al. Infective Endocarditis in Moscow General Hospital: Clinical Characteristics and Outcomes (Single-Center 7 Years' Experience). *Kardiologiya*. 2018;58(12):66-75 (In Russ.) [Моисеев В.С., Кобалава Ж.Д., Писарюк А.С. и др. Инфекционный эндокардит: клиническая характеристика и исходы (7-летний опыт лечения и наблюдения в многопрофильной городской больнице). *Кардиология*. 2018;58(12):62-75. DOI:10.18087/cardio.2018.12.10192.
- Russian statistical yearbook. Moscow: Rosstat; 2021 [cited 2022 Jan 09]. Available from: https://rosstat.gov.ru/storage/mediabank/Ejegovodnik_2021.pdf (In Russ.) [Российский статистический ежегодник. М.: Росстат; 2021 [цитировано 09.01.2022]. Доступно из: https://rosstat.gov.ru/storage/mediabank/Ejegovodnik_2021.pdf].
- Infective endocarditis and infection of intracardiac devices. Clinical guidelines (2021) [cited 2022 Jan 09]. Available from: https://scardio.ru/content/Guidelines/2020/KP_Inf_Endokardit-unlocked.pdf (In Russ.) [Инфекционный эндокардит и инфекция внутрисердечных устройств. Клинические рекомендации (2021). [цитировано 09.01.2022]. Доступно из: https://scardio.ru/content/Guidelines/2020/KP_Inf_Endokardit-unlocked.pdf].
- Lichtman S. Treatment of subacute bacterial endocarditis: current results. *Ann Intern Med*. 1943;19(5):787. DOI:10.7326/0003-4819-19-5-787.
- Pisaryuk AS, Kotova EO, Karaulova YuL, Milto AS. History of the study of infective endocarditis. *Clinical Pharmacology and Therapy*. 2018;(2):77-84 (In Russ.) [Писарюк А.С., Котова Е.О., Караулова Ю.Л., Мильто А.С. История изучения об инфекционном эндокардите. *Клиническая Фармакология и Терапия*. 2018;(2):77-84].
- Durante-Mangoni E, Molero R, Iossa D. The Role of Hemostasis in Infective Endocarditis. *Curr Infect Dis Rep*. 2014;16(11):1-9. DOI:10.1007/s11908-014-0435-8.
- Banci M, Veltrop M, Bertina RM, Thompson J. Role of phagocytosis in activation of the coagulation system in *Streptococcus sanguis* endocarditis. *Infect Immun*. 1996;64(12):5166-70. DOI:10.1128/iai.64.12.5166-5170.1996.
- Durante-Mangoni E, Iossa D, Molero R, et al. Prevalence and significance of two major inherited thrombophilias in infective endocarditis. *Intern Emerg Med*. 2015;10(5):587-94. DOI:10.1007/s11739-015-1214-8.
- Gafter-Gvili A, Mansur N, Bivas A, et al. Thrombocytopenia in *Staphylococcus aureus* bacteremia: Risk factors and prognostic importance. *Mayo Clin Proc*. 2011;86(5):389-96. DOI:10.4065/mcp.2010.0705.
- Idli A, Tayyar S, Varol E, et al. Mean platelet volume is increased in infective endocarditis and decreases after treatment. *Med Princ Pract*. 2013;22(3):270-3. DOI:10.1159/000345393.
- Kolesnikova NV, Samoylenko ES. The role of cytokines in the pathogenesis of infective endocarditis. *Immunologiya*. 2020;41(3):262-8 (In Russ.) [Колесникова Н.В., Самойленко Е.С. Роль цитокинов в патогенезе инфекционного эндокардита. *Иммунология*. 2020;41(3):2628]. DOI:10.33029/0206-4952-2020-41-3-262-268.
- Liesenborghs L, Meyers S, Vanassche T, Verhamme P. Coagulation: At the heart of infective endocarditis. *J Thromb Haemost*. 2020;18(5):995-1008. DOI:10.1111/jth.14736.
- Maltseva NV, Laputenko TA, Smirnova AS, Kan SL. Polymorphism and synergism of the hemostasis system genes in pathogenesis of infective endocarditis. *Mol Meditsina (Molecular Med)*. 2019;17(4):45-51 (In Russ.) [Мальцева Н.В., Лапуненко Т.А., Смирнова А.Ш., Кан С.Л. Полиморфизм и синергизм генов системы гемостаза в патогенезе инфекционного эндокардита. *Молекулярная Медицина*. 2019;17(4):45-51]. DOI:10.29296/24999490-2019-04-07.
- Sy RW, Chawantapipat C, Richmond DR, Kritharides L. Thrombocytopenia and Mortality in Infective Endocarditis. *J Am Coll Cardiol*. 2008;51(18):1824-25. DOI:10.1016/j.jacc.2008.01.034.
- Chapaeva NN, Bakharev YuS, Seryapin YuV, et al. The role of hemostasis genes polymorphism in the diagnosis of thromboembolic complications in nonbacterial thrombotic endocarditis. *Journal of Siberian Medical Sciences*. 2013;(4):59 (In Russ.) [Чапаяева Н.Н., Бахарев Ю.С., Серяпина Ю.В., и др. Роль полиморфизма генов системы гемостаза в диагностике тромбозомболических осложнений при небактериальном тромботическом эндокардите. *Journal of Siberian Medical Sciences*. 2013;(4):59]. DOI:10.1017/CBO9781107415324.004.
- Chambers ST, Murdoch DR, Morris A, et al. HACEK Infective Endocarditis: Characteristics and Outcomes from a Large, Multi-National Cohort. *PLoS One*. 2013;8(5):e63181. DOI:10.1371/journal.pone.0063181.
- Nomura R, Otsugu M, Naka S, et al. Contribution of the interaction of *Streptococcus mutans* serotype k strains with fibrinogen to the pathogenicity of infective endocarditis. *Infect Immun*. 2014;82(12):5223-34. DOI:10.1128/IAI.02164-14.
- Jung CJ, Yeh CY, Hsu R Bin, et al. Endocarditis pathogen promotes vegetation formation by inducing intravascular neutrophil extracellular traps through activated platelets. *Circulation*. 2015;131(6):571-81. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.114.011432.
- Gragnano F, Crisci M, Bigazzi MC, et al. Von Willebrand Factor as a Novel Player in Valvular Heart Disease: From Bench to Valve Replacement. *Angiology*. 2018;69(2):103-12. DOI:10.1177/0003319717708070.
- Liesenborghs L, Verhamme P, Vanassche T. *Staphylococcus aureus*, master manipulator of the human hemostatic system. *J Thromb Haemost*. 2018;16(3):441-54. DOI:10.1111/jth.13928.
- Sullam PM, Bayer AS, Foss WM, Cheung AL. Diminished platelet binding to integrin GPIIb/IIIa and *Staphylococcus aureus* is associated with reduced virulence in a rabbit model of infective endocarditis. *Infect Immun*. 1996;64(12):4915-21. DOI:10.1128/iai.64.12.4915-4921.1996.
- Fitzgerald JR, Loughman A, Keane F, et al. Fibrinectin-binding proteins of *Staphylococcus aureus* mediate activation of human platelets via fibrinogen and fibrinectin bridges to integrin GPIIb/IIIa and IgG binding to the FcγRIIIa receptor. *Mol Microbiol*. 2006;59(1):212-30. DOI:10.1111/j.1365-2958.2005.04922.x.
- Kupferwasser LI, Yeaman MR, Shapiro SM, et al. In vitro susceptibility to thrombin-induced platelet microbicidal protein is associated with reduced disease progression and complication rates in experimental *Staphylococcus aureus* endocarditis microbiological, histopathologic, and echocardiographic anal. *Circulation*. 2002;105(6):746-52. DOI:10.1161/hc0602.103721.
- Forsblom E, Lepäntalo A, Wartiovaara-Kautto U, et al. Changes in hemostasis parameters in nonfatal methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus* bacteremia complicated by endocarditis or thromboembolic events: a prospective gender-age adjusted cohort study. *APMIS*. 2019;127(7):515-28. DOI:10.1111/apm.12955.
- Demirbag R. Using the D-dimer test in infective endocarditis. *Turk Kardiyol Dern Arsivi-Archives Turkish Soc Cardiol*. 2013;41(7):595-7. DOI:10.5543/tkd.2013.09483.
- Buyukasyk NS, Ileri M, Alper A, et al. Increased Blood Coagulation and Platelet Activation in Patients with Infective Endocarditis and Embolic Events. *Clin Cardiol*. 2004;27(3):154-8. DOI:10.1002/clc.4960270312.
- Snipsøyr MG, Ludvigsen M, Petersen E, et al. A systematic review of biomarkers in the diagnosis of infective endocarditis. *Int J Cardiol*. 2016;202:564-70. DOI:10.1016/j.ijcard.2015.09.028.
- Vinogradova TL, Chipigina NS, Ozeretsky KS, et al. Thromboembolic complications in subacute infective endocarditis. *Vestnik RGMU*. 2005;8(47):48-54 (In Russ.) [Виноградова Т.Л., Чипигина Н.С., Озеретский К.С., и др. Тромбозомболические осложнения при подостром инфекционном эндокардите. *Вестник РГМУ*. 2005;8(47):48-54].
- Vinogradova T, Chipigina N, Ozeretsky K, Petukhov E. Thromboembolic syndrome and systemic hemostasis in subacute infective endocarditis. *Vrach*. 2005;(5):22-4 (In Russ.) [Виноградова Т., Чипигина Н., Озеретский К., Петухов Е. Тромбозомболический синдром и системный гемостаз при подостром инфекционном эндокардите. *Врач*. 2005;(5):22-4].
- Habib G. Management of infective endocarditis. *Heart*. 2006;92(1):124-30. DOI:10.1136/hrt.2005.063719.

33. Taranova MV, Androsova TV, Kozlovskaya LV, et al. The prognostic value of thromboembolic complications in infective endocarditis, the possibility of prevention. *Klinicheskaja Medicina*. 2018;96(2):129-36 (In Russ.) [Таранова М.В., Андросова Т.В., Козловская Л.В., и др. Прогностическое значение тромбозомболических осложнений при инфекционном эндокардите, возможности профилактики. *Клиническая Медицина*. 2018;96(2):129-36].
34. Hubert S, Thuny F, Resseguier N, et al. Prediction of symptomatic embolism in infective endocarditis: Construction and validation of a risk calculator in a multicenter cohort. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62(15):1384-92. DOI:10.1016/j.jacc.2013.07.029.
35. Rizzi M, Ravasio V, Carobbio A, et al. Predicting the occurrence of embolic events: an analysis of 1456 episodes of infective endocarditis from the Italian Study on Endocarditis (SEI). *BMC Infect Dis*. 2014;14(1):230. DOI:10.1186/1471-2334-14-230.
36. Hook EW, Sande MA. Role of the vegetation in experimental *Streptococcus viridans* endocarditis. *Infect Immun*. 1974;10(6):1433-8. DOI:10.1128/iai.10.6.1433-1438.1974.
37. Levison ME, Carrizosa J, Tanphaichitra D, et al. Effect of aspirin on thrombogenesis and on production of experimental aortic valvular *Streptococcus viridans* endocarditis in rabbits. *Blood*. 1977;49(4):645-50. DOI:10.1182/blood.v49.4.645.645.
38. Thorig L, Thompson J, Eulderink F. Effect of warfarin on the induction and course of experimental *Staphylococcus epidermidis* endocarditis. *Infect Immun*. 1977;17(3):504-9. DOI:10.1128/iai.17.3.504-509.1977.
39. Johnson CE, Dewar HA. Effect of sulphapyrazone on the development of experimental endocardial vegetations. *Cardiovasc Res*. 1982;16(11):657-62. DOI:10.1093/cvr/16.11.657.
40. Pujadas R, Escrivá E, Fernández F, et al. [Effect of various doses of aspirin on the development of aseptically thrombotic aortic endocarditis experimentally induced in the rabbit]. *Rev Esp Cardiol*. 1988;41(1):31-4 (In Spanish).
41. Nicolau DP, Freeman CD, Nightingale CH, et al. Reduction of bacterial titers by low-dose aspirin in experimental aortic valve endocarditis. *Infect Immun*. 1993;61(4):1593-5. DOI:10.1128/iai.61.4.1593-1595.1993.
42. Nicolau DP, Marangos MN, Nightingale CH, Quintiliani R. Influence of aspirin on development and treatment of experimental *Staphylococcus aureus* endocarditis. *Antimicrob Agents Chemother*. 1995;39(8):1748-51. DOI:10.1128/AAC.39.8.1748.
43. Nicolau DP, Tessier PR, Nightingale CH, Quintiliani R. Influence of adjunctive ticlopidine on the treatment of experimental *Staphylococcus aureus* endocarditis. *Int J Antimicrob Agents*. 1998;9(4):227-9. DOI:10.1016/S0924-8579(97)00056-3.
44. Nicolau DP, Tessier A PR, Nightingale CH. Beneficial effect of combination antiplatelet therapy on the development of experimental *Staphylococcus aureus* endocarditis. *Int J Antimicrob Agents*. 1999;11(2):159-61. DOI:10.1016/S0924-8579(98)00092-2.
45. Kupferwasser LI, Yeaman MR, Shapiro SM et al. Acetylsalicylic Acid Reduces Vegetation Bacterial Density, Hematogenous Bacterial Dissemination, and Frequency of Embolic Events in Experimental *Staphylococcus aureus* Endocarditis Through Antiplatelet and Antibacterial Effects. *Circulation*. 1999;99(21):2791-7. DOI:10.1161/01.CIR.99.21.2791.
46. Veloso TR, Que YA, Chaouch A, et al. Prophylaxis of experimental endocarditis with antiplatelet and antithrombin agents: A role for long-term prevention of infective endocarditis in humans? *J Infect Dis*. 2015;211(1):72-9. DOI:10.1093/infdis/jiu426.
47. Hannachi N, Ogé-Ganaye E, Baudoin JP, et al. Antiplatelet Agents Have a Distinct Efficacy on Platelet Aggregation Induced by Infectious Bacteria. *Front Pharmacol*. 2020;11:863. DOI:10.3389/fphar.2020.00863.
48. Katz LN, Elek SR. Combined heparin and chemotherapy in subacute bacterial endocarditis. *J Am Med Assoc*. 1944;124(3):149-52. DOI:10.1001/jama.1944.02850030017004.
49. Loewe L, Rosenblatt P, Greene HJ. Combined penicillin and heparin therapy of subacute bacterial endocarditis. *JAMA*. 1944;124(3):144-9. DOI:10.1001/jama.1944.02850030012003.
50. Priest WS, Smith JM, McGee CJ. The Effect of Anticoagulants on the Penicillin Therapy and the Pathologic Lesion of Subacute Bacterial Endocarditis. *N Engl J Med*. 1946;235(20):699-706. DOI:10.1056/NEJM194611142352001.
51. Thill CJ, Meyer OO. Experiences with penicillin and dicumarol in the treatment of subacute bacterial endocarditis. *Am J Med Sci*. 1947;213(3):300-7. DOI:10.1097/00000441-194703000-00005.
52. Wilson WR, Geraci JE, Danielson GK, et al. Anticoagulant therapy and central nervous system complications in patients with prosthetic valve endocarditis. *Circulation*. 1978;57(5):1004-7. DOI:10.1161/01.CIR.57.5.1004.
53. Paschalis C, Pugsley W, John R, Harrison MJG. Rate of cerebral embolic events in relation to antibiotic and anticoagulant therapy in patients with bacterial endocarditis. *Eur Neurol*. 1990;30(2):87-9. DOI:10.1159/000117317.
54. Taha TH, Durrant SS, Mazeika PK, et al. Aspirin to prevent growth of vegetations and cerebral emboli in infective endocarditis. *J Intern Med*. 1992;231(5):543-6. DOI:10.1111/j.1365-2796.1992.tb00971.x.
55. Demin AA, Drobysheva VP, Mil'to A.S., et al. Infective endocarditis: antiplatelet agents in the treatment of hemostasis disorders. *Clinical Pharmacology and Therapy*. 1995;(1):51-2 (In Russ.) [Демин А.А., Дробышева В.П., Мильто А.С. и др. Инфекционный эндокардит: дезагреганты в лечении нарушений гемостаза. *Клиническая Фармакология и Терапия*. 1995;(1):51-2].
56. Chan KL, Dumesnil JG, Cujec B, et al. A randomized trial of aspirin on the risk of embolic events in patients with infective endocarditis. *J Am Coll Cardiol*. 2003;42(5):775-80. DOI:10.1016/S0735-1097(03)00829-5.
57. Anavekar NS, Tleyjeh IM, Anavekar NS, et al. Impact of prior antiplatelet therapy on risk of embolism in infective endocarditis. *Clin Infect Dis*. 2007;44(9):1180-6. DOI:10.1086/513197.
58. Chan KL, Tam J, Dumesnil JG, et al. Effect of long-term aspirin use on embolic events in infective endocarditis. *Clin Infect Dis*. 2008;46(1):85-92. DOI:10.1086/524021.
59. Pepin J, Tremblay V, Bechar D, et al. Chronic antiplatelet therapy and mortality among patients with infective endocarditis. *Clin Microbiol Infect*. 2009;15(2):193-9. DOI:10.1111/j.1469-0691.2008.02665.x.
60. Eisen DP, Corey GR, McBryde ES, et al. Reduced valve replacement surgery and complication rate in *Staphylococcus aureus* endocarditis patients receiving acetyl-salicylic acid. *J Infect*. 2009;58(5):332-8. DOI:10.1016/j.jinf.2009.03.006.
61. Snugg-Martin U, Rasmussen R V, Hassager C, et al. Warfarin therapy and incidence of cerebrovascular complications in left-sided native valve endocarditis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2011;30(2):151-7. DOI:10.1007/s10096-010-1063-3.
62. Habib A, Irfan M, Baddour LM, et al. Impact of prior aspirin therapy on clinical manifestations of cardiovascular implantable electronic device infections. *Europace*. 2013;15(2):227-35. DOI:10.1093/europace/eus292.
63. Ong E, Mechtouff L, Bernard E, et al. Thrombolysis for stroke caused by infective endocarditis: an illustrative case and review of the literature. *J Neurol*. 2013;260(5):1339-42. DOI:10.1007/s00415-012-6802-1.
64. Eisen DP, McBryde ES. An association between aspirin use in human cases of infective endocarditis and reduced systemic embolism is shown in meta-analysis of observational studies. *J Infect Dis Adv Access*. 2015;212(4):673-4. DOI:10.1093/infdis/jiv131.
65. Pathickal SM, Park TE, Sharma R. Clinical Outcomes Associated With the Use of Anticoagulant and Antiplatelet Agents in Patients Undergoing Treatment for Infective Endocarditis: A Pilot Study. *Clin Ther*. 2020;42(9):1828-38. DOI:10.1016/j.clinthera.2020.07.007.
66. Habib G, Lancellotti P, Antunes MJ, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of infective endocarditis. *Eur Heart J*. 2015;36(44):3075-128. DOI:10.1093/eurheartj/ehv319.
67. Preston AH, Williams S, Archer J. A review of the role of anticoagulation for patients with infective endocarditis and embolic stroke. *Clin Case Reports*. 2016;4(5):513-6. DOI:10.1002/ccr3.556.
68. Sloane KL, Raymond SB, Rabinov JD, Singhal AB. Mechanical Thrombectomy in Stroke from Infective Endocarditis: Case Report and Review. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2020;29(1):104501. DOI:10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2019.104501.
69. Lacey MJ, Raza S, Rehman H, et al. Coronary Embolism: A Systematic Review. *Cardiovasc Revascularization Med*. 2020;21(3):367-74. DOI:10.1016/j.carrev.2019.05.012.
70. Leeten K, Jacques N, Lancellotti P, Oury C. Aspirin or Ticagrelor in *Staphylococcus aureus* Infective Endocarditis: Where Do We Stand? *Front Cell Dev Biol*. 2021;9:716302. DOI:10.3389/fcell.2021.716302.
71. Vanassche T, Peetermans WE, Herregods MC, et al. Anti-thrombotic therapy in infective endocarditis. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2011;9(9):1203-19. DOI:10.1586/erc.11.100.

About the Authors / Сведения об авторах:

Писарюк Александра Сергеевна [Alexandra S. Pisaryuk]
eLibrary SPIN 5602-1059, ORCID 0000-0003-4103-4322
Замарашкина Вероника Андреевна [Veronika A. Zamarashkina]
eLibrary SPIN 4956-6744, ORCID 0000-0002-3693-8493
Сафарова Наргиз Бахтиярқызы [Nargiz B. Safarova]
eLibrary SPIN 9692-2329, ORCID 0000-0002-8016-8748
Поваляев Никита Михайлович [Nikita M. Povalyaev]
eLibrary SPIN 7336-6461, ORCID 0000-0002-0525-0434

Котова Елизавета Олеговна [Elizaveta O. Kotova]
eLibrary SPIN 6397-6480, ORCID 0000-0002-9643-5089
Бабухина Юлия Игоревна [Julia I. Babukhina]
eLibrary SPIN 2000-2010, ORCID 0000-0002-1454-467X
Кольцова Екатерина Михайловна [Ekaterina M. Koltsova]
eLibrary SPIN 1902-3431, ORCID 0000-0003-0167-6726
Кобалава Жанна Давидовна [Zhanna D. Kobalava]
eLibrary SPIN 9828-5409, ORCID 0000-0002-5873-1768

АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ КЛИНИЧЕСКОЙ ФАРМАКОЛОГИИ

Клинически значимые лекарственные взаимодействия прямых пероральных антикоагулянтов: современное состояние вопроса

Гиляревский С.Р.*

Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования, Москва, Россия

Статья посвящена современным представлениям о роли лекарственных взаимодействий как фактора, влияющего на эффективность и безопасность применения прямых пероральных антикоагулянтов (ПОАК) в клинической практике. Приводятся данные о лекарственных взаимодействиях апиксабана, ривароксабана и дабигатрана с препаратами, наиболее часто применяемыми у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Рассматриваются лекарственные взаимодействия ПОАК в зависимости от сопутствующего приема препаратов, которые представляют собой ингибиторы или индукторы фермента CYP3A4 или P-гликопротеина, определяющих большую часть лекарственных взаимодействий ПОАК. Обсуждаются результаты исследований, в которых лекарственные взаимодействия ПОАК оценивали по изменению таких показателей, как площадь под кривой концентрация-время и максимальная или минимальная концентрация препаратов в крови. Приведенные в статье данные могут быть полезны для учета лекарственных взаимодействий при лечении пациентов ПОАК в клинической практике, несмотря на отсутствие в настоящее время обоснованных правил коррекции доз в зависимости от большинства таких взаимодействий. Представленные в статье данные позволяют предположить, что из доступных в России ПОАК для апиксабана имеется наименьшее число клинически значимых взаимодействий.

Ключевые слова: лекарственные взаимодействия, прямые пероральные антикоагулянты, апиксабан, ривароксабан, дабигатран.

Для цитирования: Гиляревский С.Р. Клинически значимые лекарственные взаимодействия прямых пероральных антикоагулянтов: современное состояние вопроса. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2022;18(3):332-341. DOI:10.20996/1819-6446-2022-05-02.

Clinically Significant Drug Interactions for Direct Oral Anticoagulants: State of the Art

Gilyarevsky S.R.*

Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia

The article is devoted to modern ideas about the role of drug interactions as a factor affecting the efficacy and safety of the use of direct oral anticoagulants (DOACs) in clinical practice. Data on drug interactions of apixaban, rivaroxaban and dabigatran with the drugs most frequently used in patients with cardiovascular diseases are given. Drug interactions for DOACs, depending on concomitant use of drugs that are inhibitors or inducers of the CYP3A4 enzyme or P-glycoprotein enzymes, are determined by most of the drug interactions of DOACs are considered. The results of studies in which drug interactions of DOACs were assessed by changes in indicators such as the area under the concentration-time curve and the maximum or minimum concentration of drugs in the blood are discussed. The data presented in the article may be useful for accounting for drug interactions in the treatment of patients with DOACs in clinical practice, despite the current lack of reasonable dose adjustment rules depending on the majority of such interactions. The data presented in the article suggest that apixaban has the fewest number of clinically significant interactions among the DOACs available in Russia.

Keywords: drug interactions, direct oral anticoagulants, apixaban, rivaroxaban, dabigatran

For citation: Gilyarevsky S.R. Clinically Significant Drug Interactions for Direct Oral Anticoagulants: State of the Art. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2022;18(3):332-341. DOI:10.20996/1819-6446-2022-05-02.

*Corresponding Author (автор, ответственный за переписку): sgilarevsky@rambler.ru

Введение

Прямые пероральные антикоагулянты (ПОАК) характеризуются конкурентным, прямым, селективным и обратимым подавлением таких факторов свертывания, как тромбин (дабигатран) [1] или Ха фактор (апиксабан, бетриксабан, эдоксабан и ривароксабан) [2-5]. Действие ПОАК зависит от их концентрации в крови, а их антикоагулянтные эффекты определяются достижением определенной концентрации в крови в

зависимости от времени [6]. Таким образом, активность подавленных за счет терапии ПОАК факторов свертывания будет восстанавливаться, как только ПОАК перестает воздействовать на соответствующий компонент системы свертывания. Прекращение эффекта ПОАК достигается как за счет удаления препарата из организма, так и перемещения, которое возможно за счет действия таких специфичных антагонистов ПОАК, как андексанет альфа и идаруцизумаб [7,8].

Напротив, увеличение экспозиции ПОАК за счет уменьшения их клиренса будет немедленно увеличивать антикоагулянтные эффекты, сходные с таковыми при

Received/Поступила: 30.04.2022

Accepted/Принята в печать: 05.05.2022

увеличении их дозы. Результаты клинических исследований, подтверждающих данную концепцию, свидетельствуют о том, что вероятность эффективной профилактики развития ишемического инсульта и развития нежелательных явлений зависит от экспозиции ПОАК [9-11].

Почему важно учитывать лекарственные взаимодействия при применении ПОАК?

Результаты крупных рандомизированных клинических исследований (РКИ) [12-15] подтвердили безопасность и эффективность применения ПОАК в отсутствие регулярного контроля лабораторных показателей и необходимости подбора доз, несмотря на существенную межиндивидуальную вариабельность фармакокинетических показателей. В тот же время в ходе выполнения двух очень важных исследований с оценкой минимальной концентрации ($C_{\min}$) двух ПОАК (дабигатрана и эдоксабана) были получены данные о том, что с увеличением концентрации таких ПОАК одновременно увеличивается не только эффективность профилактики инсульта, но и риск развития кровотечений (за исключением внутричерепных) [9,10]. Например, увеличение концентрации дабигатрана на 100% приводило к снижению риска развития инсульта примерно на 15%, но одновременно обуславливало увеличение риска развития тяжелых кровотечений на 50% [9]. По данным такого анализа не было отмечено существенных различий по прогностической значимости $C_{\min}$ и максимальной концентрации ($C_{\max}$) дабигатрана в крови. В целом сходные результаты были получены и при анализе данных участников исследования ENGAGEAF-TIMI 48 (Effective aNticoagulation with factor x A next Generation in Atrial Fibrillation – Thrombolysis In Myocardial Infarction study 48) [10], несмотря на то, что в ходе выполнения такого исследования образцы крови брали только для измерения $C_{\min}$ препарата в крови. В ходе выполнения исследования эдоксабана II фазы установили связь именно между $C_{\min}$ эдоксабана в крови и риском развития кровотечений [16]. Несмотря на сходную площадь под кривой концентрация-время (area under the curve – AUC) при приеме эдоксабана по 30 мг 2 р/сут и 60 мг 1 р/сут, вероятность развития тяжелых кровотечений была статистически значимо выше при приеме препарата 2 р/сут при достижении более высокой $C_{\min}$ и более низкой $C_{\min}$ по сравнению с приемом эдоксабана 1 р/сут. Напротив, тяжелые и нетяжелые кровотечения у пациентов, принимавших ривароксабан, чаще развивались при более высокой $C_{\max}$ препарата в крови или при большей AUC, а при приеме апиксабана развитие кровотечений было в большей степени связано с $C_{\max}$ препарата в крови и AUC [11,17,18].

Несмотря на данные о том, что $C_{\min}$ эдоксабана позволяет точнее прогнозировать токсические эффекты препарата, подтверждений таких данных мало. Считается, что не только средняя экспозиция ПОАК (AUC), но форма такой кривой также может влиять на риск. Однако до настоящего времени отсутствует определенное мнение о том, какие фармакокинетические показатели (AUC, $C_{\max}$ или $C_{\min}$) позволяют точнее прогнозировать развитие осложнений терапии, а также о том, одинаковы ли такие показатели для разных ПОАК и для разных клинических исходов.

Таким образом, накопилось большое число данных, подтверждающих тот факт, что эффективность приема ПОАК для профилактики развития тромбоэмболических осложнений, а также риск развития кровотечений зависят от концентрации ПОАК в крови. В связи с этим лекарственные взаимодействия, которые могут существенно изменять концентрацию ПОАК в крови, могут влиять как на эффективность, так и на безопасность их применения в клинической практике.

В данном обзоре будут представлены имеющиеся на сегодняшний день данные о лекарственных взаимодействиях ПОАК, которые применяются в нашей стране (т.е. апиксабана, ривароксабана и дабигатрана), а также основные подходы к учету лекарственных взаимодействий в клинической практике назначения указанных ПОАК.

Данные о лекарственных взаимодействиях ПОАК, ферментативных системах и транспортерах

Наибольшее число лекарственных взаимодействий ПОАК опосредуются ферментом цитохромом P450 (CYP450) и/или гликопротеином P. Однако другие механизмы транспорта также могут определять лекарственные взаимодействия некоторых ПОАК, включая такие, как транспортеры притока, которые регулируют поступление в клетки разных веществ и ионов; органический анион-транспортный полипротеин; органический транспортер притока/оттока катионов и транспортер белка устойчивости к раку молочной железы. Таким образом, различные препараты, применяемые в качестве сопутствующей терапии, могут быть либо индукторами, либо ингибиторами таких ферментов или транспортеров. В случае применения ингибиторов может развиваться конкурирующее взаимодействие между препаратами, сопровождаясь увеличением концентрации одного или обоих препаратов. Напротив, применение индукторов будет приводить к снижению концентрации с возможным снижением концентрации препаратов в крови. Принципы коррекции доз, применяемых в нашей стране ПОАК, представлены в табл. 1.

Table 1. Approaches to dose adjustment of direct oral anticoagulants used in the Russian Federation
Таблица 1. Подходы к коррекции доз ПОАК, применяемых в Российской Федерации

ПОАК	Тип ЛС, с которым может быть ЛВ	Изменение концентрации ПОАК за счет ЛВ	Рекомендации по тактике применения ПОАК
Дабигатран	Ингибитор Р-гп	Увеличение концентрации	Снизить дозу или избегать применения в зависимости от функции почек
	Индуктор Р-гп	Существенное снижение концентрации	Избегать применения
	Антациды	Умеренное снижение концентрации	Не требуется изменение дозы; Учитывать возможность двухчасового интервала между применением
Апиксабан	Сильный ингибитор CYP3A4 и ингибитор Р-гп	Существенное увеличение концентрации	Снизить дозу или избегать применения
	Умеренный ингибитор CYP3A4 и ингибитор Р-гп	Умеренное увеличение концентрации	Не требуется изменение дозы, использовать с осторожностью; Избегать применения при тяжелой почечной недостаточности
	Сильный индуктор CYP3A4 или индуктор Р-гп	Существенное снижение концентрации	Избегать применения
Ривароксабан	Сильный ингибитор CYP3A4 и ингибитор Р-гп	Существенное увеличение концентрации	Избегать применения
	Умеренный ингибитор CYP3A4 и ингибитор Р-гп	Умеренное увеличение концентрации	Нет необходимости в мерах предосторожности; Избегать применения при тяжелой почечной недостаточности
	Сильный индуктор CYP3A4 или индуктор Р-гп	Существенное снижение концентрации	Избегать сочетанного применения

ПОАК – прямой пероральный антикоагулянт, Р-гп – гликопротеин Р, ЛВ – лекарственное взаимодействие, ЛС – лекарственное средство

Ограниченность доказательной информации о последствиях лекарственных взаимодействий при приеме ПОАК

Несмотря на преимущества применения ПОАК по сравнению с варфарином, у пациентов с фибрилляцией предсердий (ФП) по риску развития тяжелых кровотечений в целом и внутричерепных кровоизлияний [19], при применении некоторых из них (ривароксабана и более высокой дозы дабигатрана) отмечалось увеличение риска кровотечений из желудочно-кишечного тракта [20]. Напротив, при применении ПОАК у пациентов с венозными тромбозами по сравнению с приемом варфарина отмечалась сходная частота развития кровотечений из желудочно-кишечного тракта и менее высокая частота развития тяжелых кровотечений в целом и риска внутричерепных кровоизлияний [21].

Несмотря на указанные преимущества ПОАК в клинической практике, прием ПОАК может сопровождаться существенным риском развития тяжелых кровотечений, особенно при наличии таких факторов, как большое число сопутствующих заболеваний, полифармакотерапия и лекарственные взаимодействия. Результаты вторичного анализа данных участников исследований ROCKET AF (Rivaroxaban Once Daily Oral Direct Factor

Xa Inhibition Compared with Vitamin K Antagonism for Prevention of Stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation) и ARISTOTLE (Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation), в которых оценивали эффекты приема ривароксабана и апиксабана соответственно, свидетельствовали о том, что около 70% пациентов наряду с ПОАК принимали 5 препаратов и более [22,23].

Для ответа на вопрос о влиянии лекарственных взаимодействий на эффективность и безопасность применения ПОАК или варфарина был выполнен систематический обзор и мета-анализ 2 клинических исследований, представляющих собой вторичный анализ данных об участниках исследований ARISTOTLE и ROCKET-AF [24]. В целом в анализ были включены данные о 32465 пациентов, которые принимали апиксабан, ривароксабан или варфарин в течение периода, медиана продолжительности которого составляла 1,9 года [22,23]. В целом менее 5 препаратов, от 5 до 9 препаратов и 10 препаратов и более применяли 29, 55 и 16% пациентов соответственно. Результаты анализа свидетельствовали о том, что 6460 (20%) пациентов принимали препараты, которые могли иметь лекарственные взаимодействия с ПОАК, т.е. препараты, влияющие на активность гликопротеина Р и/или CYP3A4. У

пациентов, принимавших большее число препаратов, отмечалась более высокая смертность. Смертность в подгруппах пациентов, принимавших 0-4, 5-9, или 10 препаратов и более составляла 5,8%, 7,9% и 10,0% соответственно, а частота развития тяжелых кровотечений – 3,4%, 4,8% и 7,7% соответственно. Несмотря на то, что наличие полифармакотерапии или сопутствующий прием ингибиторов гликопротеина Р и/или СYP3A4 в целом не влияли на относительную эффективность и безопасность применения ПОАК по сравнению с варфарином, наличие полифармакотерапии или сопутствующий прием препаратов, влияющих на активность гликопротеина Р и/или СYP3A4, было статистически значимо связано с увеличением риска развития тяжелых кровотечений при применении ПОАК (для наличия полифармакотерапии и приема препаратов, влияющих на активность гликопротеина Р и/или СYP3A4, $p=0,001$ и $0,003$ соответственно).

В целом прием ПОАК по сравнению с варфарином сопровождался менее высоким риском развития инсульта и/или эмболий в сосуды большого круга кровообращения (отношение рисков [ОР] 0,84; 95% доверительный интервал [ДИ] от 0,74 до 0,94), смерти от любой причины (ОР=0,91 при 95% ДИ от 0,84 до 0,98) и внутричерепных кровоизлияний (ОР=0,51 при 95% от 0,38 до 0,70). Однако результаты анализа свидетельствовали о статистически значимом взаимодействии между полифармакотерапией и риском развития тяжелого кровотечения для сравнения применения варфарина и приема ривароксабана ($p=0,001$), но не апиксабана ($p=0,14$), что позволило предположить меньшее число клинически значимых лекарственных взаимодействий для апиксабана. Полифармакотерапия сопровождалась более высокой частотой развития неблагоприятных исходов и уменьшала выраженность преимуществ приема ривароксабана по риску развития тяжелых кровотечений, особенно при сопутствующем приеме препаратов, влияющих на активность гликопротеина Р и/или СYP3A4.

В то же время следует напомнить, что данные о лекарственных взаимодействиях ПОАК в основном были получены в ходе выполнения экспериментальных исследований на животных, описании серии наблюдений и ограниченном числе фармакокинетических исследований, а также изучались в исследовании, включавших молодых и в целом здоровых лиц [25]. Кроме того, следует отметить, что в ключевые РКИ ПОАК старались не включать пациентов, которые принимали препараты, существенно увеличивающие риск развития кровотечений.

Для уточнения роли лекарственных взаимодействий в условиях клинической практики применения ПОАК у пациентов с ФП можно обратиться к результатам крупных наблюдательных исследований. Одно из таких

исследований было выполнено с использованием национальной базы данных страхования Тайваня. В анализ была включена информация о 91330 пациентах с ФП, которые принимали ПОАК [26]. Было установлено, что сопутствующее применение амиодарона, флуконазола, рифампицина или фенитоина сопровождалось статистически значимым увеличением риска развития тяжелых кровотечений, а сопутствующий прием эритромицина или кларитромицина сопровождался статистически значимо менее высокой частотой развития кровотечений. Не было отмечено изменений риска развития кровотечений при сопутствующем применении верапамила, дилтиазема, циклоспорина, кетоконазола, итраконазола, вориконазола, позаконазола или дронедаарона. Следует отметить, что ограниченность исследования не позволяла учитывать дозы ПОАК, а также функцию почек и печени. Кроме того, трудно сказать, в какой степени полученные результаты можно распространять на популяцию, в которой преобладают лица европеоидной расы.

Проблемы количественной оценки лекарственных взаимодействий

В клинической практике не так просто оценить подходы к учету лекарственных взаимодействий. Кроме того, проблема усугубляется ограниченностью информации, отсутствием настороженности врачей и трудностью определения клинически значимых лекарственных взаимодействий, а также выбора оптимальной тактики, направленной на уменьшение их последствий. Такая тактика может включать снижение дозы одного или обоих препаратов, которые взаимодействуют друг с другом, или избеганием одновременного их использования. Регуляторные органы для оценки лекарственных взаимодействий обычно учитывают 2 фармакокинетических показателя: $C_{\max}$ и AUC. В большинстве случаев AUC, которая отражает экспозицию препарата в организме в целом, считается более приемлемой. Оценка относительного увеличения AUC за счет сочетанного применения препаратов позволяет помочь оценке выраженности соответствующих лекарственных взаимодействий. При увеличении AUC за счет лекарственных взаимодействий в диапазоне от 1,25 до 2,0 раз такое взаимодействие считается слабовыраженным, от 2,0 до 4,9 раз – умеренно выраженным, а в 5,0 раз и более – выраженным [27]. Само по себе увеличение AUC не считается единственной характеристикой лекарственных взаимодействий, так как важно учитывать возможные клинические последствия увеличения AUC.

Очевидно, что для ПОАК главные опасения по поводу лекарственных взаимодействий касаются увеличения риска развития кровотечений. В целом считается, что указанные ранее ориентировочные диапа-

зоны увеличения AUC могут учитываться при решении вопроса о возможности сочетанного применения 2 препаратов, но они не будут определяющими. Скорее, такая информация должна учитываться при оценке риска и преимуществ терапии [28].

Взаимодействие ПОАК и антиаритмических препаратов

Амиодарон, один из часто применяемых антиаритмических препаратов, метаболизируется ферментами CYP3A4 и CYP2C8 и ингибирует CYP3A4 и гликопротеин P, а также в разной степени ингибирует CYP1A2, CYP2C9 и CYP2D6 [28]. Имеются лишь ограниченные данные о лекарственных взаимодействиях ПОАК и амиодарона, которые были получены в клинических исследованиях. В одном из таких исследований однократное применение амиодарона 600 мг приводило к увеличению AUC и C_{max} дабигатрана на 58% и 50% соответственно [28]. Точный механизм такого взаимодействия не был установлен, но его выраженность уменьшалась за счет увеличения почечного клиренса дабигатрана на 68%. По-видимому, этим можно объяснить тот факт, что в ходе выполнения исследования RE-LY (Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy) в подгруппе пациентов (21% от общего числа участников), которые применяли дабигатран в сочетании с амиодароном, не было статистически значимого увеличения концентрации ПОАК в крови [12]. С другой стороны, имеются данные о том, что применение ингибиторов гликопротеина P, к которым относится амиодарон, может увеличивать AUC дабигатрана на 50-200% [28]. Очевидно, что такое взаимодействие становится более клинически значимым при снижении функции почек.

Сходные данные о клинически значимом взаимодействии с амиодароном при сниженной функции почек были получены и для ривароксабана. Несмотря на то, что у здоровых добровольцев сочетанный прием ривароксабана и амиодарона (по 200 мг в течение 3 дней) сопровождался лишь клинически незначимым увеличением AUC для ривароксабана в 1,36 раза, у пациентов даже со слабовыраженным снижением функции почек (клиренс креатинина [КлКр] в диапазоне от 50 до 79 мл/мин) сочетанный прием ривароксабана и амиодарона приводил к увеличению AUC ПОАК в 1,86 раза [29]. Следует отметить, что даже при снижении дозы ривароксабана до 15 мг 1 р/сут сочетанный прием с амиодароном при наличии умеренной хронической болезни почек (ХБП; КлКр от 30 до 49 мл/мин) сопровождался увеличением AUC для ривароксабана в 1,61 раза [29]. Такое лекарственное взаимодействие становилось более выраженным с увеличением возраста пациентов до 65-78 лет, у которых AUC для ривароксабана при наличии слабо или

умеренно выраженной ХБП увеличивалась более чем в 2 раза. В то же время при дальнейшем снижении дозы ривароксабана до 10 мг (не рекомендуемой у пациентов с ФП) при сопутствующем приеме амиодарона у больных со слабо или умеренно выраженной ХБП системная экспозиция ПОАК за счет лекарственных взаимодействий становилась эквивалентной таковой у молодых пациентов, принимавших 20 мг ривароксабана [29]. Следует отметить отсутствие клинически значимых взаимодействий между применением амиодарона и апиксабана [28]. В то же время нельзя не отметить, что в целом в ходе выполнения крупных РКИ применение ПОАК по сравнению с варфарином сопровождалось более благоприятными клиническими исходами, включая менее высокий риск развития кровотечений, при сопутствующем приеме амиодарона и других антиаритмических препаратов [30-32].

Что касается лекарственного взаимодействия ПОАК и дронедаарона, в настоящее время в ходе выполнения одного крупного ретроспективного исследования его сочетанное применение с ривароксабаном или апиксабаном не сопровождалось статистически значимым увеличением частоты развития тяжелых кровотечений (стандартизованный ОР для ривароксабана 0,92; 99% ДИ 0,68-1,24 и стандартизованный ОР для апиксабана 0,68; 99% ДИ 0,33-1,41) [26]. Отсутствие таких взаимодействий дронедаарона с апиксабаном было подтверждено результатами еще одного ретроспективного исследования [33].

Остановимся коротко на рекомендуемой тактике, направленной для предупреждения клинически значимых лекарственных взаимодействий при сочетанном применении ПОАК и антиаритмических средств. При одновременном применении дабигатрана и амиодарона у пациентов с нормальной функцией почек не требуется коррекции дозы ПОАК. У пациентов с КлКр < 50 мл/мин рекомендуют избегать такого сочетания при лечении пациентов с тромбозом глубоких вен или эмболией легочной артерии. Кроме того, считается необходимым избегать сочетанного приема амиодарона и ривароксабана у пациентов с КлКр < 80 мл/мин [28].

При сочетанном применении дабигатрана и дронедаарона является обоснованным принимать дабигатран за 2 ч или более до приема дронедаарона, а у пациентов с КлКр в диапазоне между 30 и 50 мл/мин следует снижать дозу дабигатрана до 75 мг 2 р/сут [28].

Напротив, следует избегать сочетанного приема ривароксабана и дронедаарона за исключением случаев, когда, по мнению врача, польза такой терапии превалирует над риском, особенно у пациентов с КлКр в диапазоне от 15 до 80 мл/мин [28]. В то же время при необходимости сочетанного применения дронедаарона и апиксабана не требуется коррекции дозы,

так что в таких случаях выбор апиксабана в качестве ПОАК будет предпочтительным.

Лекарственные взаимодействия ПОАК с антагонистами кальция

Дилтиазем и верапамил представляют собой умеренные или слабые ингибиторы CYP3A4, а также субстраты для CYP3A4 и гликопротеина Р. Взаимодействие между верапамилом и дабигатраном зависит как от лекарственной формы последнего, так и от времени приема препаратов. При исследовании сочетанного приема верапамила с немедленным высвобождением действующего вещества и дабигатрана верапамил назначали за 1 ч до приема дабигатрана, и при таком режиме терапии St_{max} и AUC для дабигатрана увеличивались на 180 и 150% соответственно [28,34]. Напротив, при сочетанном приеме верапамила в виде препарата с замедленным высвобождением действующего вещества St_{max} и AUC для дабигатрана увеличивались в меньшей степени – на 90% и 70% соответственно, а при назначении верапамила через 2 ч после приема дабигатрана было отмечено лишь небольшое увеличение таких показателей – на 10% и 20% соответственно. При сочетанном применении дабигатрана и дилтиазема клинически значимых фармакокинетических взаимодействий не отмечено.

При сочетанном приеме дилтиазема и апиксабана у здоровых добровольцев St_{max} и AUC для апиксабана увеличивались на 31% и 40% соответственно [35]. В качестве наиболее вероятного механизма такого взаимодействия указывают ингибирование метаболизма апиксабана, обусловленного CYP3A4. Фармакокинетические данные о лекарственном взаимодействии апиксабана и верапамила отсутствуют, фармакокинетические исследования для проверки лекарственного взаимодействия между ривароксабаном и дилтиаземом у человека не проводились. Однако результаты исследований на животных указывают на увеличение St_{max} ривароксабана в 1,4 раза при его сочетанном применении с дилтиаземом [36]. Невозможно трактовать результаты исследований лекарственных взаимодействий ривароксабана и верапамила у пациентов с разной функцией почек в связи с малым числом пациентов в каждой из подгрупп определенной функции почек [37].

Учитывая, что дилтиазем представляет собой умеренный ингибитор CYP3A4 и гликопротеина Р, увеличение экспозиции ривароксабана при нарушении функции почек за счет лекарственных взаимодействий вряд ли будет более выраженным. В то же время в ходе выполнения экспериментальных исследований на животных сочетанное применение верапамила и ривароксабана сопровождалось увеличением St_{max} и AUC для ривароксабана в 2,9 и 2,8 раза соответ-

ственно [36]. По данным фармакокинетического исследования прием верапамила после приема одной дозы ривароксабана 20 мг у пациентов с умеренно выраженным снижением функции почек (КлКр от 50 до 79 мл/мин) сопровождалось увеличением экспозиции ривароксабана [38].

Эксперты рекомендуют учитывать следующие лекарственные взаимодействия при необходимости сочетанного назначения ПОАК и антагонистов кальция: в первую очередь следует избегать сочетанного приема дабигатрана (любой дозы) и верапамила у пациентов с ФП при наличии тяжелого нарушения функции почек (КлКр 30 мл/мин), а также у пациентов с венозными тромбозами при снижении КлКр до уровня <50 мл/мин. Прием верапамила с апиксабаном считается приемлемым, но следует избегать приема ривароксабана в сочетании с приемом верапамила при снижении КлКр до уровня <80 мл/мин. Прием ривароксабана в сочетании с дилтиаземом возможен только в отсутствие нарушения функции почек, но его следует избегать при КлКр <80 мл/мин. Сочетанное применение дилтиазема и апиксабана или дабигатрана безопасно [28].

Сочетанный прием ПОАК и индукторов ферментов

Поскольку применение индукторов гликопротеина Р часто приводит к одновременному повышению активности CYP3A4, рекомендации по дозированию ПОАК в таких случаях лучше основывать на результатах исследований по оценке лекарственных взаимодействий с учетом изменения активности CYP3A4 [28]. Считается, что лекарственные взаимодействия, обусловленные эффектами изолированных индукторов гликопротеина Р, имеют небольшое клиническое значение, за исключением препаратов с узким терапевтическим индексом. Известно, что ПОАК характеризуются широким терапевтическим диапазоном, что соответствует диапазону концентраций в крови между 5-м процентилем концентрации перед приемом следующей дозы и 95-м процентилем C_{max} . Тем не менее, поскольку уменьшение экспозиции ПОАК сопровождается увеличением риска развития инсульта, можно предполагать определенную клиническую значимость изолированной индукции гликопротеина Р [9, 10]. В большинстве фармакокинетических исследований, выполненных для оценки эффектов индукторов гликопротеина Р, использовали модели с применением рифампицина и фенитоина.

В исследованиях лекарственных взаимодействий дабигатран используют в качестве субстрата гликопротеина Р, так что фармакокинетические показатели дабигатрана должны отражать эффекты, обусловленные действием гликопротеина Р [28]. Результаты таких ис-

следований позволили установить, что одновременный прием рифампицина (по 600 мг/сут) сопровождается снижением экспозиции дабигатрана на 66% [28]. Несмотря на отсутствие упоминания в инструкции к препарату о сходных эффектах других индукторов гликопротеина Р, накапливаются данные о клинической значимости взаимодействия и с его другими индукторами. Например, сопутствующий прием дабигатрана и фенобарбитала сопровождался снижением концентрации дабигатрана перед приемом очередной дозы до крайне низкого уровня в 9 мг/л [39]. В связи с этим следует отметить, что результаты анализа в подгруппах участников исследования RE-LY выявили увеличение риска развития инсульта при снижении концентрации дабигатрана в крови перед очередным приемом дозы до 28 мг/л и менее [9]. Несмотря на невозможность надежно экстраполировать результаты фармакокинетических и клинических данных, полученных для отдельных индукторов гликопротеина Р, для всех препаратов, имеющих такие свойства, представляется обоснованным считать наличие возможного риска соответствующих лекарственных взаимодействий при применении дабигатрана вместе с другими индукторами гликопротеина Р.

Ингибиторы Ха фактора служат не только субстратом гликопротеина Р, но они, в отличие от дабигатрана, также в разной степени метаболизируются за счет механизмов, в которых участвует CYP3A4. В частности, трансформация апиксабана по сравнению с ривароксабаном сильнее зависит от действия таких механизмов. Представляется трудным количественно оценить эффект лекарственных взаимодействий, специфично связанных с эффектами гликопротеина Р и CYP3A4, но следует отметить, что многие из них обусловлены действием обоих механизмов [28]. Результаты фармакокинетических исследований свидетельствуют о том, что сопутствующий прием рифампицина (по 600 мг/сут) приводит к снижению экспозиции апиксабана на 54%, а ривароксабана – до 50%. Имеются лишь ограниченные данные о роли других известных индукторов белковых транспортеров и ферментов, но клинические наблюдения позволяют предположить о том, что указанные клинические взаимодействия могут приводить к развитию ишемического инсульта [40].

К сожалению, имеются лишь ограниченные данные о возможных лекарственных взаимодействиях ПОАК, обусловленных индукторами, особенно о тех из них, которые связаны с применением препаратов, не относящихся одновременно к индукторам гликопротеина Р и сильным индукторам CYP3A4. Формальные рекомендации касаются лишь отдельных индукторов, в отношении других существует только мнение экспертов. В инструкции к апиксабану и ривароксабану указывается на обоснованность рекомендации избегать одновре-

менного назначения указанных ПОАК с такими препаратами (например, с рифампицином, карбамазепином, фенитоином или фенобарбиталом). Таким образом, следует соблюдать осторожность при сочетанном приеме любых ПОАК и индукторов.

Остается недостаточно понятной роль лекарственных взаимодействий с ПОАК для препаратов, которые представляют собой индукторы гликопротеина Р, но не относятся к индукторам CYP3A4. В таких случаях измерение концентрации ПОАК в крови может помочь в принятии правильного клинического решения. Поскольку в настоящее время отсутствуют определенные данные о лекарственных взаимодействиях с изолированными индукторами гликопротеина Р, желательно рассматривать альтернативную антикоагулянтную терапию, если пациенту, принимающему апиксабан, ривароксабан или дабигатран, приходится назначать такие препараты, как клотримазол, дексаметазон, доксорубин, эфавиренз, фозампренавир, индинавир, морфин, нефазодон, нелфинавир, празозин, ретиноевая кислота, ритонавир, саквинавир, спиронолактон, типранавир, тразадон или винбластин [28]. Несмотря на то, что назначение варфарина в таких случаях представляется оптимальной тактикой, если все-таки нельзя избежать сочетанного приема ПОАК и указанных препаратов, предлагают учитывать возможность измерения концентрации ПОАК в крови. Более того, если можно прекратить прием препаратов, относящихся к изолированным индукторам гликопротеина Р, следует обеспечить период вымывания в течение 7-14 дней до начала приема ПОАК. Суммарные данные по тактике учета лекарственных взаимодействий ПОАК с наиболее часто применяемыми препаратами представлены в табл. 2. В табл. 3 приведены некоторые примеры таких лекарственных взаимодействий ПОАК.

Подходы к коррекции доз ПОАК с учетом возможных лекарственных взаимодействий

В клинической практике в целом ошибки дозирования ПОАК при лечении пациентов с ФП или ВТЭ встречаются достаточно часто. Использование нерекомендуемых (т.е. необоснованных) высоких доз ПОАК в разных популяциях варьирует в диапазоне от 3,4 до 22% [41-43], а нерекомендуемых низких доз – в диапазоне от 9,4 до 38% [41-43]. В зависимости от особенностей популяции последствия применения нерекомендуемых доз могут быть разными, в том числе, клинически значимыми. Например, результаты исследования реальной клинической практики, в которое были включены данные о 14865 пациентах с ФП и нарушением функции почек, свидетельствовали о том, что применение нерекомендуемых высоких или низких доз сопровождалось увеличением риска

Table 2. Summary recommendations for accounting for drug interactions of direct oral anticoagulants with the most commonly used drugs

Таблица 2. Суммарные рекомендации по учету лекарственных взаимодействий ПОАК с наиболее часто применяемыми препаратами

Препарат, с которым возможно ЛВ	ПОАК	Рекомендации
Антиаритмические препараты		
Дронедарон	Апиксабан	Сочетанное применение считается приемлемым
	Ривароксабан	Избегать применения при КлКр < 80 мл/мин
	Дабигатран	Назначать за 2 ч до приема дронедаона; Уменьшать дозы до 75 мг 2 р/сут при КлКр 30-50 мл/мин; Избегать применения при КлКр < 30 мл/мин
Амиодарон	Апиксабан	Сочетанное применение считается безопасным
	Ривароксабан	Избегать применения при КлКр < 80 мл/мин
	Дабигатран	Сочетанный прием считается безопасным при КлКр > 50 мл/мин; Избегать применения при КлКр < 50 мл/мин у пациентов с ВТЭ и < 30 мл/мин у пациентов с ФП
Антагонисты кальция		
Верапамил	Апиксабан	Сочетанное применение считается безопасным
	Ривароксабан	Избегать применения при КлКр < 80 мл/мин
	Дабигатран	Избегать применения при КлКр < 50 мл/мин у пациентов с ВТЭ и < 30 мл/мин у пациентов с ФП
Дилтиазем	Апиксабан	Сочетанное применение считается безопасным
	Ривароксабан	Избегать применения при КлКр < 80 мл/мин
	Дабигатран	Сочетанное применение считается безопасным
Индукторы ферментов		
Фенитоин, карбамазепин, примидон, рифампицин, фенобарбитал, зверобой	Апиксабан	Избегать сочетанного применения; учитывать возможность назначения варфарина
	Ривароксабан	Избегать сочетанного применения; учитывать возможность назначения варфарина
	Дабигатран	Избегать сочетанного применения; Учитывать возможность назначения варфарина

КлКр – клиренс креатинина, ВТЭ – венозные тромбозы, ФП – фибрилляция предсердий

Table 3. Examples of drug interactions of direct oral anticoagulants with the most commonly used drugs [47].

Таблица 3. Примеры лекарственных взаимодействий ПОАК с наиболее часто применяемыми препаратами [47].

Примеры лекарственных взаимодействий	Препараты
Сильные ингибиторы CYP3A4+ингибиторы P-гликопротеина	Итраконазол, кетоконазол, ритонавир
Умеренные ингибиторы CYP3A4+ингибиторы P-гликопротеина	Кларитромицин, дилтиазем
Сильные индукторы CYP3A4+индукторы P-гликопротеина	Карбамазепин, рифампицин, зверобой
Сильные индукторы CYP3A4	Фенитоин
Ингибиторы P-гликопротеина	Амиодарон, кларитромицин, циклоспорин, дронедаон, эритромицин, ивакафтор, кетоконазол, нифедипин, хинидин, ранолазин, тикагрелор, толвапан, верапамил
Индукторы P-гликопротеина	Рифампицин

развития тяжелого кровотечения и инсульта в 2,2 и 4,9 раза соответственно [45].

Несмотря на то, что лекарственные взаимодействия могут существенно влиять на вероятность неправиль-

ного дозирования ПОАК, некоторые другие факторы также могут играть существенную роль. Так, в ходе выполнения анализа данных о пациентах с ФП, которые были включены в регистр ORBIT-AF II (Outcomes Registry

for Better Informed Treatment of Atrial Fibrillation phase II), частота применения нерекондуемых высоких и низких доз ПОАК достигала 3,4 и 9,4% соответственно [41]. Ошибочная доза ПОАК чаще отмечалась у женщин, пациентов более пожилого возраста, с более низким индексом массы тела, более нарушенной функции почек и более высоким риском развития инсульта и кровотечения. Важно отметить, что у пациентов с такими характеристиками была более высокая вероятность применения как необоснованно высокой, так и необоснованно низкой дозы ПОАК. По мнению экспертов наблюдение пациентов в так называемых антикоагулянтных клиниках позволит оптимизировать терапию ПОАК за счет оптимизации выбора препарата и его дозы, учета возможных лекарственных взаимодействий, коррекции дозы при нарушении функции печени и почек, а также мер, направленных на повышение степени соблюдения предписанного режима терапии [46].

Закключение

Внедрение ПОАК в клиническую практику решило многие проблемы, связанные с применением пероральных антикоагулянтов у пациентов с высоким риском развития тромбоэмболических осложнений. Использование ПОАК по сравнению с варфарином приводит к снижению риска развития внутричерепных кровоизлияний и смертельных кровотечений при не менее или даже более высокой эффективности по сравнению с варфарином. Кроме того, ПОАК имеют существенно меньшее число клинически значимых лекарственных взаимодействий. Но, несмотря на такие преимущества, имеющиеся данные выявляют тревож-

ные тенденции частого применения необоснованно высоких или низких доз ПОАК. Такая ситуация, по крайней мере, отчасти, может быть обусловлена недостаточной осведомленностью о наиболее клинически значимых лекарственных взаимодействиях, что приводит к увеличению риска развития кровотечений или тромбоэмболий у достаточно большого числа пациентов. Таким образом, информация о метаболизме ПОАК и механизмов развития лекарственных взаимодействий может быть полезна при выборе тактики применения антикоагулянтов в определенной клинической ситуации с учетом лекарственных взаимодействий. Имеющиеся данные позволяют предположить, что из ПОАК, применяемых в России, у апиксабана имеется наименьшее число лекарственных взаимодействий.

Очевидно, что коллегиальный подход к выбору терапии с участием клинического фармаколога для пациентов, имеющих наиболее высокую вероятность лекарственных взаимодействий (т.е. у женщин, пожилых лиц, при сниженном индексе массы тела или нарушенной функции почек), позволит избежать назначения нерекондуемых доз ПОАК и уменьшить отрицательные последствия таких взаимодействий.

Отношения и Деятельность. Публикация статьи поддержана компанией Пфайзер, что не повлияло на содержание статьи. Мнение автора может не совпадать с мнением компании.

Relationships and Activities. The publication of the article is supported by Pfizer, which did not affect the content of the article. The opinion of the author may not coincide with the opinion of the company.

References / Литература

1. Sarah S. The pharmacology and therapeutic use of dabigatran etexilate. *J Clin Pharmacol.* 2013;53(1):1-13. DOI:10.1177/0091270011432169.
2. Wong PC, Crain EJ, Xin B, et al. Apixaban, an oral, direct and highly selective factor Xa inhibitor: in vitro, antithrombotic and antithrombotic studies. *J Thromb Haemost.* 2008;6(5):820-9. DOI:10.1111/j.1538-7836.2008.02939.x.
3. Chan NC, Hirsh J, Ginsberg JS, Eikelboom JW. Betrixaban (PRT054021): pharmacology, dose selection and clinical studies. *Future Cardiol.* 2014;10(1):43-52. DOI:10.2217/fca.13.98.
4. Corsini A, Ferri N, Proietti M, Boriani G. Edoxaban and the Issue of Drug-Drug Interactions: From Pharmacology to Clinical Practice. *Drugs.* 2020;80(11):1065-83. DOI:10.1007/s40265-020-01328-6.
5. Kvasnicka T, Malikova I, Zenahlikova Z, et al. Rivaroxaban - Metabolism, Pharmacologic Properties and Drug Interactions. *Curr Drug Metab.* 2017;18(7):636-42. DOI:10.2174/1389200218666170518165443.
6. Foerster KI, Hermann S, Mikus G, Haefeli WE. Drug-Drug Interactions with Direct Oral Anticoagulants. *Clin Pharmacokinet.* 2020;59(8):967-80. DOI:10.1007/s40262-020-00879-x.
7. Connolly SJ, Milling TJ Jr, Eikelboom JW, et al. Andexanet alfa for acute major bleeding associated with factor Xa inhibitors. *N Engl J Med.* 2016;375(12):1131-41. DOI:10.1056/NEJMoa1607887.
8. Pollack CV Jr, Reilly PA, van Ryn J, et al. Idarucizumab for Dabigatran Reversal - Full Cohort Analysis. *N Engl J Med.* 2017;377(5):431-41. DOI:10.1056/NEJMoa1707278.
9. Reilly PA, Lehr T, Haertter S, et al.; RE-LY Investigators. The effect of dabigatran plasma concentrations and patient characteristics on the frequency of ischemic stroke and major bleeding in atrial fibrillation patients: the RE-LY Trial (Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy). *J Am Coll Cardiol.* 2014;63(4):321-8. DOI:10.1016/j.jacc.2013.07.104.
10. Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E, et al. Association between edoxaban dose, concentration, anti-Factor Xa activity, and outcomes: an analysis of data from the randomised, double-blind ENGAGE AF-TIMI 48 trial. *Lancet.* 2015;385(9984):2288-95. DOI:10.1016/S0140-6736(14)61943-7.
11. Herink MC, Zhuo YF, Williams CD, DeLoughery TG. Clinical Management of Pharmacokinetic Drug Interactions with Direct Oral Anticoagulants (DOACs). *Drugs.* 2019;79(15):1625-34. DOI:10.1007/s40265-019-01183-0.
12. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al.; RE-LY Steering Committee and Investigators. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2009;361(12):1139-51. DOI:10.1056/NEJMoa0905561. Erratum in: *N Engl J Med.* 2010;363(19):1877.
13. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, et al.; ARISTOTLE Committees and Investigators. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2011;365(11):981-92. DOI:10.1056/NEJMoa1107039.
14. Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E, et al.; ENGAGE AF-TIMI 48 Investigators. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2013;369(22):2093-104. DOI:10.1056/NEJMoa1310907.
15. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, et al.; ROCKET AF Investigators. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2011;365(10):883-91. DOI:10.1056/NEJMoa1009638.
16. Weitz JJ, Connolly SJ, Patel I, et al. Randomised, parallel-group, multicentre, multinational phase 2 study comparing edoxaban, an oral factor Xa inhibitor with warfarin for stroke prevention in patients with atrial fibrillation. *Thromb Haemost.* 2010;104(3):633-641. DOI:10.1160/th10-01-0066.
17. Leil TA, Feng Y, Zhang L, et al. Quantification of apixaban's therapeutic utility in prevention of venous thromboembolism: selection of phase III trial dose. *Clin Pharmacol Ther.* 2010;88(3):375-382. DOI:10.1038/clpt.2010.106.
18. Sakaguchi T, Osanai H, Murase Y, et al. Monitoring of anti-Xa activity and factors related to bleeding events: a study in Japanese patients with nonvalvular atrial fibrillation receiving rivaroxaban. *J Cardiol.* 2017;70(3):244-9. DOI:10.1016/j.jcc.2016.11.013.

19. Carnicelli AP, Hong H, Connolly SJ, et al.; COMBINE AF (A Collaboration Between Multiple Institutions to Better Investigate Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulant Use in Atrial Fibrillation) Investigators. Direct Oral Anticoagulants Versus Warfarin in Patients With Atrial Fibrillation: Patient-Level Network Meta-Analyses of Randomized Clinical Trials With Interaction Testing by Age and Sex. *Circulation*. 2022;145(4):242-55. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.121.056355.
20. Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E, et al. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet*. 2014;383(9921):955-962. DOI:10.1016/S0140-6736(13)62343-0.
21. Almutairi AR, Zhou L, Gellad WF, et al. Effectiveness and Safety of Non-vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants for Atrial Fibrillation and Venous Thromboembolism: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Ther*. 2017;39(7):1456-78.e36. DOI:10.1016/j.clinthera.2017.05.358.
22. Piccini JP, Hellkamp AS, Washam JB, et al. Polypharmacy and the Efficacy and Safety of Rivaroxaban Versus Warfarin in the Prevention of Stroke in Patients With Nonvalvular Atrial Fibrillation. *Circulation*. 2016;133(4):352-60. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.115.018544.
23. Focks JJ, Brouwer MA, Wojdyla DM, et al. Polypharmacy and effects of apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation: post hoc analysis of the ARISTOTLE trial. *BMJ*. 2016;353:i2868. DOI:10.1136/bmj.i2868.
24. Harskamp RE, Teichert M, Lucassen WAM, et al. Impact of Polypharmacy and P-Glycoprotein- and CYP3A4-Modulating Drugs on Safety and Efficacy of Oral Anticoagulation Therapy in Patients with Atrial Fibrillation. *Cardiovasc Drugs Ther*. 2019;33(5):615-23. DOI:10.1007/s10557-019-06907-8.
25. Stöllerberger C, Finsterer J. Relevance of P-glycoprotein in stroke prevention with dabigatran, rivaroxaban, and apixaban. *Herz*. 2015;40 Suppl 2:140-5. DOI:10.1007/s00059-014-4188-9.
26. Chang SH, Chou IJ, Yeh YH, et al. Association Between Use of Non-Vitamin K Oral Anticoagulants With and Without Concurrent Medications and Risk of Major Bleeding in Nonvalvular Atrial Fibrillation. *JAMA*. 2017;318(13):1250-9. DOI:10.1001/jama.2017.13883.
27. Rodrigues AD. Prioritization of clinical drug interaction studies using in vitro cytochrome P450 data: proposed refinement and expansion of the "rank order" approach. *Drug Metab Lett*. 2007;1(1):31-5. DOI:10.2174/187231207779814247.
28. Wiggins BS, Dixon DL, Neyens RR, et al. Select Drug-Drug Interactions With Direct Oral Anticoagulants. *J Am Coll Cardiol*. 2020;75:1341-50. DOI:10.1016/j.jacc.2019.12.068.
29. Cheong EY, Goh JIN, Hong Y, et al. Rivaroxaban With and Without Amiodarone in Renal Impairment. *J Am Coll Cardiol*. 2018;71(12):1395-7. DOI:10.1016/j.jacc.2018.01.044.
30. Flaker G, Lopes RD, Hylek E, et al.; ARISTOTLE Committees and Investigators. Amiodarone, anticoagulation, and clinical events in patients with atrial fibrillation: insights from the ARISTOTLE trial. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64(15):1541-50. DOI:10.1016/j.jacc.2014.07.967.
31. Steffel J, Giugliano RP, Braunwald E, et al. Edoxaban vs. warfarin in patients with atrial fibrillation on amiodarone: a subgroup analysis of the ENGAGE AF-TIMI 48 trial. *Eur Heart J*. 2015;36(33):2239-45. DOI:10.1093/eurheartj/ehv201.
32. Steinberg BA, Hellkamp AS, Lokhnygina Y, et al.; ROCKET AF Steering Committee and Investigators. Use and outcomes of antiarrhythmic therapy in patients with atrial fibrillation receiving oral anticoagulation: results from the ROCKET AF trial. *Heart Rhythm*. 2014;11(6):925-32. DOI:10.1016/j.hrthm.2014.03.006.
33. Friberg L. Safety of apixaban in combination with dronedarone in patients with atrial fibrillation. *Int J Cardiol*. 2018;264:85-90. DOI:10.1016/j.ijcard.2018.02.055.
34. Härtter S, Sennewald R, Nehmiz G, Reilly P. Oral bioavailability of dabigatran etexilate (Pradaxa®) after co-medication with verapamil in healthy subjects. *Br J Clin Pharmacol*. 2013;75(4):1053-62. DOI:10.1111/j.1365-2125.2012.04453.x.
35. Frost C, Wang J, Nepal S, et al. Apixaban, an oral, direct factor Xa inhibitor: single dose safety, pharmacokinetics, pharmacodynamics and food effect in healthy subjects. *Br J Clin Pharmacol*. 2013;75(2):476-87. DOI:10.1111/j.1365-2125.2012.04369.x.
36. Kim M, Son H, Noh K, et al. Effects of Verapamil and Diltiazem on the Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Rivaroxaban. *Pharmaceutics*. 2019;11(3):133. DOI:10.3390/pharmaceutics11030133.
37. Greenblatt DJ, Patel M, Harmatz JS, et al. Impaired Rivaroxaban Clearance in Mild Renal Insufficiency With Verapamil Coadministration: Potential Implications for Bleeding Risk and Dose Selection. *J Clin Pharmacol*. 2018;58(4):533-540. DOI:10.1002/jcph.1040.
38. Bartlett JW, Renner E, Moulard E, et al. Clinical Safety Outcomes in Patients With Nonvalvular Atrial Fibrillation on Rivaroxaban and Diltiazem. *Ann Pharmacother*. 2019;53(1):21-7. DOI:10.1177/1060028018795140.
39. Wiggins BS, Northup A, Johnson D, Senfield J. Reduced Anticoagulant Effect of Dabigatran in a Patient Receiving Concomitant Phenytoin. *Pharmacotherapy*. 2016;36(2):e5-7. DOI:10.1002/phar.1698.
40. King PK, Stump TA, Walkama AM, et al. Management of Phenobarbital and Apixaban Interaction in Recurrent Cardioembolic Stroke. *Ann Pharmacother*. 2018;52(6):605-6. DOI:10.1177/1060028018759938.
41. Steinberg BA, Shrader P, Thomas L, et al.; ORBIT-AF Investigators and Patients. Off-Label Dosing of Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants and Adverse Outcomes: The ORBIT-AF II Registry. *J Am Coll Cardiol*. 2016;68(24):2597-604. DOI:10.1016/j.jacc.2016.09.966.
42. Ruiz Ortiz M, Muñoz J, Rañamigues P, et al.; FANTASIA study investigators. Inappropriate doses of direct oral anticoagulants in real-world clinical practice: prevalence and associated factors. A subanalysis of the FANTASIA Registry. *Europace*. 2018;20(10):1577-83. DOI:10.1093/europace/eux316.
43. Pattullo CS, Barras M, Tai B, et al. New oral anticoagulants: appropriateness of prescribing in real-world setting. *Intern Med J*. 2016;46(7):812-8. DOI:10.1111/imj.13118.
44. Okumura Y, Yokoyama K, Matsumoto N, et al.; The Sakura AF Registry Investigators. Current use of direct oral anticoagulants for atrial fibrillation in Japan: Findings from the SAKURA AF Registry. *J Arrhythm*. 2017;33(4):289-96. DOI:10.1016/j.joa.2016.11.003.
45. Yao X, Shah ND, Sangaralingham LR, et al. Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulant Dosing in Patients With Atrial Fibrillation and Renal Dysfunction. *J Am Coll Cardiol*. 2017;69(23):2779-90. DOI:10.1016/j.jacc.2017.03.600.
46. Barnes GD, Nallamothu BK, Sales AE, Froehlich JB. Reimagining Anticoagulation Clinics in the Era of Direct Oral Anticoagulants. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2016;9(2):182-5. DOI:10.1161/CIRCOUTCOMES.115.002366.
47. Raval AN, Cigarroa JE, Chung MK, et al. Management of Patients on Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants in the Acute Care and Perioperative Setting: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2017;135(10):e604-e633. DOI:10.1161/CIR.0000000000000477.

About the Authors / Сведения об авторах:

Гиляревский Сергей Руджерович [Sergey R. Gilyarevsky]

ORCID 0000-0002-8505-1848

Динамика дистанции шестиминутной ходьбы как показатель эффективности специфических легочных вазодилататоров

Шмальц А.А.^{1,2*}

¹ Национальный медицинский исследовательский центр сердечно-сосудистой хирургии имени А.Н.Бакулева, Москва, Россия

² Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования, Москва, Россия

Легочная гипертензия – тяжелое, и часто – быстро прогрессирующее заболевание с фатальным исходом. Современная специфическая терапия пятью классами лекарственных препаратов – простаноидами, антагонистами рецепторов эндотелина, ингибиторами фосфодиэстеразы-5, стимуляторами растворимой гуанилатциклазы и агонистами рецепторов простаглицлина позволила существенно улучшить прогноз пациентов. Доступный и воспроизводимый критерий переносимости физической нагрузки – дистанция, проходимая в тесте шестиминутной ходьбы (6МХ), занимает в ряду показателей эффективности (клинических, эхокардиографических и гемодинамических) специфических легочных вазодилататоров одно из центральных мест. Отражая клиническую тяжесть легочной гипертензии и, по некоторым данным – ее долгосрочный прогноз, динамика дистанции 6МХ служит неотъемлемой составляющей комбинированных первичных конечных точек рандомизированных контролируемых исследований. В рекомендациях CHEST-2019 динамика дистанции 6МХ применена для стандартизации рандомизированных контролируемых исследований. Дистанция 6МХ незаменима при наблюдении пациентов и принятии решений о дальнейшей тактике лечения.

Ключевые слова: легочная гипертензия, легочная артериальная гипертензия, хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия, специфические легочные вазодилататоры, ЛАГ-специфическая терапия, тест 6-минутной ходьбы

Для цитирования: Шмальц А.А. Динамика дистанции шестиминутной ходьбы как показатель эффективности специфических легочных вазодилататоров. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2022;18(3):342-349. DOI:10.20996/1819-6446-2022-06-09.

Dynamics of 6-Minute Walk Distance as a Predictor of Efficiency Specific Pulmonary Vasodilators

Shmalts A.A.^{1,2*}

¹ A.N. Bakoulev National Medical Research Center for Cardiovascular Surgery, Moscow, Russia

² Russian State Medical Postgraduate Academy, Moscow, Russia

Pulmonary hypertension is a severe and often rapidly progressive disease with a fatal outcome. Approved specific therapy with five classes of drugs – prostanoids, endothelin receptor antagonists, phosphodiesterase-5 inhibitors, soluble guanylate cyclase stimulators and prostacyclin receptor agonists has significantly improved the prognosis of patients. An accessible and reproducible criterion of exercise tolerance – a distance walked in six-minute walk test (6MXD) – occupies one of the central places among the performance indicators (clinical, echocardiographic and hemodynamic) of specific pulmonary vasodilators. Reflecting the clinical severity of pulmonary hypertension and, according to some data, its long-term prognosis, the dynamics of 6MXD is an integral component of the combined primary endpoints of randomized controlled trials. In the CHEST-2019 recommendations, the dynamics of the 6MXD was used to standardize the randomized controlled trials. The 6MXD is indispensable for dynamic observation and decision-making on further treatment tactics

For citation: Shmalts A.A. Dynamics of 6-Minute Walk Distance as a Predictor of Efficiency Specific Pulmonary Vasodilators. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2022;18(3):342-349. DOI:10.20996/1819-6446-2022-06-09.

*Corresponding Author (автор, ответственный за переписку): shmalztanton@inbox.ru

Введение

Легочная гипертензия (ЛГ) – тяжелое, и часто – быстро прогрессирующее заболевание с фатальным исходом [1-4]. Современная специфическая терапия пятью классами лекарственных препаратов – простаноидами, антагонистами рецепторов эндотелина, ингибиторами фосфодиэстеразы-5 (ИФДЭ5), стимуляторами растворимой гуанилатциклазы и агонистами рецепторов простаглицлина позволила существенно улучшить прогноз пациентов. В Российской Федерации по показанию «легочная артериальная гипертензия (ЛАГ)» к применению рекомендованы 7 специфических

препаратов, по показанию «хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия (ХТЭЛГ)» – 2 препарата (табл. 1) [1-3].

К сожалению, легочные вазодилататоры не обладают исцеляющим эффектом. Среднее давление в легочной артерии (ДЛА_{ср}) при терапии бозентаном снижается в среднем на 6,7, силденафилом – на 2,1, риоцигуатом – на 4-5, ингаляционным илопростом – на 4,6 мм рт.ст. [5,9,14,15,17]. Выбор конечных точек клинических исследований специфических легочных вазодилататоров в связи с этим приобретает первостепенное значение.

В рандомизированных контролируемых исследованиях (РКИ) [5-17] (см. табл. 1), мета-анализах [18,19] и регистрах [20] эффективность легочных ва-

Received/Поступила: 18.05.2022

Accepted/Принята в печать: 07.06.2022

Table 1. Primary and secondary endpoints of registration and other most significant randomized controlled trials of specific pulmonary vasodilators approved in the Russian Federation

Таблица 1. Первичные и вторичные конечные точки регистрационных и других наиболее значимых РКИ одобренных в Российской Федерации специфических легочных вазодилататоров

ЛС	РКИ (год публикации) [ссылка]	n; продолжительность наблюдения	Доказанная эффективность препарата	
			Первичная конечная точка	Вторичные и исследовательские конечные точки
ЛС для специфической терапии ЛАГ				
Бозентан	Study-351 (2001) [5]	n=32; 12 нед	По сравнению с плацебо <i>дистанция 6МХ увеличилась на 76 м</i>	По сравнению с плацебо улучшились индекс одышки Борга, ФК, СИ, ЛСС, ДЛА _{ср} , давление в ПП
	BREATHE-1 (2002) [6]	n=213; 16 нед	По сравнению с плацебо <i>дистанция 6МХ увеличилась на 44 м</i>	По сравнению с плацебо улучшились индекс одышки Борга, ФК и <u>увеличилось время до клинического ухудшения</u>
	EARLY (2008) [7]	n=185; 6 мес	По сравнению с плацебо ЛСС снизилось на 22,6%	По сравнению с плацебо <u>увеличилось время до клинического ухудшения</u> , снизились частота ухудшения ФК, улучшились уровень NT-proBNP, СИ, SvO ₂ и качество жизни
Силденафил	B.K. Sastry и соавт. (2004) [8]	n=22; 6 нед	По сравнению с плацебо время нагрузки при тредмил-тесте увеличилось на 44%	По сравнению с плацебо улучшились СИ, и качество жизни
	SUPER-1 (2005) [9]	n=278; 12 нед	По сравнению с плацебо <i>дистанция 6МХ увеличилась на 45, 46 и 50 м на дозах 60, 120 и 240 мг/сут</i>	По сравнению с плацебо улучшились ФК, ДЛА _{ср} , ЛСС и СИ
	T.P. Singh и соавт. (2006) [10]	n=20; 6 нед	<i>Дистанция 6МХ увеличилась с 262±99 до 359±97 м</i>	Улучшились ДЛА, ФК, продолжительность нагрузки и ее метаболический эквивалент
Амбризентан	ARIES-1 (2008) [11]	n=202; 12 нед	По сравнению с плацебо <i>дистанция 6МХ увеличилась на 31 и 51 м при дозах 5 и 10 мг/сут</i>	Увеличилось ФК, индекс одышки Борга и BNP
	ARIES-2 (2008) [11]	n=192; 12 нед	По сравнению с плацебо <i>дистанция 6МХ увеличилась на 32 и 59 м при дозах 2,5 и 5 мг/сут</i>	<u>Увеличились время до клинического ухудшения</u> , качество жизни, индекс одышки Борга, BNP
Мацитентан	SERAPHIN (2013) [12]	n=742; 85,3, 99,5 и 103,9 нед для плацебо и дозы 3 и 10 мг/сут	По сравнению с плацебо <u>риск прогрессирования ЛАГ снизился на 30% и 45% при дозах 3 и 10 мг/сут</u>	По сравнению с плацебо <u>увеличилась дистанция 6МХ</u> и доля пациентов с улучшением ФК, <u>снизился риск смерти или госпитализации из-за ЛАГ</u> , улучшились ЛСС и СИ
Селексипаг	GRIPHON (2015) [13]	n=1156; 63,7 и 70,7 нед для плацебо и селексипага	По сравнению с плацебо <u>риск прогрессирования ЛАГ снизился на 40%</u>	По сравнению с плацебо <u>увеличилась дистанция 6МХ</u> , снизился уровень NT-proBNP
ЛС для специфической терапии ЛАГ и ХТЭЛГ				
Риоцигуат	PATENT (2013) [14]	n=443; 12 нед	По сравнению с плацебо <i>дистанция 6МХ увеличилась на 36 м на дозе 7,5 мг/сут</i>	По сравнению с плацебо улучшились ЛСС, ДЛА _{ср} , СИ, SvO ₂ , уровень NT-proBNP, ФК, <u>время до клинического ухудшения</u> и индекс одышки Борга
	CHEST (2013) [15]	n=261; 16 нед	По сравнению с плацебо <i>дистанция 6МХ увеличилась на 46 м</i>	По сравнению с плацебо улучшились ЛСС, ДЛА _{ср} , СИ, уровень NT-proBNP, ФК и индекс одышки Борга
	REPLACE (2021) [16]	n=226; 24 нед	<u>Клиническое улучшение при отсутствии клинического ухудшения достигнуто у 41% пациентов</u> против 20% в группе иФДЭ5	–
Ингаляционный илопрост	AIR-1 (2002) [17]	n=203; 12 нед	<u>Клиническое улучшение при отсутствии клинического ухудшения достигнуто у 16,8% пациентов</u> против 4,9% в группе плацебо	По сравнению с плацебо <u>увеличилась дистанция 6МХ</u> и ФК; по сравнению с плацебо и (или) исходными значениями улучшились ДЛА _{ср} , СИ, ЛСС, давление в ПП, SvO ₂ , индекс одышки Mahler и качество жизни
ЛС – лекарственное средство, РКИ – рандомизированное контролируемое исследование, ДЛА – давление в легочной артерии, ДЛА _{ср} – среднее давление в легочной артерии, ЛСС – легочное сосудистое сопротивление, ПП – правое предсердие, СИ – сердечный индекс, ФК – функциональный класс, BNP – мозговой натрийуретический пептид, NT-proBNP – N-концевой фрагмент мозгового натрийуретического пептида, SvO ₂ – сатурация смешанной венозной крови кислородом, 6МХ – 6-минутная ходьба, ЛСС – легочное сосудистое сопротивление, ПП – правое предсердие				
Динамика 6МХ выделена курсивом, комбинированные конечные точки – <u>подчеркиванием</u>				

зодилаторов показана в отношении переносимости физической нагрузки и клинического течения ЛГ.

Снижение толерантности к физической нагрузке – главный клинический симптом ЛГ. Дистанция в тесте шестиминутной ходьбы (6МХ) – простой, доступный и воспроизводимый критерий переносимости физической нагрузки, отражающий способность к увеличению сердечного выброса и пиковое потребление кислорода [21-24]. Согласно современным рекомендациям [1-3] достижение дистанции 6МХ > 380-440 м – одна из целей терапии ЛГ. Настоящий обзор посвящен роли дистанции 6МХ как показателя эффективности специфических легочных вазодилататоров.

Динамика дистанции 6МХ как суррогатная первичная конечная точка РКИ легочных вазодилататоров

Динамика дистанции 6МХ традиционно использовалась как суррогатная первичная конечная точка РКИ легочных вазодилататоров (см. табл. 1). На основании увеличения дистанции 6МХ в практику здравоохранения внедрены бозентан (РКИ Study-351 [5] и BREATHE-1 [6]), силденафил (РКИ SUPER-1 [9] и T.P. Singh и соавт. [10]), амбризентан (РКИ ARIES-1 и 2 [11]) и риоцигуат (РКИ PATENT [14] и CHEST [15]). В составе вторичных конечных точек РКИ BREATHE-1, EARLY, ARIES-2, PATENT и CHEST [6, 7, 11, 14, 15] были и комбинированные, отражающие клиническое течение (прогрессирование) ЛГ в течение времени (см. табл. 1, табл. 2).

В 2002-2018 гг. в ряде работ [25-29], в том числе в 2 метаанализах [30, 31] продемонстрировано отсутствие прямой корреляции между достигнутой при специфической терапии динамикой дистанции 6МХ и долгосрочным прогнозом заболевания (выживаемостью, потребностью в эскалации терапии, парентеральных простаноидах, госпитализации, трансплантации легких и т.д.). При этом связь между долгосрочным прогнозом и абсолютными показателями 6МХ (как до, так и на фоне терапии) была надежно подтверждена [23, 25, 27-30, 32-39].

Комбинированные первичные конечные точки РКИ легочных вазодилататоров

Ряд исследователей [39-42], а также IV и V Всемирные симпозиумы по ЛГ [43, 44] пришли к заключению о предпочтительности комбинированных (отражающих долгосрочный прогноз) первичных конечных точек в РКИ легочных вазодилататоров. На основании удлинения времени до клинического ухудшения были зарегистрированы мацитентан (РКИ SERAPHIN [12]) и селексипаг (РКИ GRIPHON [13]).

VI Всемирный симпозиум по ЛГ [45] пришел к выводу о предпочтительности применения в качестве первичной конечной точки исследований времени до

клинического улучшения перед временем до клинического ухудшения, что было реализовано в РКИ REPLACE по переключению с иФДЭ-5 на риоцигуат [46, 47]. Интересно, что впервые концепция клинического улучшения была применена в РКИ ингаляционного илопроста AIR-1 еще в 2002 г. [17].

Связь динамики дистанции в тесте 6МХ с долгосрочным прогнозом ЛГ

В тоже самое время R.L. Benza и соавт. [35] показали, что увеличение дистанции 6МХ на ≥ 20 м (как и любое дополнительное ее повышение) на фоне ЛАГ-специфической терапии сопровождалось улучшением 3-летней выживаемости с 69% до 80% ($p=0,0339$). Эти данные подтвердили H. Groepenhoff и соавт. [34].

При анализе 1798 пациентов из регистра REVEAL H.W. Farber и соавт. [36] пришли к выводу, что снижение дистанции 6МХ на фоне ЛАГ-специфической терапии сопровождается снижением и 1-годовой выживаемости ($p<0,001$). К аналогичному заключению пришли J. Huang и соавт. [48], показавшие, что раннее (в течение 6 мес) снижение дистанции 6МХ на фоне терапии с высокой специфичностью прогнозирует ухудшение клинического течения ЛАГ (развитие недостаточности ПЖ, госпитализацию из-за ЛАГ, потребность в терапии парентеральными простаноидами или трансплантации легких; рис. 1). Однако из-за низкой чувствительности авторы рекомендуют оценивать снижение дистанции 6МХ в сочетании с другими показателями.

Zelniker T.A. и соавт. [37] на основе анализа 2178 больных из регистра COMPERA также засвидетельствовали большую прогностическую ценность снижения дистанции 6МХ по сравнению с ее повышением и заключили, что пациентов с увеличивающейся на фоне терапии дистанцией 6МХ следует рассматривать как имеющих повышенный риск до достижения дистанции > 440 м, пациентов же со снижающейся на фоне терапии дистанцией 6МХ – как имеющих повышенный риск при любом ее абсолютном значении.

По данным G.A. Heresi и Y. Rao [38], увеличение дистанции 6МХ на фоне ЛАГ-специфической терапии ассоциировалось с улучшением долгосрочной выживаемости (см. рис. 1).

Итак, положительное влияние специфических легочных вазодилататоров на переносимость физической нагрузки и на клиническое течение ЛГ не вызывает сомнений. Обстоятельство, что легочные вазодилататоры не всегда пропорционально улучшают величину дистанции 6МХ и клиническое течение у одних и тех же пациентов, может объясняться рядом факторов.

Во-первых, на дистанцию 6МХ могут влиять сопутствующие заболевания и возраст. Нередко дистанция

Table 2. Components of combined primary and secondary endpoints of randomized controlled trials of specific pulmonary vasodilators approved in the Russian Federation

Таблица 2. Компоненты комбинированных первичных и вторичных конечных точек РКИ одобренных в Российской Федерации специфических легочных вазодилататоров

Конечная точка	РКИ (год публикации) [ссылка]	Компоненты конечной точки
Время до клинического ухудшения (до первого события прогрессирования ЛГ или смерти)		
Первичная	SERAPHIN (2013) [12]	Наступление как минимум одного из событий: - Прогрессирование ЛАГ (при наличии всех трех критериев): снижение дистанции $6MX \geq 15\%$, подтвержденное вторым тестом в течение 2 нед; ухудшение симптомов ЛАГ (ухудшение ФК или симптомов недостаточности ПЖ); потребность в эскалации ЛАГ-специфической терапии - Терапия парентеральными простаноидами - Трансплантация легких или атриосептостомия - Смерть по любой причине
	GRIPHON (2015) [13]	Наступление как минимум одного из событий: - Прогрессирование ЛАГ (при наличии обоих критериев для каждого из ФК): для исходно II-III ФК – снижение дистанции $6MX \geq 15\%$, подтвержденное вторым тестом в другой день, и ухудшение ФК; для исходно III-IV – снижение дистанции $MX \geq 15\%$, подтвержденное вторым тестом в другой день, и потребность в эскалации ЛАГ-специфической терапии - Госпитализация из-за ЛАГ - Начало терапии парентеральными простаноидами или постоянной кислородотерапии - Трансплантация легких или атриосептостомия - Смерть по любой причине
Вторичная	BREATHE-1 (2002) [6]	Наступление как минимум одного из событий: - Смерть - Трансплантация легких - Госпитализация из-за ЛГ - Недостаточное клиническое улучшение или ухудшение, требующее отмены препарата - Терапия эпипростенолом или атриосептостомия
	EARLY (2008) [7]	Наступление как минимум одного из событий: - Смерть по любой причине - Госпитализация из-за осложнений ЛАГ - Прогрессирование ЛАГ (наличие одного из параметров): появление или прогрессирование недостаточности ПЖ; снижение дистанции $6MX \geq 10\%$ в двух тестах, выполненных в течение 2 или более нед; снижение дистанции $6MX \geq 5\%$ в двух тестах, выполненных в течение 2 или более нед, в сочетании с ≥ 2 баллами индекса одышки Борга
	ARIES-2 (2008) [11]	Наступление как минимум одного из событий: - Смерть - Трансплантация легких - Госпитализация из-за ЛАГ - Атриосептостомия - Исключение из исследования из-за добавления другого ЛАГ-специфического препарата или наличия критериев раннего исключения
	PATENT (2013) [14]	Наступление как минимум одного из событий: - Смерть по любой причине - Трансплантация сердца/легких - Атриосептостомия - Госпитализация из-за ЛАГ - Эскалация ЛАГ-специфической терапии или модификация существующей терапии простаноидами (повышение числа ингаляций или повышение дозы илопроста, начало терапии парентеральными простаноидами) - Стойкое снижение $>15\%$ от исходного или $>30\%$ от последнего проведенного исследования дистанции $6MX$, подтвержденное вторым исследованием в течении 14 дней - Стойкое ухудшение ФК, подтвержденное вторым исследованием в течение 14 дней
Клиническое улучшение		
Первичная	AIR-1 (2002) [17]	Достижение всех 3 параметров: - улучшение ФК ≥ 1 - прирост дистанции $6MX \geq 10\%$ - отсутствие клинического ухудшения/смерти
	REPLACE (2021) [16]	Достижение как минимум 2 из 3 параметров: - прирост дистанции $6MX \geq 10\%$ или ≥ 30 м - достижение I/II ФК - снижение уровня NT-proBNP $\geq 30\%$ при отсутствии клинического ухудшения (смерть по любой причине, госпитализация по поводу ЛАГ и прогрессирование заболевания – снижение дистанции $6MX \geq 15\%$ при двукратном измерении в разные дни в сочетании с ухудшением ФК, эскалацией ЛАГ-специфической терапии или декомпенсацией недостаточности ПЖ)
РКИ – рандомизированное контролируемое исследование, ЛАГ – легочная артериальная гипертензия, $6MX$ – 6-минутная ходьба, ПЖ – правый желудочек, ФК – функциональный класс, NT-proBNP – N-концевой фрагмент мозгового натрийуретического пептида		
Динамика $6MX$ выделена курсивом, комбинированные конечные точки – подчеркиванием		

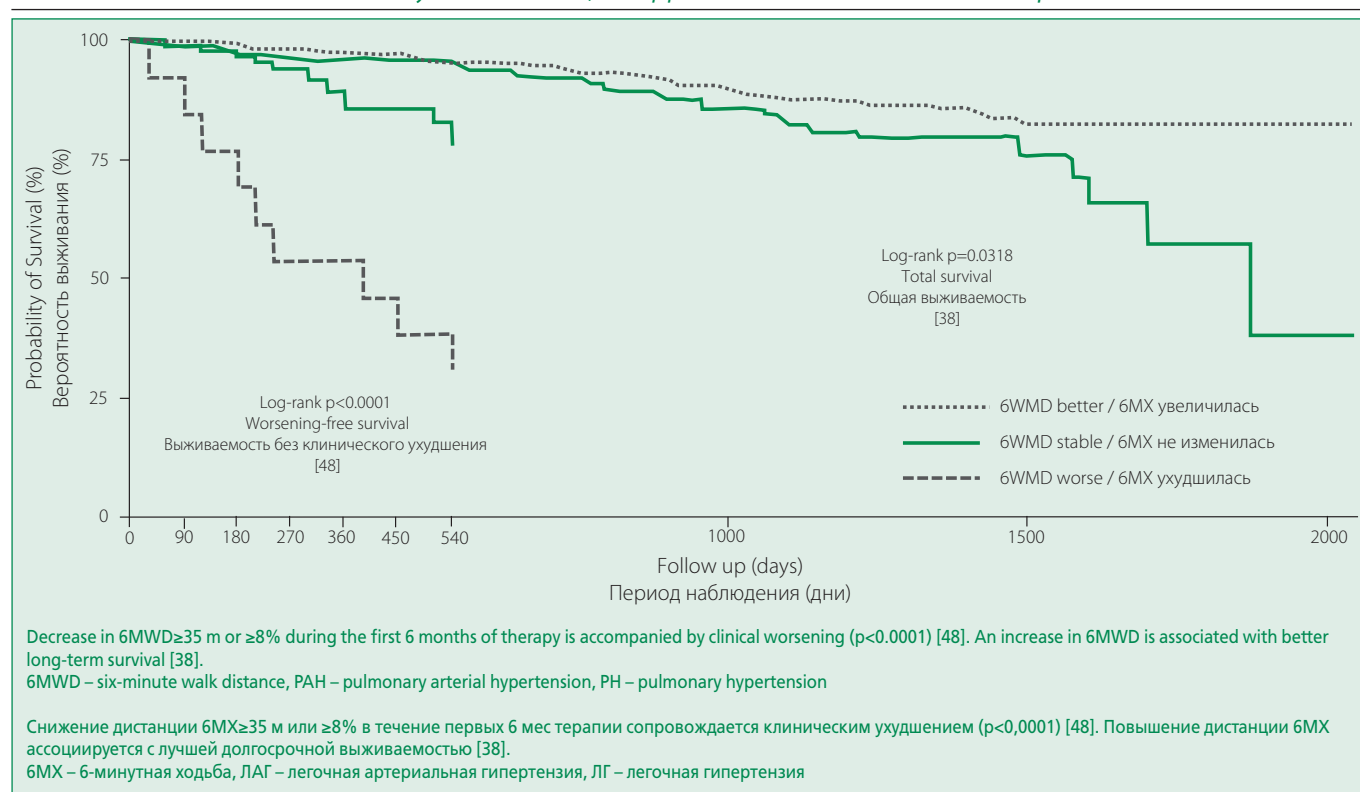


Figure 1. Effect of 6MWD dynamics in PAH-specific therapy on the clinical course of PH (Kaplan-Meier curves)

Рисунок 1. Влияние динамики дистанции 6МХ при ЛАГ-специфической терапии на клиническое течение ЛГ (кривые Каплана-Мейера)

6МХ уменьшается при склеродермии и других заболеваниях [23], в старшей возрастной группе (из-за нарушения нервно-мышечной координации «навыков ходьбы») [49,50]. В 2022 г. М. Zeren и соавт. сообщили о наличии у 77% больных ЛАГ скелетно-мышечных болей (внизу спины – 38%, в коленях или плечах – 36%, в шее – 33%), частота которых повышалась с эскалацией специфической терапии [51]. Наибольшее влияние на качество жизни оказывали боли в коленных суставах (из-за поражения суставов или слабости четырехглавых мышц), сопровождавшиеся обратной корреляцией с дистанцией 6МХ ($r=-0,424$, $p<0,05$). Влияние заболеваний нижних конечностей на переносимость физической нагрузки при ЛГ была подтверждена О. Kahraman и соавт. [52].

Во-вторых, с тех пор как в РКИ EARLY [7] не удалось показать статистически значимого прироста дистанции 6МХ при терапии бозентаном у пациентов ИФК с относительно высокой исходной 6МХ, рядом авторов [23,39] обсуждается так называемый «эффект потолка» – отсутствие значимого увеличения 6МХ при терапии у пациентов с незначительным ее исходным снижением. Degano В. и соавт. [53] сообщили об отсутствии выраженного увеличения 6МХ при специфической терапии у пациентов с исходным ее значением >450 м.

В-третьих, дистанция 6МХ на фоне добавления второго или третьего специфического препарата к уже

получаемым может прирастать в меньшей степени, чем при назначении первого препарата [12,13,23].

Наконец, как замечают G. Deboeck и соавт. [24], корреляция динамики дистанции 6МХ с клиническим течением ЛГ (при отсутствии «исцеляющего» эффекта) может не выявляться из-за статистических погрешностей.

Вероятно, сочетание дистанции 6МХ с ФК ЛАГ (составная часть комбинированных первичных конечных точек РКИ SERAPHIN [12] и GRIPHON [13], см. табл. 2) может обладать большим прогностическим значением. По данным G.A. Heresi и Y. Rao [38], наилучшая выживаемость наблюдалась при сочетании $6МХ \geq 440$ м с I-II ФК ЛАГ.

Динамика дистанции 6МХ как составляющая комбинированных первичных конечных точек РКИ легочных вазодилататоров

Динамика дистанции 6МХ являлась важной и неотъемлемой составляющей большинства (с 2008 г. – всех) комбинированных первичных конечных точек РКИ специфических легочных вазодилататоров (AIR-1 [17], EARLY [7], SERAPHIN [12], GRIPHON [13], REPLACE [16] – см. табл. 2). В РКИ SERAPHIN [12] и GRIPHON [13] динамика дистанции 6МХ была обязательным компонентом определения прогрессирования ЛАГ. В то же время единый стандарт комбинированной

конечной точки РКИ легочных вазодилататоров до настоящего времени отсутствует (остаются вопросы о предпочтительности оценки клинического ухудшения или улучшения и веса каждого из компонентов), что ограничивает возможность сопоставления результатов различных РКИ [45,54,55].

Легочное сосудистое сопротивление как суррогатная первичная конечная точка РКИ легочных вазодилататоров

Представляется, что гемодинамический вариант первичной конечной точки РКИ – легочное сосудистое сопротивление (ЛСС) – в сравнении с дистанцией 6МХ является еще более суррогатным показателем. При наличии отрицательной корреляции разной силы (r от -27 до -63 [31,32,34,56]) между ЛСС и дистанцией 6МХ, при специфической терапии ЛСС снижается в целом легче (РКИ EARLY [7], BENEFIT [50] и J. Suntharalingam и соавт. [57]). Снижение ЛСС при отсутствии улучшения 6МХ не послужило основанием для регистрации бозентана (РКИ BENEFIT [50]) и силденафила (РКИ J. Suntharalingam и соавт. [57]) для терапии ХТЭЛГ.

Минимальная клинически значимая динамика дистанции 6МХ

Важным и пока нерешенным остается вопрос о минимальной клинически значимой динамике дистанции 6МХ на фоне специфической терапии. Gilbert C. и соавт. [58] при анализе терапии силденафилом пришли к заключению, что минимально значимым является прирост дистанции на 41 м. По данным S.C. Mathai и соавт. [59], минимально значимой разницей 6МХ для пациентов с ЛАГ служат 33 м. На основании подобного же, но большего объема (данные 10 РКИ) анализа N.B. Gabler и соавт. [26] выдвинули в качестве порогового значения 41,8 м, сделав оговорку, что для подтверждения этого значения необходимы дальнейшие исследования. Lee W.T. и соавт. [60] при рассмотрении преимуществ оценки 6МХ от индивидуальной для каждого пациента нормы пришли к выводу, что прогностическое значение такого подхода не превосходит традиционный.

Динамика дистанции 6МХ в качестве стандартизирующего РКИ показателя

Любопытно, что в рекомендациях американского торакального общества (CHEST-2019) по терапии ЛАГ у взрослых для сопоставления различных РКИ использовалась дистанция 6МХ, а минимально значимым ее увеличением считали 33 м [54,55]. Эксперты рекомендаций CHEST-2019 не учитывали достижение комбинированных первичных конечных точек «из-за различий в их составляющих, ...а также из-за небольшого числа самих таких РКИ». И далее – «...РКИ селекспага GRIPHON [13] при убедительном достижении комбинированной первичной конечной точки (снижение риска прогрессирования ЛАГ на 40%) продемонстрировало увеличение 6МХ лишь на 12 м, вследствие чего рабочая группа пришла к выводу о недостатке доказательств для рекомендации селекспага к использованию».

В 2022 г. на фоне пандемии COVID-19 T. La Patra и соавт. [61] для клинически стабильных пациентов с ЛАГ и ХТЭЛГ разработали удаленный метод оценки 6МХ, по достоверности не уступающий (по мнению авторов) выполняемому в медицинском учреждении.

Заключение

Таким образом, доступный и воспроизводимый критерий переносимости физической нагрузки – дистанция 6МХ – занимает в ряду показателей эффективности (клинических, эхокардиографических и гемодинамических) специфических легочных вазодилататоров одно из центральных мест. Отражая клиническую тяжесть ЛГ и, по некоторым данным – ее долгосрочный прогноз, динамика дистанции 6МХ служит неотъемлемой составляющей комбинированных первичных конечных точек РКИ. В рекомендациях CHEST-2019 динамика дистанции 6МХ применена для стандартизации РКИ. Дистанция 6МХ незаменима при наблюдении пациентов и принятии решений о тактике лечения.

Отношения и Деятельность. Статья подготовлена при поддержке АО «Байер».

Relationships and Activities. This article was prepared with the support of Bayer.

References / Литература

- Pulmonary hypertension, including chronic thromboembolic pulmonary hypertension. Russian clinical guidelines, 2020 [cited 2022 Mar 10]. Available from: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/159_1 (In Russ.) [Легочная гипертензия, в том числе хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия. Российские клинические рекомендации, 2020 [цитировано 10.03.2022]. Доступно из: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/159_1].
- Chazova IE, Martynyuk TV, Valieva ZS, et al. Eurasian clinical guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension (2019). Eurasian Cardiology Journal. 2020;(1):78-124 (In Russ.) [Чазова И.Е., Мартынюк Т.В., Валиева З.С., и др. Евразийские клинические рекомендации по диагностике и лечению легочной гипертензии (2019). Евразийский Кардиологический Журнал. 2020;(1):78-124]. DOI:10.24411/2076-4766-2020-10002.
- Chazova IE, Martynyuk TV, Valieva ZS, et al. Eurasian guidelines for the diagnosis and treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension (2020). Eurasian Cardiology Journal. 2021;(1):6-43 (In Russ.) [Чазова И.Е., Мартынюк Т.В., Валиева З.С., и др. Евразийские рекомендации по диагностике и лечению хронической тромбоэмболической легочной гипертензии (2020). Евразийский Кардиологический Журнал. 2021;(1):6-43]. DOI:10.38109/2225-1685-2021-1-6-43.
- Galiè N, Humbert M, Vachiery JL, et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS): Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPCC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). Eur Heart J. 2016;37(1):67-119. DOI:10.1093/eurheartj/ehv317.
- Channick RN, Simonneau G, Sitbon O, et al. Effects of the dual endothelin-receptor antagonist bosentan in patients with pulmonary hypertension: a randomised placebo-controlled study. Lancet. 2001;358(9288):1119-23. DOI:10.1016/S0140-6736(01)06250-X.
- Rubin LJ, Badesch DB, Barst RJ, et al. Bosentan therapy for pulmonary arterial hypertension. N Engl J Med. 2002;346(12):896-903. DOI:10.1056/NEJMoa012212.
- Galiè N, Rubin LJ, Hoepfer M, et al. Treatment of patients with mildly symptomatic pulmonary arterial hypertension with bosentan (EARLY study): a double-blind, randomised controlled trial. Lancet. 2008;371(9630):2093-100. DOI:10.1016/S0140-6736(08)60919-8.
- Sastry BK, Narasimhan C, Reddy NK, Raju BS. Clinical efficacy of sildenafil in primary pulmonary hypertension: a randomized, placebo-controlled, double-blind, crossover study. J Am Coll Cardiol. 2004;43(7):1149-53. DOI:10.1016/j.jacc.2003.10.056.
- Galiè N, Ghofrani HA, Torbicki A, et al. Sildenafil citrate therapy for pulmonary arterial hypertension. N Engl J Med. 2005;353(20):2148-57. DOI:10.1056/NEJMoa050010.
- Singh TP, Rohit M, Grover A, et al. A randomized, placebo-controlled, double-blind, crossover study to evaluate the efficacy of oral sildenafil therapy in severe pulmonary artery hypertension. Am Heart J. 2006;151(4):851.e1-5. DOI:10.1016/j.ahj.2005.09.006.
- Galiè N, Olschewski H, Oudiz RJ, et al. Ambrisentan in Pulmonary Arterial Hypertension, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multicenter, Efficacy Studies (ARIES) Group. Ambrisentan for the treatment of pulmonary arterial hypertension: results of the ambrisentan in pulmonary arterial hypertension, randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter, efficacy (ARIES) study 1 and 2. Circulation. 2008;117(23):3010-9. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.107.742510.
- Pulido T, Adzerikho I, Channick RN, et al. Macitentan and morbidity and mortality in pulmonary arterial hypertension. N Engl J Med. 2013;369(9):809-18. DOI:10.1056/NEJMoa1213917.
- Sitbon O, Channick R, Chin KM, et al. Selexipag for the Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension. N Engl J Med. 2015;373(26):2522-33. DOI:10.1056/NEJMoa1503184.
- Ghofrani HA, Galiè N, Grimminger F, et al. PATENT-1 Study Group. Riociguat for the treatment of pulmonary arterial hypertension. N Engl J Med. 2013;369(4):330-40. DOI:10.1056/NEJMoa1209655.
- Ghofrani HA, D'Armini AM, Grimminger F, et al. CHEST-1 Study Group. Riociguat for the treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. N Engl J Med. 2013;369(4):319-29. DOI:10.1056/NEJMoa1209657.
- Hoepfer MM, Al-Hiti H, Benza RL, et al. Switching to riociguat versus maintenance therapy with phosphodiesterase-5 inhibitors in patients with pulmonary arterial hypertension (REPLACE): a multicentre, open-label, randomised controlled trial. Lancet Respir Med. 2021;9(6):573-84. DOI:10.1016/S2213-2600(20)30532-4.
- Olschewski H, Simonneau G, Galiè N, et al. Aerosolized Iloprost Randomized Study Group. Inhaled iloprost for severe pulmonary hypertension. N Engl J Med. 2002;347(5):322-9. DOI:10.1056/NEJMoa020204.
- Liu HL, Chen XY, Li JR, et al. Efficacy and Safety of Pulmonary Arterial Hypertension-specific Therapy in Pulmonary Arterial Hypertension: A Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. Chest. 2016;150(2):353-66. DOI:10.1016/j.chest.2016.03.031.
- Lajoie AC, Lauzière G, Lega JC, et al. Combination therapy versus monotherapy for pulmonary arterial hypertension: a meta-analysis. Lancet Respir Med. 2016;4(4):291-305. DOI:10.1016/S2213-2600(16)00027-8.
- Boucly A, Savale L, Jais X, et al. Association between Initial Treatment Strategy and Long-Term Survival in Pulmonary Arterial Hypertension. Am J Respir Crit Care Med. 2021;204(7):842-54. DOI:10.1164/rccm.202009-3698OC.
- ATS Committee on Proficiency Standards for Clinical Pulmonary Function Laboratories. ATS statement: guidelines for the six-minute walk test. Am J Respir Crit Care Med. 2002;166(1):111-7. DOI:10.1164/ajrccm.166.1.at1102.
- Glushko LA, Shmalts AA. Assessment of the state of the cardiorespiratory system in pulmonary hypertension associated with congenital heart disease. Creative Cardiology. 2021;15(2):167-79 (In Russ.) [Глушко Л.А., Шмальц А.А. Оценка состояния кардиореспираторной системы при легочной гипертензии, ассоциированной с врожденными пороками сердца. Креативная Кардиология. 2021;15(2):167-79]. DOI:10.24022/19973187-2021-15-2-167-179.
- Demir R, Küçükoğlu MS. Six-minute walk test in pulmonary arterial hypertension. Anatol J Cardiol. 2015;15(3):249-54. DOI:10.5152/akd.2015.5834.
- Deboeck G. The 6-min walk test in pulmonary arterial hypertension: only for bad news? Respiration. 2015;89(5):363-4. DOI:10.1159/000377708.
- Sitbon O, Humbert M, Nunes H, et al. Long-term intravenous epoprostenol infusion in primary pulmonary hypertension: prognostic factors and survival. J Am Coll Cardiol. 2002;40(4):780-8. DOI:10.1016/S0735-1097(02)02012-0.
- Gabler NB, French B, Strom BL, et al. Validation of 6-minute walk distance as a surrogate end point in pulmonary arterial hypertension trials. Circulation. 2012;126(3):349-56. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.112.105890.
- Fritz JS, Blair C, Oudiz RJ, et al. Baseline and follow-up 6-min walk distance and brain natriuretic peptide predict 2-year mortality in pulmonary arterial hypertension. Chest. 2013;143(2):315-323. DOI:10.1378/chest.12-0270.
- Nickel N, Golpon H, Greer M, et al. The prognostic impact of follow-up assessments in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension. Eur Respir J. 2012;39(3):589-96. DOI:10.1183/09031936.00092311.
- Souza R, Channick RN, Delcroix M, et al. Association between six-minute walk distance and long-term outcomes in patients with pulmonary arterial hypertension: Data from the randomized SERAPHIN trial. PLoS One. 2018;13(3):e0193226. DOI:10.1371/journal.pone.0193226.
- Macchia A, Marchioli R, Marfisi R, et al. A meta-analysis of trials of pulmonary hypertension: a clinical condition looking for drugs and research methodology. Am Heart J. 2007;153(6):1037-47. DOI:10.1016/j.ahj.2007.02.037.
- Savarese G, Paolillo S, Costanzo P, et al. Do changes of 6-minute walk distance predict clinical events in patients with pulmonary arterial hypertension? A meta-analysis of 22 randomized trials. J Am Coll Cardiol. 2012;60(13):1192-201. DOI:10.1016/j.jacc.2012.01.083.
- Miyamoto S, Nagaya N, Satoh T, et al. Clinical correlates and prognostic significance of six-minute walk test in patients with primary pulmonary hypertension. Comparison with cardiopulmonary exercise testing. Am J Respir Crit Care Med. 2000;161(2 Pt 1):487-92. DOI:10.1164/ajrccm.161.2.9906015.
- Costa GOS, Ramos RP, Oliveira RKF, et al. Prognostic value of six-minute walk distance at a South American pulmonary hypertension referral center. Pulm Circ. 2020;10(2):2045894019888422. DOI:10.1177/2045894019888422.
- Groepenhoff H, Vonk-Noordegraaf A, van de Veerdonk MC, et al. Prognostic relevance of changes in exercise test variables in pulmonary arterial hypertension. PLoS One. 2013;8(9):e72013. DOI:10.1371/journal.pone.0072013.
- Benza RL, Gomberg-Maitland M, Naeije R, et al. Prognostic factors associated with increased survival in patients with pulmonary arterial hypertension treated with subcutaneous treprostinil in randomized, placebo-controlled trials. J Heart Lung Transplant. 2011;30(9):982-9. DOI:10.1016/j.healun.2011.03.011.
- Farber HW, Miller DP, McGoon MD, et al. Predicting outcomes in pulmonary arterial hypertension based on the 6-minute walk distance. J Heart Lung Transplant. 2015;34(3):362-8. DOI:10.1016/j.healun.2014.08.020.
- Zelniker TA, Hüscher D, Vonk-Noordegraaf A, et al. The 6MWT as a prognostic tool in pulmonary arterial hypertension: results from the COMPERA registry. Clin Res Cardiol. 2018;107(6):460-70. DOI:10.1007/s00392-018-1207-5.
- Heresi GA, Rao Y. Follow-Up Functional Class and 6-Minute Walk Distance Identify Long-Term Survival in Pulmonary Arterial Hypertension. Lung. 2020;198(6):933-8. DOI:10.1007/s00408-020-00402-w.
- Gaine S, Simonneau G. The need to move from 6-minute walk distance to outcome trials in pulmonary arterial hypertension. Eur Respir Rev. 2013;22(130):487-94. DOI:10.1183/09059180.0006213.
- Peacock A, Keogh A, Humbert M. Endpoints in pulmonary arterial hypertension: the role of clinical worsening. Curr Opin Pulm Med. 2010;16 Suppl 1:S1-9. DOI:10.1097/01.mcp.0000370205.22885.98.
- Chakinala MM, Barst R. From short-term benefits to long-term outcomes: the evolution of clinical trials in pulmonary arterial hypertension. Pulm Circ. 2013;3(3):507-22. DOI:10.1086/674456.
- Frost AE, Badesch DB, Miller DP, et al. Evaluation of the predictive value of a clinical worsening definition using 2-year outcomes in patients with pulmonary arterial hypertension: a REVEAL Registry analysis. Chest. 2013;144(5):1521-9. DOI:10.1378/chest.12-3023.
- McLaughlin VV, Badesch DB, Delcroix M, et al. End points and clinical trial design in pulmonary arterial hypertension. J Am Coll Cardiol. 2009;54(1 Suppl):S97-S107. DOI:10.1016/j.jacc.2009.04.007.
- Gomberg-Maitland M, Bull TM, Saggar R, et al. New trial designs and potential therapies for pulmonary artery hypertension. J Am Coll Cardiol. 2013;62(25 Suppl):D82-91. DOI:10.1016/j.jacc.2013.10.026.
- Sitbon O, Gomberg-Maitland M, Granton J, et al. Clinical trial design and new therapies for pulmonary arterial hypertension. Eur Respir J. 2019;53(1):1801908. DOI:10.1183/13993003.01908-2018.

46. Hoepfer MM, Al-Hiti H, Benza RL, et al. Switching to riociguat versus maintenance therapy with phosphodiesterase-5 inhibitors in patients with pulmonary arterial hypertension (REPLACE): a multicentre, open-label, randomised controlled trial. *Lancet Respir Med*. 2021;9(6):573-84. DOI:10.1016/S2213-2600(20)30532-4.
47. Martynyuk TV, Shmalts AA, Gorbachevsky SV, Chazova IE. Optimization of specific therapy for pulmonary hypertension: the possibilities of riociguat. *Ter Arkhiv*. 2021;93(9):1117-24 (In Russ.) [Мартынюк Т.В., Шмальц А.А., Горбачевский С.В., Чазова И.Е. Оптимизация специфической терапии легочной гипертензии: возможности риоцигуата. *Терапевтический Архив*. 2021;93(9):1117-24.] DOI:10.26442/00403660.2021.09.201014.
48. Huang J, Mehta S, Mura M. Early decline in six-minute walk distance from the time of diagnosis predicts clinical worsening in pulmonary arterial hypertension. *Respiration*. 2015;89(5):365-73. DOI:10.1159/000370124.
49. Naeije R. The 6-min walk distance in pulmonary arterial hypertension: "Je t'aime, moi non plus". *Chest*. 2010;137(6):1258-60. DOI:10.1378/chest.10-0351.
50. Jais X, D'Armini AM, Jansa P, et al. Bosentan Effects in inoperable Forms of chronic Thromboembolic pulmonary hypertension Study Group. Bosentan for treatment of inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension: BENEFT (Bosentan Effects in inoperable Forms of chronic Thromboembolic pulmonary hypertension), a randomized, placebo-controlled trial. *J Am Coll Cardiol*. 2008;52(25):2127-34. DOI:10.1016/j.jacc.2008.08.059.
51. Zeren M, Demir R, Sinan UY, et al. Prevalence of musculoskeletal pain and its impact on quality of life and functional exercise capacity in patients with pulmonary arterial hypertension. *Respir Med*. 2022;193:106759. DOI:10.1016/j.rmed.2022.106759.
52. Ozcan Kahraman B, Ozsoy I, Akdeniz B, et al. Test-retest reliability and validity of the timed up and go test and 30-second sit to stand test in patients with pulmonary hypertension. *Int J Cardiol*. 2020;304:159-163. DOI:10.1016/j.ijcard.2020.01.028.
53. Degano B, Sitbon O, Savale L, et al. Characterization of pulmonary arterial hypertension patients walking more than 450 m in 6 min at diagnosis. *Chest*. 2010;137(6):1297-303. DOI:10.1378/chest.09-2060.
54. Klinger JR, Elliott CG, Levine DJ, et al. Therapy for Pulmonary Arterial Hypertension in Adults: Update of the CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest*. 2019;155(3):565-86. DOI:10.1016/j.chest.2018.11.030.
55. Shmalts AA, Gorbachevsky SV. A systematic review as a method of gathering scientific evidence into clinical guidelines: CHEST-2019 guideline for the therapy pulmonary arterial hypertension in adults. *Ter Arkhiv*. 2019;91(12):105-14 (In Russ.) [Шмальц А.А., Горбачевский С.В. Систематический обзор как основа клинических рекомендаций: рекомендации CHEST-2019 по терапии легочной артериальной гипертензии у взрослых. *Терапевтический Архив*. 2019;91(12):105-14.] DOI:10.26442/00403660.2019.12.000468.
56. Kim NH, D'Armini AM, Grimminger F, et al. Haemodynamic effects of riociguat in inoperable/recurrent chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Heart*. 2017;103(8):599-606. DOI:10.1136/heartjnl-2016-309621.
57. Suntharalingam J, Treacy CM, Doughty NJ, et al. Long-term use of sildenafil in inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Chest*. 2008;134(2):229-36. DOI:10.1378/chest.07-2681.
58. Gilbert C, Brown MCJ, Cappelleri JC, et al. Estimating a minimally important difference in pulmonary arterial hypertension following treatment with sildenafil. *Chest*. 2009;135(1):137-42. DOI:10.1378/chest.07-0275.
59. Mathai SC, Puhon MA, Lam D, Wise RA. The minimal important difference in the 6-minute walk test for patients with pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012;186(5):428-33. DOI:10.1164/rccm.201203-0480OC.
60. Lee WT, Peacock AJ, Johnson MK. The role of per cent predicted 6-min walk distance in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J*. 2010;36(6):1294-301. DOI:10.1183/09031936.00155009.
61. La Patra T, Baird GL, Goodman R, et al. Remote Six-Minute Walk Testing in Patients with Pulmonary Hypertension: A Pilot Study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2022;205(7):851-4. DOI:10.1164/rccm.202110-2421LE.

About the Authors / Сведения об Авторах:

Шмальц Антон Алексеевич [Anton A. Shmalts]

eLibrary SPIN 1054-2150, ORCID 0000-0001-8937-1796

Исторические аспекты применения антиаритмических препаратов в клинической практике

Дощицин В.Л.^{1*}, Тарзиманова А.И.²

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

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

Нарушения ритма сердца остаются одной из наиболее актуальных проблем в кардиологии. С середины XVIII века в научной литературе стали появляться первые сообщения о возможности применения лекарственных средств при лечении нарушений сердечного ритма. Это направление получило развитие со второй половины XX века, когда на практике стали использовать ряд новых антиаритмических средств. Появление новых лекарственных средств и современных методов лечения аритмий позволило значительно улучшить прогноз и качество жизни больных. Комбинированная антиаритмическая терапия в виде совместного назначения антиаритмических средств и проведения радиочастотной абляции представляется наиболее перспективной и успешной тактикой лечения пациентов в будущем. В данной работе представлен исторический обзор литературы, посвященный клиническому применению антиаритмических средств как в прошлые годы, так и в настоящее время.

Ключевые слова: антиаритмические препараты, медикаментозное лечение аритмий сердца, исторические аспекты.

Для цитирования: Дощицин В.Л., Тарзиманова А.И. Исторические аспекты применения антиаритмических препаратов в клинической практике. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2022;18(3):350-358. DOI:10.20996/1819-6446-2022-06-07.

Historical Aspects of the Use of Antiarrhythmic Drugs in Clinical Practice

Doshchitsin V.L.^{1*}, Tarzimanova A.I.²

¹ Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

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

Heart rhythm disorders are one of the most urgent problems in cardiology. The first reports on the possibility of using drugs in the treatment of cardiac arrhythmias began to appear in the scientific literature from the middle of the 18th century. This pharmacotherapeutic direction has been developed since the second half of the 20th century, when new antiarrhythmic drugs began to be used in clinical practice. The introduction of new drugs and modern methods of treating arrhythmias into clinical practice has significantly improved the prognosis and quality of life of patients. Combination antiarrhythmic therapy, including antiarrhythmic drugs and radiofrequency ablation, seems to be the most promising and successful tactic for treating patients in the future. A historical review of the literature on the clinical use of antiarrhythmic drugs both in past years and at present is presented in the article.

Key words: antiarrhythmic drugs, drug treatment of cardiac arrhythmias, historical aspects.

For citation: Doshchitsin V.L., Tarzimanova A.I. Historical Aspects of the Use of Antiarrhythmic Drugs in Clinical Practice. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2022;18(3):350-358. DOI:10.20996/1819-6446-2022-06-07.

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

Введение

О важности нарушений ритма сердца как признака его заболеваний отмечалось еще в античные времена. Упоминания об этом имеются и в отечественной литературе начала XX века [1]. Тогда же появились систематизированные данные об аритмиях, основанные на регистрации артериального и венозного пульса [2,3], а затем на применении электрокардиографии [4,5]. Первые сообщения о лекарственном воздействии на ритм сердца можно отнести к середине и концу XVIII века, когда J.B. de Sénac в 1749 г. применил экстракт коры хинного дерева для устранения неритмичного сердцебиения [6], а в 1785 г. W. Withering сообщил об урежающем сердечный ритм влиянии травы на-

перстянки (Digitalis), которая ранее использовалась как рвотное и мочегонное средство [7]. В конце XIX – начале XX веков появились данные о действии на сердечный ритм не только наперстянки, но и гликозидов олеандра [8], горицвета [9], представителей рода *Strophanthus* [10], ландыша, морского лука и др. Эти препараты, которые объединены под названием «сердечные гликозиды» в течение длительного времени находили широкое применение при лечении наджелудочковых аритмий и сердечной недостаточности [11–13]. Важно заметить, что рекомендованный ранее способ быстрого насыщения сердечными гликозидами [14] в настоящее время не используется в связи с опасностью аритмогенного действия. Из сердечных гликозидов в настоящее время практическое применение находит лишь дигоксин, который является одним из основных средств для урежения ритма желудочков

Received/Поступила: 26.05.2022

Accepted/Принята в печать: 31.05.2022

у больных с фибрилляцией предсердий (ФП) преимущественно при наличии сердечной недостаточности. При этом очень важно соблюдение осторожности во избежание побочных эффектов этого препарата. Современные сведения о возможной связи между использованием дигоксина и повышением смертности противоречивы и не имеют убедительного подтверждения [15].

Создание первых антиаритмических препаратов

В начале XX века наблюдения К. Wenckebach (1914) и W. Frey (1918) показали способность хинина и его правовращающего изомера хинидина восстанавливать нормальный ритм у пациентов с ФП [16]. Затем эти сведения были подтверждены и дополнены исследованиями В.Ф. Зеленина [11], Г.Ф. Ланга [17], М.Я. Арьева [18], а также многих других отечественных и зарубежных авторов. Антиаритмический эффект хинидина обусловлен блокадой натриевых каналов и замедлением скорости деполяризации потенциала действия. Несмотря на высокую токсичность и большое число побочных действий, главным образом на центральную нервную систему и желудочно-кишечный тракт, этот препарат в течение длительного времени был основным средством восстановления синусового ритма у больных ФП. В настоящее время хинидин практически не используется в связи с появлением не менее эффективных, но более безопасных антиаритмических средств.

С начала 1950-х годов в клиническую практику начал входить прокаинамид, который оказался эффективен при желудочковых и суправентрикулярных аритмиях [19-22]. В отличие от хинидина, этот препарат имеет не только таблетированную, но и ампульную форму. Механизм антиаритмического действия прокаинамида сходен с таковым у хинидина.

В течение многих лет прокаинамид оставался основным лекарством для купирования эктопических тахикардий, несмотря на наличие существенных побочных эффектов. К наиболее частым побочным действиям препарата относятся артериальная гипотензия при внутривенном введении и желудочно-кишечные расстройства при пероральном приеме. В последние годы роль прокаинамида уменьшилась в связи с появлением более безопасных препаратов, хотя он включен в современные рекомендации по ведению пациентов с ФП, а также с желудочковой и суправентрикулярной тахикардиями.

Одним из крупных достижений фармакологии XX века явилось открытие и внедрение в клиническую практику блокаторов адренергических бета-адренорецепторов. Первым препаратом этого класса, нашедшим широкое клиническое применение, был пропра-

нолол. Первые сообщения об эффективности этого препарата у пациентов с аритмиями сердца появились в середине 60-х годов прошлого века [23-28]. В дальнейшем появились другие представители данного класса, нашедшие применение при лечении аритмий сердца, в частности, атенолол, метопролол, бисопролол, надолол, эсмолол и др. [29]. Высокая значимость бета-адреноблокаторов и их широкое распространение обусловлены тем, что они эффективны не только при аритмиях, но и оказывают гипотензивное, антиангинальное действие, являются важнейшим классом препаратов при лечении хронической сердечной недостаточности (ХСН), инфаркта миокарда, снижают риск внезапной аритмической смерти при сердечно-сосудистых заболеваниях [30,31]. В качестве антиаритмических препаратов бета-адреноблокаторы используют главным образом при лечении наджелудочковых аритмий, в частности предсердной и атриовентрикулярной тахикардий (для купирования и профилактики), тахисистолической ФП и синусовой тахикардии (для урежения сердечного ритма), а также для предупреждения желудочковой тахикардии и фибрилляции желудочков (чаще в сочетании с амиодароном).

В начале-середине 60-х гг. прошлого века в литературе появились экспериментальные и клинические данные о коронарорасширяющем и антиаритмическом действии верапамила [32-35]. Изначально предполагалось, что действие этого препарата обусловлено блокадой бета-адренорецепторов, однако позже было показано, что оно связано главным образом с блокадой медленных кальциевых каналов [36]. В качестве антиаритмика верапамил используется главным образом для лечения наджелудочковых аритмий, в частности для купирования и предупреждения атак атриовентрикулярной реципрокной и предсердной тахикардии, для урежения ритма желудочков при фибрилляции и трепетании предсердий, а также для лечения суправентрикулярной экстрасистолии. Этот препарат обладает помимо антиаритмического, антиангинальным, гипотензивным, антиатерогенным действием, имеет хорошую переносимость и поэтому широко используется практиками врачами. Основными противопоказаниями к назначению верапамила служат артериальная гипотония, систолическая дисфункция левого желудочка, синдром слабости синусового узла, атриовентрикулярная блокада II-III ст., ФП при синдроме Wolff-Parkinson-White (WPW) [37].

С начала 1950-х гг. в качестве антиаритмического средства начали использовать местноанестезирующий препарат лидокаин. В клинике этот препарат был впервые применен в 1950-м г. у больной с фибрилляцией желудочков, возникшей во время катетеризации сердца. Многократная электрическая дефибрилляция не дала результата и только после внутрисердечного введения

лидокаина и повторного разряда дефибриллятора удалось восстановить сердечную деятельность [38]. В дальнейшем появились сообщения об успешном применении препарата для устранения желудочковых аритмий при операциях на сердце [39], а также при ишемической болезни сердца (ИБС) [40-43]. Лидокаин стабилизирует клеточные мембраны сердечной мышцы, блокируя медленный ток ионов натрия, подавляя повышенный автоматизм эктопических очагов. В настоящее время этот препарат является одним из основных для купирования желудочковой тахикардии, хотя более предпочтительным считается внутривенное введение амиодарона в связи с менее выраженным отрицательным инотропным действием последнего. Применение лидокаина для лечения желудочковой экстрасистолии у пациентов с инфарктом миокарда, хотя и может значительно уменьшать число экстрасистол, но не способствует снижению летальности [44].

Основными противопоказаниями к назначению лидокаина являются атриовентрикулярная блокада II-III ст. и синдром слабости синусового узла. Из возможных, хотя и редких побочных действий следует назвать снижение артериального давления, синоатриальную или атриовентрикулярную блокаду вплоть до асистолии желудочков, тошноту, головную боль, парестезии, мышечные подергивания, судороги.

«Новая эра» антиаритмических препаратов

В конце 1950 – начале 1970-х гг. в медицинской литературе появились сведения об успешном использовании для лечения больных с суправентрикулярными и желудочковыми аритмиями алкалоида раувольфии (*Rauvolfia*) аймалина, который выпускался как в ампулах, так и в таблетках. Механизм антиаритмического действия аймалина сходен с таковым у прокаинамида. Этот препарат эффективен при купировании пароксизмов ФП, суправентрикулярной тахикардии (в том числе при синдроме WPW), желудочковой тахикардии, а также при лечении экстрасистолии [45-48]. Аймалин в настоящее время в России не зарегистрирован.

Длительное время для лечения аритмий использовался дизопирамид. По электрофизиологическому действию этот препарат близок к хинидину и прокаинамиду. Первая клиническая работа о применении дизопирамида у больных с аритмиями была опубликована в 1963 г. [49]. Более широкое изучение препарата было предпринято в конце 60 – начале 70-х гг. прошлого века [50-53], когда была доказана его эффективность при предупреждении пароксизмов ФП и других тахиаритмий, а также при лечении экстрасистолии. Побочные эффекты дизопирамида связаны главным образом с его кардиодепрессивным и антихолинергическим действием. В России этот препарат

в настоящее время не используется.

В начале 1980-х годов появился и начал входить в практику созданный в СССР препарат этмозин, являющийся производным фенотиазина. По электрофизиологическим свойствам этмозин близок к хинидину и прокаинамиду. В отечественных работах было показано, что этот препарат эффективен при лечении суправентрикулярных и желудочковых аритмий [54,55]. На основании результатов рандомизированного исследования CAST-II (The Cardiac Arrhythmia Suppression Trial) этмозин считается противопоказанным больным ИБС, особенно острыми формами, и больным с выраженной сердечной недостаточностью, в связи с чем используется ограниченно.

Вслед за этмозином в Институте фармакологии Академии медицинских наук СССР был создан диэтиламинный аналог этмозина этацизин. По силе антиаритмического действия этот препарат значительно превосходит этмозин [56]. В настоящее время этацизин остается одним из эффективных средств для лечения больных экстрасистолией (особенно желудочковой) [57], а также применяется для профилактики пароксизмов ФП [58]. Эффективен для предупреждения пароксизмов тахиаритмий при синдроме WPW. Одним из важных преимуществ этацизина перед другими антиаритмическими является возможность его использования для лечения так называемых вагусных аритмий, развившихся на фоне брадикардии. Основными ограничениями для применения этого препарата являются синоатриальная и атриовентрикулярная блокада II-III ст., блокада ветвей пучка Гиса, выраженная сердечная недостаточность, острые формы ИБС, постинфарктный кардиосклероз.

В начале 1970-х годов для лечения аритмий начали использовать амиодарон [59-62], который изначально изучался как антиангинальное средство. Амиодарон имеет сложные механизмы антиаритмического действия [63,64]. Его основной электрофизиологический эффект заключается в удлинении потенциала действия и рефрактерного периода вследствие блокады калиевых каналов. Кроме того, этот препарат может блокировать натриевые и медленные кальциевые каналы в мембранах кардиомиоцитов и является неконкурентным антагонистом альфа- и бета-адренорецепторов. Помимо этого, данный препарат влияет на активность тиреоидных гормонов. Амиодарон является одним из самых эффективных препаратов при лечении различных аритмий. При внутривенном введении он купирует пароксизмы суправентрикулярных тахикардий [65], трепетания и фибрилляции предсердий [66], а также желудочковой тахикардии [67]. При приеме внутрь амиодарон – одно из самых эффективных средств для предупреждения рецидивов суправентрикулярных тахиаритмий [68]. Значение имеет спо-

способность амиодарона (особенно в сочетании с бета-адреноблокаторами) предупреждать рецидивы желудочковой тахикардии и снижать риск внезапной смерти от фибрилляции желудочков у постинфарктных больных, что было показано в ряде рандомизированных исследований и мета-анализе ATMA (Amiodarone Trials Meta-Analysis) [69]. Однако, в проведенном затем крупном рандомизированном исследовании SCD-HeFT (Sudden Cardiac Death in Heart Failure trial) [70] лечение амиодароном не приводило к снижению общей смертности по сравнению с группой плацебо.

Важным преимуществом амиодарона перед другими антиаритмическими препаратами является малая выраженность его гипотензивного и отрицательного инотропного эффектов. В то же время препарат имеет многочисленные побочные действия, которые при длительном приеме развиваются приблизительно у 50% больных, причем у значительной части из них амиодарон приходится отменять [29]. К наиболее частым экстракардиальным побочным эффектам амиодарона, ограничивающим его применение, относятся нарушение функции щитовидной железы (чаще гипотиреоз), повышение активности печеночных ферментов, нарушения зрения, проявления периферической полинейропатии, пигментация кожи. Редким, но наиболее опасным побочным эффектом является интерстициальный или альвеолярный пневмонит, который может приводить к легочному фиброзу. Из сердечных побочных действий чаще наблюдается синусовая брадикардия, атрио-вентрикулярная блокада, удлинение интервала QT, иногда приводящее к «пируэтной» желудочковой тахикардии. Существует мнение, что в связи с частыми и значимыми побочными действиями амиодарон следует считать «препаратом резерва», который целесообразно назначать только для лечения злокачественных и потенциально опасных аритмий, резистентных к другим антиаритмическим средствам [71,72].

В конце 70-х гг. прошлого века появились данные об антиаритмическом действии соталола, представляющего собой смесь право (D)- и лево (L)-вращающего изомеров, который, обладая свойствами неселективного бета-адреноблокатора, изначально использовался как гипотензивное средство. Позже была выявлена способность этого препарата замедлять потенциал действия и эффективный рефрактерный период миокарда предсердий и желудочков, что определяет его более выраженные антиаритмические свойства [73,74]. Основной целью применения соталола является профилактика пароксизмов желудочковой тахикардии и ФП у больных без выраженных структурных изменений сердца [75,76]. Основные побочные эффекты соталола связаны с его неселективным бета-адреноблокирующим действием и проявляются брадикардией, артериальной гипотензией, бронхоспаз-

мом, усугублением проявлений ХСН, а кроме того, удлинением интервала QT с риском развития «пируэтной» желудочковой тахикардии.

С конца 80-х годов XX века в клиническую практику вошел пропafenон, антиаритмическое действие которого обусловлено, главным образом, блокадой натриевых каналов. В дополнение к этому препарат обладает умеренно выраженной способностью блокировать бета-адренорецепторы и кальциевые каналы. При внутривенном введении и пероральном приеме пропafenон способен купировать эпизоды ФП [77-79]. Многими клиническими исследованиями доказана высокая эффективность этого препарата при профилактике пароксизмов ФП и суправентрикулярной тахикардии [80-83]. Отмечена сопоставимая эффективность и лучшая переносимость пропafenона по сравнению с амиодароном [82] и соталолом [80], эффективность этого препарата продемонстрирована у больных с синдромом предвозбуждения желудочков [84]. Пропafenон эффективен при лечении больных без выраженной структурной патологии сердца с суправентрикулярной и желудочковой экстрасистолгией, позволяя существенно улучшить показатели качества жизни [85]. Важным преимуществом пропafenона перед другими антиаритмическими препаратами является его хорошая переносимость и низкая частота побочных эффектов.

В конце 80-х годов прошлого века появился антиаритмический препарат аллапинин, представляющий собой гидробромид лаппаконитина, выделяемого из растения Борца белоустого (*Aconitum leucostomum*), произрастающего в Средней Азии. Антиаритмический эффект препарата связан с блокадой натриевых каналов, замедлением проведения импульса в предсердиях, атриоventрикулярном соединении и системе Гиса-Пуркинье. Аллапинин способен незначительно ускорять синусовый ритм и снижать артериальное давление [86]. Крупных многоцентровых рандомизированных исследований по использованию этого препарата пока не проводилось. В немногочисленных клинических работах показана антиаритмическая эффективность препарата при лечении желудочковой экстрасистолгии и при профилактике рецидивов ФП у больных без выраженных органических изменений сердца [87-88]. Препарат может быть использован при профилактике тахиаритмий у больных с синдромом WPW, а также с умеренной брадикардией. Наиболее частыми побочными эффектами аллапинина являются головокружение, головная боль, диплопия, атаксия. Развитие побочных эффектов приблизительно в 25% случаев не позволяет достичь терапевтической дозы препарата [89].

В начале 2000-х годов для лечения больных с ФП был выпущен структурный аналог амиодарона дронедарон, не содержащий молекул йода. Этот препарат,

обладающий меньшими по сравнению с амиодароном побочными действиями, был эффективен для предупреждения рецидивирующих форм ФП [90]. Однако, другие исследования показали увеличение риска смерти при лечении дронедароном больных с перманентной формой аритмии [91] и пациентов с ХСН [92]. В связи с этим в настоящее время дронедарон используется ограниченно.

В последние годы появились сообщения о новом отечественном антиаритмическом препарате под названием Рефралон. Основным механизмом его действия является подавление входящего калиевого тока, приводящего к удлинению реполяризации и рефрактерных периодов миокарда [93]. Этот препарат при использовании его с целью восстановления синусового ритма у больных с персистирующей ФП по эффективности не уступает электроимпульсной терапии [94,95]. Рефралон применяется внутривенно. В связи с возможностью расширения комплекса QRS и удлинения интервала QT введение должно производиться под контролем ЭКГ в условиях блока интенсивной терапии.

Спорные вопросы медикаментозной терапии аритмий

Эффективность многих из препаратов, предлагавшихся ранее для базовой терапии аритмий, не нашла подтверждения. Это касается, в частности, кокарбоксилазы, рибоксина, оротата калия и некоторых других средств. Однако, работы по изучению антиаритмического действия цитопротекторов проводятся и в последние годы. Имеются данные об антиаритмической эффективности глюкокортикоидов при лечении и профилактике ФП и желудочковой экстрасистолы у больных с воспалительными процессами в сердце [96]. В исследованиях средств, влияющих на ренин-ангиотензин-альдостероновую систему (РААС), было отмечено снижение риска внезапной сердечной смерти и улучшение прогноза жизни в группах пациентов с ХСН и перенесших инфаркт миокарда, леченных данными препаратами. Поэтому ингибиторы РААС включены в современные рекомендации по профилактике внезапной смерти у этих пациентов [97,98]. Противоречивые результаты получены при изучении антиаритмического действия статинов и омега-3-полиненасыщенных жирных кислот.

В целом появляется все больше данных о том, что возникновение и прогрессирование аритмий связаны главным образом с основной патологией сердца [99]. Вопрос об эффективности базовой терапии больных с аритмиями требует дальнейшего изучения.

Одним из актуальных вопросов современной аритмологии является необходимость назначения антикоагулянтной терапии пациентам с фибрилляцией или

трепетанием предсердий. Антикоагулянтная терапия при данных аритмиях эффективно снижает смертность от тромбоэмболических осложнений. Однако при ее использовании не следует забывать о геморрагических рисках, поэтому так быстро приоритетным классом препаратов стали пероральные антикоагулянты прямого действия (апиксабан, эдоксабан, ривароксабан, дабигатран), потеснившие с ведущих позиций варфарин, в первую очередь, за счет большей безопасности.

Наиболее частыми побочными эффектами антикоагулянтной терапии являются желудочно-кишечные кровотечения, для профилактики которых могут быть использованы гастро-энтеропротекторы. К наиболее современным препаратам можно отнести ребамипид (Ребагит) – гастро- и энтеропротектор, основное фармакологическое действие которого связано с повышением синтеза эндогенных простагландинов и факторов роста в слизистой оболочке желудочно-кишечного тракта, антиоксидантным эффектом, подавлением экспрессии провоспалительных цитокинов и молекул адгезии [100]. Ребамипид предупреждает повреждения слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта, тем самым профилактирует развитие как желудочных, так и кишечных кровотечений и может применяться длительно в комбинации с антикоагулянтами и антиаритмическими препаратами (ААП) [101].

Остается предметом дискуссий вопрос о возможности применения ААП класса IC для лечения аритмий у больных с органической патологией сердца. В начале 90-х годов прошлого века на основании результатов исследований CAST [102], CAST-II [103] и мета-анализа [104] сложилось мнение об опасности использования любых препаратов I класса у больных с любой органической патологией сердца. Эта концепция находит отражение и в современных рекомендациях по лечению аритмий. Между тем, результаты последующих исследований и анализов внесли существенные коррективы в эти представления. Отмечено, что сочетанное использование ААП класса IC и бета-адреноблокаторов снижает риск смертельного исхода [105]. «Легкое» устранение аритмий малыми и средними дозами ААП класса IC также уменьшает риск внезапной аритмической смерти [106]. Применение препарата класса IC пропафенона для профилактики рецидивов ФП у больных с умеренно выраженной сердечной патологией по эффективности не уступало амиодарону, но существенно отличалось в лучшую сторону по переносимости [82].

Одним из спорных вопросов, часто возникающих при лечении больных с аритмиями, является рекомендуемая длительность приема антиаритмических средств. Не подлежит сомнению, что непрерывная антиаритмическая терапия необходима при аритмиях, угрожающих жизни, отягощающих прогноз и нару-

шающих гемодинамику. В работах, посвященных лечению больных с экстрасистолией [89] и ФП [108,109] имеются указания о целесообразности длительного непрерывного приема эффективного антиаритмика, однако, приводятся данные о сопоставимых результатах курсового лечения [110]. По нашему опыту, учитывая вероятность развития побочных эффектов и привыкания, следует по возможности избегать длительного непрерывного приема какого-либо одного препарата. Этого можно добиться, подобрав два или три эффективных препарата и чередуя их. Нередко течение аритмии позволяет делать перерывы в лечении. Это возможно, в частности, при экстрасистолии, рецидивирующих пароксизмах суправентрикулярной тахикардии и ФП. Такую возможность следует стремиться использовать, назначая антиаритмические средства курсами при наличии явной необходимости. При этом желательно использовать минимальные эффективные дозы антиаритмиков. Такая тактика может быть оправдана в тех нередких случаях, когда основной целью лечения является не устранение аритмии, а улучшение качества жизни. При этом оправдана «пошаговая» методика, начиная с менее рискованных способов лечения с использованием более безопасных средств и малых доз с последующим переходом при необходимости к более активной терапии, оценивая отношение пользы к риску [29].

Один из недостаточно изученных вопросов аритмологии – комбинированное использование ААП. В работах, посвященных изучению этого вопроса [96] отмечается, что при сочетанном применении различных ААП можно добиться более выраженного антиаритмического эффекта, по сравнению с монотерапией, однако при этом возрастает вероятность побочных действий, что требует соблюдения осторожности и более тщательного контроля. В частности, нежелательно совместное назначение препаратов одного класса по классификации E. Vaughan Williams, препаратов с однонаправленным влиянием на гемодинамические параметры, внутрижелудочковую проводимость, продолжительность интервала QT. ААП следует назначать последовательно в дозах меньших, чем при монотерапии. Наиболее изученными и целесообразными в настоящее время считаются комбинации ААП I и II классов, а также II класса с амиодароном.

В последние годы в практику лечения аритмий все шире входят радиочастотные, криогенные, лазерные, электрические и другие методы воздействия на сердце. Эти методы доказали свою ведущую роль при лечении

пароксизмальной тахикардии у больных с WPW-синдромом и с атриовентрикулярной узловой реципрокной тахикардией. Что касается желудочковых аритмий и ФП, то медикаментозные средства составляет значимую конкуренцию и весомое дополнение к интервенционной терапии. В современных рекомендациях по ведению больных с различными аритмиями, в частности с ФП, подчеркивается, что интервенционные методы следует использовать лишь при аритмиях, резистентных к медикаментозной терапии, т.е. последняя должна являться средством начального выбора [107,109]. После проведения радиочастотной аблации больным с ФП в подавляющем большинстве случаев приходится назначать в качестве базисной терапии бета-адреноблокаторы, а при наличии рецидивов для их профилактики назначаются амиодарон, соталол или ААП класса IC, в частности пропафенон [111]. Это особенно касается пожилых пациентов с коморбидными состояниями [112].

Говоря о выборе лечения для пациентов с ФП уместно вспомнить о возможности «пассивной» стратегии, т.е. об отказе от попыток восстановления и удержания синусового ритма, при эффективном контроле частоты сердечных сокращений. Не подлежит сомнению, что синусовый ритм лучше, чем ФП, однако очень важно, насколько эффективно и какой ценой можно добиться его сохранения. Вопрос о выборе стратегии лечения всегда решается индивидуально с учетом многих объективных и субъективных факторов, но если попытки восстановления и удержания синусового ритма сопряжены с высоким риском осложнений или недостаточно эффективны, то более простая и доступная «пассивная» стратегия становится более предпочтительной [113]. Эти соображения можно отнести не только к ФП, но и к другим, кроме жизнеугрожающих, видам аритмий.

Заключение

Таким образом, появление новых лекарственных препаратов и современных методов лечения аритмий позволяет значительно улучшить прогноз и качество жизни больных. Комбинированная или «гибридная» терапия в виде совместного назначения ААП и проведения радиочастотной аблации представляется наиболее перспективной и успешной тактикой лечения пациентов в будущем.

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

References / Литература

1. Pletnev DD. Experimental research on the origin of arrhythmias. Dissertation of the Doctor of Medicine. Moscow, 1906 (In Russ.) [Плетнев Д.Д. Экспериментальные исследования по вопросу о происхождении аритмий. Диссертация доктора медицины. Москва, 1906].
2. Wenckebach KF. Zur Analyse des unregelmässigen Pulses. Zeitschrift Für Klinische Medizin. 1899;(36):181-99.
3. Mackenzie J. The study of the pulse arterial, venous and hepatic and of the movements of the heart. London: Young J. Pentland; 1902.
4. Einthoven W. Ein neues galvanometer. Ann Der Physik. 1903;(12):1059-71.
5. Samoilov AF. Electrocardiograms. Russian Doctor. 1908;7(33):1089-94 (In Russ.) [Самойлов А.Ф. Электрокардиограммы. Русский Врач. 1908;7(33):1089-94].
6. Karamanou M, Tsoucalas G, Gialafos E, et al. Jean-Baptiste de Sénac's (1693-1770) Important Work on Cardiology and Valvular Disorders. Curr Pharm Des. 2016;22(13):1853-6. DOI:10.2174/1381612822666151208120832.
7. Withering W. An account of the foxglove and some of its medical uses with practical remarks on dropsy and other diseases. London: The Broomsleigh Press; 1785.
8. Pelikan EV. The experience of applying modern physico-chemical research to the doctrine of poisons. St. Petersburg: Typography Ya. Treya; 1855 (In Russ.) [Пекликан Е.В. Опыт приложения современных физико-химических исследований к учению о ядах. СПб: Типография Я.Трея; 1855].
9. Bubnov NA. On the physiological and therapeutic effect of the plant Adonis vernalis on blood circulation. Dissertation of the Doctor of Medicine. St. Petersburg, 1880 (In Russ.) [Бубнов Н.А. О физиологическом и терапевтическом действии растения Adonis vernalis на кровообращение. Диссертация доктора медицины. СПб, 1880].
10. Strazhesko ND. Strofantin as a therapeutic agent. Kiev: Typography S.V. Kulzhenko; 1910 (In Russ.) [Стражеско Н.Д. Строфантин как лечебное средство. Киев: Типография С.В.Кульженко; 1910].
11. Zelenin VF. Diseases of the cardiovascular system. Moscow: Medgiz; 1956 (In Russ.) [Зеленин В.Ф. Болезни сердечно-сосудистой системы. М.: Медгиз; 1956].
12. Sigal AM. Rhythms of cardiac activity and their disorders. Moscow: Medgiz; 1958 (In Russ.) [Сигал А.М. Ритмы сердечной деятельности и их нарушения. М.: Медгиз; 1958].
13. Chazov EI, Bogolyubov VM. Cardiac arrhythmias. Moscow: Medicine; 1972 (In Russ.) [Чазов Е.И., Боголюбов В.М. Нарушения ритма сердца. М.: Медицина; 1972].
14. Votchal BE, Slutsky ME. Cardiac glycosides. Moscow: Medicine; 1973 (In Russ.) [Вотчал Б.Е., Слуцкий М.Е. Сердечные гликозиды. М.: Медицина; 1973].
15. Gheorghiadu M, Fonarow GC, Veldhuisen DG, et al. Lack of evidence of increased mortality among patients with atrial fibrillation taking digoxin: findings from post hoc propensity-matched analysis of the AFFIRM trial. Eur Heart J. 2013;34(20):1489-97. DOI:10.1093/eurheartj/ehz120.
16. Frey W. Über Vorhofflimmern bei Menschen und seine Beseitigung durch Chinidin. Berl Klin Wschr. 1918;(55):417-50.
17. Lang GF. On the treatment of atrial fibrillation with quinidine. In: Collection of scientific papers in honor of the 50th anniversary of A.A. Nechaev, Petrograd: Department of Public Health Petrograd Consil of Workers' and Soldier's Deputies; 1922, p.33-43 (In Russ.) [Ланг Г.Ф. О лечении мерцательной аритмии хинидином. В: Сборник научных трудов в честь 50-летия А.А. Нечаева, Петроград: Отделение здравоохранения Петрограда Совета рабочих и солдатских депутатов; 1922. с.33-43].
18. Ar'y M.Ya. Atrial fibrillation and its treatment. Leningrad: A.F. Mark; 1922 (In Russ.) [Арьев М.Я. мерцательная аритмия и ее лечение Ленинград: А.Ф. Марк; 1922].
19. Berry K, Garlett EL, Bellet S, Geffer WI. Use of pronestyl in the treatment of ectopic rhythms; treatment of 98 episodes in 78 patients. Am J Med. 1951;11(4):431-41. DOI:10.1016/0002-9343(51)90178-7.
20. Kayden HJ, Steele JM, Mark LC, Brodie BB. The use of procaine amide in cardiac arrhythmias. Circulation. 1951;4(1):13-22. DOI:10.1161/01.cir.4.1.13.
21. Vinogradov AV. On the treatment of certain cardiac arrhythmias with novocainamide. Ter Arkhiv. 1957;(12):20-7 (In Russ.) [Виноградов А.В. О лечении некоторых нарушений сердечного ритма новокаиномидом. Терапевтический Архив. 1957;(12):20-7].
22. Krasovsky II. Experience in the use of novocainamide (procainamide) in various cardiac arrhythmias. Clinical Medicine. 1957;(8):125-30 (In Russ.) [Красовский И.И. Опыт применения новокаиnamида (прокаинамида) при различных нарушениях сердечного ритма. Клиническая Медицина. 1957;(8):125-30].
23. Besterman EM, Friedlander DH. Clinical experiences with propranolol. Postgrad Med J. 1965;41(479):526-35. DOI:10.1136/pgmj.41.479.526.
24. Harrison DC, Griffin JR, Fiene TJ. Effects of beta-adrenergic blockade with propranolol in patients with atrial arrhythmias. N Engl J Med. 1965;273:410-5. DOI:10.1056/NEJM196508192730802.
25. Rowlands DJ, Howitt G, Markman P. Propranolol (inalder) in disturbances of cardiac rhythm. Br Med J. 1965;1(5439):891-4. DOI:10.1136/bmj.1.5439.891.
26. Doshchitsin VL. The use of adrenergic beta-receptor blockers in coronary insufficiency and cardiac arrhythmias. Kardiologia. 1966;(5):65-9 (In Russ.) [Дощицин В.Л. Применение блокатора бета-адренергических бета-рецепторов при коронарной недостаточности и нарушениях сердечного ритма. Кардиология. 1966;(5):65-9].
27. Anshelevich YuV, Goldberg TO, Beer ET. On the use of a beta-adrenergic receptor blocker in patients with coronary insufficiency and cardiac arrhythmias. Ter Arkhiv. 1967;(9):98-100 (In Russ.) [Аншелевич Ю.В., Гольдберг Т.О., Беер Е.Т. К применению блокатора бета-адренорецепторов у больных с коронарной недостаточностью и нарушениями ритма сердца. Терапевтический Архив. 1967;(9):98-100].
28. Moiseev SG, Ustinova EZ. The use of propranolol in cardiac arrhythmias. Kardiologia. 1967;(8):98-101 (In Russ.) [Моисеев С.Г., Устинова Е.З. Применение пропранолола при нарушениях сердечного ритма. Кардиология. 1967;(8):98-101].
29. Fogoros RN. Antiarrhythmic Drugs: A Practical Guide, 2nd ed. Oxford: Wiley-Blackwell; 2007.
30. Kostis JB, De Felice EA, eds. Beta blockers in the treatment of cardiovascular disease. New York: Raven Press; 1984.
31. Sidorenko BA, Preobrazhensky DV. Beta-blockers. Moscow: JSC "Informatik"; 1996 (In Russ.) [Сидоренко Б.А., Преображенский Д.В. Бета-адреноблокаторы. Москва: АОЗТ «Информатик»; 1996].
32. Haas H. Zum wirkungsmechanismus des alpha-isopropyl-alpha- [On the mechanism of action of alpha-isopropyl-alpha-((n-methyl-n-homoveratryl)-gamma-aminopropyl)-3,4-dimethoxyphenyl-lacetonitrile, a substance with coronary vasodilator properties]. Arzneimittelforschung. 1964;(14):461-8 (In German).
33. Melville KI, Shister HE, Huq S. Iproveratril: experimental data on coronary dilatation and antiarrhythmic action. Can Med Assoc J. 1964;90(13):761-70.
34. Hofbauer K. Zur Behandlung stenokardischer Beschwerden mit Iproveratril [On the therapy of stenocardiac complaints with Iproveratril]. Wien Med Wochenschr. 1966;116(52):1155-6 (In German).
35. Doshchitsin VL, Arshakuni RO, Zharov EI. The use of isoptin in thoracic toad and cardiac arrhythmias. Kardiologia. 1967;(8):2-40 (In Russ.) [Дощицин В.Л., Аршакуни Р.О., Жаров Е.И. Применение изоптина при грудной жабе и нарушениях ритма сердца. Кардиология. 1967;(8):2-40].
36. Fleckenstein A, Kammermeier H, Döring HJ, Freund HJ. Zum Wirkungsmechanismus neuerartiger Koronardilatoren mit gleichzeitig Sauerstoff-einsparenden Myokard-Effekten, Prenylamin und Iproveratril. 2 [On the method of action of new types of coronary dilators with simultaneous oxygen-saving myocardial effects, prenylamine and iroveratril. 2] Z Kreislaufforsch. 1967;56(8):839-58. (In German).
37. Sidorenko BA, Preobrazhensky DV. Calcium antagonists. Moscow: JSC "Informatik"; 1997 (In Russ.) [Сидоренко Б.А., Преображенский Д.В. Антагонисты кальция. Москва: АОЗТ «Информатик»; 1997].
38. Southworth JL, McKusick VA, Pierce EC 2nd, Rawson FL Jr. Ventricular fibrillation precipitated by cardiac catheterization; complete recovery of the patient after 45 minutes. J Am Med Assoc. 1950;143(8):717-20. DOI:10.1001/jama.1950.02910430009003.
39. Likoff W. Cardiac arrhythmias complicating surgery. Am J Cardiol. 1959;3(4):427-9. DOI:10.1016/0002-9149(59)90362-5.
40. Bedynek JL Jr, Weinstein KN, Kah RE, Minton PR. Ventricular tachycardia. Control by intermittent, intravenous administration of lidocaine hydrochloride. JAMA. 1966;198(5):553-5. DOI:10.1001/jama.198.5.553.
41. Gianelly R, von der Groeben JO, Spivack AP, Harrison DC. Effect of lidocaine on ventricular arrhythmias in patients with coronary heart disease. N Engl J Med. 1967;277(23):1215-9. DOI:10.1056/NEJM196712072772301.
42. Lown B, Fakhro AM, Hood WB Jr, Thorn GW. The coronary care unit. New perspectives and directions. JAMA. 1967;199(3):188-98.
43. Doshchitsin VL. The use of lidocaine for the treatment of patients with cardiac arrhythmias. Kardiologia. 1970;9:80-6 (In Russ.) [Дощицин В.Л. Применение лидокаина для лечения больных с нарушениями сердечного ритма. Кардиология. 1970;(9):80-6].
44. MacMahon S, Collins R, Peto R, et al. Effects of prophylactic lidocaine in suspected acute myocardial infarction. An overview of results from the randomized, controlled trials. JAMA. 1988;260(13):1910-6.
45. Kleinsorge H. Klinische Untersuchungen über die Wirkungsweise des Rauwolfia-Alkaloids Ajmalin bei Herzrhythmusstörungen, insbesondere der Extrasystole [Clinical studies on the mechanism of action of the Rauwolfia alkaloid ajmaline in cardiac rhythm disorders especially extrasystole]. Med Klin. 1959;54(10):409-16. (In German).
46. Slama R, Foucault JP, Bouvrain Y. Le traitement d'urgence des troubles du rythme cardiaque par l'ajmaline intraveineuse [Emergency treatment of cardiac rhythm disorders with intravenous ajmaline]. Presse Med (1893). 1963;(71):2250-2 (In French).
47. Bianchi C, Becari E. L'ajmalina nella terapia delle aritmie cardiache. Min Med. 1966;57(29):1273.
48. Doshchitsin VL. Treatment of cardiac arrhythmias with giluritmal (ajmalin). Kardiologia. 1968;(2):109-16 (In Russ.) [Дощицин В.Л. Лечение нарушений сердечного ритма гилуритмалом (аймалином). Кардиология. 1968;(2):109-16].
49. Katz MJ, Meyer CE, El-etr A, Slodki SJ. Clinical evaluation of a new anti-arrhythmic agent, SC-7031. Curr Ther Res Clin Exp. 1963;(5):343-50.
50. Desruelles J, Gerard A, Ducatillon P, Herbaux A. Nos premiers essais cliniques du disopyramide (H 3292) dans les troubles du rythme cardiaque [Our first clinical test of disopyramide (H 3292) on cardiac rhythm disorders]. Therapie. 1967;22(4):937-44 (In French).
51. Granier J. Un nouvel antiarrhythmique: le disopyramide [A new antiarrhythmic agent: disopyramide]. Presse Med (1893). 1968;76(32):1605-6 (In French).
52. Puech P. Le traitement des arrhythmies cardiaques par le disopyramide. J Med Montpellier. 1969;4(3):132-40.
53. Doshchitsin VL, Golovina TN, Osipova TN. Prevention and treatment of cardiac arrhythmias with Ritmodan (Disopyramide). Kardiologia. 1973;(3):97-101 (In Russ.) [Дощицин В.Л., Головина Т.Н., Осипова Т.Н. Профилактика и лечение аритмий сердца Ритмоданом (Дизопирамидом). Кардиология. 1973;(3):97-101].
54. Mazur NA, Lyakishev AA, Kurbanov RD. Experience of clinical use of etmosine in various cardiac arrhythmias. Kardiologia. 1980;(7):44-9 (In Russ.) [Мазур Н.А., Лякишев А.А., Курбанов Р.Д. Опыт клинического применения этмозина при различных нарушениях ритма сердца. Кардиология. 1980;(7):44-9].
55. Shugushev HH, Smetnev AS, Rosenstraukh LV. The effect of etmosine on patients with paroxysmal atrioventricular nodular tachycardia. Kardiologia. 1982;(11):72-8 (In Russ.) [Шугушев Х.Х., Сметнев А.С., Розенштраух Л.В. Действие этмозина на больных с пароксизмальными атриовентри-

- кулярными узловыми тахикардиями. Кардиология. 1982;(11):72-8].
56. Kaverina NV, Lyskovtsev VV, Senova ZP, et al. Etacizine: pharmacological properties and prospects for clinical use. *Kardiologiya*. 1984;(5):52-7 (In Russ.) [Каверина Н.В., Лысковцев В.В., Сенова З.П., и др. Этацизин: фармакологические свойства и перспективы клинического применения. Кардиология. 1984;(5):52-7].
57. Smetnev AS, Ponomarenko EL, Koltunova LI, etc. Comparative study of etacizine, etmosine and rhythmiline in patients with ventricular arrhythmias. *Kardiologiya*. 1987;(5):24-7 (In Russ.) [Сметнев А.С., Пономаренко Е.Л., Колтунова Л.И., и др. Сравнительное изучение этацизина, этмозина и ритмилена у больных с желудочковыми нарушениями ритма сердца. Кардиология. 1987;(5):24-7].
58. Lozinsky LG, Zamotaev IP, Kerimova RE. Results of treatment of paroxysmal atrial fibrillation with etacizine. *Kardiologiya*. 1989;(7):37-9 (In Russ.) [Лозинский Л.Г., Замотаев И.П., Керимова Р.Э. Результаты лечения пароксизмальной мерцательной аритмии этацизином. Кардиология. 1989;(7):37-9].
59. Vastesaegeer MM, Gillot PH, van der Straeten P. L'effet anti-arythmique de l'amiodarone (L3428) [Anti-arrhythmic effect of amiodarone (L3428)]. *Brux Med*. 1971;51(2):99-104 (In French).
60. Coumel P, Bouvrain Y. Etude Clinique des effets pharmacodynamiques et antiarythmiques de l'amiodarone. *J Agregés*. 1973;(6):69-81.
61. Rosenbaum MB, Chiale PA, Halpern MS, et al. Clinical efficacy of amiodarone as an antiarrhythmic agent. *Am J Cardiol*. 1976;38(7):934-44. DOI:10.1016/0002-9149(76)90807-9.
62. Preobrazhensky DV, Ryndina MG, Bliznyak GV. Clinical use of cordarone. *Kardiologiya*. 1979;(1):107-12 (In Russ.) [Преображенский Д.В., Рындина М.Г., Близняк Г.В. Клиническое применение кордарона. Кардиология. 1979;(1):107-12].
63. Mason JW. Amiodarone. *N Engl J Med*. 1987;316(8):455-66. DOI:10.1056/NEJM198702193160807.
64. Nattel S, Talajic M, Fermini B, et al. Amiodarone: pharmacology, clinical actions, and relationship between them. *J Cardiovasc Pharmacol*. 1992;3(3):266-80. DOI:10.1111/j.1540-8167.1992.tb00972.x.
65. Wellens HJ, Brugada P, Abdollah H. Effect of amiodarone in paroxysmal supraventricular tachycardia with or without Wolff-Parkinson-White syndrome. *Am Heart J*. 1983;106(4 Pt 2):876-80. DOI:10.1016/0002-8703(83)90010-8.
66. Khan IA, Mehta NJ, Gowda RM. Amiodarone for pharmacological cardioversion of recent-onset atrial fibrillation. *Int J Cardiol*. 2003;89(2-3):239-48. DOI:10.1016/s0167-5273(02)00477-1.
67. Scheinman MM, Levine JH, Cannom DS, et al. Dose-ranging study of intravenous amiodarone in patients with life-threatening ventricular tachyarrhythmias. The Intravenous Amiodarone Multicenter Investigators Group. *Circulation*. 1995;92(11):3264-72. DOI:10.1161/01.cir.92.11.3264.
68. 2015 ACC/AHA/HRS Guideline for the Management of Adult Patients With Supraventricular Tachycardia: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *J Am Coll Cardiol*. 2016;67(13):e27-e115. DOI:10.1161/CIR.0000000000000310.
69. Effect of prophylactic amiodarone on mortality after acute myocardial infarction and in congestive heart failure: meta-analysis of individual data from 6500 patients in randomised trials. Amiodarone Trials Meta-Analysis Investigators. *Lancet*. 1997;350(9089):1417-24.
70. Bardy GH, Lee KL, Mark DB, et al.; Sudden Cardiac Death in Heart Failure Trial (SCD-HeFT) Investigators. Amiodarone or an implantable cardioverter-defibrillator for congestive heart failure. *N Engl J Med*. 2005;352(3):225-37. DOI:10.1056/NEJMoa043399.
71. Kushakovskiy MS, Grishkin YuN. Cardiac arrhythmias. A guide for doctors. 4th ed. St. Petersburg: LLC Foliant Publishing House; 2014 (In Russ.) [Кушаковский М.С., Гришкин Ю.Н. Аритмии сердца. Руководство для врачей. 4-е изд. СПб: ООО Издательство Фолиант; 2014].
72. Arutyunov GP, Arutyunov AG, Boldueva SA, et al. Drug prevention of sudden cardiac death in ischemic heart disease. In: Shlyakhto E.V., ed. Sudden cardiac death. Moscow: Publishing house Medpraktika-M; 2015. p. 139-182 (In Russ.) [Арутюнов Г.П., Арутюнов А.Г., Болдueva С.А., и др. Медикаментозная профилактика внезапной сердечной смерти при ишемической болезни сердца. В: Шляхто Е.В., ред. Внезапная сердечная смерть. М.: ИД Медпрактика-М; 2015. с. 139-182].
73. Edvardsson N, Hirsch I, Emanuelsson H, et al. Sotalol-induced delayed ventricular repolarization in man. *Eur Heart J*. 1980;1(5):335-43. DOI:10.1093/eurheartj/1.5.335.
74. Echt DS, Berte LE, Clusin WT, et al. Prolongation of the human cardiac monophasic action potential by sotalol. *Am J Cardiol*. 1982;50(5):1082-6. DOI:10.1016/0002-9149(82)90421-0.
75. Mironov NYu, Lajovich Lyu, Golitsyn SP. Ventricular arrhythmias and sudden cardiac death. Moscow: LLC Medical Information Agency; 2018 (In Russ.) [Миронов Н.Ю., Лайович Л.Ю., Голицын С.П. Желудочковые нарушения ритма и внезапная сердечная смерть. М.: Медицинское информационное агентство; 2018].
76. Lafuente-Lafuente C, Mouly S, Longas-Tejero MA, Bergmann JF. Antiarrhythmics for maintaining sinus rhythm after cardioversion of atrial fibrillation. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007;(4):CD005049. DOI:10.1002/14651858.CD005049.pub2.
77. Bianconi L, Boccadamo R, Pappalardo A, et al. Effectiveness of intravenous propafenone for conversion of atrial fibrillation and flutter of recent onset. *Am J Cardiol*. 1989;64(5):335-8. DOI:10.1016/0002-9149(89)90530-4.
78. Khan IA. Single oral loading dose of propafenone for pharmacological cardioversion of recent-onset atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 2001;37(2):542-7. DOI:10.1016/s0735-1097(00)01116-5.
79. Tarasov AV, Kosykh SA, Bushueva EV, et al. Comparison of the effectiveness of injectable forms of antiarrhythmic drugs propafenone and amiodarone during pharmacological conversion of atrial fibrillation. *Consilium Medicum*. 2019;21(1):81-6 (In Russ.) [Тарасов А.В., Косых С.А., Бушуева Е.В., и др. Сравнение эффективности инъекционных форм антиаритмических препаратов пропafenона и амиодарона при проведении фармакологической конверсии фибрилляции предсердий. Consilium Medicum. 2019;21(1):81-6].
80. Reimold SC, Maisel WH, Antman EM. Propafenone for the treatment of supraventricular tachycardia and atrial fibrillation: a meta-analysis. *Am J Cardiol*. 1998;82(8A):66N-71N. DOI:10.1016/s0002-9149(98)00587-6.
81. Dogan A, Ergene O, Nazli C, et al. Efficacy of propafenone for maintaining sinus rhythm in patients with recent onset or persistent atrial fibrillation after conversion: a randomized, placebo-controlled study. *Acta Cardiol*. 2004;59(3):255-61. DOI:10.2143/AC.59.3.2005179.
82. Miller ON, Starichkov SA, Pozdnyakov YuM, et al. Efficacy and safety of propafenone (propanorm) and amiodarone (cordarone) in patients with atrial fibrillation on the background of arterial hypertension, coronary heart disease and chronic heart failure with preserved systolic function of the left ventricle. *Russian Journal of Cardiology*. 2010;84(4):56-72 (In Russ.) [Миллер О.Н., Старичков С.А., Поздняков Ю.М., и др. Эффективность и безопасность применения пропafenона (пропанорма) и амиодарона (кордарона) у больных с фибрилляцией предсердий на фоне артериальной гипертензии, ишемической болезни сердца и хронической сердечной недостаточности с сохраненной систолической функцией левого желудочка. Российский Кардиологический Журнал. 2010;84(4):56-72].
83. Bunin YuA. Diagnosis and treatment of cardiac tachyarrhythmias. Moscow: Publishing house Medpraktika-M; 2011 (In Russ.) [Бунин Ю.А. Диагностика и лечение тахикардий сердца. М.: ИД Медпрактика-М; 2011].
84. Ludmer PL, McGowan NE, Antman EM, Friedman PL. Efficacy of propafenone in Wolff-Parkinson-White syndrome: electrophysiologic findings and long-term follow-up. *J Am Coll Cardiol*. 1987;9(6):1357-63. DOI:10.1016/s0735-1097(87)80478-3.
85. Doshchitsin VL, Kramynina OA, Chernova EV, et al. Propafenone – therapeutic effect and impact on the quality of life of patients with extrasystole. *Russian Journal of Cardiology*. 2006;(6):54-7 (In Russ.) [Дощичин В.Л., Крамынина О.А., Чернова Е.В., и др. Пропафенон – терапевтический эффект и влияние на качество жизни больных с экстрасистолией. Российский Кардиологический Журнал. 2006;(6):54-7].
86. Sokolov SF, Golitsyn SP, Malakhov VI, et al. The effect of allapinin on the function of the atrioventricular conduction system of the heart. *Kardiologiya*. 1988;(11):90-5 (In Russ.) [Соколов С.Ф., Голицын С.П., Малахов В.И., и др. Влияние аллапинина на функцию предсердно-желудочковой проводящей системы сердца. Кардиология. 1988;(11):90-5].
87. Sokolov SF, Jahangirov FN. Antiarrhythmic drug allapinin: a review of the results of a clinical study. *Kardiologiya*. 2002;(7):96-102 (In Russ.) [Соколов С.Ф., Джагангиров Ф.Н. Антиаритмический препарат аллапинин: обзор результатов клинического изучения. Кардиология. 2002;(7):96-102].
88. Syrkyn AL, Ivanov GG, Axelrod AS, et al. Predicting the effectiveness of supportive antiarrhythmic therapy in paroxysmal atrial fibrillation. *Cardiology and Cardiovascular Surgery*. 2010;(4):84-7 (In Russ.) [Сыркин А.Л., Иванов Г.Г., Аксельрод А.С., и др. Прогнозирование эффективности поддерживающей антиаритмической терапии при пароксизмальной форме фибрилляции предсердий. Кардиология и Сердечно-Сосудистая Хирургия. 2010;(4):84-7].
89. Sulimov V.A., ed. Medical treatment of cardiac arrhythmias. M.: GEOTAR-Media; 2011 (In Russ.) [Сулимов В.А., ред. Медикаментозное лечение нарушений ритма сердца. М.: ГЕОТАР-Медиа; 2011].
90. Hohnloser SH, Crijns HJ, van Eckels M, et al.; ATHENA Investigators. Effect of dronedarone on cardiovascular events in atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2009;360(7):668-78. DOI:10.1056/NEJMoa0803778.
91. Connolly SJ, Camm AJ, Halperin JL, et al. PALLAS Investigators. Dronedrone in high-risk permanent atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011;365(24):2268-76. DOI:10.1056/NEJMoa1109867.
92. Køber L, Torp-Pedersen C, McMurray JJ, et al.; Dronedrone Study Group. Increased mortality after dronedrone therapy for severe heart failure. *N Engl J Med*. 2008;358(25):2678-87. DOI:10.1056/NEJMoa0800456.
93. Rosenstrauch LV, Fedorov VV, Reznik AV, et al. Experimental study of a class III drug RG-2. *Kardiologiya*. 2003;(9):56-64 (In Russ.) [Розенштраух Л.В., Федоров В.В., Резник А.В., и др. Экспериментальное исследование препарата III класса PF-2. Кардиология, 2003;(9):56-64].
94. Yuricheva YuA, Sokolov SF, Golitsyn SP, et al. A new class III antiarrhythmic drug niferidil as a means of restoring sinus rhythm in a persistent form of atrial fibrillation. *Bulletin of Arrhythmology*. 2012;(70):32-43 (In Russ.) [Юричева Ю.А., Соколов С.Ф., Голицын С.П., и др. Новый антиаритмический препарат III класса ниферидил как средство восстановления синусового ритма при персистирующей форме мерцательной аритмии. Вестник Аритмологии. 2012;(70):32-43].
95. Mironov NY, Vlodzyanovskiy VV, Yuricheva YA, et al. Safety and Effectiveness of Electrical and Pharmacological Cardioversion in Persistent Atrial Fibrillation. Part I: Study Rationale, Design and Assessment of Effectiveness. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2018;14(5):664-9 (In Russ) [Миронов Н.Ю., Влодзяновский В.В., Юричева Ю.А., и др. Проспективное рандомизированное исследование эффективности и безопасности электрической и медикаментозной кардиоверсии при персистирующей фибрилляции предсердий. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2018;14(5):664-9]. DOI:10.20996/1819-6446-2018-14-5-664-669.
96. Nedostup AV, Blagova OV. How to treat arrhythmias. Rhythm and conduction disorders in clinical practice. 9th ed. Moscow: MEDpress-inform; 2019 (In Russ.) [Недоступ А.В., Благова О.В. Как лечить аритмии. Нарушения ритма и проводимости в клинической практике. 9-е изд. М.: МЕД-пресс-информ; 2019].
97. Nesterenko Lyu, Kharlap MS, Golitsyn SP. Clinical pharmacology of antiarrhythmic drugs. In: Chazov EI, Golitsyn SP, eds. Guidelines on heart rhythm disorders. Moscow: GEOTAR-Media; 2008. p. 102-146 (In Russ) [Нестеренко Л.Ю., Харлап М.С., Голицын С.П. Клиническая фармакология антиаритмических препаратов. В: Чазов Е.И., Голицын С.П., ред. Руководство по нарушениям ритма сердца. М.: ГЕОТАР-Медиа; 2008. с. 102-146].

98. Al-Khatib SM, Stevenson WG, Ackerman MJ, et al. 2017 AHA/ACC/HRS Guideline for management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death. *J Am Coll Cardiol*. 2018;72(14):e91-e220. DOI:10.1016/j.jacc.2017.10.054
99. Shlyakhto EV, Arutyunov GP, Belenkov YuN, et al. National guidelines for risk determination and prevention of sudden cardiac death [cited 2022 Apr 20]. Available from: https://scardio.ru/content/images/recommendation/vss_rekomendacii.pdf (In Russ.) [Шляхто Е.В., Арутюнов Г.П., Беленков Ю.Н., и др. Национальные рекомендации по определению риска и профилактике внезапной сердечной смерти [цитировано 20.04.2022]. Доступно из: https://scardio.ru/content/images/recommendation/vss_rekomendacii.pdf]
100. Arakawa T, Higuchi K, Fujiwara Y, et al. 15th anniversary of rebamipide: looking ahead to the new mechanisms and new applications. *Dig Dis Sci*. 2005;50 Suppl 1:S3-S11. DOI:10.1007/s10620-005-2800-9.
101. Yamashita T, Watanabe E, Ikeda T, et al. Observational study of the effects of dabigatran on gastrointestinal symptoms in patients with non-valvular atrial fibrillation. *J Arrhythm*. 2014;30(6):478-84. DOI:10.1016/j.joa.2014.02.011.
102. Podzolkov VI, Tarzimanova AI. Current Predictors of Atrial Fibrillation Progression. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2019;15(2):149-58 (In Russ.) [Подзолков В.И., Тарзиманова А.И. Со-временные предикторы прогрессирования фибрилляции предсердий. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2019;15(2):149-158]. DOI:10.20996/1819-6446-2019-15-2-149-158.
103. Cardiac Arrhythmia Suppression Trial (CAST) Investigators. Preliminary report: effect of encainide and flecainide on mortality in a randomized trial of arrhythmia suppression after myocardial infarction. *N Engl J Med*. 1989;321(6):406-12. DOI:10.1056/NEJM198908103210629.
104. Greene HL, Roden DM, Katz RJ, et al. The Cardiac Arrhythmia Suppression Trial: first CAST ... then CAST-II. *J Am Coll Cardiol*. 1992;19(5):894-8. DOI:10.1016/0735-1097(92)90267-q.
105. Teo KK, Yusuf S, Furberg CD. Effects of prophylactic antiarrhythmic drug therapy in acute myocardial infarction. An overview of results from randomized controlled trials. *JAMA*. 1993;270(13):1589-95.
106. Kennedy HL, Brooks MM, Barker AH, et al. Beta-blocker therapy in the Cardiac Arrhythmia Suppression Trial. CAST Investigators. *Am J Cardiol*. 1994;74(7):674-80. DOI:10.1016/0002-9149(94)90308-5.
107. Goldstein S, Brooks MM, Ledingham R, et al. Association between ease of suppression of ventricular arrhythmia and survival. *Circulation*. 1995;91(1):79-83. DOI:10.1161/01.cir.91.1.79.
108. January CT, Wann LS, Alpert JS, et al. 2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64(21):e1-76. DOI:10.1016/j.jacc.2014.03.022.
109. Oganov RG, Simanenkov VI, Bakulin IG, et al. Comorbidities in clinical practice. Algorithms for diagnostics and treatment. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2019;18(1):5-66 (In Russ.) [Оганов Р.Г., Симаненков В.И., Бакулин И.Г., и др. Коморбидная патология в клинической практике. Алгоритмы диагностики и лечения. Кардиоваскулярная Терапия и Профилактика. 2019;18(1):5-66]. DOI:10.15829/1728-8800-2019-1-5-66.
110. Arakelyan MG, Bockeria LA, Vasileva EYu, et al. 2020 Clinical guidelines for Atrial fibrillation and atrial flutter. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(7):4594 (In Russ.) [Аракелян М.Г., Бокерия Л.А., Васильева Е.Ю., и др. Фибрилляция и трепетание предсердий. Клинические рекомендации 2020. Российский Кардиологический Журнал. 2021;26(7):4594]. DOI:10.15829/1560-4071-2021-4594.
111. Kirchhof P, Andresen D, Bosch R, et al. Short-term versus long-term antiarrhythmic drug treatment after cardioversion of atrial fibrillation (Flec-SL): a prospective, randomised, open-label, blinded endpoint assessment trial. *Lancet*. 2012;380(9838):238-46. DOI:10.1016/S0140-6736(12)60570-4.
112. Tarasov AV, Davtyan KV, Shatakhitsyan VS. Comparison of propafenone and sotalolol in the prevention of early postoperative arrhythmias in patients with atrial fibrillation after catheter isolation of the mouth of the pulmonary veins. *Clinical Gerontology*. 2016;(22):7-8 (In Russ.) [Тарасов А.В., Давтян К.В., Шатахцян В.С. Сравнение пропafenона и соталолола в профилактике ранних послеоперационных аритмий у пациентов с фибрилляцией предсердий после катетерной изоляции устьев легочных вен. Клиническая Геронтология. 2016;(22):7-8]
113. Fedorova MH, Doshchitsin VL, Chapurnykh AV. Tactics of Antiarrhythmic Therapy in Comorbid Elderly and Senile Patients with Paroxysmal and Recurrent Atrial Fibrillation. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2018;14(5):670-7 (In Russ.) [Федорова М.Х., Дошечин В.Л., Чапурных А.В. Тактика антиаритмической терапии коморбидных больных пожилого и старческого возраста с пароксизмальной и персистирующей фибрилляцией предсердий. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2018;14(5):670-7]. DOI:10.20996/1819-6446-2018-14-5-670-677.

About the Authors / Сведения об Авторах:

Дошечин Владимир Леонидович (Vladimir L. Doshchitsin)
ORCID 0000-0001-8874-4108

Тарзиманова Аида Ильгизовна (Aida I. Tarzimanova)
eLibrary SPIN 2685-4078, ORCID 0000-0001-9536-8307

Академики и члены-корреспонденты РАН, избранные общим собранием членов РАН 1-3 июня 2022 г. по отделению медицинских наук

Received/Поступила: 17.06.2022

Accepted/Принята в печать: 20.06.2022

Редколлегия журнала «Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии» сердечно поздравляет вновь избранных действительных членов и членов-корреспондентов Российской академии наук (РАН) по медицине и физиологии.

Избрание в Академию наук – это признание высокого авторитета и большого вклада ученых в развитие различных направлений медицинской науки: терапии, кардиологии, клинической фармакологии, эпидемиологии инфекционных заболеваний и других специальностей. Успешная медицинская наука неотделима от высокой и качественной публикационной активности

в национальной и международной специализированной прессе.

Для редколлегии журнала «Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии» большая честь сотрудничать с членами РАН для повышения качества публикаций, их международного цитирования и, в конечном счете, престижа российской медицинской науки, укреплению и сохранению здоровья и жизни граждан России. Желаем новоизбранным действительным членам и членам-корреспондентам РАН крепкого здоровья, новых научных достижений, интересных исследований и блестящих публикаций!

ПО ОТДЕЛЕНИЮ МЕДИЦИНСКИХ НАУК

Избранные академики РАН

№№	Фамилия, Имя, Отчество	Специальность	№№	Фамилия, Имя, Отчество	Специальность
1	Шабунин Алексей Васильевич	абдоминальная хирургия	16	Хохлов Александр Леонидович	клиническая фармакология
2	Хатьков Игорь Евгеньевич	абдоминальная хирургия	17	Куцев Сергей Иванович	медицинская генетика
3	Крюков Евгений Владимирович	военно-полевая терапия	18	Хавинсон Владимир Хацкелевич	молекулярная медицина
4	Кубанов Алексей Алексеевич	дерматовенерология	19	Ишмухаметов Айдар Айратович	фармация
5	Горелов Александр Васильевич	инфекционные болезни	20	Логунов Денис Юрьевич	вакцинология
6	Конради Александра Олеговна	кардиология	21	Котенко Константин Валентинович	восстановительная медицина
7	Кармазановский Григорий Григорьевич	лучевая диагностика	22	Атьков Олег Юрьевич	космическая медицина
8	Иллариошкин Сергей Николаевич	неврология	23	Куличенко Александр Николаевич	медицинская микробиология
9	Усачев Дмитрий Юрьевич	нейрохирургия	24	Бухтияров Игорь Валентинович	медицина труда
10	Кита Олег Иванович	онкология	25	Борисевич Сергей Владимирович	Эпидемиология
11	Авдеев Сергей Николаевич	пульмонология	на вакансии для Сибирского отделения РАН		
12	Драпкина Оксана Михайловна	терапия	26	Барбараш Ольга Леонидовна	кардиология
13	Павлов Валентин Николаевич	урология	27	Степанов Вадим Анатольевич	медицинская генетика
14	Никитюк Дмитрий Борисович	анатомия человека	на вакансии для Уральского отделения РАН		
15	Сычев Дмитрий Алексеевич	клиническая фармакология	28	Ковтун Ольга Петровна	педиатрия

Избранные члены-корреспонденты РАН

№№	Фамилия, Имя, Отчество	Специальность	№№	Фамилия, Имя, Отчество	Специальность
1	Киров Михаил Юрьевич	анестезиология и реаниматология	8	Гриня Андрей Анатольевич	нейрохирургия
2	Переходов Сергей Николаевич	военно-полевая хирургия	9	Беляев Алексей Михайлович	онкология
3	Ткачева Ольга Николаевна	гериатрия	10	Иванов Сергей Анатольевич	онкорadiология
4	Олисова Ольга Юрьевна	дерматовенерология	11	Саакян Светлана Ваговна	офтальмология
5	Ачкасов Сергей Иванович	колопроктология	12	Зыков Кирилл Алексеевич	пульмонология
6	Трофимова Татьяна Николаевна	лучевая диагностика	13	Лила Александр Михайлович	ревматология
7	Гехт Алла Борисовна	неврология	14	Абугуев Сергей Александрович	рентгенэндоваскулярная хирургия

№№	Фамилия, Имя, Отчество	Специальность	№№	Фамилия, Имя, Отчество	Специальность
15	Абакаров Садулла Ибрагимович	стоматология	37	Пономаренко Геннадий Николаевич	восстановительная медицина
16	Моисеев Сергей Валентинович	терапия	38	Попов Валерий Иванович	гигиена
17	Скопин Иван Иванович	кардиоторакальная хирургия	39	Милушкина Ольга Юрьевна	гигиена детей и подростков
18	Тихилов Рашид Муртузалиевич	травматология и ортопедия	40	Зарубина Татьяна Васильевна	медицинская информатика
19	Мартов Алексей Георгиевич	урология	41	Сидоренко Сергей Владимирович	медицинская микробиология
20	Эргешов Атаджан	фтизиатрия	42	Припутневич Татьяна Валерьевна	медицинская микробиология
21	Емельянов Сергей Иванович	хирургия	43	Брусина Елена Борисовна	эпидемиология
22	Гринева Елена Николаевна	эндокринология	на вакансии для Дальневосточного отделения РАН		
23	Кудлай Дмитрий Анатольевич	медицинская биотехнология	44	Шуматов Валентин Борисович	анестезиология и реаниматология
24	Панасенко Олег Михайлович	медицинская биофизика	45	Крыжановский Сергей Петрович	реабилитология
25	Зинченко Рена Абульфазовна	медицинская генетика	на вакансии для Сибирского отделения РАН		
26	Прохорчук Егор Борисович	медицинская геномика	46	Козлов Юрий Андреевич	детская хирургия
27	Смирнов Иван Витальевич	медицинская химия	47	Тулупов Андрей Александрович	лучевая диагностика, ядерная медицина
28	Трофимов Дмитрий Юрьевич	молекулярная медицина	48	Ливзан Мария Анатольевна	терапия
29	Чудаков Дмитрий Михайлович	молекулярная медицина	49	Чернявский Александр Михайлович	трансплантология
30	Михалева Людмила Михайловна	общая патология	50	Чернов Владимир Иванович	радиология
31	Пятигорская Наталья Валерьевна	фармация	на вакансии для Уральского отделения РАН		
32	Малюгин Борис Эдуардович	экспериментальная медицина	51	Бельтюков Евгений Кронидович	терапия
33	Костинов Михаил Петрович	вакцинология	52	Шалаев Сергей Васильевич	кардиология
34	Исакова-Сивак Ирина Николаевна	вакцинология	53	Гаврилова Татьяна Валерьевна	офтальмология
35	Альховский Сергей Владимирович	вирусология	54	Суфианов Альберт Акрамович	нейрохирургия
36	Алешкин Андрей Владимирович	вирусология			

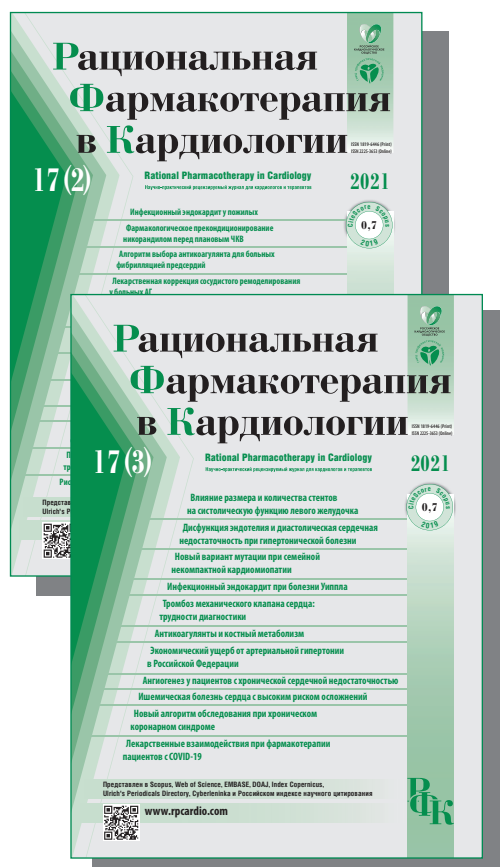
ПО ОТДЕЛЕНИЮ ФИЗИОЛОГИЧЕСКИХ НАУК

Избранные академики РАН

№№	Фамилия, Имя, Отчество	Специальность	№№	Фамилия, Имя, Отчество	Специальность
1	Атауллаханов Фазил Иноятович	фармакология	2	Балабан Павел Милославович	нейрофизиология

Избранные члены-корреспонденты РАН

№№	Фамилия, Имя, Отчество	Специальность	№№	Фамилия, Имя, Отчество	Специальность
1	Фирсов Михаил Леонидович	физиология	5	Лопатин Юрий Михайлович	клиническая физиология
2	Белоусов Всеволод Вадимович	физиология	6	Моисеев Владимир Михайлович	клиническая физиология
3	Аверьянов Александр Вячеславович	клиническая физиология	7	Жукова Людмила Григорьевна	клиническая физиология
4	Ильин Вячеслав Константинович	клиническая физиология			



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

ПРОПАНОРМ®

АНТИАРИТМИЧЕСКИЙ ПРЕПАРАТ
пропафенона гидрохлорид

ПОМОГАЕТ ВОССТАНОВИТЬ И СОХРАНИТЬ СИНУСОВЫЙ РИТМ СЕРДЦА

Реклама, ЛС-001169 от 29.04.2011



- Пропафенон входит в утвержденный перечень лекарственных препаратов для комплектации упаковок для оказания скорой медицинской помощи с 1 января 2021 года*
- Антиаритмический препарат 1С класса, успешно применяющийся при фибрилляции предсердий, пароксизмальных наджелудочковых тахикардиях и экстрасистолиях**
- Рекомендован к применению всеми авторитетными кардиологическими сообществами**
- Имеет обширную доказательную базу в России:
 - ПРОМЕТЕЙ – многоцентровое национальное российское исследование – 2005-2007
 - ПРОСТОР – многоцентровое национальное российское исследование – 2009-2012
 - ПРОМЕТЕЙ-ИН (ИНСК) – многоцентровое национальное российское исследование – 2016-2019

* Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 28.10.2020 № 1165н

** Рекомендации:

Клинические рекомендации «наджелудочковые тахикардии», ФГБУ НМИЦ ССХ им. А.Н. Бакулева, МЗ РФ, 2017;
Национальные рекомендации «Диагностика и лечение сердечно-сосудистых заболеваний при беременности», 2018;
Клинические рекомендации. Скорая медицинская помощь, 2019;
Рекомендации ESC/EACTS 2020 по диагностике и ведению пациентов с фибрилляцией предсердий;
Клинические рекомендации МЗ РФ Фибрилляция и трепетание предсердий, 2020.

ПРОПАНОРМ инъекционный (1 упаковка – 10 ампул по 35 мг)

Купирующая доза из расчета 2 мг/кг в/в в течение 10 минут, например: если вес пациента 70 кг, то ему необходимо 140 мг Пропанорма: 1 ампула – 35 мг, $140 \text{ мг} / 35 \text{ мг} = 4$ ампулы (для одного пациента).

При необходимости через 90–120 минут препарат можно ввести повторно. Максимальная суточная доза 560 мг.

www.propanorm.ru

PRO.MED.CS
Praha a.s.

Уполномоченный представитель фирмы-производителя в России
АО «ПРО.МЕД.ЦС»: 115193, Москва, 7-я Кожуховская ул., д. 15, стр. 1, пом. 4, этаж 4
Тел./факс: (495) 665-61-03

ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ

ПРИМЕНЕНИЕ ЛАГ-СПЕЦИФИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ

- Пятилетняя **выживаемость** больных с ЛАГ **без терапии** составляет **≈ 36%**
- На фоне ЛАГ-специфической **терапии** пятилетняя **выживаемость** больных может достигать **86%**



Как заподозрить ЛАГ в потоке пациентов?

- Наиболее частая жалоба** у пациентов в группе идиопатической легочной гипертензии – **одышка**
- Эхокардиография** – ключевой метод скрининга ЛГ
- Пиковая скорость трикуспидальной регургитации** при ЭхоКГ является ключевым показателем для определения вероятности ЛГ
- Катетеризация правых отделов сердца (КПОС)** – метод окончательной верификации диагноза

1. Чазова И.Е., Архипова О.А, Мартынюк Т.В. Терапевтический архив. 2019;91(1):24-31.

2. Чазова И.Е., Валиева З.С., Наконечников С.Н. и др. Терапевтический архив. 2019;91(9):77-87.

3. Клинические рекомендации Евразийской ассоциации кардиологов по диагностике и лечению легочной гипертензии (2019).

Материал для специалистов здравоохранения. Подготовлен при поддержке АО «БАЙЕР».
АО «Байер» 107113, Москва, 3-я Рыбинская ул., д. 18, стр. 2. Тел: +7 (495)231 1200.

PP-ADE-RU-0221-1
31.05.2022