

Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии

18(4)

Rational Pharmacotherapy in Cardiology

Научно-практический рецензируемый журнал для кардиологов и терапевтов

**Холестерин не-ЛВП: ориентир оценки нарушений
липидного обмена**

Тромбоз сосудистого русла легких при COVID-19

**Сила дыхательных мышц у пациентов с ишемической
болезнью сердца**

**Параметры инфраструктуры района проживания
и сердечно-сосудистый риск**

**Влияние пандемии COVID-19 на реваскуляризацию
миокарда в Российской Федерации**

**Безопасность терапии никорандилом пациентов
со стабильной стенокардией**

**Профилактика кардиоэмболических осложнений
у пациентов с фибрилляцией предсердий**

Выявление и лечение гиперурикемии в клинической практике

**N-ацетилцистеин в профилактике контраст-индуцированного
острого почечного повреждения**

Рефрактерная артериальная гипертензия

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



www.rpcardio.com

РФК



АМЛОДИПИН | ЛИЗИНОПРИЛ | РОЗУВАСТАТИН

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

Эквимер® – 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 Эквимер®, 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

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, №4 RATIONAL PHARMACOTHERAPY IN CARDIOLOGY 2022; v.18, N 4

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

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

Тираж: 5000. Периодичность: 6 раз в год

Подписные индексы.

Объединенный каталог «Пресса России» – 81306:

– «УРАЛ ПРЕСС»

– интернет-каталог агентства «Книга-Сервис»,

– каталоги стран СНГ

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

Ответственность за достоверность рекламных публикаций несет
рекламодатель

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

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

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

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

Адрес редакции:

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

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

Editorial office address:

Petroverigsky per. 10, room 332. Moscow 101990

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

Отпечатано:

ООО «Издательство Проспект»

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



Столичная
Издательская
Компания

Издатель: ООО «Столичная

Издательская Компания».

107076, Москва, Стромкинка, 19-2

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

E-mail: rpc@sticom.ru

URL: www.rpcardio.com, 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 30 августа 2022 г. Цена свободная.

© РФК, 2005-2022

© ООО «Столичная Издательская Компания», 2022

Главный редактор

Бойцов С.А.

Editor-in-Chief

Boytsov S.A.

Заместители главного редактора

Драпкина О.М.

Марцевич С.Ю.

Шальнова С.А.

Deputies Editor-in-Chief

Drapkina O.M.

Martsevich S.Yu.

Shalnova S.A.

Выпускающий редактор

Лишута А.С.

Scientific Editor

Lishuta A.S.

Ответственный секретарь

Бутина Е.К.

Executive Editor

Butina E.K.

Редакционная коллегия

Аничков Д.А. (Москва)

Ахмеджанов Н.М. (Москва)

Бурцев В.И. (Москва)

Васюк Ю.А. (Москва)

Вардас П. (Ираклион, Греция)

Гиляревский С.Р. (Москва)

Горбунов В.М. (Москва)

Деев А.Д. (Москва)

Дошечин В.Л. (Москва)

Задонченко В.С. (Москва)

Закирова А.Н. (Уфа)

Калинина А.М. (Москва)

Кобалава Ж.Д. (Москва)

Конради А.О. (Санкт-Петербург)

Концевая А.В. (Москва)

Курбанов Р. Д. (Ташкент, Узбекистан)

Кутишенко Н.П. (Москва)

Кухарчук В.В. (Москва)

Лопатин Ю.М. (Волгоград)

Лукиянов М.М. (Москва)

Мартынов А.И. (Москва)

Матюшин Г.В. (Красноярск)

Мрочек А.Г. (Минск, Беларусь)

Напалков Д.А. (Москва)

Небиеридзе Д.В. (Москва)

Олейников В.Э. (Пенза, Россия)

Перова Н.В. (Москва, Россия)

Погосова Н.В. (Москва)

Подзолков В.И. (Москва)

Поздняков Ю.М. (Жуковский)

Попович М.И. (Кишинев, Молдова)

Пуска П. (Хельсинки, Финляндия)

Раджеш Раджан (Индия)

Савенков М.П. (Москва)

Смирнова М.И. (Москва)

Сычев Д.А. (Москва)

Ткачева О.Н. (Москва)

Цинамдзгвривили Б.В. (Тбилиси, Грузия)

Чазова И.Е. (Москва)

Шалаев С.В. (Тюмень)

Шостак Н.А. (Москва)

Якусевич В.В. (Ярославль)

Якушин С.С. (Рязань)

Editorial Board

Anichkov D.A. (Moscow)

Akhmedzhanov N.M. (Moscow)

Burtsev V.I. (Moscow)

Vasyuk Yu.A. (Moscow)

Vardas P. (Heraklion, Greece)

Gilyarevskiy S.R. (Moscow)

Gorbunov V.M. (Moscow)

Deev A.D. (Moscow)

Doshchitsin V.L. (Moscow)

Zadionchenko V.S. (Moscow)

Zakirova A.N. (Ufa)

Kalinina A.M. (Moscow)

Kobalava Z.D. (Moscow)

Konradi A.O. (St-Petersburg)

Kontsevaya A.V. (Moscow)

Kurbanov R.D. (Tashkent, Uzbekistan)

Kutishenko N.P. (Moscow)

Kukharchuk V.V. (Moscow)

Lopatin Yu.M. (Volgograd)

Loukianov M.M. (Moscow)

Martynov A.I. (Moscow)

Matyushin G.V. (Krasnoyarsk)

Mrochek A.G. (Minsk, Belarus)

Napalkov D.A. (Moscow)

Nebieridze D.V. (Moscow)

Oleynikov V.E. (Penza, Russia)

Perova N.V. (Moscow)

Pogosova N.V. (Moscow)

Podzolkov V.I. (Moscow)

Pozdnyakov Yu.M. (Zhukovsky)

Popovich M.I. (Kishinev, Moldova)

Puska P. (Helsinki, Finland)

Rajesh Rajan (India)

Savenkov M.P. (Moscow)

Smirnova M.I. (Moscow)

Sychev D.A. (Moscow)

Tkacheva O.N. (Moscow)

Tsinamdzgvrishvili B.V. (Tbilisi, Georgia)

Chazova I.Ye. (Moscow)

Shalaev S.V. (Tyumen)

Shostak N.A. (Moscow)

Yakusevich V.V. (Yaroslavl)

Yakushin S.S. (Ryazan)

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

СОДЕРЖАНИЕ

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

- Холестерин, не входящий в состав липопротеинов высокой плотности: современный ориентир оценки нарушений липидного обмена**
Шальнова С.А., Метельская В.А., Куценко В.А., Яровая Е.Б., Капустина А.В., Муромцева Г.А., Свинин Г.Е., Баланова Ю.А., Имаева А.Э., Евстифеева С.Е., Вилков В.Г., Барбараш О.Л., Белова О.А., Гринштейн Ю.И., Ефанов А.Ю., Калачикова О.Н., Кулакова Н.В., Ротарь О.П., Трубачева И.А., Дупляков Д.В., Либис Р.А., Викторова И.А., Редько А.Н., Якушин С.С., Бойцов С.А., Шляхто Е.В., Драпкина О.М.366
- Тромбоз сосудистого русла легких при COVID-19: клиничко-морфологические параллели**
Порембская О.Я., Кравчук В.Н., Гальченко М.И., Деев Р.В., Чесноков М.Ш., Аванесян А.В., Лобастов К.В., Цаплин С.Н., Лаберко Л.А., Ермаков В.С., Пашовкина О.В., Счастливцев И.В., Сайганов С.А.376
- Оценка структуры и функции левого предсердия у больных лимфопрлиферативными заболеваниями на фоне проведения полихимиотерапии: одноцентровое наблюдательное исследование**
Салахеева Е.Ю., Соколова И.Я., Ляпидевская О.В., Жбанов К.А., Цацурова С.А., Каневский Н.И., Стебакова В.О., Привалова Е.В., Ильгисонис И.С., Беленков Ю.Н., Щендрыгина А.А.385
- Сила дыхательных мышц у пациентов с ишемической болезнью сердца и различными вариантами нарушения костно-мышечной функции**
Баздырев Е.Д., Терентьева Н.А., Галимова Н.А., Кривошапова К.Е., Барбараш О.Л.393
- Параметры инфраструктуры района проживания и их связь с факторами сердечно-сосудистого риска**
Мулера Т.А., Газиев Т.Ф., Баздырев Е.Д., Индукаева Е.В., Цыганкова Д.П., Агиенко А.С., Нахратова О.В., Артамонова Г.В.402
- Влияние пандемии COVID-19 на реваскуляризацию миокарда у пациентов с острым коронарным синдромом в Российской Федерации**
Алекян Б.Г., Бойцов С.А., Ганюков В.И., Маношкина Е.М.411

КЛИНИЧЕСКИЙ ОПЫТ

- Безопасность терапии никорандилом и взаимосвязь с приверженностью лечению у пациентов со стенокардией напряжения (по данным наблюдательного исследования НИКЕЯ)**
Лукина Ю.В., Кутишенко Н.П., Марцевич С.Ю.420
- Безопасность и переносимость имплантированных подкожных систем кардиовертеров-дефибрилляторов**
Верещагина А.В., Ускач Т.М., Сапельников О.В., Аманатова В.А., Гришин И.Р., Куликов А.А., Костин В.С., Акчурин Р.С.427

CONTENTS

ORIGINAL STUDIES

- Non-High Density Lipoprotein Cholesterol: A Modern Benchmark for Assessing Lipid Metabolism Disorders**
Shalnova S.A., Metelskaya V.A., Kutsenko V.A., Yarovaya E.B., Kapustina A.V., Muromtseva G.A., Svinin G.E., Balanova Yu.A., Imaeva A.E., Evstifeeva S.E., Vilkov V.G., Barbarash O.L., Belova O.A., Grinshtein Yu.I., Efanov A.Yu., Kalachikova O.N., Kulakova N.V., Rotar O.P., Trubacheva I.A., Duplyakov D.V., Libis R.A., Viktorova I.A., Redko A.N., Yakushin S.S., Boytsov S.A., Shlyakhto E.V., Drapkina O.M.366
- Pulmonary Vascular Thrombosis in COVID-19: Clinical and Morphological Parallels**
Porembskaya O.Ya., Kravchuk V.N., Galchenko M.I., Deev R.V., Chesnokov M.Sh., Avanesyan A.V., Lobastov K.V., Tsaplin S.N., Laberko L.A., Ermakov V.S., Pashovkina O.V., Schastlivtsev I.V., Sayganov S.A.376
- Left Atrium Involvement in Lymphoma Patients: Single Center Observational Study**
Salakheeva E.Yu., Sokolova I.Ya., Lyapidevskaya O.V., Zhanov K.A., Tsatsurova S.A., Kanevskiy N.I., Stebakova V.O., Privalova E.V., Ilgisonis I.S., Belenkov Yu.N., Shchendrygina A.A.385
- Respiratory Muscle Strength in Patients with Coronary Heart Disease and Different Musculoskeletal Disorders**
Bazdyrev E.D., Terentyeva N.A., Galimova N.A., Krivoshepova K.E., Barbarash O.L.393
- Parameters of the Infrastructure of the Residential Area and Their Relationship with Cardiovascular Risk Factors**
Mulerova T.A., Gaziev T. F., Bazdyrev E.D., Indukaeva E.V., Tsygankova D.P., Nakhratova O.V., Agienko A.S., Artamonova G.V.402
- Impact of the COVID-19 Pandemic on Myocardial Revascularization in Patients with Acute Coronary Syndrome in the Russian Federation**
Alekyan B.G., Boytsov S.A., Ganyukov V.I., Manoshkina E.M.411

NOTES FROM PRACTICE

- The Safety of Nicorandil Therapy and the Relationship with Treatment Adherence in Patients with Stable Angina Pectoris (According to the NIKEA Observational Study)**
Lukina Yu.V., Kutishenko N.P., Martsevich S.Yu.420
- Safety and Tolerability of Implanted Subcutaneous Cardioverter-Defibrillator Systems**
Vereshchagina A.V., Uskach T.M., Sapelnikov O.V., Amanatova V.A., Grishin I.R., Kulikov A.A., Kostin V.S., Akchurin R.S.427

Влияние полиморфизма rs776746 в гене CYP3A5 на частоту сердечных сокращений при применении бисопролола у пациентов с острым коронарным синдромом Шумков В.А., Загородникова К.А., Болдуева С.А., Мурзина А.А.	433
--	-----

Профилактика кардиоэмболических осложнений у пациентов с фибрилляцией предсердий: сопоставление эффективности и безопасности эндоваскулярной изоляции ушка левого предсердия и оральных антикоагулянтов Певзнер Д.В., Кострица Н.С., Алиева А.К., Меркулова И.А., Явелов И.С., Меркулов Е.В., Чазова И.Е.	439
--	-----

СТРАНИЦЫ НАЦИОНАЛЬНОГО ОБЩЕСТВА ДОКАЗАТЕЛЬНОЙ ФАРМАКОТЕРАПИИ

Выявление и лечение гиперурикемии в клинической практике (по данным амбулаторного регистра ПРОФИЛЬ) Кутишенко Н.П., Марцевич С.Ю., Загребельный А.В., Лукина Ю.В., Воронина В.П., Дмитриева Н.А., Лерман О.В., Толпыгина С.Н., Благодатских С.В., Будаева И.В., Некошнова Е.С., Драпкина О.М.	449
--	-----

СМЕЖНЫЕ ВОПРОСЫ КАРДИОЛОГИИ

N-ацетилцистеин в профилактике контраст-индуцированного острого почечного повреждения: систематический обзор и мета-анализ рандомизированных контролируемых клинических исследований Межонов Е.М., Вялкина Ю.А., Шалаев С.В.	455
---	-----

Острая сердечная недостаточность у беременной женщины с преэклампсией: редкий случай синдрома такоцубо Болдуева С.А., Едокимов Д.С., Рождественская М.В., Рукояткина Е.А.	462
--	-----

ТОЧКА ЗРЕНИЯ

Рефрактерная артериальная гипертензия: особенности нейрогормонального и водно-солевого дисбаланса и подходы к повышению эффективности антигипертензивной медикаментозной терапии Кузьмин О.Б., Жежа В.В.	467
---	-----

Мочевая кислота как фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний Сафарян А.С., Лишута А.С., Небиеридзе Д.В.	473
--	-----

АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ КЛИНИЧЕСКОЙ ФАРМАКОЛОГИИ

Терапевтические возможности применения комбинированного препарата, содержащего амлодипин, лизиноприл и розувастатин: систематический обзор Гиляревский С.Р., Голшмид М.В., Бенделиани Н.Г.	480
---	-----

ЮБИЛЕЙ

К 85-летию Ростислава Сергеевича Карпова	489
К 70-летию Сергея Юрьевича Марцевича	492
К Юбилею Наны Вачиковны Погосовой	494

The effect of rs776746 polymorphism in the CYP3A5 gene on heart rate when using bisoprolol in patients with acute coronary syndrome Shumkov V.A., Zagorodnikova K.A., Boldueva S.A., Murzina A.A.	433
--	-----

Prevention of Cardioembolic Complications in Patients with Atrial Fibrillation: Efficacy and Safety of Left Atrial Appendage Isolation and Oral Anticoagulants Pevzner D.V., Kostritca N.S., Alieva A.K., Merkulova I.A., Yavelov I.S., Merkulov E.V., Chazova I.E.	439
--	-----

PAGES OF RUSSIAN NATIONAL SOCIETY OF EVIDENCE-BASED PHARMACOTHERAPY

Detection and Treatment of Hyperuricemia in Clinical Practice (According to the PROFILE Outpatient Registry) Kutishenko N.P., Martsevich S.Yu., Zagrebelsky A.V., Lukina Yu.V., Voronina V.P., Dmitrieva N.A., Lerman O.V., Tolpygina S.N., Blagodatskikh S.V., Budaeva I.V., Nekoshnova E.S., Drapkina O.M.	449
---	-----

ASSOCIATED PROBLEMS OF CARDIOLOGY

N-acetylcysteine in the Prevention of Contrast-induced Acute Kidney Injury: a Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Controlled Clinical Trials Mezhonov E.M., Vyalkina Y.A., Shalaev S.V.	455
--	-----

Acute Heart Failure in a Pregnant Woman with Preeclampsia: a Rare Case of Takotsubo Syndrome Boldueva S.A., Edokimov D.S., Rozhdestvenskaya M.V., Rukoyatkina E.A.	462
---	-----

POINT OF VIEW

Refractory Arterial Hypertension: Features of Neurohormonal and Water-salt Imbalance and Approaches to Antihypertensive Drug Therapy Kuzmin O.B., Zhezha V.V.	467
--	-----

Uric Acid as a Risk Factor for Cardiovascular Diseases Safaryan A.S., Lishuta A.S., Nebieridze D.V.	473
--	-----

CURRENT QUESTIONS OF CLINICAL PHARMACOLOGY

Therapeutic Options for the Single Pill Combination of Amlodipine, Lisinopril and Rosuvastatin: a Systematic Review Gilyarevsky S.R., Golshmid M.V., Bendeliani N.G.	480
---	-----

ANNIVERSARY

On the 85th Anniversary of Rostislav S. Karpov	489
On the 70th Anniversary of Sergey Yu. Martsevich	492
On the Anniversary of Nana V. Pogossova	494

Холестерин, не входящий в состав липопротеинов высокой плотности: современный ориентир оценки нарушений липидного обмена

Шальнова С.А.¹, Метельская В.А.¹, Куценко В.А.^{1,2}, Яровая Е.Б.^{1,2}, Капустина А.В.¹, Муромцева Г.А.¹, Свинин Г.Е.¹, Баланова Ю.А.¹, Имаева А.Э.¹, Евстифеева С.Е.¹, Вилков В.Г.¹, Барбараш О.Л.³, Белова О.А.⁴, Гринштейн Ю.И.⁵, Ефанов А.Ю.⁶, Калачикова О.Н.⁷, Кулакова Н.В.⁸, Ротарь О.П.⁹, Трубачева И.А.¹⁰, Дупляков Д.В.¹¹, Либис Р.А.¹², Викторова И.А.¹³, Редько А.Н.¹⁴, Якушин С.С.¹⁵, Бойцов С.А.¹⁶, Шляхто Е.В.⁹, Драпкина О.М.¹

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

² Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова, Москва, Россия

³ Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний, Кемерово, Россия

⁴ ОБУЗ «Кардиологический диспансер», Иваново, Россия

⁵ Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого, Красноярск, Россия

⁶ Тюменский государственный медицинский университет, Тюмень, Россия

⁷ Вологодский научный центр РАН, Вологда, Россия

⁸ Тихоокеанский государственный медицинский университет, Владивосток, Россия

⁹ Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова, Санкт-Петербург, Россия

¹⁰ Томский национальный исследовательский медицинский центр РАН, Научно-исследовательский институт кардиологии, Томск, Россия

¹¹ Оренбургский государственный медицинский университет, Оренбург, Россия

¹² Самарский государственный медицинский университет, Самара, Россия

¹³ Омский государственный медицинский университет, Омск, Россия

¹⁴ Кубанский государственный медицинский университет, Краснодар, Россия

¹⁵ Рязанский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова, Рязань, Россия

¹⁶ Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии, Москва, Россия

Цель. Изучить популяционные характеристики холестерина, не входящего в состав липопротеинов высокой плотности (ХС нЛВП) и оценить его ассоциации с сердечно-сосудистыми событиями.

Материал и методы. Результаты получены в 11 регионах исследования ЭССЕ-РФ1 и в 4 регионах исследования ЭССЕ-РФ2. Протоколы исследований были идентичны. Исследования выполнялись в 2012-2014 и 2017 гг., соответственно. Выживаемость оценена у 19041 человек 35-64 лет, медиана возраста составила 52 (44; 58) лет. Медиана проспективного наблюдения составила 6,5 (5,84; 6,83) лет в ЭССЕ-РФ1 и 3,82 (3,65; 3,86) лет в ЭССЕ-РФ2. Анализ проводился для трех липидных показателей: общий холестерин (ОХС), холестерин липопротеинов низкой плотности (ХС ЛНП) и ХС нЛВП в двух выборках: в общей популяционной выборке и выборке «без анамнеза сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ)», включающей лиц без ишемической болезни сердца, инфаркта миокарда (ИМ) и/или мозгового инсульта в анамнезе и не принимающих статины. Анализ нелинейных ассоциаций проводился при помощи обобщенной аддитивной модели Кокса. Комбинированная конечная точка (ККТ) представлена смертью от ССЗ и нефатальными инфарктом миокарда и мозговым инсультом. Анализировали традиционные и лабораторные факторы риска (ФР), социально-демографические показатели. Уровень значимости для всех проверяемых гипотез принят равным 0,05.

Результаты. Были изучены популяционные показатели ХС нЛВП в общей выборке. Выявлена высокая распространенность повышенного уровня ХС нЛВП ($\geq 3,7$ ммоль/л) – 74,6%. Гендерных различий найдено не было: 74,6% у мужчин и 74,5% у женщин. С возрастом как средние значения, так и распространенность повышенного уровня ХС нЛВП нарастали у женщин, тогда как у мужчин после 55 лет отмечалось их незначимое снижение. Практически все ФР, включенные в анализ, значимо ассоциировались с повышенным уровнем ХС нЛВП в анализируемых выборках. В обеих выборках, после коррекции на все ФР, были выявлены ассоциации повышенных уровней ОХС и ХС ЛНП со смертностью от всех причин. Напротив, уровень ХС нЛВП ассоциировался с ККТ. Показано, что риск возникновения ККТ равномерно нарастает при увеличении уровня ХС нЛВП, т.е. показано отсутствие нелинейности ассоциаций.

Заключение. Результаты популяционного анализа уровня ХС неЛВП, впервые проведенного у населения России, подтверждают, что повышенный уровень ХС неЛВП вносит значительный вклад в детерминацию риска сердечно-сосудистых событий в среднесрочной перспективе. Можно полагать, что новая шкала риска (SCORE2 и SCORE OP), предложенная Европейским обществом кардиологов и Европейским обществом профилактической кардиологии, в которой вместо ОХС включен ХС неЛВП, позволит адекватно оценивать 10-летний сердечно-сосудистый риск россиян. Однако, с целью получения устойчивых ассоциаций требуется продолжение оценки конечных точек.

Ключевые слова: популяционное исследование; холестерин, не входящий в состав липопротеинов высокой плотности; сердечно-сосудистый риск; исследование ЭССЕ-РФ.

Для цитирования: Шальнова С.А., Метельская В.А., Куценко В.А., Яровая Е.Б., Капустина А.В., Муромцева Г.А., Свинин Г.Е., Баланова Ю.А., Имаева А.Э., Евстифеева С.Е., Вилков В.Г., Барбараш О.Л., Белова О.А., Гринштейн Ю.И., Ефанов А.Ю., Калачикова О.Н., Кулакова Н.В., Ротарь О.П., Трубаева И.А., Дупляков Д.В., Либис Р.А., Викторова И.А., Редко А.Н., Якушин С.С., Бойцов С.А., Шляхто Е.В., Драпкина О.М. Холестерин, не входящий в состав липопротеинов высокой плотности: современный ориентир оценки нарушений липидного обмена. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2022;18(4):366-375. DOI:10.20996/1819-6446-2022-07-01.

Non-High Density Lipoprotein Cholesterol: A Modern Benchmark for Assessing Lipid Metabolism Disorders

Shalnova S.A.¹, Metelskaya V.A.¹, Kutsenko V.A.^{1,2}, Yarovaya E.B.^{1,2}, Kapustina A.V.¹, Muromtseva G.A.¹, Svinin G.E.¹, Balanova Yu.A.¹, Imaeva A.E.¹, Evstifeeva S.E.¹, Vilkov V.G.¹, Barbarash O.L.³, Belova O.A.⁴, Grinshtein Yu.I.⁵, Efanov A.Yu.⁶, Kalachikova O.N.⁷, Kulakova N.V.⁸, Rotar O.P.⁹, Trubacheva I.A.¹⁰, Duplyakov D.V.¹¹, Libis R.A.¹², Viktorova I.A.¹³, Redko A.N.¹⁴, Yakushin S.S.¹⁵, Boytsov S.A.¹⁶, Shlyakhto E.V.⁹, Drapkina O.M.¹

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

² Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia

³ Kuzbass Cardiology center, Kemerovo, Russia

⁴ OBUZ Cardiology Dispensary, Ivanovo, Russia

⁵ Prof. V.F. Voyno-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk, Russia

⁶ Tyumen Medical University, Tyumen, Russia

⁷ Vologda Research Center of the Russian Academy of Sciences, Vologda, Russia

⁸ Pacific State Medical University, Vladivostok, Russia

⁹ Almazov National Medical Research Center, Saint-Petersburg, Russia

¹⁰ Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences, Cardiology Research Institute, Tomsk, Russia

¹¹ Orenburg State Medical University, Orenburg, Russia

¹² Samara State Medical University, Samara, Russia

¹³ Omsk State Medical University, Omsk, Russia

¹⁴ Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia

¹⁵ Ryazan State Medical University named after academician I.P. Pavlov, Ryazan, Russia

¹⁶ National Medical Research Center of Cardiology named after academician E.I. Chazov, Moscow, Russia

Aim. To perform a population analysis of Non-High Density Lipoprotein Cholesterol level (non-HDL-c) in Russian population and to evaluate its association with cardiovascular events.

Material and Methods. The material consisted of results obtained from 11 regions of the ESSE-RF1 Study and from 4 regions of the ESSE-RF2 Study. Study protocols were identical. The studies were performed in 2012-2014 and 2017, respectively. Endpoints were assessed in 19041 people aged 35-64 years. The median follow-up was 6.5 years in ESSE RF (1) and 3.8 years in ESSE RF (2). Analysis was performed for three lipid variables: total cholesterol (TC), low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C), and non-HDLc in two samples: the general population sample and the same sample without individuals with coronary heart disease (CHD), myocardial infarction (MI) and/or stroke history and not taking statins (the population sample of "without a history of cardiovascular diseases [CVD]"). The analysis of nonlinear associations was performed using the generalized additive Cox model. The combined cardiovascular endpoint was represented by cardiovascular death and nonfatal MI and stroke. Traditional and laboratory FRs, socio-demographic parameters were analyzed. The significance level for all tested hypotheses was set to be 0.05.

Results. The prevalence of elevated non-HDL-C level (≥ 3.7 mmol/l) was found to be 74.6%. No gender differences were found: there was 74.6% for men and 74.5% for women. Both mean values and prevalence of elevated non-HDL-C were increased with age in women, and its level was slightly decreased in men after 55 years old. Almost all analyzed RFs were significantly associated with elevated non-HDL-C in these two population samples. In both samples elevated total CH and elevated LDL-C were associated with all-cause mortality after correction for all RFs. On the contrary, the non-HDL-C was associated with CVD combined endpoints. It has been shown that the risk of these endpoints increases uniformly with increase in levels of non HDL cholesterol, no nonlinear associations were found.

Conclusion. The results of a population-based analysis of non-HDL-C performed in the Russian population for the first time confirmed that elevated non-HDL-C levels contribute significantly to determining the risk of cardiovascular events in the medium term. It can be assumed that the new risk scales (SCORE2 and SCORE OP) proposed by the European Society of Cardiology and the European Society of Preventive Cardiology, which include non-HDL C instead of TC, will allow adequate assessment of 10-year cardiovascular risk for Russians. However, continued monitoring of endpoints in order to obtain stable associations is required.

Keywords: population-based study, non-high-density lipoprotein cholesterol, cardiovascular risk, ESSE-RF Study.

For citation: Shalnova S.A., Metelskaya V.A., Kutsenko V.A., Yarovaya E.B., Kapustina A.V., Muromtseva G.A., Svinin G.E., Balanova Yu.A., Imaeva A.E., Evstifeeva S.E., Vilkov V.G., Barbarash O.L., Belova O.A., Grinshtein Yu.I., Efanov A.Yu., Kalachikova O.N., Kulakova N.V., Rotar O.P., Trubacheva I.A., Duplyakov D.V., Libis R.A., Viktorova I.A., Redko A.N., Yakushin S.S., Boytsov S.A., Shlyakhto E.V., Drapkina O.M. The Non-High Density Lipoprotein Cholesterol: A Modern Benchmark for Assessing Lipid Metabolism Disorders. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2022;18(4):366-375. DOI:10.20996/1819-6446-2022-07-01.

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

Received/Поступила: 17.06.2022

Accepted/Принята в печать: 01.07.2022

Введение

Холестериновая теория атеросклероза является ведущей со времен Н.Н. Аничкова и С.С. Халатова. Многочисленными исследованиями установлена устойчивая зависимость между повышенным уровнем общего холестерина (ОХС), холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛНП) и сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) атеросклеротического генеза, а также смертностью от них [1-3]. Таким образом, липид-снижающую терапию считают важной стратегией в первичной и вторичной профилактике этих заболеваний [4-6].

В течение многих лет повышенный уровень ХС ЛНП признавался основным фактором риска (ФР) ССЗ, а успех лекарственной терапии был обусловлен достижением целевых уровней этого показателя, определяемых в зависимости от сердечно-сосудистого риска пациента [7,8]. В числе первых публикаций, представляющих ХС, не входящий в состав липопротеинов высокой плотности (ХС неЛВП), в качестве инструмента для скрининга и оценки риска следует отметить работу P.H. Frost и R.J. Havel [9]. В 2001 г. в руководстве АТР III (Adult Treatment Panel III) ХС неЛВП был представлен в качестве альтернативной целевой мишени для пациентов с гипертриглицеридемией [10], и лишь в последние десятилетия происходит смена парадигмы: в качестве основного ФР ССЗ предлагается рассматривать уровень ХС неЛВП. Было установлено, что концентрация этого показателя ассоциируется с риском развития метаболического синдрома [11], а его высокий уровень коррелирует с тяжестью ишемической болезни сердца, особенно при наличии гипертриглицеридемии [12, 13]. Обсуждается вопрос и о связи уровня ХС неЛВП с жесткостью сосудов [14]. В бразильском исследовании было показано, что новый показатель может быть полезным инструментом для оценки риска повышения жесткости артерий у женщин в периоде постменопаузы [14].

ХС неЛВП представляет собой сумму всех аполипротеинов (апо) В-содержащих липопротеинов, что позволило называть его повышенные уровни «новой атерогенной дислипидемией» [15] и рассматривать в качестве предиктора первой линии для выявления дислипидемии. Эта позиция основана на многочисленных исследованиях, в которых сравнивали уровни ХС неЛВП с содержанием в крови ХС ЛНП или апоВ [16-18]. Так, исследование BARI (Bypass Angioplasty Revascularization Investigation) показало, что повышенный уровень ХС неЛВП является значимым и независимым предиктором несмертельного инфаркта миокарда (ИМ) [19]. Kathariya G. и соавт. в 2020 г. обнаружили, что ХС неЛВП является гораздо более специфичным и чувствительным параметром для оценки риска повышенного систолического артериального

давления (АД), чем ХС ЛНП, рассчитанный по формуле Фридвальда [20]. В обзорах X. Su и соавт. и R. Puri и соавт. подробно рассмотрена значимость преимуществ определения уровня ХС неЛВП [21,22]. Во-первых, оценка уровня ХС неЛВП не требует никаких дополнительных затрат, его можно легко рассчитать путем вычитания уровня ХС ЛВП из уровня ОХС. Во-вторых, методы количественного определения ОХС и ХС ЛВП стандартизированы, поэтому расчет уровня ХС неЛВП считается более предпочтительным подходом, чем прямое определение уровней ХС ЛНП или апо В, поскольку методы определения последних не подвергались строгой стандартизации. В-третьих, для определения уровня ХС неЛВП не требуется взятие крови натощак, поскольку ХС неЛВП не подвержен влиянию питания. Более того, расчет уровня ХС ЛНП по формуле Фридвальда неправомерен при уровне триглицеридов (ТГ) >400 мг/дл. В-четвертых, определение уровня ХС неЛВП позволяет оценить содержание всех потенциально атерогенных липопротеинов, включая ХС липопротеинов очень низкой плотности и ремнантов (остатков) липопротеинов с высоким содержанием ТГ. Причем, вклад этих липопротеинов в атерогенный риск учитывается только при определении ХС неЛВП, но не ХС ЛНП. И, в-пятых, в настоящее время ХС ЛНП считается основной мишенью для снижения риска ССЗ, связанных с атеросклерозом. Это распространяется и на ХС неЛВП, поскольку ХС ЛНП входит в состав последнего в качестве основного компонента. Наконец, повышенный уровень ХС неЛВП, сопряженный с высоким риском атеросклеротических ССЗ, в значительной мере обусловлен присутствием в липидном спектре мелких плотных высокоатерогенных частиц ЛНП, накопление которых является отражением повышенного уровня ТГ [12,23,24].

Стоит отметить, что при использовании уровня ХС ЛНП как основной мишени лекарственной терапии, несмотря на агрессивное лечение, у пациентов сохраняется значительный остаточный риск основных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий. Вместе с тем накоплено достаточно доказательств, подтверждающих связь между снижением уровня ХС неЛВП и снижением сердечно-сосудистого риска. ХС неЛВП является более полной характеристикой атерогенных частиц, чем ХС ЛНП, и превосходит его по своей способности прогнозирования основных сердечно-сосудистых осложнений, так что остаточный риск становится существенно ниже [12,21]. В настоящее время значимость ХС неЛВП в прогнозировании риска ишемической болезни сердца достаточно хорошо изучена: по прогностическим возможностям ХС неЛВП, по-видимому, превосходит ХС ЛНП [13].

В рекомендациях по профилактике ССЗ в клинической практике 2021 года в определение суммарного

риска ССЗ вместо ОХС включен ХС неЛВП, что подчеркивает важность ХС неЛВП для определения стратегий профилактики ССЗ и прогнозирования риска основных осложнений. Тем самым снижение уровня ХС неЛВП определено как одна из основных терапевтических целей [25].

Интересные данные представлены в работе К.М. Pencina и соавт. [26]. Исследование позволило определить, в какой степени уровень ХС неЛВП у людей в возрасте 25-40 лет предсказывает будущие липидные траектории. У большинства молодых взрослых выявленный в начале жизни повышенный уровень ХС неЛВП сохраняется таким в течение последующей жизни, что приводит к значимому повышению риска ССЗ в популяции. Полученные результаты свидетельствуют о том, что ранний мониторинг уровня липидов у лиц до 40 лет позволит выявить большинство людей с высокой вероятностью дислипидемии в течение всей жизни, и, следовательно, имеющих высокий долгосрочный риск развития ССЗ [26].

Вместе с тем, некоторые исследователи считают, что повышенный уровень ХС неЛВП не является оптимальным показателем риска ССЗ и предлагают рассмотреть иные показатели, например, отношение ОХС к ХС ЛВП [27].

В России в настоящее время в качестве ведущего ФР заболеваний, связанных с атеросклерозом, используется уровень ХС ЛНП, а достижение целевых уровней по этому параметру является важнейшим показателем успешности применения липидснижающих препаратов в терапии дислипидемии.

Цель исследования – изучить популяционные характеристики ХС неЛВП и оценить его ассоциации с сердечно-сосудистыми событиями.

Материал и методы

Материалом многоцентрового исследования «Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний в регионах Российской Федерации (ЭССЕ-РФ)» были представительные выборки из неорганизованного мужского и женского населения в возрасте 35-64 лет [медиана возраста 52 (44; 58)] из 11 регионов РФ. Исследование было одобрено независимым этическим комитетом ФГБУ «НМИЦ ТПМ» Минздрава России, ФГБУ «НМИЦ Кардиологии» Минздрава России, ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России и центров-соисполнителей. Все обследованные лица подписали добровольное информированное согласие на участие в нем. Охват обследованием в целом составил около 80%. Для увеличения мощности исследования в анализе использовались результаты исследования ЭССЕ-РФ2, протокол которого идентичен протоколу исследования ЭССЕ-РФ1. Исследования выполнялись в 2012-2014 и 2017 гг.

В исследовании использовалась систематическая стратифицированная многоступенчатая случайная выборка, сформированная по территориальному принципу на базе лечебно-профилактических учреждений.

Члены выборки опрашивались по стандартному вопроснику, разработанному на основе адаптированных международных методик. Вопросник, построенный по модульному типу, содержит социально-демографические данные (пол, возраст, образование, уровень дохода); данные о статусе курения и потребления алкоголя; отношение к здоровью; анамнез заболеваний. В анализ включили образование, возраст, место проживания (город/село) и уровень дохода семьи.

Кроме того, регистрировались уровни АД, частота сердечных сокращений (ЧСС), антропометрические показатели, результаты биохимических лабораторных тестов. Анализировались следующие ФР ССЗ: артериальная гипертензия (АД $\geq 140/90$ мм рт.ст. или АД $< 140/90$ мм рт.ст. на фоне антигипертензивной терапии); ОХС $\geq 5,0$ ммоль/л; ХС ЛНП $> 3,0$ ммоль/л; ХС ЛВП $< 1,0$ ммоль/л для мужчин и $< 1,2$ ммоль/л для женщин; ХС неЛВП $> 3,7$ ммоль/л; повышенный липопротеин (а) (ЛП(а)) > 9 мг/дл; гиперурикемия (мочевая кислота в сыворотке крови > 400 мкмоль/л для мужчин и > 360 мкмоль/л для женщин); гипергликемия (глюкоза плазмы натощак $\geq 6,1$ ммоль/л); повышенный высокочувствительный С-реактивный белок ≥ 3 мг/л; сниженная скорость клубочковой фильтрации < 90 мл/мин/1,73 м²; ЧСС > 80 уд/мин; ожирение (индекс массы тела ≥ 30 кг/м²); абдоминальное ожирение (окружность талии ≥ 102 см у мужчин и ≥ 88 см у женщин); курение в настоящее время (по результату опроса).

Распространенность повышенного уровня ХС неЛВП оценена у 22373 человек, в том числе, у 8417 мужчин и 13956 женщин в возрасте 35-64 лет. В проспективном когортном наблюдении один раз в два года с помощью прямого и непрямого контакта определялись конечные точки. В первую очередь устанавливали жизненный статус участника, затем – причины смерти и новые несмертельные случаи ССЗ. Данные по смертности получали из регионального регистра с закодированными причинами смерти по МКБ-10. Заболеваемость проверялась и уточнялась по историям болезни и в Фонде обязательного медицинского страхования.

Медиана наблюдения составила 6,5 (5,3; 6,8) лет в ЭССЕ-РФ1 и 3,8 (3,6; 3,9) лет в ЭССЕ-РФ2. Всего в анализ включено 465 случаев смерти от всех причин, из них от ССЗ – 174. Комбинированная конечная точка (ККТ) представляла собой смерть от ССЗ и нефатальные ИМ и мозговой инсульт. Всего зарегистрировано 608 ККТ. В анализ выживаемости включено 19041 человек.

Статистический анализ проведен при помощи среды R3.6.1. Для оценки отклонения распределения от нормального использован коэффициент непараметрической асимметрии Пирсона. Он вычисляется как разность между средним и медианой, нормированная на стандартное отклонение. Для унимодальных параметров с непараметрической асимметрией $<0,2$ приведены среднее и стандартное отклонение ($M \pm SD$), для остальных количественных параметров – медиана и интерквартильный размах [Me (Q_{25} ; Q_{75})]. Качественные показатели описаны относительными частотами в процентах.

Оценка различий между двумя независимыми выборками для непрерывных параметров выполнялась с помощью критерия Манна-Уитни, для дискретных – точного критерия Фишера. Для «поправки» на ковариаты применялись модели линейной регрессии. Для исключения эффекта регионов во все модели регрессии в качестве ковариат вводились индикаторы регионов. Для построения кривых выживаемости использовался метод Каплана-Мейера. Сравнение кривых выживаемости проводилось логранговым критерием с поправкой Холма для множественных сравнений. Оценка вклада ФР в смертность проводилась с использованием однофакторных и многофакторных моделей пропорциональных рисков Кокса.

Анализ проводился в двух выборках: первая – общая выборка из исследований ЭССЕ-РФ1 и ЭССЕ-РФ2, вторая – та же выборка, за исключением лиц с ишемической болезнью сердца, ИМ и мозговым инсультом в анамнезе, или принимающих статины («выборка без анамнеза ССЗ»).

Анализ нелинейных ассоциаций проводился при помощи обобщенной аддитивной модели Кокса. Уровень значимости для всех проверяемых гипотез принят равным 0,05.

Результаты

В табл. 1 представлены половозрастные показатели ХС неЛВП в общей выборке исследований ЭССЕ-РФ1 и ЭССЕ-РФ2.

Медиана уровня ХС неЛВП [4,1 (3,4; 4,8) ммоль/л] значимо не отличалась от среднего уровня ($4,16 \pm 1,12$ ммоль/л), т.е. распределение уровня ХС неЛВП близко по форме к нормальному. В российской популяции выявлена высокая распространенность повышенного уровня ХС неЛВП ($\geq 3,7$ ммоль/л) – 74,6%. Гендерных различий не найдено: у мужчин этот показатель составил 74,6%, у женщин – 74,5%. С возрастом как средние значения, так и распространенность повышенного уровня ХС неЛВП градиентно нарастают у женщин, некоторое снижение этого показателя отмечено только у мужчин после 55 лет. Примечательно, что распространенность повышенного уровня ХС неЛВП у мужчин выше в молодом возрасте по сравнению с женщинами, а в старшем возрасте, наоборот, у женщин выше, чем у мужчин. Иначе говоря, крутизна возрастного подъема уровня ХС неЛВП у женщин выражена сильнее.

В табл. 2 показаны ассоциации между социально-демографическими показателями, ФР и уровнем ХС неЛВП, демонстрирующие, насколько изменяется уровень ХС неЛВП с поправкой на возраст при наличии того или иного ФР. Значения, приведенные в таблице, предсказывают, насколько возрастет уровень ХС неЛВП (в ммоль/л, с поправкой на возраст) при наличии каждого из ФР. Так, в общей популяции наличие ожирения (индекс массы тела ≥ 30 кг/м²) у мужчин ассоциируется с увеличением уровня ХС неЛВП на $+0,058$ ммоль/л ($p < 0,001$); артериальная гипертензия приведет к значимому росту уровня ХС неЛВП на 0,047 и 0,044 ммоль/л у мужчин и женщин, а в выборке без анамнеза ССЗ – на 0,060 и 0,046 ммоль/л, соответственно. Наибольший прирост уровня ХС неЛВП и у мужчин, и

Table 1. Distribution of non-high-density lipoprotein cholesterol and the prevalence of its elevated levels in the total sample of ESSE-RF 1 and ESSE-RF2 Studies

Таблица 1. Распределение уровней ХС неЛВП и частота его повышенных уровней в общей выборке исследований ЭССЕ-РФ1 и ЭССЕ-РФ2

Возрастная группа, лет	n	M±SD	≥3,37	≥5,7	n	M±SD	≥3,37	≥5,7	n	M±SD	≥3,37	≥5,7	p*
		(ммоль/л)	ммоль/л	ммоль/л		(ммоль/л)	ммоль/л	ммоль/л		(ммоль/л)	ммоль/л	ммоль/л	
			(%)	(%)			(%)	(%)			(%)	(%)	
	Общая выборка				Мужчины				Женщины				
35-44	6029	3,80±1,03	63,3	4,6	2551	4,06±1,10	72,0	7,4	3478	3,61±0,93	57,1	2,5	<0,001
45-54	7811	4,21±1,1	78,2	9,3	2914	4,26±1,14	78,9	10,4	4897	4,18±1,08	77,8	8,7	0,006
55-64	8533	4,37±1,14	81,9	11,4	2952	4,15±1,11	76,2	7,8	5581	4,49±1,13	84,8	13,2	<0,001
Всего	22373	4,16±1,12	75,6	8,8	8417	4,16±1,12	75,9	8,6	13956	4,16±1,12	75,4	8,9	0,840

* – различие среднего уровня ХС неЛВП у мужчин и женщин (критерий Манна-Уитни)

ХС неЛВП – холестерин, не входящий в состав липопротеинов высокой плотности

Table 2. Average increase of non high density lipoprotein cholesterol levels under risk factor (in mmol/l, according to the ESSE-RF1 and ESSE-RF2 Studies)

Таблица 2. Средний прирост уровня холестерина, не входящего в состав липопротеинов высокой плотности, под воздействием фактора риска (в ммоль/л; по данным исследований ЭССЕ-РФ1 и ЭССЕ-РФ2)

Фактор риска	Средний прирост уровня ХС неЛВП (в ммоль/л)*			
	Общая выборка		Без анамнеза ССЗ	
	Мужчины	Женщины	Мужчины	Женщины
Курение в настоящее время	+0,001 p=0,828	+0,024 p<0,001	-0,003 p=0,637	+0,023 p=0,003
Ожирение	+0,058 p<0,001	+0,040 p<0,001	+0,071 p<0,001	+0,043 p<0,001
Абдоминальное ожирение	+0,046 p<0,001	+0,058 p<0,001	+0,063 p<0,001	+0,065 p<0,001
Артериальная гипертензия	+0,047 p<0,001	+0,044 p<0,001	+0,060 p<0,001	+0,046 p<0,001
Повышенная частота сердечных сокращений (ЧСС≥80 уд/мин)	+0,027 p<0,001	+0,028 p<0,001	+0,029 p<0,001	+0,025 p<0,001
Гиперурикемия	+0,105 p<0,001	+0,095 p<0,001	+0,118 p<0,001	+0,101 p<0,001
Повышенный вЧСРБ	+0,056 p<0,001	+0,052 p<0,001	+0,043 p<0,001	+0,042 p<0,001
Гипергликемия	+0,070 p<0,001	+0,069 p<0,001	+0,075 p<0,001	+0,079 p<0,001
Повышенный липопротеин (а)	+0,037 p<0,001	+0,074 p<0,001	+0,038 p<0,001	+0,074 p<0,001
Сниженный СКФ	+0,058 p<0,001	+0,052 p<0,001	+0,065 p<0,001	+0,057 p<0,001
Высшее образование	+0,020 p=0,002	-0,005 p=0,313	+0,019 p=0,005	-0,005 p=0,357
Проживание в селе	+0,004 p=0,603	+0,021 p<0,001	+0,002 p=0,821	+0,023 p<0,001
Высокий доход семьи	+0,026 p<0,001	-0,001 p=0,859	+0,034 p<0,001	+0,002 p=0,789
Статины	-0,133 p<0,001	-0,071 p<0,001	–	–
Анамнез ССЗ†	-0,055 p<0,001	-0,001 p=0,879	–	–
Повышение возраста на 5 лет	0,006 p=0,002	0,053 p<0,001	0,012 p<0,001	0,057 p<0,001

* Расчет среднего прироста ХС неЛВП при наличии фактора риска выполнен с поправкой на возраст; † Анамнез ССЗ – к ССЗ отнесены ишемическая болезнь сердца, инфаркт миокарда, острое нарушение мозгового кровообращения (мозговой инсульт).
вЧСРБ – высокочувствительный С-реактивный белок, СКФ – скорость клубочковой фильтрации, ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания, ЧСС – частота сердечных сокращений, ХС неЛВП – холестерин, не входящий в состав липопротеинов высокой плотности.

у женщин отмечен при наличии гиперурикемии. Близкие, хотя и несколько более выраженные ассоциации между уровнем ХС неЛВП и ФР получены в выборке без анамнеза ССЗ. Гендерные различия составили не более 0,01 ммоль/л. Исключением явилось курение, ассоциации с которым выявлены только у женщин. Примечательно, что в популяционной (общей) выборке наличие анамнеза ССЗ значимо ассоциировалось с уменьшением уровня ХС неЛВП у мужчин, но не у женщин.

Таким образом практически все ФР, включенные в анализ, значимо ассоциируются с повышенным уровнем ХС неЛВП как в общей популяции, так и в выборке без сердечно-сосудистого анамнеза и приема липидснижающих лекарственных средств (см. табл. 2). В этих условиях представлялось практически важным изучить связи уровня ХС неЛВП, а также ХС ЛНП и ОХС со смертностью и ККТ.

Уровень ОХС отрицательно ассоциировался в многофакторной модели с общей смертностью как в общей

выборке, так и в выборке без анамнеза ССЗ. Между ОХС и смертностью от ССЗ в общей выборке не выявили значимых связей, тогда как ассоциации с ККТ были обнаружены в выборке без анамнеза ССЗ. Повышенный уровень ХС ЛНП влияет только на общую смертность в обеих выборках и только отрицательно. Повышенный уровень ХС неЛВП увеличивает смертность от ССЗ среди населения, а частота ККТ значимо возрастала в обеих выборках. На рис. 1 представлены оценки ассоциации изучаемых липидов и конечных точек в обеих выборках с поправкой на пол, возраст, индекс массы тела, курение, статины и анамнез ССЗ. Увеличение уровня ОХС на 1 ммоль/л в выборке без анамнеза ССЗ статистически значимо увеличивало ККТ на 10% ($p=0,04$). В общей выборке связи между уровнем ОХС и ККТ не выявлено. В обеих выборках не выявлено связи уровня ХС ЛНП с ККТ, в то же время ассоциации между уровнем ХС неЛВП и ККТ оказались статистически значимы.

Обсуждение

Настоящее исследование показало, что распределение выборки российских регионов по уровню ХС неЛВП имеет правильную форму, близкую к гауссовской кривой, и практически не отличается от таковой в аналогичных исследованиях [26,28]. Средние значения ХС неЛВП и распространенность повышенного уровня этого показателя значимо не различались у мужчин (75,9%) и женщин (75,4%). Сравнив полученные результаты с данными других исследований, выявили, что они ниже, чем в северной Швеции, и выше, чем в греческом исследовании ATTICA, которые проводились примерно в те же годы, что и ЭССЕ-РФ. Хотя прием липид-снижающих препаратов был примерно одинаков в этих исследованиях, уровень ХС неЛВП не всегда зависел от доли лиц, принимающих гиполипидемическую терапию. Так, среди участников ЭССЕ-РФ статины принимали 4,4% в первом исследовании и 6,6% во втором, а распространенность уровня ХС неЛВП

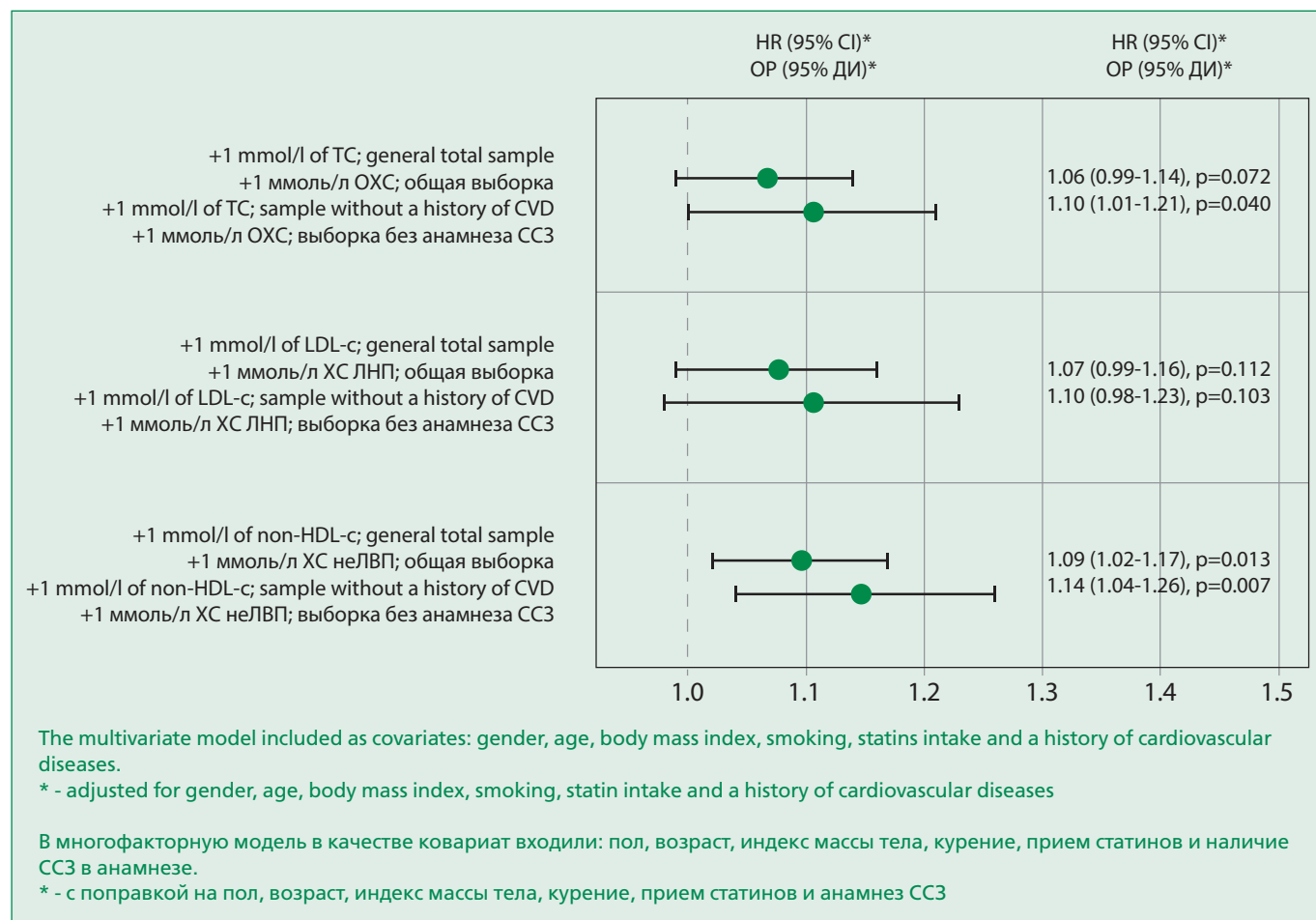


Figure 1. Hazard ratios of total cholesterol, low-density lipoprotein cholesterol, non-high-density lipoprotein cholesterol for a combined endpoint in a multivariate model in a total sample and a sample without a history of cardiovascular diseases

Рисунок 1. Отношение рисков общего холестерина, холестерина липопротеинов низкой плотности, холестерина, не входящего в состав липопротеинов высокой плотности, для комбинированной конечной точки в многофакторной модели в общей выборке и выборке без анамнеза СС

≥3,7 ммоль/л, определенная по критериям F.J. Brunner и соавт. [28], составила 57,9% и 50,1% соответственно. В Северной Швеции и в Греции (ATTICA) распространенность высокого уровня ХС неЛВП составила 71,7% и 48,9%, а прием статинов – 6,7% и 5,7% соответственно [29].

В настоящем исследовании выявлена прямая зависимость уровня ХС неЛВП от возраста у мужчин от 35 до 55 лет, далее уровень ХС неЛВП несколько снижался. У женщин прямая связь с возрастом наблюдалась в диапазоне 35-64 лет. Несмотря на то, что у мужчин и женщин распространенность повышенного уровня ХС неЛВП в целом по выборке была одинакова, возрастной тренд у женщин оказался более крутым: от 57,1% в группе 35-44 до 84,8% – в группе 55-64 лет ($p < 0,001$) по сравнению с мужчинами. Для изучения возрастных тенденций уровней ХС ЛНП и ХС неЛВП Р. Zhang и соавт. провели крупномасштабное одномоментное исследование с участием 49201 мужчин и 35084 женщин, в котором проанализировали, как изменяются уровни липидов в крови с возрастом в общей популяции. Тренды уровней ХС неЛВП и ХС ЛНП были построены в зависимости от возраста (от 18 до 85 лет, с шагом в один год). У женщин положительные тренды в уровне ХС неЛВП были выявлены в возрасте от 18 до 56 лет и отрицательные – после 57 лет. У мужчин подъем уровня ХС неЛВП наблюдался с 18 до 33 лет, затем с 34 до 56 лет выходил на плато, а после 57 лет отмечалось снижение ХС неЛВП, что подтвердилось при коррекции влияния конфаундеров [30]. Таким образом, соотношение возраста и уровня ХС неЛВП в обследованной нами выборке мужчин оказалось практически аналогичным результатам Р. Zhang и соавт. Тем не менее, эти результаты нуждаются в дополнительном анализе.

Важными детерминантами здоровья являются образование и уровень материального достатка семьи. От уровня образования и дохода семьи уровень ХС неЛВП у мужчин не зависит, а у женщин с высшим образованием отмечается наименьший уровень этого показателя. Аналогичные зависимости получены и в большинстве других исследований. Ассоциации с основными ФР описаны во многих публикациях, причем, в большинстве из них, как и в настоящем исследовании, показаны положительные ассоциации [18-20].

Значительный интерес вызывают результаты сравнения вклада уровней ХС неЛВП, ХС ЛНП и ОХС в смертность от всех причин, от ССЗ и вклада в ККТ, полученные в настоящем исследовании на популяционной выборке и выборке без сердечно-сосудистого анамнеза. В этих выборках были выявлены ассоциации повышенных уровней ОХС и ХС ЛНП со смертью от всех причин с коррекцией на все ФР. Напротив, уровень ХС неЛВП ассоциировался с ККТ. Результат обобщенной адди-

тивной модели (не приведен) свидетельствует об отсутствии нелинейной ассоциации между относительным риском в модели Кокса и наступлением ККТ. Таким образом, использование обычной линейной модели Кокса оправдано, и показывает всю информацию об ассоциации ХС неЛВП и ККТ. Полученный результат позволяет надеяться, что новая шкала, предлагаемая Европейским обществом кардиологов и Европейским обществом профилактической кардиологии, позволит адекватно оценивать сердечно-сосудистый риск россиян.

Ограничения исследования. Следует отметить, что количество конечных точек может быть недостаточно для утверждения, что ХС неЛВП должен быть основным липидным показателем при определении сердечно-сосудистого риска.

Закключение

Результаты популяционного анализа уровня ХС неЛВП, впервые проведенного в Российской Федерации, в целом подтверждают данные других исследований о том, что уровень ХС неЛВП вносит значительный вклад в детерминацию риска сердечно-сосудистых событий. С целью получения устойчивых ассоциаций требуется продолжение оценки конечных точек.

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

Финансирование. Исследование ЭССЕ-РФ выполнено в рамках государственного задания на 2012-2014 гг. ФГБУ «Российский кардиологический научно-производственный комплекс» Минздравсоцразвития России, ФГБУ «Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины» Минздравсоцразвития России и ФГБУ «Центр сердца, крови и эндокринологии имени В.А. Алмазова» Минздравсоцразвития России в части 2 по разделу I: «Эпидемиологические исследования и моделирование риска сердечно-сосудистых заболеваний и их осложнений». Проспективная часть исследования выполнена в рамках государственного задания на 2020-2022 гг. № АААА-А20-120013090086-0 для ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Минздрава России, Москва «Факторы риска ХНИЗ, их значение для прогноза здоровья населения различных возрастных групп в некоторых регионах РФ. Оценка влияния на заболеваемость и смертность (популяционное исследование)».

Funding. The ESSE-RF study was carried out within the framework of the state task for 2012-2014 of the Federal State Budgetary Institution «Russian Cardiology Research and Production Complex» of the Ministry of Health and Social Development of Russia, the Federal

State Budgetary Institution «State Research Center for Preventive Medicine» of the Ministry of Health and Social Development of Russia and the Federal State Budgetary Institution «Center for Heart, Blood and Endocrinology named after V.A. Almazov» of the Ministry of Health and Social Development of Russia in part 2 under section I: «Epidemiological studies and modeling of the risk of cardiovascular diseases and their complications». The prospective part of the study was carried out as part of the state

task for 2020-2022. No. AAAA-A20-120013090086-0 to the Federal State Budgetary Institution National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow «Risk factors for chronic NCDs, their significance for predicting the health of the population of various age groups in some regions of the Russian Federation. Evaluation of the impact on morbidity and mortality (population study)».

References / Литература

1. Kannel WB, Castelli WP, Gordon T. Cholesterol in the prediction of atherosclerotic disease. New perspectives based on the Framingham study. *Ann Intern Med.* 1979;90(1):85-91. DOI:10.7326/0003-4819-90-1-85.
2. Ference BA, Ginsberg HN, Graham I, et al. Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease. 1. Evidence from genetic, epidemiologic, and clinical studies. A consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. *Eur Heart J.* 2017;38(32):2459-2472. DOI:10.1093/eurheartj/ehz144.
3. Shestov DB, Deev AD, Klimov AN, et al. Increased risk of coronary heart disease death in men with low total and low-density lipoprotein cholesterol in the Russian Lipid Research Clinics Prevalence Follow-up Study. *Circulation.* 1993;88(3):846-53. DOI:10.1161/01.cir.88.3.846.
4. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk: The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur Heart J.* 2020;41(1):111-88. DOI:10.1093/eurheartj/ehz455.
5. Feldman HA, Zuber K, Davis J. Dyslipidemia How Low Should We Go? A Review of Current Lipid Guidelines. *Physician Assist Clin.* 2017;2(4):633-50. DOI:10.1016/j.cpha.2017.06.004.
6. Dembowska E, Davidson MH. A review of lipid management in primary and secondary prevention. *J Cardiopulm Rehabil Prev.* 2009;29(1):2-12. DOI:10.1097/HCR.0b013e318192754e.
7. Stroes E. Statins and LDL-cholesterol lowering: an overview. *Curr Med Res Opin.* 2005;21 Suppl 6:S9-16. DOI:10.1185/030079905X59102.
8. Raal FJ, Hovingh GK, Catapano AL. Familial hypercholesterolemia treatments: Guidelines and new therapies. *Atherosclerosis.* 2018;277:483-92. DOI:10.1016/j.atherosclerosis.2018.06.859.
9. Frost PH, Havel RJ. Rationale for use of non-high-density lipoprotein cholesterol rather than low-density lipoprotein cholesterol as a tool for lipoprotein cholesterol screening and assessment of risk and therapy. *Am J Cardiol.* 1998;81(4A):268-318. DOI:10.1016/s0002-9149(98)00034-4.
10. Expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults. Executive summary of the 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). *JAMA.* 2001;285(19):2486-97. DOI:10.1001/jama.285.19.2486.
11. Wang S, Tu J, Pan Y. Threshold Effects in the Relationship Between Serum Non-High-Density Lipoprotein Cholesterol and Metabolic Syndrome. *Diabetes Metab Syndr Obes.* 2019;12:2501-06. DOI:10.2147/DMSO.S232343.
12. Enkhmaa B, Prakash N, Berglund L. Non-HDL-C levels and residual cardiovascular risk: Do population-specific precision approaches offer any advantages? *Atherosclerosis.* 2018;274:230-1. DOI:10.1016/j.atherosclerosis.2018.05.010.
13. Expert Dyslipidemia Panel, Grundy SM. An International Atherosclerosis Society Position Paper: global recommendations for the management of dyslipidemia. *J Clin Lipidol.* 2013;7(6):561-5. DOI:10.1016/j.jacl.2013.10.001.
14. de Oliveira Alvim R, Mourao-Junior CA, Magalhães GL, et al. Non-HDL cholesterol is a good predictor of the risk of increased arterial stiffness in postmenopausal women in an urban Brazilian population. *Clinics (Sao Paulo).* 2017;72(2):106-10. DOI:10.6061/clinics/2017(02)07.
15. Grundy SM, Stone NJ, Bailey AL, et al. 2018 HA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA Guideline on the Management of Blood Cholesterol: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol.* 2019;73(24):3168-209. DOI:10.1016/j.jacc.2018.11.002.
16. Aggarwal DJ, Kathariya MG, Verma DPK. LDL-C, NON-HDL-C and APO-B for cardiovascular risk assessment: Looking for the ideal marker. *Indian Heart J.* 2021;73(5):544-8. DOI:10.1016/j.ihj.2021.07.013.
17. Robinson JG. Are you targeting non-high-density lipoprotein cholesterol? *J Am Coll Cardiol.* 2009;55(1):42-4. DOI:10.1016/j.jacc.2009.07.056.
18. Cui Y, Blumenthal RS, Flaws JA, et al. Non-high-density lipoprotein cholesterol level as a predictor of cardiovascular disease mortality. *Arch Intern Med.* 2001;161(11):1413-9. DOI:10.1001/archinte.161.11.1413.
19. Bittner V, Hardison R, Kelsey SF, et al.; Bypass Angioplasty Revascularization Investigation. Non-high-density lipoprotein cholesterol levels predict five-year outcome in the Bypass Angioplasty Revascularization Investigation (BARI). *Circulation.* 2002;106(20):2537-42. DOI:10.1161/01.cir.0000038496.57570.06.
20. Kathariya G, Aggarwal J, Garg S, et al. Is evaluation of non-HDL-C better than calculated LDL-C in CAD patients? MMIMSR experience. *Indian Heart J.* 2020;72(3):189-91. DOI:10.1016/j.ihj.2020.05.008.
21. Su X, Kong Y, Peng D. Evidence for changing lipid management strategy to focus on non-high density lipoprotein cholesterol. *Lipids Health Dis.* 2019;18(1):134. DOI:10.1186/s12944-019-1080-x.
22. Puri R, Mehta V, Lyenger S, et al. Non-HDL Cholesterol and Atherosclerotic Cardiovascular Disease. *J Assoc Physicians India.* 2020;68(11[Special]):54-58.
23. Orringer CE. Non-HDL cholesterol, ApoB and LDL particle concentration in coronary heart disease risk prediction and treatment. *Clin Lipidology.* 2013;8(1):69-79. DOI:10.2217/clp.12.89.
24. Maki KC, Bays HE, Dicklin MR. Treatment options for the management of hypertriglyceridemia: Strategies based on the best-available evidence. *J Clin Lipidol.* 2012;6(5):413-26. DOI:10.1016/j.jacl.2012.04.003.
25. Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, et al.; ESC National Cardiac Societies; ESC Scientific Document Group. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J.* 2021;42(34):3227-337. DOI:10.1093/eurheartj/ehab484.
26. Pencina KM, Thanassoulis G, Wilkins JT, et al. Trajectories of Non-HDL Cholesterol Across Midlife: Implications for Cardiovascular Prevention. *J Am Coll Cardiol.* 2019;74(1):70-9. DOI:10.1016/j.jacc.2019.04.047.
27. Feeman WE. Concerns about the use of non-high-density lipoprotein cholesterol as a lipid predictor. *Eur Med J.* 2017;2(2):57-64.
28. Brunner FJ, Waldeyer C, Ojeda F, et al. on behalf of the Multinational Cardiovascular Risk Consortium. Application of non-HDL cholesterol for population-based cardiovascular risk stratification: results from the Multinational Cardiovascular Risk Consortium. *Lancet.* 2019;394(10215):2173-83. DOI:10.1016/S0140-6736(19)32519-X.
29. Zhang P, Su Q, Ye X, et al. Trends in LDL-C and Non-HDL-C Levels with Age. *Aging Dis.* 2020;11(5):1046-1057. DOI:10.14336/AD.2019.1025.

About the Authors/Сведения об авторах:

Шальнова Светлана Анатольевна [Svetlana A. Shalnova]
eLibrary SPIN 9189-8637, ORCID 0000-0003-2087-6483
Метельская Виктория Алексеевна [Victoria A. Metelskaya]
eLibrary SPIN 2764-8620, ORCID 0000-0001-8665-9129
Куценко Владимир Александрович [Vladimir A. Kutsenko]
eLibrary SPIN 8567-1789, ORCID 0000-0001-9844-3122
Яровая Елена Борисовна [Elena B. Yarovaya]
eLibrary SPIN 5591-8439, ORCID 0000-0002-6615-4315
Капустина Анна Владимировна [Anna V. Kapustina]
eLibrary SPIN 1280-2172, ORCID 0000-0002-9624-9374
Муромцева Галина Аркадьевна [Galina A. Muromtseva]
eLibrary SPIN 9872-8010, ORCID 0000-0002-0240-3941
Свинин Глеб Евгеньевич [Gleb E. Svinin]
ORCID 0000-0002-9148-4703
Баланова Юлия Андреевна [Yulia A. Balanova]
eLibrary SPIN 7417-2194, ORCID 0000-0001-8011-2798
Имаева Асия Эмверовна [Asiya E. Imaeva]
eLibrary SPIN 7568-9285, ORCID 0000-0002-9332-0622
Евстифеева Светлана Евгеньевна [Svetlana E. Evstifeeva]
eLibrary SPIN 3706-2581, ORCID 0000-0002-7486-4667
Вилков Владимир Галикович [Vladimir G. Vilkov]
eLibrary SPIN 6104-8613, ORCID 0000-0003-0263-494X
Бойцов Сергей Анатольевич [Sergey A. Boytsov]
eLibrary SPIN 7961-5520, ORCID 0000-0001-6998-8406
Шляхто Евгений Владимирович [Evgeniy V. Shlyakhto]
eLibrary SPIN 6679-7621, ORCID 0000-0003-2929-0980
Драпкина Оксана Михайловна [Oxana M. Drapkina]
eLibrary SPIN 4456-1297, ORCID 0000-0002-4453-8430

Барбараш Ольга Леонидовна [Olga L. Barbarash]
eLibrary SPIN 5373-7620, ORCID 0000-0002-4642-3610
Белова Ольга Анатольевна [Olga A. Belova]
ORCID 0000-0002-7164-0086
Гринштейн Юрий Исаевич [Yurii I. Grinshtein]
eLibrary SPIN 1219-3804, ORCID 0000-0001-8847-235X
Ефанов Алексей Юрьевич [Alexey Yu. Efanov]
eLibrary SPIN 6423-3149, ORCID 0000-0002-3770-3725
Калачикова Ольга Николаевна [Olga N. Kalachikova]
eLibrary SPIN 4087-8120, ORCID 0000-0003-4681-4344
Кулакова Наталья Валентиновна [Natalia V. Kulakova]
eLibrary SPIN 1837-2650, ORCID 0000-0001-6473-5653
Ротарь Оксана Петровна [Oxana P. Rotar]
eLibrary SPIN 2416-5178, ORCID 0000-0002-5530-9772
Трубачева Ирина Анатольевна [Irina A. Trubacheva]
eLibrary SPIN 8605-2140, ORCID 0000-0003-1063-7382
Дупляков Дмитрий Викторович [Dmitry V. Duplyakov]
eLibrary SPIN 5665-9578, ORCID 0000-0002-6453-2976
Либис Роман Аронович [Roman A. Libis]
eLibrary SPIN 8292-0051, ORCID 0000-0003-0130-990X
Викторова Инна Анатольевна [Inna A. Viktorova]
eLibrary SPIN 5171-5592, ORCID 0000-0001-8728-2722
Редько Андрей Николаевич [Andrey N. Redko]
eLibrary SPIN 5517-3692, ORCID 0000-0002-3454-1599
Якушин Сергей Степанович [Sergey S. Yakushin]
eLibrary SPIN 7726-7198, ORCID 0000-0001-7202-742X

Тромбоз сосудистого русла легких при COVID-19: клиничко-морфологические параллели

Порембская О.Я.^{1*}, Кравчук В.Н.¹, Гальченко М.И.², Деев Р.В.¹, Чесноков М.Ш.¹, Аванесян А.В.¹, Лобастов К.В.³, Цаплин С.Н.^{3,4}, Лаберко Л.А.³, Ермаков В.С.¹, Пашовкина О.В.⁴, Счастливцев И.В.³, Сайганов С.А.¹

¹ Северо-Западный Государственный Медицинский Университет им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия

² Санкт-Петербургский Государственный Аграрный Университет, Санкт-Петербург, Россия

³ Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва, Россия

⁴ Клиническая больница №1 (Волынская) Управления делами Президента Российской Федерации, Москва, Россия

Цель. Изучить гистологические изменения и особенности тромботического поражения сосудистого русла легких у пациентов, скончавшихся от новой коронавирусной инфекции (COVID-19), оценить связь разных доз антикоагулянтных препаратов и процессов тромбообразования, результатов лечения и динамики ряда клинических и лабораторных показателей этих больных.

Материал и методы. Проведен ретроспективный анализ результатов стационарного лечения пациентов с COVID-19 в сочетании с морфологическим исследованием образцов легочной ткани скончавшихся больных. Изучена динамика и пиковые уровни D-димера и фибриногена, тяжесть заболевания по шкале SOFA, распространенности пневмонии при компьютерной томографии (КТ), органная дисфункция легких, почек и печени. Оценена связь лечебных, промежуточных и профилактических доз антикоагулянтной терапии (АКТ) с течением и исходом заболевания, динамикой лабораторных показателей. Проведено гистологическое исследование сосудистого русла легких [окраска Martius Scarlet Blue (MSB) по Лендруму].

Результаты. В исследование включены 313 пациентов (61 пациент скончался); медиана возраста 60 лет (межквартильный диапазон 51-66 лет). Частота прижизненно подтвержденных тромботических событий (ТС) – 4,8%. Выявлена сильная статистически значимая связь уровня D-димера с тяжестью в 3-4 балла по SOFA, летальным исходом, потребностью в кислородной поддержке, распространенностью поражения при КТ, снижением скорости клубочковой фильтрации, ТС. Летальный исход не наблюдался при нормальных значениях D-димера, наступал в 13% случаев при его повышении до 3 раз, в 48,5% – до 3-6 раз, в 64,6% – при увеличении более чем в 6 раз. Для высокого уровня фибриногена сильная статистически значимая связь прослеживалась с тяжестью по шкале SOFA в 3-4 балла, КТ3 и КТ4 степенях тяжести пневмонии, летальным исходом. Уровни D-димера и фибриногена продемонстрировали слабую корреляцию. Проведение АКТ в разных режимах (профилактическая, промежуточная и лечебная) не показало статистически значимой связи с уровнями D-димера, фибриногена, динамикой изменений при КТ, с общей летальностью. В гистологических препаратах 36 скончавшихся пациентов применена окраска MSB. Оценено 1394 сосуда. У всех 36 больных (100%) в сосудах разного калибра обнаружены тромбы различной давности. В сосудах калибра 3,5-30 мм тромбы встречались в 7%, калибра 0,034-0,84 мм – в 48%, среднего калибра 0,85-3,4 мм – в 45%. Доля тромбов возрастом 0-6 ч, 6-12 ч, 12-18 ч, 18-24 ч, > 24 ч составила 12%, 14%, 62%, 5% и 7% соответственно.

Заключение. Тромботические изменения в системе легочной артерии (ЛА) обнаруживались у всех скончавшихся пациентов, они поражали около трети сосудов легочного русла и представляли собой тромбы различной степени зрелости. Тромботические процессы в сосудистом русле легких играют значимую роль в патогенезе и танатогенезе при COVID-19. Критерием прогрессирования тромбоза в системе ЛА при COVID-19 может являться уровень D-димера, нарастание которого коррелировало с тяжестью легочной дисфункции, тромботическими изменениями легких, риском летального исхода и не зависело от характера АКТ.

Ключевые слова: тромбоз легочной артерии, COVID-19, D-димер, гиперкоагуляция

Для цитирования: Порембская О.Я., Кравчук В.Н., Гальченко М.И., Деев Р.В., Чесноков М.Ш., Аванесян А.В., Лобастов К.В., Цаплин С.Н., Лаберко Л.А., Ермаков В.С., Пашовкина О.В., Счастливцев И.В., Сайганов С.А. Тромбоз сосудистого русла легких при COVID-19: клиничко-морфологические параллели. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2022;18(4):376-384. DOI:10.20996/1819-6446-2022-08-01.

Pulmonary Vascular Thrombosis in COVID-19: Clinical and Morphological Parallels

Porembskaya O.Ya.^{1*}, Kravchuk V.N.¹, Galchenko M.I.², Deev R.V.¹, Chesnokov M.Sh.¹, Avanesyan A.V.¹, Lobastov K.V.³, Tsaplin S.N.^{3,4}, Laberko L.A.³, Ermakov V.S.¹, Pashovkina O.V.⁴, Schastlivtsev I.V.³, Sayganov S.A.¹

¹ Mechnikov's North-Western State Medical University, St-Petersburg, Russia

² State Agrarian University, St-Petersburg, Russia

³ Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

⁴ Clinical hospital no. 1 of the Presidents Administration of Russian Federation, Moscow, Russia

Aim. We aimed to study the histological and thrombotic changes in lung vessels in patients who died with COVID-19, to assess the correlation between anticoagulation therapy (ACT) and thrombotic events (TE), treatment results, clinical and laboratory patients' characteristics.

Material and Methods. We retrospectively analyzed treatment results of patients hospitalized with COVID-19 and lung vessel samples of the deceased patients. Dynamic changes and highest levels of D-dimer and fibrinogen were studied in its correlation with the disease severity according to SOFA score, computer tomographic (CT) results, lung, renal and hepatic dysfunction. The association between different doses of ACT and treatment results, laboratory indicators and thrombotic events was accessed. The histological lung vessels examination was performed using Martius Scarlet Blue (MSB) staining.

Results. 313 patients were included in the study (61 patients died). The median age of hospitalized patients was 60 years (IQR 51-66 years). The frequency of the intravitaly confirmed TE was 4,8%. The strong statistical association was revealed between D-dimer level and 3-4 points SOFA score, patients' mortality, oxygen support requirement, CT3-CT4 pneumonia, glomerular filtration rate and TE. There was no mortality in patients with D-dimer normal references, but in cases with three times elevation reached 13%, 48,5% - in cases with 3-6 times elevation and 64,6% - in cases with

more than 6 times elevation. The strong statistical association was registered between fibrinogen and SOFA score, CT 3-4 pneumonia, patients' mortality. D-dimer and fibrinogen levels demonstrated weak correlation. There was no statistical correlation between prophylactic, intermediate and therapeutic ACT and D-dimer and fibrinogen levels, CT results, patients' mortality. MSBstaining was used in 36 deceased patients tissue samples. 1394 lung vessels were analyzed. Lung vessels thrombi persisted in samples of all 36 patients (100%). Vessels with the diameter 3,5-30 mm were thrombosed in 7%, with the diameter 0,034-0,84 mm – in 48%, with the diameter 0,85-3,4 mm – in 45%. The frequency of thrombi persisted 0-6 hours, 6-12 hours, 12-18 hours, 18-24 hours and more than 24 hours was 12%, 14%, 62%, 5% and 7% respectively.

Conclusion. Thrombi of different ages from fresh to organized were observed in one third of lung vessels in all deceased patients. Lung vessels thrombosis plays an important role in pathogenesis and thanatogenesis of COVID-19. The D-dimer level correlates with lung, renal dysfunction, patients' mortality and doesn't show any correlation with ACT and can be accepted as a criterion of lung vessel thrombotic progression.

Key words: pulmonary artery thrombosis, COVID-19, D-dimer, hypercoagulation

For citation: Porembskaya O.Ya., Kravchuk V.N., Galchenko M.I., Deev R.V., Chesnokov M.Sh., Avanesyan A.V., Lobastov K.V., Tsaplin S.N., Laberko L.A., Ermakov V.S., Pashovkina O.V., Schastlivtsev I.V., Sayganov S.A. Pulmonary Vascular Thrombosis in COVID-19: Clinical and Morphological Parallels. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2022;18(4):376-384. DOI:10.20996/1819-6446-2022-08-01.

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

Received/Поступила: 28.04.2022

Accepted/Принята в печать: 23.05.2022

Введение

С первых месяцев распространения в мире новой коронавирусной инфекции (COVID-19) стали очевидными особенности клинической картины заболевания с высокой частотой тромботических осложнений, изменениями коагуляционной системы и неоднозначными эффектами антикоагулянтной терапии. Проведенные метаанализы свидетельствовали о высокой частоте развития венозных тромбоэмболических осложнений (ВТЭО), достигающей 17-33,1%, из которых на тромбоз глубоких вен (ТГВ) приходилось до 20%, на тромбоэмболию легочной артерии (ТЭЛА) – до 13% [1,2]. Важной особенностью течения COVID-19 является тромботическое поражение сосудистого русла легких, часто протекающее без симультанного ТГВ (до 58%), что определяет уникальность фенотипа заболевания [3,4].

Клинические проявления ВТЭО сопровождаются изменениями лабораторных показателей, которые рассматриваются как прогностические факторы. Значимым является уровень D-димера, обладающий высокой чувствительностью (91%) в отношении выявления ВТЭО у больных COVID-19 [3]. Повышение D-димера >2000 нг/мл связано с риском тяжелого течения COVID-19 (66%), тромботического события (37,8%), поражения почек (58,3%), летального исхода (47%) [5]. Прогностическая значимость D-димера подчеркивается его использованием в составе шкал Caprini и Improve DD, валидированных для оценки риска развития ВТЭО у пациентов с COVID-19 [6,7].

Течение заболевания с высокой частотой развития ВТЭО породило концепцию тромбопрофилактики при лечении пациентов с COVID-19 и нашло отражение в рекомендациях различных сообществ по назначению антикоагулянтной терапии (АКТ) в качестве базового компонента терапии госпитализированных с COVID-

19 больных [8,9]. Споры возникли относительно необходимости эскалации дозировок АКТ. Метаанализ показал снижение риска артериальных и венозных тромботических событий при использовании повышенных доз антикоагулянтов [10]. Вместе с тем корреляции между лечебными дозами АКТ и выживаемостью тяжелых пациентов подтверждено не было, и только у больных со среднетяжелым течением болезни повышалась вероятность выписки из стационара без органной поддержки [11-13].

Особенностью проводимых исследований по определению эффективности АКТ при COVID-19 является оценка комбинированной конечной точки, где ВТЭО рассматривается в качестве одного из критериев эффективности терапии [11-13]. Это свидетельствует о сложном патогенезе и танатогенезе COVID-19, в который интегрированы тромботические процессы с особенностями течения и с ограниченным ответом на введение антикоагулянтов [14,15].

Цель исследования – изучить гистологические изменения и особенности тромботического поражения сосудистого русла легких у пациентов, скончавшихся от COVID-19, оценить связь разных доз антикоагулянтных препаратов и процессов тромбообразования, результатов лечения и динамики ряда клинических и лабораторных показателей этих больных.

Материал и методы

Исследование представляет собой комбинацию ретроспективного анализа результатов стационарного лечения пациентов с подтвержденным COVID-19 и морфологического исследования образцов легочной ткани, полученных у скончавшихся больных.

В исследование включены 313 пациентов, находившихся на лечении с подтвержденным диагнозом COVID-19 в мае, октябре 2020 г. и в июле 2021 г. в

двух стационарах, перепрофилированных под инфекционные госпитали на время пандемии: ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова» клиника имени Петра Великого и ФГБУ «Клиническая больница №1» Управления делами Президента Российской Федерации (Волынская больница) г. Москвы.

Клиническое исследование. Анализ клинических и лабораторных данных и результатов инструментальных исследований произведен на основании содержания историй болезни госпитализированных пациентов с COVID-19 за изучаемый промежуток времени. Анализ лабораторных показателей проводили по пиковым значениям отклонения от нормальных величин. У ряда пациентов были оценены также уровни Д-димера и фибриногена в динамике при мониторинге в течение срока лечения. Диагностику ДВС-синдрома проводили в соответствии с критериями ISTH (>5 баллов) [16].

Лечение пациентов проводили на основании актуальных временных Клинических рекомендаций Министерства Здравоохранения Российской Федерации. Профилактика ВТЭО проводилась с использованием низкомолекулярных гепаринов (НМГ), или в более редких случаях – нефракционированного гепарина (НФГ), в стандартных профилактических, промежуточных либо лечебных дозировках. Выбор дозы препарата был обусловлен тяжестью состояния, наличием факторов риска венозных тромбоэмболических осложнений, вероятностью кровотечения, с учетом действующих рекомендаций по применению антикоагулянтных препаратов. В случае усугубления тяжести состояния пациента переходили к эскалации дозировок АКТ. Профилактическая и лечебная дозы НМГ при подкожном введении соответствовали официальным инструкциям к препаратам, промежуточная доза подразумевала введение 50% или 75% от терапевтической дозы.

Всем пациентам выполняли компьютерную томографию (КТ) органов грудной клетки. В отдельных случаях для анализа были доступны результаты КТ в динамике за период пребывания в стационаре. При подозрении на тромбоэмболию ветвей легочной артерии выполняли контрастную КТ-ангиопульмонографию. Ультразвуковое ангиосканирование вен нижних конечностей проводилось при появлении симптомов ТГВ, либо при поиске источника ТЭЛА в случае, если подобный диагноз был поставлен или заподозрен.

Морфологическое исследование. Аутопсия выполнена всем пациентам, вошедшим в исследование. При аутопсии забирали фрагменты легких с типичными макроскопическими признаками диффузного альвеолярного повреждения. Фрагменты не включали сосуды корня легкого и крупные ветви ЛА. Гистологические препараты аутопсийного материала окрашивались ге-

матоксилином и эозином, и также по Маллори. Для оценки давности тромбоза в препаратах легких использовали тройную окраску для выявления возраста фибрина, основанную на методе Martius Scarlet Blue (MSB) по Лендруму (БиоВитрум, артикул 07-014, ЭргоПродакшн). При данной методике «молодой» фибрин возрастом до 6 ч характеризуется желто-оранжевым окрашиванием, «зрелый» давностью до 24 ч – ярко красным. Для фибрина старше 24 ч, организующегося фибрина с коллагеновыми волокнами типичны голубой и серо-голубой цвета [17]. Все сосуды, обнаруженные в гистологических препаратах легких, ранжировали по их диаметру на 17 классов по S. Singhal [18]. Дополнительного информированного согласия на выполнение гистологических исследований у родственников не подписывали, поскольку все исследования соответствовали этическим стандартам, принятым на территории Российской Федерации.

Статистический анализ. Обработка данных выполнена с помощью языка статистического программирования R (R Language version 4.1, jamovi). Все числовые показатели приведены в виде среднего значения со стандартным отклонением ($M \pm SD$) или медианы (Me) с межквартильным диапазоном (25%; 75%), относительных величин с 95% доверительным интервалом (ДИ), рассчитанным по методу Вилсона. Для оценки различий между группами использованы тесты Манна-Уитни-Уилкоксона, Краскела-Уоллиса, для оценки связи в случае номинальных признаков – критерии хи-квадрат для таблиц сопряженности. Для оценки корреляций использована корреляция Спирмена и Кендалла. Для оценки размера эффекта в случае номинальных признаков V Крамера (Cramer's V) интерпретация соответствует уровням, указанным в статье Dong Kyu Lee [19]. При использовании критерия хи-квадрат уровни D-димера могли объединяться в силу малочисленности пациентов в некоторых из групп. Показатель $p < 0,05$ принимался за статистически значимый.

Результаты

Общая характеристика пациентов. Медиана возраста госпитализированных пациентов ($n=313$) составила 60 (51; 66) лет с более высокой летальностью среди пациентов старше 70 лет ($p < 0,001$). Доля мужчин составила 52,4%, женщин – 47,6%, медиана длительности госпитализации – 13 (11; 16) дней. Медиана индекса массы тела оказалась равной 29 (26; 32) $кг/м^2$ без его корреляции с исходом заболевания ($p=0,064$). Летальный исход наблюдался в 61 случае (19,5%). Артериальная гипертензия и ишемическая болезнь сердца диагностированы у 62,0% пациентов, хроническая обструктивная болезнь легких или бронхиальная астма – у 28 (8,9%), сахарный

диабет – у 50 (16,0%), цереброваскулярная болезнь – у 13 (4,2%), онкологические заболевания – у 13 (4,2%), другие хронические заболевания (хроническая болезнь почек, заболевания желудочно-кишечного тракта, аутоиммунные заболевания) – у 13 (4,2%). Тромботические события были зарегистрированы в 15 (4,8%) случаях и представлены: ТЭЛА (n=6; 40,0% от общего числа ВТЭО), ТГВ (n=3; 20,0%), комбинацией ТГВ и ТЭЛА (n=1; 6,7%), тромбозом поверхностных вен нижних конечностей (n=2; 13,3%), постинъекционным тромбозом вен верхних конечностей (n=1; 6,7%), острым коронарным синдромом (n=2; 13,3%).

Оценка лабораторных показателей

D-димер. Повышение D-димера до 3 раз (≤ 1500 мкг/л) отмечалось у 37,1% пациентов, в 3-6 раз (>1500 и ≤ 3000 мкг/л) – в 11,3%, более чем в 6 раз (>3000 мкг/л) в 16,5% случаев. Наблюдалось увеличение доли пациентов с высоким уровнем D-димера с ростом тяжести по шкале SOFA (Cramer's $V=0,346$, $p<0,001$) (рис. 1). В группе пациентов с тяжестью заболевания 3-4 балла по шкале SOFA доля лиц без повышения уровня D-димера составила 8,7%, с повышением >3000 мкг/л – 43,5%. В случаях легкого течения заболевания, соответствующего 0 баллам по SOFA, те же значения показателя определялись у 37,7% и 3,3% больных соответственно.

Выявлена умеренная статистически значимая связь значений D-димера с потребностью в кислородной поддержке (с неинвазивной и инвазивной вентиляцией легких; Cramer's $V=0,44$, $p<0,001$) и с летальным исходом (Cramer's $V=0,6$, $p<0,001$) (рис. 2). Значимой оказалась связь уровня D-димера >1500 мкг/л со скоростью клубочковой фильтрации <60 мл/мин (средняя связь, Cramer's $V=0,258$, $p=0,002$), с высоким уровнем креатинина (средняя связь, Cramer's $V=0,314$, $p<0,001$). Корреляции с уровнем печеночных ферментов (АСТ, АЛТ) выявлено не было. Распространенные изменения паренхимы легких при КТ3 и КТ4 степенях тяжести пневмонии сопровождались устойчивым повышением уровня D-димера: нарастание в пределах >500 и ≤ 1500 мкг/л до 8%, >3000 мкг/л до 48% (Cramer's $V=0,413$, $p<0,001$) (см. рис. 1). Выявлена умеренная статистически значимая связь между тромботическими событиями и уровнем D-димера (Cramer's $V=0,321$, $p<0,001$). Доля пациентов с тромбозом возрастает от 0% у пациентов с D-димером <500 мкг/л до 38% при его значении >3000 мкг/л.

Летальный исход не наблюдался ни у одного из больных с нормальным значением D-димера (<500 мкг/л), но наступал в 13% случаев при его повышении до 3 раз, в 48,5% – при его повышении в 3-6 раз и в 64,6% – при увеличении показателя более чем в 6 раз. У умерших больных в 50,8% случаев D-димер превышал 3000 мкг/л, в 26,2% он оказался в пределах

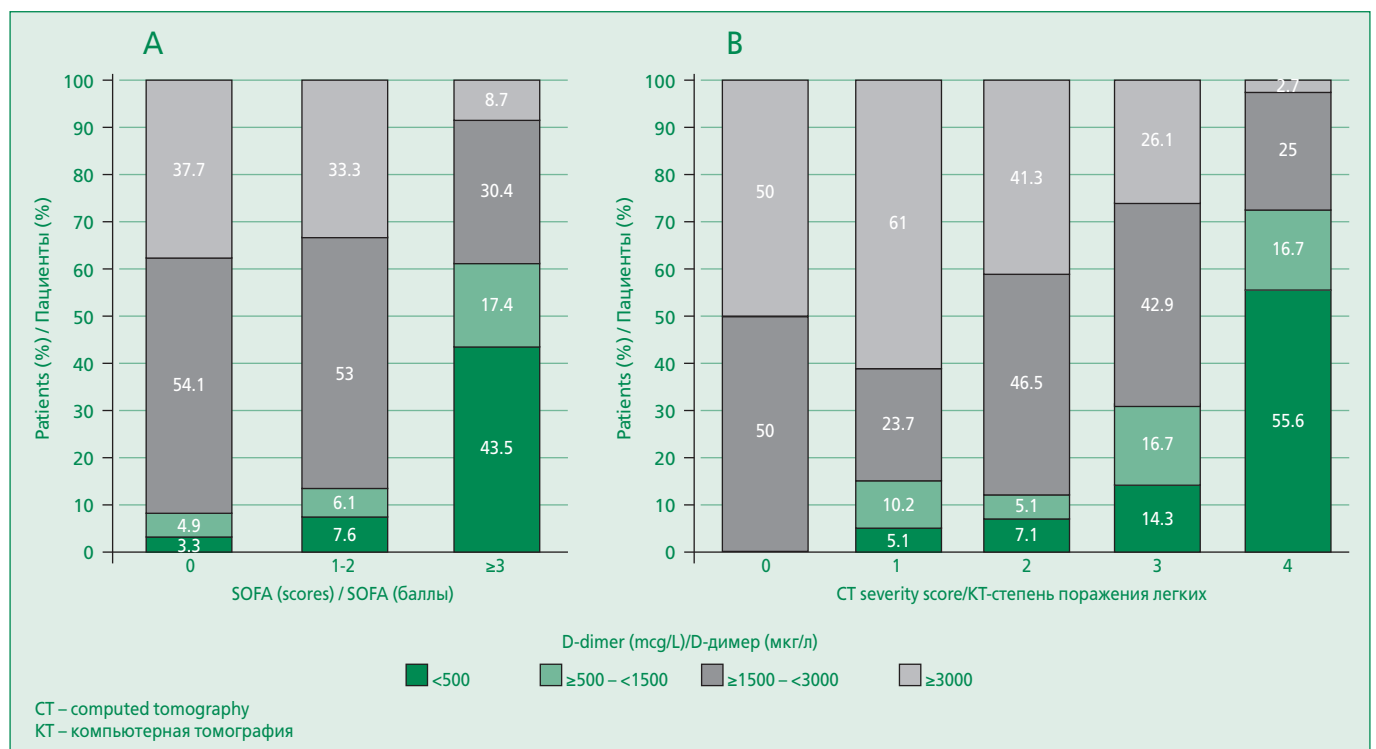


Figure 1. Ratios of D-dimer levels according to SOFA score (A) and CT severity score (B) in patients with COVID-19
 Рисунок 1. Соотношения уровней D-димера у пациентов с разной тяжестью заболевания по шкале SOFA (A) и степенью поражения легких по КТ (B)



Figure 2. Distribution of hospitalization outcomes with D-dimer levels (A; n=291) and anticoagulant regimens (B; n=307) in patients with COVID-19

Рисунок 2. Соотношение исходов госпитализации с уровнями D-димера (A; n=291) и режимами антикоагулянтной терапии (B; n=307) у больных COVID-19

> 1500 и ≤3000 мкг/л, в 23% случаев соответствовал показателям >500 и ≤1500 мкг/л.

Фибриноген. Уровень фибриногена, превышающий 5 г/л ассоциирован с тяжестью заболевания по шкале SOFA в 3-4 балла (Cramer's V=0,224, p=0,02), с тяжестью пневмонии (КТЗ и КТ4 степени тяжести пневмонии; Cramer's V=0,241, p<0,001). Нарастание уровня фибриногена выше 9 г/л статистически значимо связано с исходом заболевания: рост доли летальных исходов, особенно при показателях >4 и ≤5 г/л и >9 г/л относительно нормальных значений (Cramer's V=0,226, p=0,002). Вместе с тем статистически значимой связи с потребностью в кислороде, скоростью клубочковой фильтрации, уровнем креатинина, активностью АЛТ, АСТ не выявлено. У умерших больных в 26,2% случаев уровень фибриногена был в пределах нормальных значений, в 55,7% варьировал от >4 до ≤9 г/л, превышал 9 г/л в 16,4% случаев, и у одного больного был менее 1 г/л.

По пиковым значениям и по динамике показателей D-димер и фибриноген продемонстрировали слабую, но значимую корреляцию (r=0,241, p<0,001; r=0,204, p<0,001 соответственно).

Изменения свертывающей системы. Ни у одного из пациентов, находившихся на стационарном лечении, не был диагностирован ДВС-синдром. Увеличение протромбинового времени (ПВ) значимо ассоцииро-

валось с риском летального исхода (Cramer's V=0,437, p<0,001), отмечалось у 17,9% больных. Тромбоцитопения не была характерна для пациентов. Количество тромбоцитов <100×10⁹/л и >50×10⁹/л определялось у 24 больных (7,7%), <50×10⁹/л – в 3 случаях (1%). Связь тромбоцитопении и летального исхода оказалась относительно сильной (Cramer's V=0,456, p<0,001).

Антикоагулянтная терапия. Проведение антикоагулянтной терапии в разных режимах (профилактическая, промежуточная и лечебная) не показало статистически значимой связи с уровнями D-димера (p=0,122), фибриногена (p=0,97), с динамикой изменений при КТ (p=0,12), с общей летальностью (Cramer's V=0,116, p=0,368) (см. рис. 2). В группе пациентов с летальным исходом не выявлено преобладания какого-либо из использованных режимов АКТ (p=0,39). Больших кровотечений по ISTH на фоне АКТ ни у одного из пациентов зарегистрировано не было.

Данные гистологических исследований. В стенке сосудов легких отмечен ряд изменений: дистрофия и очаговая гибель эндотелия, отек субэндотелиального соединительно-тканного слоя и tunica media, лимфогистиоцитарная инфильтрация.

Гистологическое исследование с применением окраски по MSB выполнено у 36 из 61 пациента (59%). У всех 36 больных (100%) в сосудах легких были об-

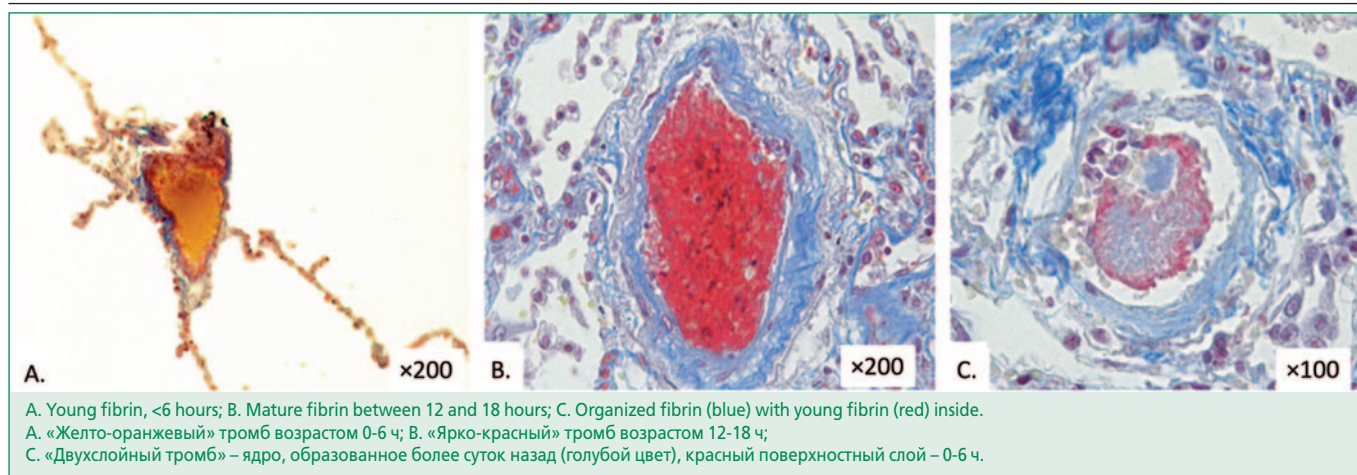


Figure 3. Thrombi of different ages in pulmonary artery branches (MSB staining).

Рисунок 3. Тромбы различной давности образования в просвете легочных сосудов (окраска MSB)

наружены тромбы различной давности (рис. 3). У 10 из них (27,8%) в исследованных срезах препаратов не было выявлено «зрелых» тромбов давностью более 24 ч. Во всех микропрепаратах 36 больных проанализированы 1394 сосуда в ткани легкого, из которых $29,8 \pm 4,48\%$ были тромбированы с окклюзией просвета, или содержали пристеночные тромбы. В сосудах крупного калибра 13-17 порядков (3,5-30 мм) тромбы встречались реже всего (7%). Напротив, в сосудах мелкого калибра 4-7 порядков (0,034-0,84 мм) тромбы обнаруживались наиболее часто (48%). Сосуды среднего калибра 8-12 порядков (0,85-3,4 мм) тромбированы оказались в 45% случаев.

Анализ срока давности образования тромбов, показывает, что доля «молодых» и «зрелых» тромбов возрастом 0-6 ч, 6-12 ч, 12-18 ч, 18-24 ч составляет 12%, 14%, 62% и 5%, соответственно. Тромбы с давностью образования более суток составили всего 7%, что позволяет предположить постепенное нарастание тромбообразования, достигающее наибольшей выраженности в терминальном периоде.

Обсуждение

С первых месяцев пандемии COVID-19 клиницисты столкнулись с особенностями заболевания, которые проявлялись в значительных сдвигах параметров коагуляционной системы с удлинением ПВ, активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ), повышением уровня D-димера, ассоциированных с неблагоприятным прогнозом заболевания [21]. Однако, если уровни ПВ и АЧТВ все же в ряде случаев сохраняются в пределах нормальных значений, в том числе, у пациентов в палатах интенсивной терапии, то D-димер демонстрирует свойства надежного предиктора тяжести течения COVID-19 [22]. Полученные в проведенном исследовании данные подтверждают корреляцию этого показателя с тяжестью органной

дисфункции по баллам SOFA, тяжестью пневмонии по данным КТ, потребностью в кислородной поддержке и нарушением функции почек. Нельзя исключить, что подобная корреляция D-димера и нарастания поражения легких обусловлены прогрессирующим тромбообразованием в сосудистом русле легких [23]. Фибриноген, который продемонстрировал слабую корреляцию с D-димером, оказался ассоциирован лишь с тяжестью состояния больных, но не с морфологическими и функциональными изменениями легких, почек, печени или с тромбозом русла легочной артерии. Данные результаты согласуются с мнением, что при COVID-19 фибриноген в большей степени проявляет свойства острофазного белка, нежели «участника» тромботических процессов [24].

В основе развивающейся гиперкоагуляции при COVID-19 лежит чрезмерная активация системы гемостаза в условиях прогрессирующего иммунотромбоза в сосудах различных бассейнов, которое может являться экстрапульмональной причиной смерти больных [25]. Пусковым механизмом процесса становится формирование протромботического фенотипа сосудистой стенки, активация тромбоцитов и нейтрофилов [26]. По мере прогрессирования COVID-19 тромбоциты и нейтрофилы демонстрируют чрезмерную активацию и, несмотря на истощение многих функций, сохраняют тромбогенный потенциал и многократно рекрутируются для участия в процессе тромбообразования [27,28].

Гистологическими проявлениями активации эндотелия сосудов легочного русла вплоть до его повреждения являются вакуолизация эндотелия, его десквамация, фибриноидный некроз слоев стенки сосуда, а также инфильтрация лейкоцитами, что подтверждают и данные настоящего исследования [29,30]. Изменения наблюдаются как в тромбированных сосудах, так и в тех, где тромб еще не сформировался [14]. Состав образующихся тромбов характерен для иммунотром-

боза и включает тромбоциты, нейтрофильно-тромбоцитарные агрегаты, экстрацеллюлярные нейтрофильные ловушки (NETs) и фибрин [29,31].

Прокоагулянтный эффект иммунного компонента тромбоза, лежащий в основе гиперкоагуляции, оказывается столь выраженным, что искажает свойства системы гемостаза и во многом нивелирует эффекты антикоагулянтной терапии [23,32]. У пациентов с COVID-19 на фоне введения НМГ показано сохранение нормальной генерации тромбина *in vitro*, сопровождающееся гиперкоагуляцией *in vivo* с высокими концентрациями комплексов тромбин-анти тромбин (TAT) и плазмин-антиплазмин [23]. При этом анти-Ха активность, отражающая ответ на введение НМГ, не коррелирует с маркерами активации гемостаза, в частности, D-димером и TAT [23]. В настоящей работе также не обнаружено корреляции уровня и динамики изменения D-димера с дозами антикоагулянтов.

Следствием имунотромбоза становится тромбоцическое поражение сосудов легочного русла, резистентное к антикоагулянтной терапии из-за неконтролируемой гиперкоагуляции [3,14,15,33,34]. Тромбоцическое поражение бассейна легочной артерии, в том числе, изолированное, охватывает крупные и мелкие ветви легочной артерии (долевые, сегментарные и субсегментарные), а также сосуды микроциркуляторного русла [35,36]. Результаты систематического обзора демонстрируют поражение главной ЛА у 13,5% пациентов, ветвей мелкого и среднего калибра – у 100% [29]. Исходя из результатов настоящей работы, можно утверждать, что в каждом случае тромбированными оказываются порядка половины сосудов легочного русла диаметром менее 3,4 мм. При этом тромбообразование продолжается на фоне проводимой терапии, о чем свидетельствует наличие как «зрелых» тромбов давностью более 24 ч, так и «свежих», образовавшихся менее чем за 6 ч до гибели больного и значительно преобладающих над давними. Выявление в препаратах пристеночных тромбов позволяет предположить, что в одном сосудистом сегменте могут находиться тромбы с фрагментами разной степени зрелости из-за продолжающегося тромбообразования.

Сочетание тромбированных сегментов легочного русла с высокими уровнями D-димера у больных со среднетяжелым и тяжелым течением COVID-19 при отсутствии тромбоза в других сосудистых бассейнах позволяет говорить о D-димере как о лабораторном признаке прогрессирования тромбообразования в легких. Подтверждением этому факту может являться отсутствие зависимости уровня D-димера от антикоагулянтной терапии, и его корреляция с выраженностью изменений при КТ, тяжестью состояния больных, вклад в которое вносит тромбоцическое поражение сосудов легких [25].

Резистентное к антикоагулянтной терапии тромбообразование может быть обусловлено также другими процессами, помимо активации иммунного компонента. Снижение перфузии легких за счет деструкции легочной ткани, утолщение стенок сосудов в результате отека и воспаления приводят к формированию мертвых пространств в легких, шунтированию кровотока, что ограничивает действие в этих очагах системных анти-тромботических и фибринолитических препаратов [14,37]. Кроме того, гипоксия из-за снижения перфузии является условием, усиливающим активацию эндотелия и тромбоцитов, в том числе, посредством секреции фактора, индуцированного гипоксией (HIF), EGR-1 (early growth response-1) [38]. Важную роль в локальной активации и нарушении целостности эндотелия играет также воздействие цитокинов, секретируемых поврежденным легочным эпителием, что по силе воздействия превосходит системные эффекты противодействующих препаратов [39].

Ограничения исследования. Ограничениями исследования являются ретроспективный анализ полученных данных, отсутствие единого протокола обследования для всех больных, секционного протокола, который позволил бы получить более разнообразный материал для гистологического изучения сосудистого русла легких. Однако, благодаря массиву набранных данных, результаты дают наглядное представление о закономерностях развития тромбоцического процесса в ветвях легочной артерии и микроциркуляторном русле легких. Преодоление ограничений позволит провести более детальное изучение этого процесса и через понимание патогенеза приведет к поиску эффективных средств терапии тромбоза при COVID-19.

Заключение

Тромбоцические изменения в системе легочной артерии обнаруживаются у всех скончавшихся пациентов, поражают около трети сосудов легочного русла преимущественно мелкого калибра и представляют собой тромбы различной степени зрелости с преобладанием таковых возрастом 12-18 ч. Тромбоцические процессы в сосудистом русле легких развиваются по нетипичным для венозных тромбоэмболических событий закономерностям, играющим значимую роль в патогенезе и танатогенезе при COVID-19. Критерием прогрессирования тромбоза в системе легочной артерии при COVID-19 может являться уровень D-димера, нарастание которого коррелирует с тяжестью органной дисфункции, морфологическими изменениями легких, риском летального исхода, и не зависит от характера антикоагулянтной терапии.

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

Финансирование. Работа выполнена в рамках Научно-исследовательской работы «Кардио-васкулярные

осложнения при COVID-19» (номер государственного учета НИОКТР ААА-А20-120120290057-3) при поддержке ФГБОУ ВО СЗГМУ им.И.И. Мечникова.

Funding. The study was performed with the support of the Mechnikov's North-Western State Medical University.

References / Литература

- Malas M, Naazie I, Elsayed N, et al. Thromboembolism risk of COVID-19 is high and associated with a higher risk of mortality: A systematic review and meta-analysis. *E clinical medicine*. 2020;29:100639. DOI:10.1016/j.eclim.2020.100639.
- Jiménez D, García-Sánchez A, Rali Pet al. Incidence of VTE and Bleeding Among Hospitalized Patients With Coronavirus Disease 2019. *Chest*. 2021;159(3):1182-96. DOI:10.1016/j.chest.2020.11.005.
- Suh Y, Hong H, Ohana M, et al. Pulmonary Embolism and Deep Vein Thrombosis in COVID-19: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Radiology*. 2021;298(2):E70-E80. DOI:10.1148/radiol.2020203557.
- Moore L. Don't Do Anything! Just Stand There! *Chest*. 2021;159(3):908-9. DOI:10.1016/j.chest.2020.12.022.
- Berger J, Kunichoff D, Adhikari S, et al. Prevalence and Outcomes of D-Dimer Elevation in Hospitalized Patients With COVID-19. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 2020;40(10):2539-47. DOI:10.1161/atvbaha.120.314872.
- Tsaplin S, Schastlivtsev I, Zhuravlev S, et al. The original and modified Caprini score equally predicts venous thromboembolism in COVID-19 patients. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord*. 2021;9(6):1371-81.e4. DOI:10.1016/j.jvs.2021.02.018.
- Lobastov K, Schastlivtsev I, Tsaplin S, et al. Prediction of Symptomatic Venous Thromboembolism in Covid-19 Patients: A Retrospective Comparison of Caprini, Padua, and IMPROVE-DD Scores. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord*. 2022;10(2):572-3. DOI:10.1016/j.jvs.2021.12.062.
- Thachil J, Tang N, Gando S, et al. ISTH interim guidance on recognition and management of coagulopathy in COVID-19. *J Thromb Haemost*. 2020;18(5):1023-6. DOI:10.1111/jth.14810.
- Barnes G, Burnett A, Allen A, et al. Thromboembolism and anticoagulant therapy during the COVID-19 pandemic: interim clinical guidance from the anticoagulation forum. *J Thromb Thrombolysis*. 2020;50(1):72-81. DOI:10.1007/s11239-020-02138-z.
- Lobastov KV, Stepanov EA, Tsaplin SN, et al. Efficacy and safety of increased doses of anticoagulants in COVID-19 patients: a systematic review and meta-analysis. *Khirurg*. 2022;(1-2):50-65 (In Russ.) [Лобастов К.В., Степанов Е.А., Цаплин С.Н., и др. Эффективность и безопасность повышенных доз антикоагулянтов у пациентов с COVID-19: результаты систематического обзора литературы и метаанализа. *Хирург*. 2022;(1-2):50-65].
- Lopes RD, de Barros e Silva PGM, Furtado RHM, et al. Therapeutic versus prophylactic anticoagulation for patients admitted to hospital with COVID-19 and elevated D-dimer concentration (ACTION): an open-label, multicentre, randomised, controlled trial. *Lancet*. 2021;397(10291):2253-63. DOI:10.1016/S0140-6736(21)01203-4.
- Sadeghipour P, Talasaz A, Rashidi F, et al. Effect of Intermediate-Dose vs Standard-Dose Prophylactic Anticoagulation on Thrombotic Events, Extracorporeal Membrane Oxygenation Treatment, or Mortality Among Patients With COVID-19 Admitted to the Intensive Care Unit. *JAMA*. 2021;325(16):1620-30. DOI:10.1001/jama.2021.4152.
- Lawler PR, Goligher EC, Berger JS, et al. The ATTACC, ACTIV-4a, and REMAP-CAP Investigators. Therapeutic Anticoagulation with Heparin in Noncritically Ill Patients with Covid-19. *N Engl J Med*. 2021;385(9):790-802. DOI:10.1056/nejmoa2105911.
- Poremskaya O, Lobastov K, Pashovkina O, et al. Thrombosis of pulmonary vasculature despite anticoagulation and thrombolysis: The findings from seven autopsies. *Thromb Upd*. 2020;(1):100017. DOI:10.1016/j.tru.2020.100017.
- Lax S, Skok K, Zechner P, et al. Pulmonary Arterial Thrombosis in COVID-19 With Fatal Outcome. *Ann Intern Med*. 2020;173(5):350-61. DOI:10.7326/m20-2566.
- Levi M, Toh C, Thachil J, Watson H. Guidelines for the diagnosis and management of disseminated intravascular coagulation. *Br J Haematol*. 2009;145(1):24-33. DOI:10.1111/j.1365-2141.2009.07600.x.
- Lendrum A, Fraser D, Slidders W, Henderson R. Studies on the character and staining of fibrin. *J Clin Pathol*. 1962;15(5):401-13. DOI:10.1136/jcp.15.5.401.
- Singhal S, Henderson R, Horsfield K, et al. Morphometry of the Human Pulmonary Arterial Tree. *Circ Res*. 1973;33(2):190-7. DOI:10.1161/01.res.33.2.190.
- Lee D. Alternatives to P value: confidence interval and effect size. *Korean J Anesthesiol*. 2016;69(6):555-62. DOI:10.4097/kjae.2016.69.6.555.
- Schulman S, Kearon C. Definition of major bleeding in clinical investigations of antithrombotic medicinal products in non-surgical patients. *J Thromb Haemost*. 2005;3(4):692-4. DOI:10.1111/j.1538-7836.2005.01204.x.
- Elieh Ali Komi D, Rahimi Y, Asghari R, et al. Investigation of the Molecular Mechanism of Coagulopathy in Severe and Critical Patients With COVID-19. *Front Immunol*. 2021;12:762782. DOI:10.3389/fimmu.2021.762782.
- Varikasuvu S, Varshney S, Dutt N, et al. D-dimer, disease severity, and deaths (3D-study) in patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis of 100 studies. *Sci Rep*. 2021;11(1):21888. DOI:10.1038/s41598-021-01462-5.
- Blasi A, Meijnefeldt F, Adelmeijer J, et al. In vitro hypercoagulability and ongoing in vivo activation of coagulation and fibrinolysis in COVID-19 patients on anticoagulation. *J Thromb Haemost*. 2020;18(10):2646-53. DOI:10.1111/jth.15043.
- Martin-Rojas R, Pérez-Rus G, Delgado-Pinos V, et al. COVID-19 coagulopathy: An in-depth analysis of the coagulation system. *Eur J Haematol*. 2020;105(6):741-50. DOI:10.1111/ejh.13501.
- Milross L, Majo J, Cooper N et al. Post-mortem lung tissue: the fossil record of the pathophysiology and immunopathology of severe COVID-19. *Lancet Respir Med*. 2022;10(1):95-106. DOI:10.1016/S2213-2600(21)00408-2.
- Fang X, Wang Y, Xu J, et al. Immunothrombosis in Acute Respiratory Dysfunction of COVID-19. *Front Immunol*. 2021;12:651545. DOI:10.3389/fimmu.2021.651545.
- Nicolai L, Leunig A, Brambs S, et al. Immunothrombotic Dysregulation in COVID-19 Pneumonia Is Associated With Respiratory Failure and Coagulopathy. *Circulation*. 2020;142(12):1176-89. DOI:10.1161/circulationaha.120.048488.
- Middleton E, He X, Denorme F, et al. Neutrophil extracellular traps contribute to immunothrombosis in COVID-19 acute respiratory distress syndrome. *Blood*. 2020;136(10):1169-1179. DOI:10.1182/blood.2020070008.
- Menezes R, Rizwan T, Saad Ali S, et al. Postmortem findings in COVID-19 fatalities: A systematic review of current evidence. *Leg Med*. 2022;54:102001. DOI:10.1016/j.legalmed.2021.102001.
- Copin M, Parmentier E, Duburcq T, et al. Time to consider histologic pattern of lung injury to treat critically ill patients with COVID-19 infection. *Intensive Care Med*. 2020;46(6):1124-6. DOI:10.1007/s00134-020-06057-8.
- Radermecker C, Detrembleur N, Guiot J, et al. Neutrophil extracellular traps infiltrate the lung airway, interstitial, and vascular compartments in severe COVID-19. *J Exp Med*. 2020;217(12):e20201012. DOI:10.1084/jem.20201012.
- Han H, Yang L, Liu R, et al. Prominent changes in blood coagulation of patients with SARS-CoV-2 infection. *Clin Chem Lab Med*. 2020;58(7):1116-20. DOI:10.1515/cclm-2020-0188.
- Borczuk A, Salvatore S, Seshan S, et al. COVID-19 pulmonary pathology: a multi-institutional autopsy cohort from Italy and New York City. *Mod Pathol*. 2020;33(11):2156-2168. DOI:10.1038/s41379-020-00661-1.
- Romanova E, Vasilyev V, Startseva G, et al. Cause of death based on systematic post-mortem studies in patients with positive SARS-CoV-2 tissue PCR during the COVID-19 pandemic. *J Intern Med*. 2021;290(3):655-65. DOI:10.1111/joim.13300.
- Desborough M, Doyle A, Griffiths A, et al. Image-proven thromboembolism in patients with severe COVID-19 in a tertiary critical care unit in the United Kingdom. *Thromb Res*. 2020;193:1-4. DOI:10.1016/j.thromres.2020.05.049.
- Yurdaisik I, Demiroz A, Oz A, et al. Postmortem Biopsies of the Lung, Heart, Liver, and Spleen of COVID-19 Patients. *Cureus*. 2021;13(12):e20734. DOI:10.7759/cureus.20734.
- Robertson H. Dead space: the physiology of wasted ventilation. *Eur Respir J*. 2014;45(6):1704-16. DOI:10.1183/09031936.00137614.
- Poremskaya O, Toropova Y, Tomson V, et al. Pulmonary Artery Thrombosis: A Diagnosis That Strives for Its Independence. *Int J Mol Sci*. 2020;21(14):5086. DOI:10.3390/ijms21145086.
- Millar F, Summers C, Griffiths M, et al. The pulmonary endothelium in acute respiratory distress syndrome: insights and therapeutic opportunities. *Thorax*. 2016;71(5):462-73. DOI:10.1136/thoraxjnl-2015-207461.

About the Authors/Сведения об авторах:

Порембская Ольга Ярославна [Olga Ya. Porembskaya]
eLibrary SPIN 9775-1057, ORCID 0000-0003-3537-7409
Кравчук Вячеслав Николаевич [Viacheslav N. Kravchuk]
eLibrary SPIN 4227-2846, ORCID 0000-0002-6337-104X
Гальченко Максим Иванович [Maxim I. Galchenko]
eLibrary SPIN 8858-2916, ORCID 0000-0002-5476-6058
Деев Роман Вадимович [Roman V. Deev]
eLibrary SPIN 2957-1687, ORCID 0000-0001-8389-3841
Чесноков Михаил Шакирович [Mikhail S. Chesnokov]
ORCID 0000-0002-9171-8338
Аванесян Альберт Вадимович [Albert V. Avanesyan]
eLibrary SPIN 5704-3320, ORCID 0000-0002-2751-5587
Лобастов Кирилл Викторович [Kirill V. Lobastov]
eLibrary SPIN 2313-0691, ORCID 0000-0002-5358-7218

Цаплин Сергей Николаевич [Sergey N. Tsaplin]
eLibrary SPIN 8827-1385, ORCID 0000-0003-1567-1328
Лаберко Леонид Александрович [Leonid A. Laberko]
eLibrary SPIN 8941-5729, ORCID 0000-0002-5542-1502
Ермаков Валерий Сергеевич [Valerii S. Ermakov]
eLibrary SPIN 9095-3330, ORCID 0000-0003-3008-5124
Пашовкина Ольга Викторовна [Olga V. Pashovkina]
eLibrary SPIN 3448-9764, ORCID 0000-0001-6955-4595
Счастливцев Илья Вениаминович [Ilya V. Schastlivtsev]
eLibrary SPIN 7329-6994, ORCID 0000-0002-1306-1502
Сайганов Сергей Анатольевич [Sergey A. Sayganov]
eLibrary SPIN 2174-6400, ORCID 0000-0002-9880-516X

Оценка структуры и функции левого предсердия у больных лимфопролиферативными заболеваниями на фоне проведения полихимиотерапии: одноцентровое наблюдательное исследование

Салахеева Е.Ю.^{1*}, Соколова И.Я.¹, Ляпидевская О.В.¹, Жбанов К.А.¹, Цацурова С.А.², Каневский Н.И.¹, Стебакова В.О.¹, Привалова Е.В.¹, Ильгисонис И.С.¹, Беленков Ю.Н.¹, Щендрыгина А.А.¹

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

² Российский научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского, Москва, Россия

Цель. Оценить структуру и функцию левого предсердия (ЛП) у пациентов с лимфопролиферативными заболеваниями (ЛПЗ) до проведения полихимиотерапии (ПХТ) и после 3 курсов лечения, а также частоту развития наджелудочковых нарушений ритма (ННР) сердца и уровень маркеров системного воспаления.

Материал и методы. В наблюдательное проспективное исследование включены пациенты с ЛПЗ [n=23; 57% мужчин; медиана возраста 52 (34; 64) лет], ранее не получавших ПХТ. Группа сравнения составили лица без ЛПЗ (n=18; 50% мужчин; медиана возраста 43 (37; 54) лет), сопоставимые с основной группой по полу, возрасту и факторам риска сердечно-сосудистых заболеваний. Всем больным ЛПЗ проведены суточное мониторирование электрокардиограммы, оценка маркеров системы воспаления, проведена стандартная эхокардиография и спекл-трекинг ЛП на момент включения и после 3 курсов ПХТ. Результаты сравнивались с данными группы сравнения.

Результаты. У больных ЛПЗ на момент включения регистрировались сниженные значения параметров деформации ЛП фаз резервуар, конduit и активного сокращения, каковые были сопоставимы с таковыми в группе сравнения. После проведения 3 курсов ПХТ отмечена тенденция к снижению деформации ЛП фаз конduit и активного сокращения. У пациентов с ЛПЗ до ПХТ значимо чаще регистрировалась наджелудочковая тахикардия, чем после 3 курсов ПХТ, или у пациентов группы сравнения: 57%, 10% и 33% соответственно. Медиана количества наджелудочковых экстрасистол (НЖЭС) была также выше у пациентов с ЛПЗ до ПХТ [183 (14;841) против 38 (14;94) и 9 (4;38) соответственно]. Не было выявлено ассоциаций между параметрами структурно-функциональных изменений ЛП и частотой развития ННР. Отмечена значимая связь средней силы между СОЭ и НЖЭС ($r_s=0,44$, $p<0,05$), а также параметрами структурно-функционального состояния ЛП и маркерами системы воспаления: активной фракции выброса (ФВ ЛП_{акт}) и СОЭ ($r_s=0,42$, $p<0,05$); индексированным объемом ЛП и β -глобулином ($r_s=0,43$, $p<0,05$); ФВ ЛП_{акт} и нейрегулином-1 β ($r_s=0,55$, $p<0,05$); индексом растяжимости ЛП и нейрегулином-1 β ($r_s=0,55$, $p<0,05$).

Заключение. У больных ЛПЗ регистрировались сниженные параметры деформации ЛП фаз резервуар, конduit и активного сокращения как до, так и после ПХТ. Установлена связь параметров структурно-функционального состояния ЛП с маркерами системного воспаления, а также ассоциации воспалительных маркеров с частотой ННР.

Ключевые слова: миопатия левого предсердия, лимфопролиферативные заболевания, фазовый анализ левого предсердия, наджелудочковые нарушения ритма, системное воспаление, полихимиотерапия, кардиотоксичность.

Для цитирования: Салахеева Е.Ю., Соколова И.Я., Ляпидевская О.В., Жбанов К.А., Цацурова С.А., Каневский Н.И., Стебакова В.О., Привалова Е.В., Ильгисонис И.С., Беленков Ю.Н., Щендрыгина А.А. Оценка структуры и функции левого предсердия у больных лимфопролиферативными заболеваниями на фоне проведения полихимиотерапии: одноцентровое наблюдательное исследование. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2022;18(4):385-392. DOI:10.20996/1819-6446-2022-08-02.

Left Atrium Involvement in Lymphoma Patients: Single Center Observational Study

Salakheeva E.Yu.^{1*}, Sokolova I.Ya.¹, Lyapidevskaya O.V.¹, Zhibanov K.A.¹, Tsatsurova S.A.², Kanevskiy N.I.¹, Stebakova V.O.¹, Privalova E.V.¹, Ilgisonis I.S.¹, Belenkov Yu.N.¹, Shchendrygina A.A.¹

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

² Petrovsky National Research Centre of Surgery, Moscow, Russia

Aim. To assess the structure and performance of left atrium (LA) before and after 3 cycles of anticancer treatment in lymphoma patients, as well as the incidences of supraventricular arrhythmia (SVA) and the levels of biomarkers of inflammation.

Material and Methods. This is a prospective observational study of patients with confirmed diagnosis of lymphoma [n=23; 57% men; median age 52 (34;64) years], who had no prior polychemotherapy. The comparison group included persons without lymphoma [n=18; 50% men; median age 43 (37; 54) years] comparable with the main group in terms of sex, age and risk factors for cardiovascular diseases. Patients with lymphoma underwent 24h-ECG monitoring and advanced transthoracic echocardiography at baseline and after 3 cycles (within 3 months) of anticancer treatment. Biomarkers of inflammation were measured. The results were compared with the data of the comparison group.

Results. In lymphoma patients, LA reservoir, conduit, and booster function were found to be impaired at baseline but were comparable with these in matched controls. After 3 cycles of anticancer treatment, a trend to reduction of LA booster and conduit strain was found. The proportion of those with SVA was significantly higher in lymphoma patients before chemotherapy compared to those after anti-cancer treatment or controls: 57% vs 10% and 33% respectively ($p<0,05$). Lymphoma patients had a higher number of premature ventricular beats at baseline than after treatment or in control [183 (14;841) vs 38 (14;94) and 9 (4;38) respectively]. There were no associations found between the parameters of LA structure and function and SVA. Moderate positive correlation between ESR and supraventricular premature complexes was found ($r_s=0,44$; $p<0,05$). A positive correlation between LA contractile function and inflammatory biomarkers were revealed: LA active ejection fraction (LA EF_{акт}) and ESR ($r_s=0,42$, $p<0,05$); LA volume index and β -globulin ($r_s=0,43$, $p<0,05$); LA EF_{акт} and neuregulin-1 β ($r_s=0,42$, $p<0,05$); LA expansion index and neuregulin-1 β ($r_s=0,55$, $p<0,05$).

Conclusions. In lymphoma patients, LA phasic strain parameters were impaired regardless of anticancer treatment. The associations between inflammatory biomarkers with SVA and parameters of LA performance were found.

Key words: left atrial myopathy, lymphoproliferative diseases, phase analysis of the left atrium, supraventricular arrhythmias, systemic inflammation, polychemotherapy, cardiotoxicity.

For citation: Salakheeva E.Yu., Sokolova I.Ya., Lyapidevskaya O.V., Zhanov K.A., Tsatsurova S.A., Kanevskiy N.I., Stebakova V.O., Privalova E.V., Ilgisonis I.S., Belenkov Yu.N., Shchendrygina A.A. Left Atrium Involvement in Lymphoma Patients: Single Center Observational Study. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2022;18(4):385-392. DOI:10.20996/1819-6446-2022-08-02.

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

Received/Поступила: 18.05.2022

Accepted/Принята в печать: 14.07.2022

Введение

У пациентов с онкологическими заболеваниями повышен риск развития аритмий сердца [1]. Данные обсервационных исследований свидетельствуют о том, что частота развития наджелудочковых нарушений ритма (ННР) у онкологических больных превышает таковую в общей популяции [2,3]. Так, согласно данным крупного Датского регистра у больных с колоректальным раком фибрилляция предсердий (ФП) развивалась в 2,5-3,5 раза чаще, чем в общей популяции [2]. Аналогичные данные были получены у больных раком молочной железы, у которых риск развития ФП составил 3,4% [3]. Причины данного феномена требуют уточнения.

В течение последних лет особое внимание уделяется структурно-функциональным изменениям миокарда левого предсердия (ЛП). В 2016 г. европейским Обществом Специалистов по Нарушениям ритма был сформулирован консенсус по миопатии ЛП, согласно которому данное состояние определяют как совокупность структурных и функциональных изменений ЛП, а также электрофизиологических нарушений, способных потенциально вызвать значимые клинические проявления [4]. Полагают, что у пациентов с онкологическими заболеваниями миопатия ЛП может иметь место в результате влияния персистирующего субклинического системного воспаления, а также токсического воздействия химиотерапевтических препаратов [5]. Основной и наиболее изученной группой препаратов, обладающих кардиотоксическим действием, являются антрациклиновые антибиотики, которые, наряду с транзиторной дисфункцией кардиомиоцитов, оказывают прямое повреждающее воздействие на клетки миокарда, вызывая необратимые изменения их структуры и функции [6]. Проблема терапии лимфопролиферативных заболеваний (ЛПЗ) обусловлена необходимостью сочетать несколько цитотоксических агентов. Вышеперечисленные факторы могут способствовать повреждению тонкой стенки миокарда ЛП, приводя к его ремоделированию и дисфункции, и, как следствие,

к развитию ННР [7]. Структурно-функциональные изменения ЛП у онкологических больных изучены недостаточно.

Цель исследования – изучить структуру и функцию ЛП у пациентов с ЛПЗ до проведения полихимиотерапии и после 3 курсов лечения, а также частоту развития ННР и уровень маркеров системного воспаления.

Материал и методы

Данное проспективное наблюдательное исследование выполнено в соответствии с рекомендациями STROBE (Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology) [8].

В исследование были включены 28 пациентов с ЛПЗ (лимфома Ходжкина, неходжкинские лимфомы). Набор пациентов проводился на базе гематологического отделения Университетской клинической больницы № 1 (Сеченовский Университет) в период с сентября 2020 г. по декабрь 2021 г.

Критерии включения: диагноз ЛПЗ, подтвержденный гистологически и/или в ходе иммунофенотипического / иммуногистохимического, молекулярно-генетического и цитогенетического исследований. Критерии не-включения: противоопухолевая терапия в анамнезе, наличие установленного диагноза ишемической болезни сердца (ИБС), хронической сердечной недостаточности, нарушений ритма и проводимости, острое нарушение мозгового кровообращения в течение 3-х мес до начала исследования, хроническая обструктивная болезнь легких 3-4 стадии, тяжелые нарушения функции печени и почек, сахарный диабет 1 типа, аутоиммунные заболевания, иные злокачественные новообразования.

В группу сравнения вошли относительно здоровые добровольцы без ЛПЗ (сотрудники Сеченовского Университета), сопоставимые с основной группой по полу, возрасту, а также факторам риска сердечно-сосудистых заболеваний (курение, дислипидемия, артериальная гипертензия, сахарный диабет, у которых также отсут-

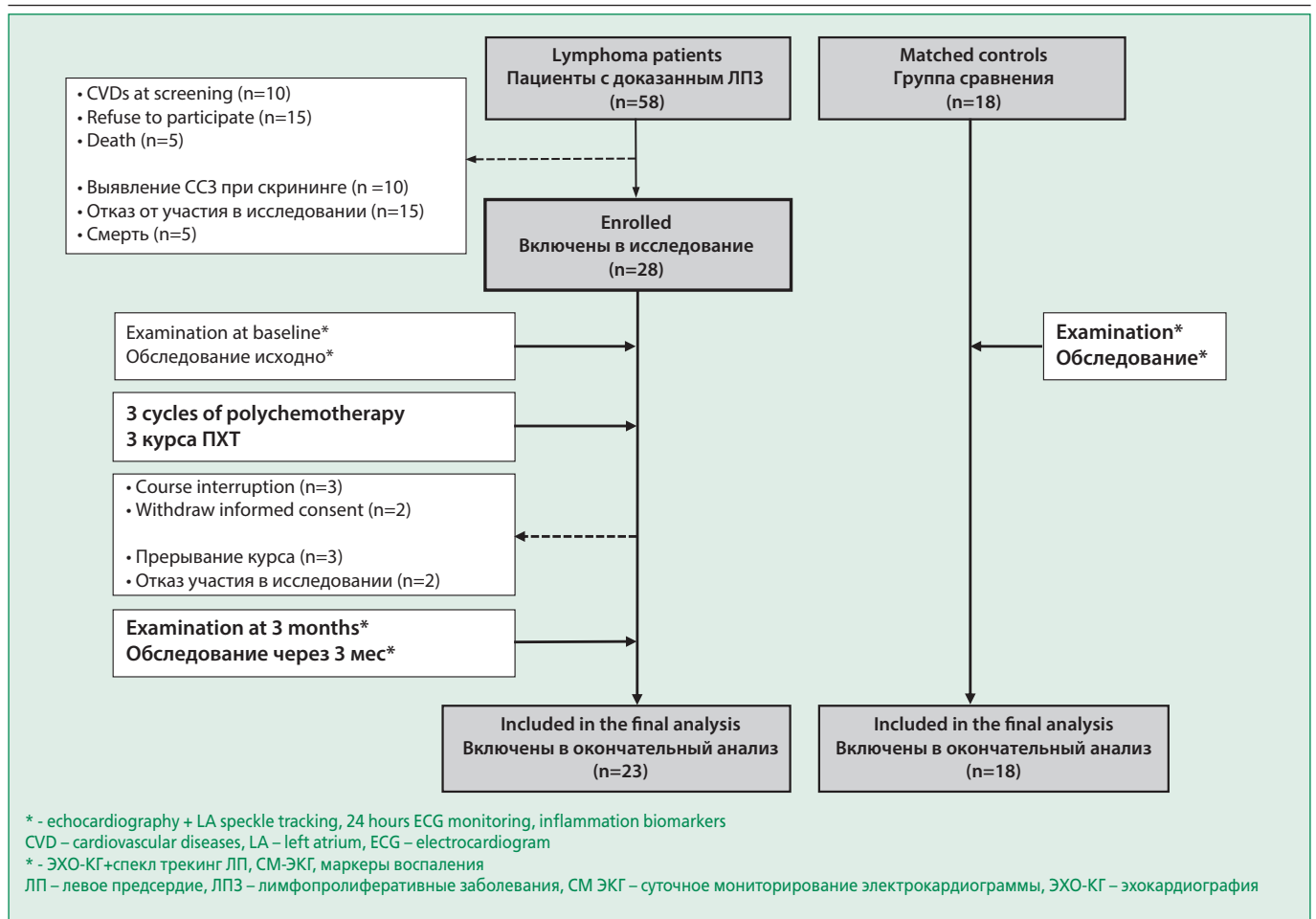


Figure 1. Study design

Рисунок 1. Дизайн исследования

ствовали признаки поражения сердечно-сосудистой системы по данным проведенного обследования.

Всем пациентам с ЛПЗ проводилось суточное мониторирование электрокардиограммы (ЭКГ), эхокардиография с оценкой параметров деформации ЛП при помощи метода 2D спекл-трекинг, а также оценка маркеров воспаления на момент включения (до ПХТ) в исследование и после 3 курсов ПХТ (через 3 мес). Проведено сравнение с данными аналогичного обследования участников группы сравнения на момент включения (рис. 1).

Исследование выполнялось в соответствии с принципами Хельсинкской декларации. Пациенты были включены в исследования после подписания Информированного согласия. Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом Сеченовского Университета.

Клиническо-лабораторные данные. Демографические и клинические параметры включали пол, возраст, вес, рост, индекс массы тела, факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и регистрировались в индивидуальной электронной карте больного в системе RedCAP. У пациентов с ЛПЗ учитывался тип лим-

фомы (лимфома Ходжкина, неходжкинские лимфомы), а также индивидуальная кумулятивная доза доксорубина после проведения 3-х курсов полихимиотерапии (ПХТ). Проводилась оценка маркеров системы воспаления: скорость оседания эритроцитов (СОЭ), С-реактивный белок (СРБ), ферритин, α_1 -глобулин, α_2 -глобулин, β -глобулин, γ -глобулин, фибриноген, нейрегулина-1 β (Duoset ELISA (R&D Systems®, США). Регистрировалась терапия ССЗ.

Эхокардиографическое исследование. Эхокардиография проводилась на аппарате Aplio 500 (Toshiba, Япония) в соответствии с российскими рекомендациями и рекомендациями американского общества по эхокардиографии [9] сертифицированным специалистом, который не был ознакомлен с клиническими данными пациента. Оцениваемые ЭХО-КГ параметры включали параметры площади и объемов обоих предсердий, объемов и массы левого желудочка (ЛЖ). Все объемные параметры были индексированы на площадь поверхности тела. Фракция выброса ЛЖ определялась по методу Симпсона. Диастолическая функция ЛЖ оценивалась с использованием методов пульсовой и тканевой доплерографии с определением

Table 1. Baseline patient characteristics

Таблица 1. Характеристика обследуемых больных

Параметр	Группа сравнения (1) (n=18)	Группа ЛПЗ (n=23)			
		исходно (2)	p	через 3 мес (3)	p
Возраст, лет	43 (37; 54)	50 (34; 64)	$p_{1-2}=0,080^*$	–	–
Мужчины, n (%)	9 (50)	15 (65)	$p_{1-2}=0,210^*$	–	–
ИМТ, кг/м ²	25 (24; 28)	27 (24; 28)	$p_{1-2}=0,060^*$	27 (24; 28)	$p_{1-3}=0,210^*$ $p_{2-3}=0,400^+$
Ожирение, n (%)	3 (16,7)	4 (17,4)	$p_{1-2}=0,190^*$	4 (17,4)	$p_{1-3}=0,190^*$ $p_{2-3}=0,080^+$
Курение, n (%)	7 (38)	5 (22)	$p_{1-2}=0,320^*$	5 (22)	$p_{1-3}=0,320^*$ $p_{2-3}=0,500^+$
Дислипидемия, n (%)	1 (6)	3 (13)	$p_{1-2}=0,600^*$	3 (13)	$p_{1-3}=0,600^*$ $p_{2-3}=0,120^+$
АГ, n (%)	4 (22)	10 (43)	$p_{1-2}=0,170^*$	10 (43)	$p_{1-3}=0,170^*$ $p_{2-3}=0,070^+$
СД 2 типа, n (%)	2 (11)	4 (14)	$p_{1-2}=0,100^*$	8 (34)	$p_{1-3}=0,100^*$ $p_{2-3}=0,080^+$
ИАПФ/БРА, n (%)	4 (22)	6 (26)	$p_{1-2}=0,240^*$	10 (43)	$p_{1-3}=0,240^*$ $p_{2-3}=0,270^+$
ББ, n (%)	7 (38,8)	6 (26)	$p_{1-2}=0,170^*$	9 (39)	$p_{1-3}=0,990^*$ $p_{2-3}=0,090^+$
Статины, n (%)	1 (5,6)	2 (8)	$p_{1-2}=0,440^*$	4 (17,4)	$p_{1-3}=0,600^*$ $p_{2-3}=0,300^+$

Данные представлены в виде Ме (25%; 75%), если не указано иное
* критерий Манна-Уитни, + критерий Вилкоксона
БРА – блокаторы рецепторов ангиотензина II, ББ – бета-адреноблокаторы, АГ – артериальная гипертензия, ИАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, ИМТ – индекс массы тела, ЛПЗ – лимфопролиферативные заболевания, ПХТ – полихимиотерапия, СД – сахарный диабет 2 типа

параметра Е/е'. Изучалось состояние клапанного аппарата сердца.

Фазовая оценка структуры и функции левого предсердия. Фаза резервуара, или фаза наполнения, которая характеризует растяжимость ЛП, определялась в период систолы ЛЖ при закрытых створках митрального клапана, в конце зубца Т на ЭКГ. В период фазы резервуар оценивались максимальный индексированный объем ЛП (ИОЛП_{max}), индекс растяжимости ЛП (ИР ЛП). Общая фракция выброса ЛП (ФВ ЛП) определялась по формуле:

$ФВ\ ЛП = (ОЛП_{max} - ОЛП_{min}) / ОЛП_{max}$, где ОЛП_{max} – максимальный объем ЛП, ОЛП_{min} – минимальный объем ЛП.

ИР ЛП рассчитывался по формуле:

$ИР\ ЛП = (ОЛП_{max} - ОЛП_{min}) / ОЛП_{min}$, где ОЛП_{max} – максимальный объем ЛП, ОЛП_{min} – минимальный объем ЛП.

Фаза кондуит изучалась во время ранней диастолы. В данную фазу также определялись объем ЛП (ИОЛП_к) и пассивная ФВ ЛП (ФВ ЛП_{пас}) по формуле:

$ФВ\ ЛП_{пас} = (ОЛП_{max} - ОЛП_{pre}) / ОЛП_{max}$, где ОЛП_{max} – максимальный объем ЛП, ОЛП_{pre} – объем ЛП перед его сокращением.

Фаза активного сокращения ЛП, которая характеризует сократительную способность миокарда ЛП,

оценивалась во время поздней диастолы при активном сокращении миокарда ЛП. В данную фазу рассчитывали минимальный индексированный объем ЛП (ИОЛП_{min}), активную ФВ ЛП (ФВ ЛП_{акт}):

$ФВ\ ЛП_{акт} = (ОЛП_{pre} - ОЛП_{min}) / ОЛП_{pre}$, где ОЛП_{pre} – объем ЛП перед его сокращением, ОЛП_{min} – минимальный объем ЛП [10].

Стрейн-эхокардиография левого предсердия. Деформация ЛП определялась с использованием 2- или 4-камерной позиций, и рассчитывалась как среднее значение 6 сегментов этих двух позиций [11]. Деформация фаз резервуар, кондуит и активного сокращения определялась на основании полученной монофазной кривой деформации ЛП, где первый и второй пики соответствовали фазам резервуар и активного сокращения, а разница между ними соответствовала фазе кондуит. За нормальные значения деформации ЛП принимались: для фазы резервуар – значения > 39%, для фазы кондуит – > 23%, для фазы активного сокращения значение параметра – > 17% [11].

Статистический анализ. Количественные данные представлены в виде медианы (Ме) и межквартильного диапазона (25%; 75%). Качественные данные представлены в виде абсолютных (n) и относительных значений (%). Различия между группами определялись с использованием критерия хи-квадрат или U-

Table 2. Parameters of the structure and function of the left atrium

Таблица 2. Параметры структуры и функции ЛП

Параметр	Группа сравнения (1) (n=18)	Группа ЛПЗ (n=23)			
		исходно (2)	p	через 3 мес (3)	p
Фаза резервуар					
ИОЛП _{max} , мл/м ²	23 (20; 270)	24 (20; 28)	p ₁₋₂ =0,180*	25 (21; 28)	p ₁₋₃ =0,070* p ₂₋₃ =0,090†
ИР ЛП, %	142 (126; 188)	126 (106; 164)	p ₁₋₂ =0,070*	125 (106; 164)	p ₁₋₃ =0,070* p ₂₋₃ =0,230†
Общая ФВ ЛП, %	58 (55; 65)	55 (51; 62)	p ₁₋₂ =0,450*	55 (48; 65)	p ₁₋₃ =0,480* p ₂₋₃ =0,500†
Деформация фаза резервуар, %	34 (28; 38)	31 (26; 44)	p ₁₋₂ =0,070*	29 (25; 31)	p ₁₋₃ =0,060* p ₂₋₃ =0,080†
Фаза кондуит					
ИОЛП _к , мл/м ²	28 (25; 35)	35 (26; 40)	p ₁₋₂ =0,080*	35 (26; 39)	p ₁₋₃ =0,083* p ₂₋₃ =0,720†
ФВ ЛП _{пас} , %	29 (24;38)	27 (22; 35)	p ₁₋₂ =0,150*	29 (21; 34)	p ₁₋₃ =0,540* p ₂₋₃ =0,600†
Деформация фаза кондуит, %	21 (13; 26)	18 (14; 25)	p ₁₋₂ =0,220*	17 (13; 22)	p ₁₋₃ =0,300* p ₂₋₃ =0,070†
Фаза активного сокращения					
ИОЛП _{min} , мл/м ²	10 (8; 11)	9 (8; 13)	p ₁₋₂ =0,060*	11 (7; 13)	p ₁₋₃ =0,120* p ₂₋₃ =0,390†
ФВ ЛП _{акт} , %	39 (32; 46)	36 (27; 46)	p ₁₋₂ =0,120*	36 (28; 46)	p ₁₋₃ =0,120* p ₂₋₃ =0,540†
Деформация фаза активного сокращения, %	13 (10; 17)	13 (9; 19)	p ₁₋₂ =0,180*	10 (6; 16)	p ₁₋₃ =0,080* p ₂₋₃ =0,080†
ГПД ЛП, %	34 (28; 41)	31 (26; 44)	p ₁₋₂ =0,117*	30 (26; 34)	p ₁₋₃ =0,100* p ₂₋₃ =0,670†
Данные представлены в виде Me (25%;75%)					
* критерий Манна-Уитни, † критерий Вилкоксона					
ГПД – глобальная продольная деформация, ИОЛП – индекс объема левого предсердия, ЛП – левое предсердие, ФВ – фракция выброса					

критерия Манна-Уитни. Для оценки различий связанных групп использовался критерий Вилкоксона. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$. Корреляционный анализ проводился с помощью коэффициента корреляции Пирсона. Статистическая обработка данных проводилась с использованием пакета статистических программ Statistica 10.0 (Statsoft Inc., США).

Результаты

Характеристика обследуемых лиц. Основная группа и группа сравнения были сопоставимы по полу, возрасту и факторам риска ССЗ (табл. 1). 23 пациента прошли 3 курса ПХТ. Медиана кумулятивной дозы доксорубицина составила 300 (285; 360) мг. На момент включения 26% больных получали ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ)/блокаторы рецепторов к ангиотензину (БРА) и 26% – бета-адреноблокаторы (ББ). После завершения 3 курсов ПХТ доля пациентов, принимающих ИАПФ/БРА и ББ, несколько выросла и составила 43% и 39% соответственно ($p > 0,05$).

Фазовый анализ структуры и функции левого предсердия. У больных ЛПЗ отмечалось снижение деформации ЛП фаз резервуар, кондуит и активного сокращения как до проведения ПХТ, так и после проведения 3 курсов противоопухолевой терапии (табл. 2). Несмотря на тенденцию к снижению всех параметров деформации ЛП на фоне 3 курсов ПХТ, значимых различий параметров между группами исходно и через 3 мес отмечено не было. Также эти параметры были сопоставимы с таковыми в группе сравнения. ИОЛП_{max}, ИОЛП_{min} и ИОЛП_к, общая ФВ ЛП, ФВ ЛП_{пас} и ФВ ЛП_{акт} не различались между группой больных ЛПЗ и группой сравнения (табл. 2). Не было выявлено ассоциации параметров структурно-функционального состояния ЛП с параметрами, характеризующими систолическую и диастолическую (Е/е') функции ЛЖ. При этом у больных ЛПЗ Е/е' был значимо выше при сопоставлении с группой сравнения, хотя значения данного параметра находились в пределах нормальных значений (см. табл. 1).

Наджелудочковые нарушения ритма. Среднесуточная частота сердечных сокращений была сопоста-

вима во всех группах (табл. 3). Наджелудочковая тахикардия (НЖТ) значимо чаще регистрировалась у больных ЛПЗ до ПХТ, чем после проведения 3 курсов ПХТ или у пациентов группы сравнения: 57%, 10% и 33% соответственно. Среднее количество наджелудочковых экстрасистол также было выше у больных ЛПЗ на момент включения. За период наблюдения не было зарегистрировано эпизодов фибрилляции и трепетания предсердий в группе больных ЛПЗ. В ходе анализа подгрупп, сформированных по принципу наличия НЖТ не было выявлено значимых различий параметров структурно-функционального состояния ЛП. В подгруппе пациентов, получающих ББ, деформация ЛП в фазу активного сокращения была значимо выше, чем у тех, кто данную терапию не получал.

Биомаркеры системного воспалительного ответа и нейрегулин-1. В группе больных ЛПЗ на момент включения СОЭ, концентрация СРБ и нейрегулин-1 были значимо выше, чем в группе сравнения. На фоне проведения ПХТ уровни СРБ, α_2 -, β - и γ -глобулинов значимо снизились, при этом уровень СОЭ значимо увеличился (табл. 4).

Анализ связи параметров структуры и функции левого предсердия с биомаркерами системного воспаления и наджелудочковыми нарушениями ритма. Параметры структурно-функционального состояния ЛП значимо ассоциировались с маркерами воспаления (ФВ ЛП_{акт} и СОЭ: $r_s=0,42$, $p<0,05$; ИОЛП и β -глобулин: $r_s=0,43$, $p<0,05$; ФВ ЛП_{акт} и фибриноген: $r_s=-0,41$, $p<0,05$) и нейрегулином-1 β (ФВ ЛП_{акт}: $r_2=0,55$, $p<0,05$; ИР ЛП: $r_s=0,55$, $p<0,05$; общая ФВ ЛП: $r_s=0,55$, $p<0,05$). Отмечена значимая связь средней силы между СОЭ и количеством наджелудочковых экстрасистол: $r_s=0,44$, $p<0,05$). Не отмечено корреляции между параметрами структурно-функциональных изменений ЛП и частотой развития наджелудочковых нарушений ритма.

Обсуждение

В данном проспективном наблюдательном исследовании больных с ЛПЗ регистрировались сниженные значения параметров деформации ЛП фаз резервуар, кондуит и активного сокращения до ПХТ. Отмечена тенденция к снижению деформации фазы кондуит и активного сокращения после ПХТ. Исходно у больных ЛПЗ значимо чаще регистрировались ННР. Корреляции между параметрами структурно-функциональных изменений ЛП и частотой развития ННР отмечено не было. Уровень маркеров системного воспаления значимо ассоциировался с более высокой частотой ННР, а также параметрами структурно- функционального состояния ЛП.

Ранее было установлено, что ННР являются частым кардиальным осложнением у онкологических больных [12,13]. Причины развития ННР у данной категории пациентов до конца не ясны. Обсуждается роль миопатии ЛП, которая может развиваться в результате повреждающего воздействия ПХТ и влияния субклинического системного воспаления [14]. Деформация ЛП является чувствительным маркером повреждения миокарда, который позволяет выявить субклинические изменения ЛП на ранних этапах [15]. Однако работ, посвященных оценке фазовых параметров деформации ЛП у больных онкологического профиля недостаточно.

Tadic M. и соавт. ретроспективно провели фазовый анализ деформации и объемных показателей ЛП у 92 пациентов с различными онкологическими заболеваниями, которые ранее не получали противоопухолевую терапию [16]. Авторы выявили снижение функции ЛП фаз резервуар и кондуит и установили, что наличие онкологического заболевания является независимым предиктором данных изменений. В нашем исследовании у больных ЛПЗ до ПХТ также отмечено снижение параметров деформации ЛП фаз резервуар, кондуит и активного сокращения, как до

Table 3. Parameters of 24-hours ECG monitoring

Таблица 3. Параметры суточного мониторингирования ЭКГ

Параметр	Группа сравнения (1) (n=18)	Группа ЛПЗ (n=23)			
		исходно (2)	p	через 3 мес (3)	p
Средняя суточная ЧСС, уд/мин	64 (58; 70)	77 (73;84)	$p_{1-2}=0,180^*$	75 (68; 84)	$p_{1-3}=0,330^*$ $p_{2-3}=0,670^+$
Среднее количество одиночных НЖЭ, н/сут	9 (3; 38)	184 (14; 841)	$p_{1-2}=0,030^*$	38 (14; 94)	$p_{1-3}=0,090^*$ $p_{2-3}=0,020^+$
Наджелудочковая тахикардия, n (%)	6 (33)	16 (57)	$p_{1-2}=0,140^*$	3 (10)	$p_{1-3}=0,670^*$ $p_{2-3}=0,020^+$
Данные представлены в виде Me (25%;75%), если не указано иное					
* критерий Манна-Уитни, + критерий Вилкоксона					
НЖЭ – наджелудочковые экстрасистолы, ЧСС – частота сердечных сокращений, ЭКГ – электрокардиограмма.					

Table 4. Inflammatory biomarkers

Таблица 4. Маркеры системного воспаления

Параметр	Группа сравнения (1) (n=18)	Группа ЛПЗ (n=23)			
		исходно (2)	p	через 3 мес (3)	p
СОЭ, мм/ч	7,5 (4,3; 10,3)	14 (9,5; 26,2)	$p_{1-2}<0,001^*$	24,0 (12,0; 44,5)	$p_{1-3}=0,007^*$ $p_{2-3}=0,050^+$
СРБ, мг/л	3,1 (2,3; 4)	11 (3,1; 52,1)	$p_{1-2}<0,001^*$	6,7 (2,1; 11,8)	$p_{1-3}=0,020^*$ $p_{2-3}=0,012^+$
Ферритин, нг/мл	75,2 (70,2; 90,2)	57,2 (31,1; 94,6)	$p_{1-2}=0,160^*$	61,4 (33,1; 137,7)	$p_{1-3}=0,270^*$ $p_{2-3}=0,400^+$
α_1 -глобулин, %	3,6 (3,1; 4,4)	4,2 (3,1; 6,4)	$p_{1-2}=0,230^*$	3,9 (3,4; 4,3)	$p_{1-3}=0,230^*$ $p_{2-3}=0,170^+$
α_2 -глобулин, %	9,5 (8,1; 10,7)	9,1 (7,3; 12,3)	$p_{1-2}=0,800^*$	8,5 (7,4; 9,3)	$p_{1-3}=0,002^*$ $p_{2-3}=0,049^+$
β -глобулин, %	9,8 (8,3; 12,4)	9,4 (8,2; 11,1)	$p_{1-2}=0,350^*$	7,96 (7,5; 9,2)	$p_{1-3}=0,110^*$ $p_{2-3}=0,009^+$
γ -глобулин, %	14,3 (12,9; 15,8)	12,9 (12,1; 15,2)	$p_{1-2}=0,190^*$	9 (7,1; 11,8)	$p_{1-3}=0,020^*$ $p_{2-3}=0,002^+$
Фибриноген, г/л	3,3 (2,5; 3,8)	3,7 (3,1; 6,1)	$p_{1-2}=0,090^*$	4 (3,3; 4,8)	$p_{1-3}=0,060^*$ $p_{2-3}=0,212^+$
Нейрегулин-1 β , нг/мл	0,21 (0,1; 0,4)	0,69 (0,2; 1,0)	$p_{1-2}=0,060^*$	0,8 (0,2; 1,0)	$p_{1-3}=0,058^*$ $p_{2-3}=0,090^+$

Данные представлены в виде Me (25%; 75%)
* критерий Манна-Уитни, + критерий Вилкоксона
СОЭ – скорость оседания эритроцитов, СРБ – С-реактивный белок

ПХТ, так и поле 3 курсов ПХТ. При этом данные характеристики не отличались от таковых при соотношении с группой сравнения, сопоставимой по факторам риска ССЗ, что не позволяет исключить возможное влияние факторов риска ССЗ на данные параметры.

В нашем исследовании также отмечена тенденция к снижению деформации ЛП фазы кондуит и активного сокращения после проведения 3 курсов ПХТ. Ранее в перспективном наблюдательном исследовании М. Laufer-Perl и соавт., в котором оценка фазовой деформации ЛП была проведена 40 пациентам с раком молочной железы до и после 3 курсов ПХТ, авторы выявили снижение стрейна ЛП фаз резервуар и кондуит на фоне лечения [17]. Возможно, отсутствие значимости различий параметров стрейна ЛП до и после ПХТ могут быть обусловлены относительно небольшим размером выборки, а также влиянием кардиопротективной терапии. Так, в исследовании М. Laufer-Perl только 7% получали терапию ББ, а в нашем исследовании доля таких больных на момент включения составила 21% и несколько увеличилась за период наблюдения до 39% ($p=0,09$). Важно отметить, что ходе анализа подгрупп не отмечалось значимых различий параметров деформации фаз резервуар и кондуит в зависимости от терапии ББ.

Важно подчеркнуть, что ранее связь между параметрами структурно-функционального состояния ЛП с ННР, а также маркерами системного воспаления не изучалась. В нашем исследовании такой анализ был

проведен впервые. Обращало на себя внимание наличие значимой связи между маркерами системного воспаления и параметрами ремоделирования и дисфункции ЛП (СОЭ и ФВ ЛП_{акт}; фибриноген и ФВ ЛП_{акт}; ИОЛП и β -глобулин). Полученные результаты подтверждает гипотезу о возможном влиянии воспаления на миокард ЛП у больных онкологического профиля, но данное предположение требует проведения дальнейших исследований.

Интересными представляются и полученные результаты о связи маркеров СОЭ и частотой ННР. В ранее выполненных исследованиях у больных с ФП неоднократно было показано, что СОЭ выступает предиктором развития данного нарушения ритма [18]. Установлено, что степень выраженности системного воспалительного ответа связана с более высоким риском развития ФП и прямо коррелирует со структурно-функциональными изменениями предсердий [19]. Предположение о связи воспаления с ФП также подтверждает тот факт, что противовоспалительная терапия колхицином применяется у пациентов в периоперационном периоде при радиочастотной абляции для профилактики развития ФП [20]. Стоит отметить, что мы не наблюдали ассоциации ННР и структурно-функциональных изменений ЛП. Трактовка данных результатов требует дальнейших исследований с включением большего числа пациентов.

Таким образом, в исследовании выполнена проспективная оценка структурно-функциональных из-

менений ЛП, ННР и маркеров системы воспаления в динамике до и после проведения ПХТ в достаточно однородной группе больных ЛПЗ, что позволяет не только судить о развитии ранних изменений миокарда ЛП, но и соотносить эти изменения с клинически значимыми параметрами.

Ограничения исследования. Ограничениями данной работы является относительно небольшой размер выборки, что ограничивает возможности проведения дополнительного анализа взаимосвязи выявленных изменений и оценки влияния кардиопротективной терапии.

Заключение

Проведенное исследование позволило оценить изменение параметров структурно-функционального состояния ЛП у больных ЛПЗ на фоне ПХТ. Выявлены снижение параметров деформации ЛП, корреляции показателей структурно-функционального состояния

ЛП с маркерами системного воспаления, а также ассоциации воспалительных маркеров с частотой ННР.

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

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

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

References / Литература

1. Vasyuk YuA, Gendlin GE, Emelina EI, et al. Consensus statement of Russian experts on the prevention, diagnosis and treatment of cardiotoxicity of anticancer therapy. Russian Journal of Cardiology. 2021;26(9):4703 (In Russ.). [Васюк Ю.А., Гендлин Г.Е., Емелина Е.И., и др. Согласованное мнение Российских экспертов по профилактике, диагностике и лечению сердечно-сосудистой токсичности противоопухолевой терапии. Российский Кардиологический Журнал. 2021;26(9):4703]. DOI:10.15829/1560-4071-2021-4703.
2. Erichsen R, Christiansen CF, Mehnert F, et al. Colorectal cancer and risk of atrial fibrillation and flutter: a population-based case-control study. Intern Emerg Med. 2012;7(5):431-8. DOI:10.1007/s11739-011-0701-9.
3. Saliba W, Rennert HS, Gronich N, et al. Association of atrial fibrillation and cancer: Analysis from two large population-based case-control studies. PLoS ONE. 2018;13(1):e0190324. DOI:10.1371/journal.pone.0190324.
4. Goette A, Kalman JM, Aguinaga L, et al. EHRA/HRS/APHRS/SOLACE expert consensus on atrial cardiomyopathies: definition, characterization, and clinical implication. Ep Europace. 2016;18(10):1455-90. DOI:10.1093/eurpace/eurw161.
5. Wang L, Wang F, Chen L, et al. Long-term cardiovascular disease mortality among 160 834 5-year survivors of adolescent and young adult cancer: an American population-based cohort study. Eur Heart J. 2021;42(1):101-9. DOI:10.1093/eurheartj/ehaa779.
6. Ewer MS, Lippman SM. Type II chemotherapy-related cardiac dysfunction: time to recognize a new entity. J Clin Oncol. 2005;23(13):2900-2. DOI:10.1200/JCO.2005.05.827.
7. Packer M. Epicardial Adipose Tissue May Mediate Deleterious Effects of Obesity and Inflammation on the Myocardium. J Am Coll Cardiol. 2018;71(20):2360-72. DOI:10.1016/j.jacc.2018.03.509.
8. Cuschieri S. The STROBE guidelines. Saudi J Anaesth. 2019;13(Suppl 1):S31-S34. DOI:10.4103/sja.SJA_543_18.
9. Lang RM, Badano PL, Luigi P, 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.
10. Pavlyukova EN, Kuzhel DA, Matyushin GV. Left Atrial Function: Modern Assessment Methods and Clinical Significance. Rational Pharmacotherapy in Cardiology. 2017;13(5):675-83 (In Russ.) [Павлюкова Е.Н., Кузель Д.А., Матюшин Г.В. Функция левого предсердия: современные методы оценки и клиническое значение. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2017;13(5):675-83]. DOI:10.20996/1819-6446-2017-13-5-675-683.
11. Pathan F, D'Elia N, Nolan MT, et al. Normal Ranges of Left Atrial Strain by Speckle-Tracking Echocardiography: A Systematic Review and Meta-Analysis. J Am Soc Echocardiogr. 2017;30(1):59-70. DOI:10.1016/j.echo.2016.09.007.12.
12. Guha A, Fradley MG, Dent SF, et al. Incidence, risk factors, and mortality of atrial fibrillation in breast cancer: a SEER-Medicare analysis. Eur Heart J. 2022;43(4):300-12. DOI:10.1093/eurheartj/ehab745.
13. López-Fernández T, Martín-García A, Roldán Rabadán I, et al. Atrial Fibrillation in Active Cancer Patients: Expert Position Paper and Recommendations. Rev Esp Cardiol (Engl Ed). 2019;72(9):749-59. DOI:10.1016/j.rec.2019.03.019.
14. Chu G, Versteeg HH, Verschoor AJ, et al. Atrial fibrillation and cancer - An unexplored field in cardiovascular oncology. Blood Rev. 2019;35:59-67. DOI:10.1016/j.blre.2019.03.005.
15. Inciardi RM, Rossi A. Left atrium: a forgotten biomarker and a potential target in cardiovascular medicine. J Cardiovasc Med (Hagerstown). 2019;20(12):797-808. DOI:10.2459/JCM.0000000000000886.
16. Tadic M, Genger M, Cuspidi C, et al. Phasic Left Atrial Function in Cancer Patients Before Initiation of Anti-Cancer Therapy. J Clin Med. 2019;8(4):421. DOI:10.3390/jcm8040421.
17. Laufer-Perl M, Arias O, Dorfman SS, et al. Left Atrial Strain changes in patients with breast cancer during anthracycline therapy. Int J Cardiol. 2021;330:238-44. DOI:10.1016/j.ijcard.2021.02.013.
18. Aviles RJ, Martin DO, Apperson-Hansen C, Houghtaling PL, et al. Inflammation as a risk factor for atrial fibrillation. Circulation. 2003;108(24):3006-10. DOI:10.1161/01.CIR.0000103131.70301.4E.
19. Zhang H, Li J, Chen X, et al. Association of Systemic Inflammation Score With Atrial Fibrillation: A Case-Control Study With Propensity Score Matching. Heart Lung Circ. 2018;27(4):489-96. DOI:10.1016/j.hlc.2017.04.007.
20. Lee J, Singh N, Howe C, et al. Colchicine for Prevention of Post-Operative Atrial Fibrillation: A Meta-Analysis. JACC Clinical Electrophysiology. 2016;2(1):78-85. DOI:10.1016/j.jacep.2015.09.016.

About the Authors / Сведения об авторах:

Салахеева Екатерина Юрьевна [Ekaterina Yu. Salakheeva]
ORCID 0000-0003-4323-9671

Соколова Ирина Яковлевна [Irina Ya. Sokolova]
ORCID 0000-0002-8884-1087

Ляпидевская Ольга Владимировна [Olga V. Lyapidevskaya]
ORCID 0000-0003-1812-3394

Жбанов Константин Александрович [Konstantin A. Zhbanov]
ORCID 0000-0002-1574-3881

Цацурова Сабрина Александровна [Sabrina A. Tsatsurova]
ORCID 0000-0002-5165-1204

Каневский Николай Игоревич [Nikolay I. Kanevskiy]
ORCID 0000-0003-4322-0110

Стебакова Вера Олеговна [Vera O. Stebakova]
ORCID 0000-0002-3333-3843

Привалова Елена Витальевна [Elena V. Privalova]
ORCID 0000-0001-6675-7557

Ильгисонис Ирина Сергеевна [Irina S. Ilgisonis]
ORCID 0000-0001-6817-6270

Беленков Юрий Никитич [Yuri N. Belenkov]
ORCID 0000-0002-3014-6129

Щендрыгина Анастасия Александровна
[Anastasia A. Shchendrygina]
ORCID 0000-0002-8220-0350

Сила дыхательных мышц у пациентов с ишемической болезнью сердца и различными вариантами нарушения костно-мышечной функции

Баздырев Е.Д.*, Терентьева Н.А., Галимова Н.А., Кривошапова К.Е., Барбараш О.Л.

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

Цель. Оценить силу дыхательных мышц у больных с ишемической болезнью сердца (ИБС) с различными вариантами нарушения костно-мышечной функции.

Материалы и методы. С учетом нарушений костно-мышечного статуса (КМС) сформированы четыре группы. В I группу вошли 52 (13,4%) пациента с изолированной саркопенией, во II группу – 28 (7,2%) больных изолированной остеопенией, в III группу – 25 (6,5%) пациентов с остеосаркопенией, IV группу составили лица без нарушений КМС – 282 (72,9%). Всем участникам выполнено исследование силы дыхательных мышц с анализом максимальных экспираторного (MEP) и инспираторного (MIP) давлений в полости рта.

Результаты. Медиана силы дыхательных мышц была ниже нормативных значений, причем, сила экспираторных мышц ниже в 1,25 раза в сравнении с инспираторными. В пределах нормы оба параметра отмечены у 191 (49,3%) больного, у 196 (50,7%) верифицированы различные варианты снижения. Изолированное снижение MIP наблюдалось у 24,8% пациентов, изолированное снижение MEP – у 6,5%, сочетанное снижение MIP и MEP – у 19,4%. Сравнительный анализ MEP и MIP в зависимости от варианта нарушения КМС не продемонстрировал статистически значимых различий. Наибольшая доля лиц со сниженным MEP (76,9%) и MIP (75%) отмечена в группе с изолированной саркопенией. Аналогичная закономерность определена для пациентов с остеосаркопенией и лиц без нарушений костно-мышечного статуса. Нормативные значения силы дыхательных мышц зарегистрированы у больных остеопенией. По результатам корреляционного анализа выявлена однонаправленная связь силы дыхательных мышц с параметрами, характеризующими мышечную функцию (сила сжатия кисти, площадь мышц и скелетно-мышечный индекс) и разнонаправленную связь MEP и индекса массы тела ($r = -0,743$, $p = 0,013$), MIP и возраста пациента ($r = -0,624$, $p = 0,021$).

Заключение. У половины пациентов с ИБС диагностирована клинически значимая слабость дыхательных мышц. Не выявлено статистически значимых различий по силе дыхательных мышц между больными с нарушением КМС и изолированной ИБС, несмотря на более низкие параметры в группе с нарушениями КМС. Корреляционный анализ продемонстрировал закономерную связь силы дыхательных мышц с параметрами, характеризующими мышечную функцию.

Ключевые слова: саркопения, остеопения, остеопороз, остеосаркопения, ишемическая болезнь сердца, костно-мышечный статус, сила дыхательных мышц.

Для цитирования: Баздырев Е.Д., Терентьева Н.А., Галимова Н.А., Кривошапова К.Е., Барбараш О.Л. Сила дыхательных мышц у пациентов с ишемической болезнью сердца и различными вариантами нарушения костно-мышечной функции. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2022;18(4):393-401. DOI:10.20996/1819-6446-2022-08-04.

Respiratory Muscle Strength in Patients with Coronary Heart Disease and Different Musculoskeletal Disorders

Bazdyrev E.D.*, Terentyeva N.A., Galimova N.A., Krivoshepova K.E., Barbarash O.L.
Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russia

Aim. To measure respiratory muscle strength (RMS) in patients with coronary heart disease (CHD) and different musculoskeletal disorders (MSD).

Material and methods. Patients were divided in four groups according to the MSD. Group I included 52 (13.4%) patients with sarcopenia, group II included 28 (7.2%) patients with osteopenia, group III included 25 (6.5%) patients with osteosarcopenia, group IV included 282 (72.9%) patients without MSD. All patients underwent the assessment of maximal expiratory (MEP) and maximal inspiratory mouth pressures (MIP).

Results. The mean RMS values were lower than the normative values, and the strength of the expiratory muscles was 1.25 times lower compared to the inspiratory muscles. Both of these parameters were within the normal range in 191 (49.3%) patients, and lower values were noted in 196 (50.7%). An isolated decrease in MIP was observed in 24.8% of patients, an isolated decrease in MEP in 6.5%, a combined decrease in MIP and MEP in 19.4% of patients. Comparative analysis of MEP and MIP (depending on the MSD) did not demonstrate statistically significant differences. Lower MEP (76.9%) and MIP (75%) values were noted mainly in the group of patients with sarcopenia. A similar pattern was noted in patients with osteosarcopenia and in patients without MSD. Normative values of RMS were observed in patients with osteopenia. Correlation analysis revealed a unidirectional relationship between RMS and the parameters of muscle function (hand grip strength, muscle area and musculoskeletal index) and a multidirectional relationship between MEP and BMI ($r = -0.743$, $p = 0.013$), MIP and patient age ($r = -0.624$, $p = 0.021$).

Conclusion. Respiratory muscle weakness was diagnosed in half of the patients with coronary heart disease. There were no statistically significant differences in RMS between patients with MSD and isolated CHD, despite lower values in the group with MSD. Correlation analysis revealed an association between RMS and muscle function.

Keywords: sarcopenia, osteopenia, osteoporosis, osteosarcopenia, coronary heart disease, musculoskeletal disorders, respiratory muscle strength.

For citation: Bazdyrev E.D., Terentyeva N.A., Galimova N.A., Krivoshepova K.E., Barbarash O.L. Respiratory Muscle Strength in Patients with Coronary Heart Disease and Different Musculoskeletal Disorders. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2022;18(4):393-401. DOI:10.20996/1819-6446-2022-08-04.

*Corresponding Author (Автор, ответственный за переписку): edb624@mail.ru

Received/Поступила: 17.07.2022

Accepted/Принята в печать: 15.08.2022

Введение

Старение – многофакторный биологический процесс, ассоциированный со снижением физиологических функций организма, обусловленных, прежде всего, накоплением клеточных повреждений и приводящий к хроническим заболеваниям, повышенной восприимчивости к осложнениям и, как следствие, к инвалидизации и смерти [1]. В настоящее время не вызывает сомнений, что возраст служит немодифицируемым фактором риска развития онкопатологии, сердечно-сосудистых заболеваний, возраст-ассоциированной слабости, метаболической дисфункции, саркопении, остеоартрита и остеопороза, а также множества других хронических заболеваний [2]. Поскольку пожилые люди представляют наиболее быстрорастущий сегмент населения в большинстве развитых стран, возрастает необходимость проведения научных исследований среди данной когорты.

Закономерно процесс старения сопровождается рядом изменений в организме, в том числе, в костно-мышечной системе. Так, при достижении шестого десятилетия жизни у пожилого человека наблюдается постепенное снижение минеральной плотности костной ткани (от 1 до 1,5% в год), мышечной массы (около 1% в год) и силы (2,5-3% в год), что предрасполагает к риску развития таких возраст-ассоциированных состояний, как остеопенический синдром, саркопении и остеосаркопении [3]. Поскольку саркопении является генерализованным процессом, считается, что она затрагивает не только системную скелетную мускулатуру, но и дыхательные мышцы [4].

Состояние атрофии и слабости мышечных волокон, возникающее в дыхательных мышцах наряду с системной скелетной мускулатурой при старении, известно как респираторная саркопении [5-7]. Респираторная саркопении вызывает снижение дыхательной силы [8] и легочной функции [9], что может негативно влиять на повседневную активность и качество жизни [8,9]. Кроме этого, снижение силы дыхательных мышц может привести к неблагоприятным клиническим исходам. Так, снижение силы и массы дыхательной мускулатуры может привести к нарушению вентиляции и, как следствие, ухудшению оксигенации и развитию полиорганной дисфункции вследствие гипоксии. Широко распространено мнение, что нарушение вентиляции может быть ассоциировано и с более высоким риском сердечно-сосудистых заболеваний из-за снижения переносимости физической нагрузки и повышенного окислительного стресса [4].

Исследования, направленные на оценку мышечной функции, в том числе, респираторных мышц, прежде всего актуальны для пациентов, подвергающихся коронарному шунтированию (КШ) – одному из эффективных хирургических методов лечения ишемической

болезни сердца (ИБС). Кардиохирургические вмешательства часто ассоциированы с послеоперационной респираторной дисфункцией, следствием которой выступают гиповентиляция, неэффективный кашель и гипоксемия, что приводит к риску послеоперационных легочных осложнений, таких как ателектаз, бронхоспазм, пневмония, дыхательная недостаточность, острый респираторный дистресс-синдром, продленная искусственная вентиляция легких, дисфункция диафрагмы и плевральные эксфузии [10,11]. Дисфункция дыхательных мышц при операциях на сердце – следствие множества факторов [12]. Использование трансплантатов (особенно, трансплантата внутренней грудной артерии) приводит к уменьшению кровоснабжения межреберных мышц, стернотомия – к болевому синдрому и изменению механики грудной клетки; седация, применение миелорелаксантов и боль способствуют поверхностному дыханию и гиповентиляции; искусственное кровообращение и местное охлаждение с целью защиты миокарда могут вызвать повреждение диафрагмального нерва; плевральные дренажи (особенно, межреберный) еще больше снижают легочную функцию [12].

Бесспорно, реабилитация – основной метод, который помогает управлять данными рисками и значительно улучшает прогноз [13,14]. Согласно национальным рекомендациям по реабилитации больных после КШ особое внимание следует уделять не только кардиореабилитации, но и преабуляции, включающей общую физическую нагрузку, тренировку дыхательной мускулатуры, обучение методики диафрагмального дыхания и др. [15]. Физические упражнения – одни из ключевых компонентов кардиореабилитации, поскольку улучшают кровообращение и повышают окислительную способность мышц в дополнение к множеству других преимуществ. С течением времени меняется портрет пациента, поступающего для хирургического лечения сердечно-сосудистых патологий: увеличиваются тяжесть атеросклеротического поражения коронарных артерий, выраженность коморбидного фона, а также возраст больных [16].

Таким образом, актуальным становится не только изучение влияния возраст-ассоциированных заболеваний и синдромов на исходы кардиохирургических вмешательств, но и разработка методик реабилитационного воздействия на данную категорию пациентов с учетом возрастных особенностей костно-мышечной функции. В ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» (НИИ КПССЗ) ведется научный проект по исследованию патофизиологических особенностей нарушения костно-мышечно-жирового и сердечно-сосудистого ремоделирования как маркеров патологического старения. Основная гипотеза

заключается в том, что сердечно-сосудистая патология может быть ответственна за более раннее патологическое старение. В рамках настоящей публикации представлены результаты исследования, цель которого – оценить силу дыхательных мышц у пациентов с ИБС и различными вариантами нарушения костно-мышечной функции.

Материал и методы

В исследование последовательно включены 387 больных стабильной формой ИБС, поступивших в НИИ КПССЗ (Кемерово) с 2019 по 2020 гг. для выполнения планового КШ. В исследование вошли лица, соответствующие критериям включения/невключения.

Критерии включения: 1) стабильная ИБС; 2) плановое коронарное шунтирование в условиях искусственного кровообращения; 3) согласие на участие в исследовании.

Критерии неключения: 1) нервно-мышечные заболевания; 2) деформация грудной клетки и позвоночника (сколиотическая болезнь, лордоз); 3) прием ряда лекарственных средств (глюкокортикостероиды, антидепрессанты, барбитураты, миорелаксанты); 4) оперативное вмешательство на органах грудной клетки в анамнезе; 5) неспособность понять и/или выполнить процедуры протокола исследования; 6) отказ (отзыв согласия) от участия в исследовании.

Исследование одобрено локальным этическим комитетом НИИ КПССЗ (протокол № 12 от 27.12.2019). Перед включением в исследование все участники подписали форму информированного согласия.

Верификация саркопении осуществлена в соответствии с критериями EWGSOP (2019 г.) на основе анализа опросника SARC-F, определения силы сжатия кисти и количественной оценки скелетных мышц с учетом полученных значений площади мышечной ткани и расчетного скелетно-мышечного индекса при выполнении мультиспиральной компьютерной томографии [17]. Остеопенический синдром (остеопения/остеопороз) диагностирован на основании критериев Всемирной организации здравоохранения (2008 г.) для женщин в постменопаузе, по Т-критерию, полученному при двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии – у мужчин старше 50 лет [18]. При сочетании у одного пациента саркопении с остеопеническим синдромом диагностировали остеосаркопению [19].

В соответствии с вышеуказанными критериями сформированы четыре группы. Первую группу составили 52 (13,4%) пациента с изолированной саркопенией, вторую – 28 (7,2%) больных с изолированным остеопеническим синдромом (остеопения/остеопороз), в третью вошли 25 (6,5%) пациентов с остеосаркопенией, четвертую группу составили 282 (72,9%) участника с ИБС без нарушений костно-мышечной функции.

Исследование силы дыхательных мышц осуществляли за три дня до выполнения КШ на бодиплетизмографе Elite DI-220v (Medical Graphics Corporation, США) с использованием программного обеспечения Breeze Suite 6.2 в соответствии с критериями Американского торакального и Европейского респираторного обществ (ATS/ERS) [20]. В основе метода оценки силы дыхательных мышц лежит измерение максимальных статических давлений на уровне рта, которые пациент создает при закрытых дыхательных путях во время максимальных вдоха и выдоха с последующим анализом максимальных экспираторного (maximal expiratory pressure, MEP) и инспираторного (maximal inspiratory pressure, MIP) давлений в полости рта. Посредством измерения MIP в первую очередь оценивают силу диафрагмы, с помощью MEP – преимущественно межреберные мышцы и мышцы брюшной стенки [21].

При измерении MIP и MEP выполняли 5-6 маневров (не менее 3) для определения каждого параметра, с временным интервалом между маневрами не менее одной минуты. Исследование прекращали после достижения различий между тремя максимальными значениями менее 20%, а в итоговый протокол включали максимальное значение параметра. Если максимальный результат получен при выполнении последней попытки, его не учитывали.

Измерения проводили в положении сидя. Для предотвращения утечки воздуха использовали носовой зажим, а для обеспечения минимальной утечки воздуха из ротовой полости при выполнении маневров – фланцевый мундштук. При проведении экспираторного маневра было рекомендовано поддерживать щеки больного для уменьшения вклада сокращения щечных мышц. Больные должны были сделать максимальный вдох для определения MIP и выдох с последующей оценкой MEP при закрытом мундштуке. Пациент выполнял маневр MIP от уровня остаточного объема легких (после полного выдоха), маневр MEP – от уровня общей емкости легких (после полного вдоха). Длительность каждого маневра во время теста оценки дыхательной мускулатуры составляла не менее 1,5 с.

Учитывая отсутствие единого подхода к интерпретации силы дыхательных мышц, в данном исследовании MIP и MEP оценивали с позиции уровня нижней границы нормы (low level of normal, LLN). LLN для MIP и MEP рассчитаны с помощью эталонных уравнений, предложенных J.A. Evans и W.A. Whitelaw [22] (табл. 1). MIP и MEP считали ниже нормативных значений, если данные параметры были ниже LLN.

Согласно рекомендациям ATS/ERS [20,23], MIP 80 см вод.ст. свидетельствует об отсутствии клинически значимой слабости дыхательных мышц.

Table 1. Calculation equations for determining the lower limit of the MIP and MEP norm

Таблица 1. Расчетные уравнения для определения нижней границы нормы MIP и MEP

Параметры нижней границы нормы	Расчетное уравнение	
	Мужской пол	Женский пол
MIP, см вод. ст.	$62 - (0,15 \times \text{возраст})$	$62 - (0,50 \times \text{возраст})$
MEP, см вод. ст.	$117 - (0,83 \times \text{возраст})$	$95 - (0,57 \times \text{возраст})$
MEP – максимальное экспираторное давление в полости рта, MIP – максимальное инспираторное давление в полости рта		

Статистический анализ данных проводили с использованием пакета прикладных программ Statistica 6.1 (StatSoft Inc., США). Характер распределения данных оценивали с помощью критерия Шапиро-Уилка. Распределение всех количественных данных отличалось от нормального. Качественные показатели представлены в виде частот (n, %), количественные – центральными

тенденциями и рассеянием: медианой (Me) и интерквартильным размахом (25%; 75%). Сравнение трех и более независимых групп проводили с помощью рангового анализа вариаций по Краскелу-Уоллису. Для оценки различий относительных величин использовали анализ таблиц сопряженности 2×2. Проверку гипотез проводили по критерию χ^2 (Пирсона). При малом числе наблюдений применяли двусторонний точный критерий Фишера с поправкой Йейтса. Для анализа связей между признаками использовали коэффициент ранговой корреляции Спирмена. Различия средних и корреляционные связи считали статистически значимыми при $p \leq 0,05$.

Результаты

Клинико-анамнестическая характеристика больных с различными вариантами нарушения костно-мышечной функции представлена в табл. 2.

Table 2. Comparative characteristics of patients with coronary artery disease, depending on the type of musculoskeletal status disorder

Таблица 2. Сравнительная характеристика пациентов с ИБС в зависимости от варианта нарушения костно-мышечного статуса

Клинико-анамнестический фактор	I группа (изолированная саркопения) n=52	II группа (изолированный остеопенический синдром) n=28	III группа (остеосаркопения) n=25	IV группа (без нарушения костно-мышечной функции) n=282	p
Возраст, лет	64 (61; 68)	67 (63; 71)	66 (60; 71)	65 (59; 69)	$p_{1-4}=0,200$
ИМТ, кг/м ²	27,0 (25,0; 30,0)	30,4 (26,6; 32,5)	28,0 (25,1; 30,0)	30,0 (27,0; 32,6)	$p_{1-4}=0,004$ $p_{1-2}=0,025$ $p_{1-3}=0,120$ $p_{1-4}=0,003$ $p_{2-3}=0,040$ $p_{2-4}=0,964$ $p_{3-4}=0,027$
Наличие АГ, n (%)	47 (90,4)	26 (92,9)	20 (80,0)	230 (81,6)	$p_{1-4}=0,200$
ФК стенокардии	2 (2; 2)	2 (2; 2)	2 (2; 2)	2 (2; 2)	$p_{1-4}=0,100$
Шкала SYNTAX, баллы	22,0 (15,5; 28,8)	20,8 (16,0; 25,8)	23,0 (17,0; 28,0)	21,5 (16,0; 27,5)	$p=0,900$
ИМ в анамнезе, n (%)	31 (59,6)	18 (64,3)	16 (64,0)	156 (61,9)	$p_{1-4}=0,500$
Количество ИМ, n	1 (1; 1)	1 (1; 1)	1 (1; 1)	1 (1; 1)	$p_{1-4}=0,900$
Продолжительность ИБС, лет	2,0 (1,0; 5,0)	1,5 (1,0; 4,0)	3,5 (1,0; 10,0)	2,0 (1,0; 5,0)	$p_{1-3}=0,020$ $p_{2-3}=0,038$ $p_{3-4}=0,026$
Нарушения ритма сердца, n (%)	8 (15,4)	2 (7,1)	4 (16,0)	24 (8,5)	$p_{1-4}=0,300$
ФК ХСН	2 (2; 2)	2 (2; 2)	2 (2; 2)	2 (2; 2)	$p_{1-4}=0,500$
СД 2 типа, n (%)	12 (23,1)	8 (28,6)	6 (24,0)	72 (25,5)	$p_{1-4}=0,900$
Продолжительность СД 2 типа, лет	6,0 (2,0; 10,0)	1,5 (1,2; 2,0)	10,0 (3,0; 10,0)	5,0 (1,0; 10,0)	$p_{1-3}=0,017$ $p_{1-4}=0,452$
Перенесенное ОНМК в анамнезе, n (%)	5 (9,6)	1 (3,6)	2 (8,0)	28 (9,9)	$p_{1-4}=0,700$
Данные представлены в виде Me (25; 75%), если не указано иное					
АГ – артериальная гипертензия, ИБС – ишемическая болезнь сердца, ИМ – инфаркт миокарда, ИМТ – индекс массы тела, ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения, СД – сахарный диабет, ФК – функциональный класс, ХСН – хроническая сердечная недостаточность					

Пациенты анализируемых групп не имели статистически значимых различий в возрасте, поражении коронарного русла (по шкале SYNTAX) и основной сопутствующей патологии, за исключением длительности ИБС и сахарного диабета (СД). Так, у больных остеосаркопенией длительность ИБС была в 2,3 раза выше, чем у пациентов с остеопеническим синдромом и в 1,7 раза выше в сравнении с больными изолированной саркопенией и лицами без нарушения костно-мышечного статуса (КМС).

Аналогичная статистическая зависимость отмечена для продолжительности СД. Более длительное течение СД наблюдалось у пациентов с остеосаркопенией, наименьшая продолжительность диабета зарегистрирована в группе с изолированным остеопеническим синдромом. Пациенты с изолированной саркопенией и без нарушения КМС не имели значимых различий по длительности СД.

Большая часть участников исследования характеризовалась избыточным весом или ожирением, оцененным по индексу массы тела (ИМТ). Наибольшие значения показателя зарегистрированы у пациентов с изолированным остеопеническим синдромом (II группа) и лиц без нарушений КМС (IV группа). Средние значения ИМТ соответствовали ожирению I степени. У больных изолированной саркопенией (I группа) и остеосаркопенией (III группа) они были ниже и соответствовали показателям избыточного веса.

Сила дыхательных мышц у пациентов с ИБС была ниже нормативных значений, причем сила экспираторных дыхательных мышц [MEP 60 (40; 80) см вод.ст.] была ниже в 1,25 раза, чем сила инспираторных [MIP 75 (42; 92) см вод.ст.], что в целом свидетельствует об исходно клинически значимой слабости дыхательной мускулатуры у данной группы больных. Выявлено, что у 191 (49,3%) пациента с ИБС оба анализируемых параметра (MEP и MIP) соответствовали норме (были выше LLN), тогда как у 196 (50,7%) участников верифицированы различные варианты снижения силы дыхательных мышц с преимущественным вариантом в виде изолированного снижения MIP [изолированное снижение MIP, 96 (24,8%), и MEP, 25 (6,5%); сочетанное снижение MIP и MEP 75 (19,4%)].

Сравнительный анализ параметров, характеризующих силу дыхательных мышц с учетом наличия/отсутствия исходного нарушения костно-мышечной функции, а также межгрупповой анализ пациентов, исходно имевших различные варианты нарушения КМС, представлен в табл. 3.

Более низкие значения MIP (в 1,28 раза) и MEP (в 1,08 раза) отмечены у пациентов с ИБС и нарушением костно-мышечной функции в сравнении с лицами без таковых. Но даже у больных, исходно не имевших нарушения КМС, сила экспираторных мышц (MEP) была

Table 3. Comparative characteristics of respiratory muscle strength in patients with stable coronary artery disease

Таблица 3. Сравнительная характеристика силы дыхательных мышц у пациентов со стабильной ИБС

Группы исследования	MEP (см вод.ст.)	MIP (см вод.ст.)
Пациенты с нарушением костно-мышечной функции, n=105 (27,1%)	58 (36; 77)	67 (36; 86)
Пациенты без нарушений костно-мышечной функции, n=282 (72,9%)	63 (44; 84)	86 (49; 101)
p	0,3	0,1
I группа (изолированная саркопения), n=52 (13,4%)	59 (50; 73)	73 (67; 96)
II группа (изолированный остеопенический синдром), n=28 (7,2%)	39 (26; 78)	42 (26; 56)
III группа (остеосаркопения), n=25 (6,5%)	63 (53; 85)	73,5 (43; 86)
IV группа (без нарушений костно-мышечной функции), n=282 (72,9%)	63 (44; 84)	86 (49; 101)
p	0,2	0,064
Данные представлены в виде Ме (25; 75%), если не указано иное		
MEP – максимальное экспираторное давление в полости рта,		
MIP – максимальное инспираторное давление в полости рта.		

ниже нормативных значений. Однако статистически значимых различий в силе дыхательных мышц между пациентами с нарушением и без нарушения костно-мышечной функции не выявлено.

Сравнительный анализ MEP и MIP в зависимости от варианта нарушения костно-мышечной функции продемонстрировал закономерные изменения. Так, наименьшая сила инспираторных и экспираторных дыхательных мышц зарегистрирована в группе с изолированной саркопенией, наибольшая – в группе лиц с ИБС без нарушений КМС, при этом статистически значимых различий не получено, за исключением тенденции к различиям по уровню силы инспираторных мышц (p=0,064).

Наряду с больными, характеризующимися сниженными параметрами MEP и MIP, в каждой группе были лица, у которых анализируемые показатели были в пределах нормативных значений (рис. 1). Так, более низкие показатели (ниже LLN) силы MIP чаще встречались среди пациентов с изолированной саркопенией, соответственно, в данной группе определено наименьшее количество пациентов с нормативным значением указанного параметра. Наибольшая частота выявления лиц со сниженной силой MEP зафиксирована среди лиц без нарушений КМС и не различалась с группами больных, исходно имевших признаки нарушения мышечной функции (изолированная сарко-

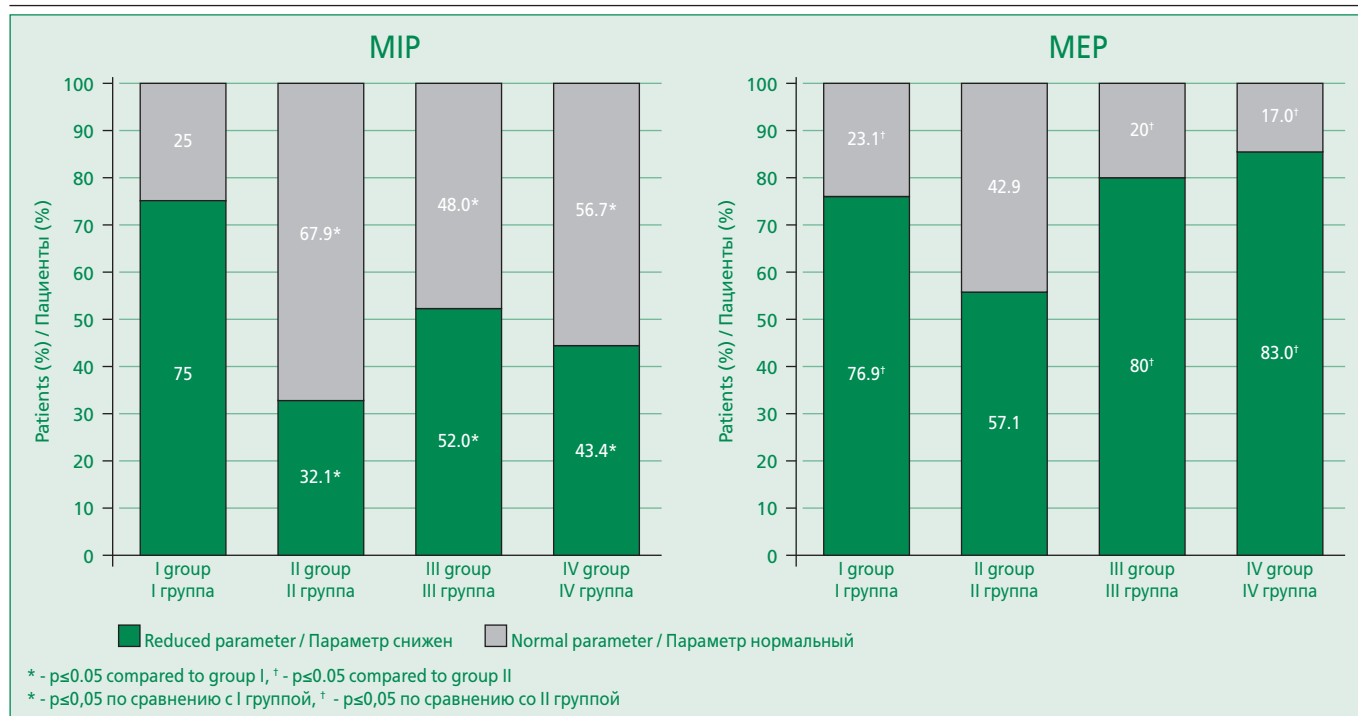


Figure 1. The strength of the respiratory muscles in patients with stable coronary heart disease, depending on the type of violation of the musculoskeletal status

Рисунок 1. Сила дыхательных мышц пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца в зависимости от варианта нарушения костно-мышечного статус

пения, остеосаркопении). Необходимо отметить, что значимо чаще нормативные значения (выше LLN) анализируемых параметров наблюдались у пациентов с остеопеническим синдромом.

Результаты корреляционного анализа продемонстрировали умеренные статистически значимые связи силы дыхательных мышц и величины ряда клинко-инструментальных параметров (табл. 4). Так, величина MEP и MIP имела однонаправленную связь с параметрами, характеризующими мышечную функцию и свидетельствующими о нарушении мышечного статуса (сила сжатия кисти по данным динамометрии, площадь мышц и скелетно-мышечный индекс). Кроме того, по данным корреляционного анализа выявлена односторонняя зависимость MEP и MIP и разнонаправленная связь MEP и ИМТ, MIP и возраста пациента.

Обсуждение

Результаты представленного исследования позволили прийти к выводу, что у половины (50,7%) пациентов с ИБС перед КШ верифицирована клинически значимая слабость дыхательных мышц, подтверждением которой служат параметры MEP и MIP ниже нормативных значений. Выявлена тенденция более низких параметров MEP и MIP в группе с нарушением КМС, однако без статистически значимых различий. Наибольшая степень отклонения от нормативных значений определена для показателя, характеризующего силу

экспираторных мышц (MEP). Отсутствие различий, вероятно, можно объяснить тем, что 49,3% участников исследования имели нормативные значения парамет-

Table 4. Results of correlation analysis of respiratory muscle strength and clinical and instrumental parameters of patients with stable coronary artery disease

Таблица 4. Результаты корреляционного анализа силы дыхательных мышц и клинко-инструментальных параметров пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца

Параметр	r	p
MEP Индекс массы тела	-0,743	0,013
MIP	0,776	0,001
Сила сжатия кисти (динамометрия)	0,618	0,019
Площадь мышц	0,612	0,006
Скелетно-мышечный индекс	0,671	0,029
MIP Возраст	-0,624	0,021
Рост	0,685	0,007
MEP	0,783	0,000
Сила сжатия кисти (динамометрия)	0,689	0,018
Площадь мышц	0,693	0,000
Скелетно-мышечный индекс	0,635	0,022

MEP – максимальное экспираторное давление в полости рта,
MIP – максимальное инспираторное давление в полости рта.

ров силы дыхательных мышц. Так, даже в группе с изолированной саркопенией у четверти больных МЕР (23,1%) и МIP (25%) были в пределах нормы. Проведенный корреляционный анализ продемонстрировал связь силы дыхательных мышц с другими параметрами мышечной функции (сила сжатия кисти, площадь мышц, скелетно-мышечный индекс).

Определение силы дыхательной мускулатуры в настоящее время не является рутинным исследованием. Прежде всего, его выполняют для диагностики заболеваний центральной и периферической нервной системы, сопровождающихся слабостью дыхательных мышц. В последнее десятилетие стали появляться работы, посвященные вопросам старения, в которых рассмотрены вопросы не только изолированной слабости силы дыхательных мышц, но и одновременного снижения дыхательной функции. Саркопению дыхательных мышц, как правило, не диагностируют в клинической практике из-за отсутствия единой концепции и диагностических критериев. В действительности же патология широко распространена, преимущественно среди лиц пожилого возраста. Рабочая группа из Японии по изучению этой проблемы предложила концепцию и диагностические критерии различных вариантов нарушения функции дыхательных мышц у лиц с саркопенией. В обзоре A. Nagano и соавт. [24] представлены ряд определений и диагностические критерии таких нарушений. Так, для возрастных изменений, сопровождающихся уменьшением массы дыхательных мышц, развитием слабости дыхательной мускулатуры и снижением дыхательной функции, предложен термин *presbурнеа*. При этом понятие респираторной саркопении предложено использовать в случае сочетания саркопении и снижения массы дыхательных мышц с последующей низкой силой дыхательных мышц и/или ухудшением дыхательной функции. Саркопеническая дыхательная недостаточность предполагает наличие дыхательной недостаточности, требующей кислородотерапии, с признаками нарушения дыхательной функции вследствие респираторной саркопении, при отсутствии клинически значимых заболеваний бронхолегочной системы.

К основным дыхательным мышцам относятся диафрагма и межреберные мышцы, которые обеспечивают вентиляцию легких в физиологических условиях. В ряде исследований показано, что сила дыхательных мышц и мышечная масса уменьшаются с возрастом, что приводит к развитию саркопении мышц диафрагмы [24]. В. Bordonì и соавт. выявили, что у пожилых людей трансдиафрагмальное давление и показатель активности диафрагмальных мышц снижаются на 20-41% при уменьшении общей силы дыхательных мышц на 30% [25]. В другой работе при аутопсии лиц пожилого возраста установлены гистопатологические аномалии в

структуре диафрагмы, включая ее небольшой размер или измененную форму, а также потерю цитоплазматической целостности [26]. В исследовании P.M. Lalley снижение массы межреберных мышц ассоциировано с возрастом [27]. По данным ряда работ сила дыхательных мышц, толщина диафрагмы и дыхательная функция нарушаются у пожилых людей не только с саркопенией, но и с синдромом старческой астении. Так, пожилые люди со старческой астенией и преастенией имели значительно более низкие параметры МIP и МЕР по сравнению с лицами без таковых признаков [8,28].

Результаты единичных исследований доказывают связь снижения силы дыхательных мышц с клиническими проявлениями сердечно-сосудистых заболеваний. Так, P. Verissimo и соавт. [29] показали, что у 76% пожилых пациентов, госпитализированных по поводу острой сердечной недостаточности, верифицируют слабость дыхательной мускулатуры, оцененную по уровню МIP, причем, слабость дыхательных мышц сохраняется даже после клинической стабилизации сердечной недостаточности. Данные обзора N. Fernández-Rubio и соавт. [30] подтверждают гипотезу, согласно которой ухудшение состояния скелетных мышц служит основной причиной симптомов хронической сердечной недостаточности. Мышечная слабость, присутствующая у лиц с хронической сердечной недостаточностью (слабость дыхательных мышц выявляют примерно у 50% больных), чаще возникает в инспираторных мышцах, чем в мышцах нижних конечностей, и является одной из основных причин непереносимости физической нагрузки. M. Riou и соавт. [31] пришли к выводу, что слабость скелетных и дыхательных мышц в значительной степени способствует снижению качества жизни и непереносимости физической нагрузки, наблюдаемых у пациентов с легочной артериальной гипертензией.

В отличие от цитируемых работ результаты настоящего исследования не подтвердили предположение о том, что для всех пациентов с саркопенией характерно снижение силы дыхательных мышц. Данный факт можно объяснить тем, что, во-первых, мы не анализировали массу дыхательных мышц и функцию дыхания, что позволило бы в полной мере диагностировать респираторную саркопению. Во-вторых, мы диагностировали саркопению в соответствии с последней версией критериев EWGSOP (2019 г.), отличающейся от предыдущих вариантов. Необходимо отметить, что даже у больных, не имевших признаков снижения массы и функции скелетных мышц (группа лиц с ИБС без нарушения костно-мышечной функции), верифицирована слабость дыхательных мышц, вероятно, обусловленная проявлением сердечной недостаточности или легочной гипертензией.

Согласно результатам выполненного нами корреляционного анализа сила дыхательных мышц имеет

значимую обратную связь с возрастом, но прямую с параметрами, характеризующими мышечный статус, а именно – с силой сжатия кисти, площадью мышц и скелетно-мышечным индексом. Полученные данные согласуются с ранее представленными в литературе результатами [32-35]. Так, в исследовании Н. Shin и соавт. доказано, что сила инспираторных и экспираторных мышц положительно коррелировала со скелетно-мышечным индексом (MIP $r=0,451$, $p<0,05$; MEP $r=0,388$, $p<0,05$) и с силой сжатия кисти ($r=0,560$, $p<0,01$ и $r=0,393$, $p<0,05$ соответственно). Авторы подтвердили данную связь и при проведении регрессионного анализа с поправкой на возраст, продемонстрировав корреляцию MIP с силой сжатия кисти ($\beta=1,876$, $p<0,001$) и скелетно-мышечным индексом ($\beta=1,964$, $p=0,01$), однако сила экспираторных мышц (MEP) была связана лишь с силой сжатия кисти ($\beta=1,102$, $p=0,02$) [32]. Авторы исследования с участием 65 бразильских пожилых людей продемонстрировали положительную корреляцию между функцией мышц нижних конечностей и силой дыхательных мышц путем измерения силы мышц сгибателей/разгибателей колена, скорости ходьбы за 6 мин и MIP/MEP [34]. К аналогичному заключению пришли Н. J. Ro и соавт., доказав, что MIP коррелирует с силой разгибателей колена и силой сжатия кисти как у мужчин, так и женщин, включая молодых людей [35]. Согласно данным исследования 62 мужчин, проживающих в домах ухода в Турции, MIP в значительной степени связан с силой сжатия кисти независимо от других факторов [33].

С учетом коморбидного фона, возрастных особенностей пациентов, поступающих для планового кардиохирургического лечения, вопросам преабилитации в настоящее время уделяют значительное внимание ввиду более высоких рисков осложнений госпитального периода. По-видимому, оценка силы дыхательных мышц перед КШ должна входить в стандарт предоперационного обследования больных для составления программ преабилитации. Доказано, что тренировка дыхательных мышц может быть эффективна в улучшении не только общей физической, но и дыхательной функции и мышечной силы. Тренировка дыхательных мышц приводит к снижению выраженности одышки (от уровня базового индекса одышки), повышению толерантности к физической нагрузке, оцененной в тесте 6-минутной ходьбы у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких [36], положительно влияет на максимальное давление выдоха у взрослых [37] и увеличивает силу скелетных мышц у пожилых людей с саркопенией [38]. Недавно проведенный метаанализ продемонстрировал, что тренировка дыхательных мышц улучшает их силу, функцию легких (повышает объем форсированного выдоха за первую секунду и форсированную жизненную способность лег-

ких), толерантность к физическим нагрузкам (увеличивает дистанцию в тесте 6-минутной ходьбы), а также сокращает продолжительность пребывания в стационаре после операции на сердце [12]. Кроме того, по результатам недавнего исследования больных COVID-19, применение методики тренировки дыхательной мускулатуры способствовало улучшению скоростных, объемных показателей функции внешнего дыхания и диффузионной способности легких [39]. Также ряд ученых продемонстрировали, что потерю массы и функции дыхательных мышц можно предупредить с помощью программы тренировки инспираторных и экспираторных мышц, что в итоге приводит к увеличению силы дыхательных мышц у пожилых людей с малоподвижным образом жизни [32].

Ограничения исследования. Ограничением данного исследования является небольшое число включенных пациентов с различными нарушениями костно-мышечного статуса, что может оказать влияние на мощность полученных результатов.

Заключение

У половины пациентов с ИБС перед КШ диагностируют клинически значимую слабость дыхательных мышц, оцениваемую при измерении MEP и MIP. Наименее низкие значения характерны для силы экспираторных мышц (MEP), что свидетельствует о дисфункции преимущественно межреберных мышц и мышц брюшной стенки в сравнении с мышцами диафрагмы. В исследовании не выявлено статистически значимых различий в силе дыхательной мускулатуры между лицами с нарушением КМС (включая различные варианты) и изолированной ИБС, несмотря на более низкие медианы MEP и MIP в группе с нарушенной костно-мышечной функцией. Данные корреляционного анализа подтвердили связь силы дыхательных мышц с параметрами, характеризующими мышечную функцию. Полученные результаты демонстрируют необходимость теста оценки силы дыхательных мышц у пациентов перед КШ для последующего персонализированного подхода к пре- и реабилитации.

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

Финансирование. Исследование выполнено в рамках гранта РНФ 22-15-00305 «Патофизиологические особенности формирования остеосаркопенического ожирения при мультифокальном атеросклерозе как маркера биологического старения».

Financing. The study was funded by the Russian Science Foundation (grant number 22-15-00305 “Pathophysiological features of osteosarcopenic obesity in patients with multifocal atherosclerosis as a marker of biological aging”).

References / Литература

- Fraser HC, Kuan V, Johnen R, et al. Biological mechanisms of aging predict age-related dis-ease co-occurrence in patients. *Aging Cell*. 2022;21(4):e13524. DOI:10.1111/acel.13524.
- Farr JN, Almeida M. The Spectrum of Fundamental Basic Science Discoveries Contributing to Organismal Aging. *J Bone Miner Res*. 2018;33(9):1568-84. DOI:10.1002/jbmr.3564.
- Kirk B, Zanker J, Duque G. Osteosarcopenia: epidemiology, diagnosis, and treatment-facts and numbers. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2020;11(3):609-18. DOI:10.1002/jcsm.12567.
- Vilaró J, Ramirez-Sarmiento A, Juana MA, et al. Global muscle dysfunction as a risk factor of readmission to hospital due to COPD exacerbations. *Respir Med*. 2010;104(12):1896-902. DOI:10.1016/j.rmed.2010.05.001.
- Kera T, Kawai H, Hirano H, et al. Definition of Respiratory Sarcopenia With Peak Expiratory Flow Rate. *J Am Med Dir Assoc*. 2019;20(8):1021-5. DOI:10.1016/j.jamda.2018.12.013.
- Vang P, Vasdev A, Zhan WZ, et al. Diaphragm muscle sarcopenia into very old age in mice. *Physiol Rep*. 2020;8(1):e14305. DOI:10.14814/phy2.14305.
- Greising SM, Mantilla CB, Gorman BA, et al. Diaphragm muscle sarcopenia in aging mice. *Exp Gerontol*. 2013;48(9):881-7. DOI:10.1016/j.exger.2013.06.001.
- Ohara DG, Pegorari MS, Oliveira Dos Santos NL, et al. Respiratory Muscle Strength as a Discriminator of Sarcopenia in Community-Dwelling Elderly: A Cross-Sectional Study. *J Nutr Health Aging*. 2018;22(8):952-8. DOI:10.1007/s12603-018-1079-4.
- Greising SM, Mantilla CB, Medina-Martínez JS, et al. Functional impact of diaphragm muscle sarcopenia in both male and female mice. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2015;309(1):L46-52. DOI:10.1152/ajplung.00064.2015.
- Shakouri SK, Salekzamani Y, Taghizadeh A, et al. Effect of respiratory rehabilitation before open cardiac surgery on respiratory function: a randomized clinical trial. *J Cardiovasc Thorac Res*. 2015;7(1):13-7. DOI:10.15171/jcvtr.2015.03.
- Chen X, Hou L, Zhang Y, et al. The effects of five days of intensive preoperative inspiratory muscle training on postoperative complications and outcome in patients having cardiac surgery: a randomized controlled trial. *Clin Rehabil*. 2019;33(5):913-22. DOI:10.1177/0269215519828212.
- Dsouza FV, Amaravadi SK, Samuel SR, et al. Effectiveness of Inspiratory Muscle Training on Respiratory Muscle Strength in Patients Undergoing Cardiac Surgeries: A Systematic Review With Meta-Analysis. *Ann Rehabil Med*. 2021;45(4):264-73. DOI:10.5535/arm.21027.
- Moreira JMA, Grilo EN. Quality of life after coronary artery bypass graft surgery - results of cardiac rehabilitation programme. *J Exerc Rehabil*. 2019;15(5):715-22. DOI:10.12965/jer.1938444.222.
- Osailan A, Abdelbasset WK. Exercise-based cardiac rehabilitation for postcoronary artery by-pass grafting and its effect on hemodynamic responses and functional capacity evaluated using the Incremental Shuttle Walking Test: A retrospective pilot analysis. *J Saudi Heart Assoc*. 2020;32(1):25-33. DOI:10.37616/2212-5043.1005.
- Russian clinical guidelines. Coronary artery bypass grafting in patients with is-chemic heart disease: rehabilitation and secondary prevention. *Cardiosomatics*. 2016;7(3-4):5-71 (In Russ.) [Российские клинические рекомендации. Коронарное шунтирование больных ишемической болезнью сердца: реабилитация и вторичная профилактика. Кардиосомастика. 2016;7(3-4):5-71]. DOI:10.26442/CS45210.
- Ivanov SV, Sumin AN. Current trends in routine myocardial revascularization. *Complex Is-sues of Cardiovascular Diseases*. 2021;10(2):25-35 (In Russ.) [Иванов С.В., Сумин А.Н. Современные тенденции рутинной реваскуляризации миокарда. Комплексные Проблемы Сердечно-сосудистых Заболеваний. 2021;10(2):25-35]. DOI:10.17802/2306-1278-2021-10-2-25-35.
- Cruz-Jentoft AJ, Bahat G, Bauer J, et al. Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis. *Age Ageing*. 2019;48(1):16-31. DOI:10.1093/ageing/afy169.
- Mel'nichenko GA, Belaya ZE, Rozhinskaya LY, et al. Russian federal clinical guidelines on the diagnostics, treatment, and prevention of osteoporosis. *Problems of Endocrinology*. 2017;63(6):392-426 (In Russ.) [Мельниченко Г.А., Беляя Ж.Е., Рожинская Л.Я., и др. Федеральные клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике остеопороза. Проблемы Эндокринологии. 2017;63(6):392-426]. DOI:10.14341/probl2017636392-426.
- Bazdyrev ED, Terentyeva NA, Krivoshepova KE, et al. Prevalence of Musculoskeletal Disorders in Patients with Coronary Artery Disease. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2021;17(3):369-75 (In Russ.) [Баздырев Е.Д., Терентьева Н.А., Кривошапова К.Е., и др. Распространенность вариантов нарушения костно-мышечного статуса у пациентов с ишемической болезнью сердца. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2021;17(3):369-75]. DOI:10.20996/1819-6446-2021-06-03.
- American Thoracic Society/European Respiratory Society. ATS/ERS Statement on respiratory muscle testing. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;166(4):518-624. DOI:10.1164/rccm.166.4.518.
- Mora Romero UJ, Gochicoa Rangel L, Guerrero Zúñiga S, et al. Maximal inspiratory and expiratory pressures: Recommendations and procedure. *Neurol Cir Torax*. 2019;78(Supl.2):S135-S141. (in Spanish) DOI:10.35366/NTS192F.
- Evans JA, Whitelaw WA. The assessment of maximal respiratory mouth pressures in adults. *Respir Care*. 2009;54(10):1348-59.
- Laveneziana P, Albuquerque A, Aliverti A, et al. ERS Statement on Respiratory Muscle Test-ing at Rest and during Exercise. *Eur Respir J*. 2019;53(6):1-34. DOI:10.1183/13993003.01214-2018.
- Nagano A, Wakabayashi H, Maeda K, et al. Respiratory Sarcopenia and Sarcopenic Respiratory Disability: Concepts, Diagnosis, and Treatment. *J Nutr Health Aging*. 2021;25(4):507-15. DOI:10.1007/s12603-021-1587-5.
- Bordoni B, Morabito B, Simonelli M. Ageing of the Diaphragm Muscle. *Cureus*. 2020;12(1):e6645. DOI:10.7759/cureus.6645.
- Nucci RAB, de Souza RR, Suemoto CK, et al. Diaphragm muscle structure in the elderly: Findings from an autopsy study. *Acta Histochem*. 2020;122(2):151487. DOI:10.1016/j.acthis.2019.151487.
- Lalley PM. The aging respiratory system--pulmonary structure, function and neural control. *Respir Physiol Neurobiol*. 2013;187(3):199-210. DOI:10.1016/j.resp.2013.03.012.
- Kera T, Kawai H, Hirano H, et al. Relationships among peak expiratory flow rate, body composition, physical function, and sarcopenia in community-dwelling older adults. *Aging Clin Exp Res*. 2018;30(4):331-40. DOI:10.1007/s40520-017-0777-9.
- Verissimo P, Timenetsky KT, Casalspo TJA, et al. High Prevalence of Respiratory Muscle Weakness in Hospitalized Acute Heart Failure Elderly Patients. *PLoS One*. 2015;10(2):e0118218. DOI:10.1371/journal.pone.0118218.
- Fernández-Rubio H, Becerro-de-Bengoa-Vallejo R, Rodríguez-Sanz D, et al. Unraveling the Role of Respiratory Muscle Metaboreceptors under Inspiratory Training in Patients with Heart Failure. *Int J Environ Res Public Health*. 2021;18(4):1697. DOI:10.3390/ijerph18041697.
- Riou M, Pizzimenti M, Enache I, et al. Skeletal and Respiratory Muscle Dysfunctions in Pulmonary Arterial Hypertension. *J Clin Med*. 2020;9(2):410. DOI:10.3390/jcm9020410.
- Shin HI, Kim DK, Seo KM, et al. Relation Between Respiratory Muscle Strength and Skeletal Muscle Mass and Hand Grip Strength in the Healthy Elderly. *Ann Rehabil Med*. 2017;41(4):686-92. DOI:10.5535/arm.2017.41.4.686.
- Bahat G, Tufan A, Ozkaya H, et al. Relation between hand grip strength, respiratory muscle strength and spirometric measures in male nursing home residents. *Aging Male*. 2014;17(3):136-40. DOI:10.3109/13685538.2014.936001.
- Giua R, Pedone C, Scarlata S, et al. Relationship between respiratory muscle strength and physical performance in elderly hospitalized patients. *Rejuvenation Res*. 2014;17(4):366-71. DOI:10.1089/rej.2014.1549.
- Ro HJ, Kim DK, Lee SY, et al. Relationship Between Respiratory Muscle Strength and Conventional Sarcopenic Indices in Young Adults: A Preliminary Study. *Ann Rehabil Med*. 2015;39(6):880-7. DOI:10.5535/arm.2015.39.6.880.
- Beaumont M, Forget P, Couturaud F, Reyckler G. Effects of inspiratory muscle training in COPD patients: A systematic review and meta-analysis. *Clin Respir J*. 2018;12(7):2178-88. DOI:10.1111/crj.12905.
- Templeman L, Roberts F. Effectiveness of expiratory muscle strength training on expiratory strength, pulmonary function and cough in the adult population: a systematic review. *Physiotherapy*. 2020;106:43-51. DOI:10.1016/j.physio.2019.06.002.
- Cebrià I Iranzo MÀ, Balasch-Bernat M, Tortosa-Chulià MÀ, Balasch-Parisi S. Effects of Resistance Training of Peripheral Muscles Versus Respiratory Muscles in Older Adults With Sarcopenia Who are Institutionalized: A Randomized Controlled Trial. *J Aging Phys Act*. 2018;26(4):637-46. DOI:10.1123/japa.2017-0268.
- Liu K, Zhang W, Yang Y, et al. Respiratory rehabilitation in elderly patients with COVID-19: A randomized controlled study. *Complement Ther Clin Pract*. 2020;39:101166. DOI:10.1016/j.ctcp.2020.101166.

About the Authors / Сведения об авторах:

Баздырев Евгений Дмитриевич [Evgeny D. Bazdyrev]
eLibrarySPIN4545-0791, ORCID: 0000-0002-3023-6239
Терентьева Наталья Александровна [Natalia A. Terentyeva]
eLibrarySPIN1323-2050, ORCID 0000-0002-2314-9487
Галимова Наталья Александровна [Natalia A. Galimova]
eLibrarySPIN 9296-4964, ORCID 0000-0003-4948-2429

Кривошапова Кристина Евгеньевна [Kristina E. Krivoshepova]
eLibrarySPIN 4272-7552, ORCID 0000-0003-2384-5682
Барбараш Ольга Леонидовна [Olga L. Barbarash]
eLibrary SPIN 5373-7620, ORCID 0000-0002-4642-3610

Параметры инфраструктуры района проживания и их связь с факторами сердечно-сосудистого риска

Мулерова Т.А., Газиев Т.Ф.* , Баздырев Е.Д., Индукаева Е.В., Цыганкова Д.П., Агиенко А.С., Нахратова О.В., Артамонова Г.В.

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

Цель. Оценить распространенность факторов сердечно-сосудистого риска в зависимости от параметров инфраструктуры района проживания у населения Кемеровской области.

Материал и методы. В исследование включено 1598 респондентов в возрасте от 35 до 70 лет, из которых 491 проживали в сельской местности, остальные в г. Кемерово (женщин – 1121, мужчин – 477). Оценка территории зоны проживания проводилась по субъективному мнению респондентов об элементах инфраструктуры (анкета Neighborhood Environmental Walkability Scale). В зависимости от ответа обследуемого на вопросы анкеты выделялись параметры территории проживания, которые считались неблагоприятными.

Результаты. Отсутствие интересных мест, которые можно увидеть при прогулках, удаленность парков, ресторанов, отсутствие тротуаров, оживленное движение транспорта и удаленное расположение места работы – неблагоприятные параметры инфраструктуры, выделенные жителями г. Кемерово и отдельных сельских территорий Кемеровской области. В городе высокая частота артериальной гипертензии у лиц мужского пола отмечалась при наличии удаленной бакалеи, магазинов фруктов и одежды, у лиц женского пола – при удаленном расположении банка, остановки общественного транспорта и оживленном движении транспорта. Нарушения липидного обмена чаще были выявлены у жительниц города при недоступности интересных мест. Высокая распространенность ожирения отмечалась в популяции женщин, живущих в городской среде, при наличии таких параметров инфраструктуры района проживания как: удаленность бакалеи, магазина фруктов, банка, аптеки, остановки общественного транспорта и при отсутствии тротуаров. Среди жителей села лиц мужского пола данный фактор риска часто встречался при отсутствии тротуаров. Наибольшая распространенность нарушений углеводного обмена выделялась среди лиц женского пола, проживающих в селе, при удаленности остановки и оживленном движении транспорта.

Заключение. Влияние инфраструктуры на состояние здоровья проживающего населения является новым направлением научных исследований. Эпидемиологические исследования в разных географических районах и группах населения демонстрируют значительные различия в состоянии здоровья, заболеваемости и смертности от хронических неинфекционных заболеваний. Для уменьшения рисков развития заболеваний сердечно-сосудистой системы большое значение имеет формирование социально-комфортной здоровьесберегающей среды

Ключевые слова: факторы сердечно-сосудистого риска, параметры инфраструктуры, удовлетворенность населения.

Для цитирования: Мулерова Т.А., Газиев Т.Ф., Баздырев Е.Д., Индукаева Е.В., Цыганкова Д.П., Агиенко А.С., Нахратова О.В., Артамонова Г.В. Параметры инфраструктуры района проживания и их связь с факторами сердечно-сосудистого риска. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2022;18(4):402-410. DOI:10.20996/1819-6446-2022-08-07.

Parameters of the Infrastructure of the Residential Area and Their Relationship with Cardiovascular Risk Factors

Mulerova T.A., Gaziev T. F*, Bazdyrev E.D., Indukaeva E.V., Tsygankova D.P., Nakhratova O.V., Agienko A.S., Artamonova G.V.
Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russia

Aim. This study determined the level of public satisfaction with neighborhood design features in Kemerovo Oblast and their connection to cardiovascular disease risk factors.

Subjects and methods. The study population included 1,598 respondents aged between 35 and 70, with 491 living in rural areas and others living in Kemerovo (1,221 women and 477 men). The assessment of neighborhood environment was done according to residents' subjective opinions about infrastructural features (the Neighborhood Environmental Walkability Scale). Depending on how participants responded to the questionnaire, some of these parameters were identified as adverse.

Results. The residents of Kemerovo and rural areas of Kemerovo Oblast identified the following neighborhood design features as adverse: the lack of interesting places in neighborhood environment, the remote location of parks and restaurants, the absence of pavement, busy traffic, and a long distance between home and workplace. In the city, arterial hypertension prevalence was high among men, when grocery, fruit and clothing stores were distant, and among women, when banks, public transport stops were distant and the traffic was heavy. Lipid metabolism disorders were more common among women in urban areas, when there were no interesting places around. Obesity prevalence was high among urban female population, when the following adverse factors were present: the remote location of grocery stores, fruit stores, bank, pharmacy and public transport stops and the absence of pavement. Among rural male population, this risk factor was common when there were no pavements. The highest rate of carbohydrate metabolism disorders was found among women living in villages where the traffic is heavy and public transport stops are far away.

Conclusion. The impact of infrastructure on the health status of the living population is a new direction of scientific research. Epidemiological studies in different geographic areas and population groups show significant differences in health status, morbidity and mortality from chronic noncommunicable diseases. To reduce the risks of developing diseases of the cardiovascular system, the formation of a socially comfortable health-saving environment is of great importance.

Keywords: cardiovascular disease risk factors, neighborhood design features, public satisfaction.

For citation: Mulerova T.A., Gaziev T. F., Bazdyrev E.D., Indukaeva E.V., Tsygankova D.P., Nakhratova O.V., Agienko A.S., Artamonova G.V. Parameters of the infrastructure of the residential area and their relationship with cardiovascular risk factors. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2022;18(4):402-410. DOI:10.20996/1819-6446-2022-08-07.

Received/Поступила: 24.06.2022

Accepted/Принята в печать: 18.08.2022

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

Введение

Ведущими факторами сердечно-сосудистого риска являются артериальная гипертензия (АГ), дислипидемия, ожирение, особенно его абдоминальный тип, нарушения углеводного обмена [1-3]. Каждый из них вносит значительный вклад в формирование популяционного риска смертности [1-3]. Поскольку данные факторы риска являются модифицируемыми, можно ожидать снижение сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности при условии успешного проведения профилактических мероприятий [1]. Однако сформированные подходы к сохранению и укреплению здоровья населения, не приводят к желаемому снижению распространенности факторов риска и хронических неинфекционных заболеваний. Крупномасштабное эпидемиологическое исследование PURE продемонстрировало рост в распространенности таких заболеваний, как ожирение, сахарный диабет, сердечно-сосудистые заболевания в развитых и развивающихся странах за счет влияния на них в первую очередь социальных детерминант, искусственной среды проживания населения [4]. В связи с этим появляется необходимость поиска новых методов решения данной проблемы.

По всей вероятности, необходимо учитывать не только традиционные причины, способствующие появлению факторов сердечно-сосудистого риска, но и не совсем общепринятые маркеры, с чем население может сталкиваться ежедневно и которые могут управлять привычками и поведением людей. С этих позиций можно рассмотреть параметры инфраструктуры района проживания населения. Изучение городского планирования не является новой темой для обсуждения, ранее ее рассматривали с точки зрения экономического эффекта и практически не выделяли ее как значимый фактор в формировании здоровьеориентированного параметра. Однако результаты многих исследований, посвященных оценке инфраструктуры района проживания, свидетельствуют о значительном влиянии элементов окружающей среды (застройки, транспорт, дизайн улиц, общественные пространства, а также доступ к таким ресурсам инфраструктуры, как здоровое питание, зоны для отдыха и места для занятий физической активностью) на здоровье проживающего населения [5-7]. Инфраструктура района проживания представляет собой искусственную среду обитания, формирующую привычки и образ жизни. От того, как спланировано и организовано городское или сельское пространство в долгосрочной перспективе, могут зависеть эмоциональный фон и здоровье жителей [8,9].

При правильном формировании искусственной среды возможно добиться удовлетворения всех потребностей населения и помочь ему осуществлять свою бытовую, социальную, здоровьеукрепляющую

деятельность, а плохо организованная, непродуманная планировка территории зоны проживания может привести к снижению качества жизни, увеличению количества негативных эмоций, что в конечном итоге отразится на здоровье граждан [10]. Таким образом, оценка элементов фактической инфраструктуры, их влияние на факторы сердечно-сосудистого риска представляет собой новое, не изученное и перспективное с научной и практической точек зрения направление.

Цель исследования – оценить распространенность факторов сердечно-сосудистого риска в зависимости от параметров инфраструктуры района проживания у населения Кемеровской области.

Материал и методы

Настоящее исследование проводилось в Кемеровской области, численность населения которого на 2022 г. составляет 2604272 человек, плотность – 27,21 чел/км². Большая часть населения проживает в городских условиях. Кузбасс является одним из ведущих регионов по числу промышленных предприятий: угольные, металлургические, машиностроительные. Климат континентальный: лето теплое и короткое, зима продолжительная и холодная.

В исследование, проводившееся в 2015-2017 гг., включено 1598 респондентов, из которых 491 проживали в сельской местности, остальные – в г. Кемерово (женщин – 1121, мужчин – 477). При формировании выборки использовалась систематическая стратифицированная многоступенчатая случайная выборка, сформированная по территориальному принципу на базе лечебно-профилактических учреждений по методу Киша. В исследование вошли лица в возрасте от 35 до 70 лет. При выборе сельского района учитывалась удаленность от ближайшего города не менее 50 км с численностью населения не менее 5000 человек. Отбор домохозяйств проводился при помощи компьютерной программы генератора случайных чисел с использованием пакета Excel (Microsoft Inc., США). Все респонденты перед началом исследования подписали информированное согласие, одобренное локальным этическим комитетом НИИ КПССЗ. Включенные в исследование жители были разделены на три возрастные группы: младшая, включающая в себя лиц моложе 45 лет, средняя – 45-65 лет и старшая – старше 65 лет.

Параметры инфраструктуры оценивали с помощью анкеты NEWS (оценка территории, находящейся в шаговой доступности). Данная анкета позволяет оценить адаптацию жилого района к пешим прогулкам, выполнению физической деятельности и удобству расположения основных объектов. Методика оценки построена на анализе следующих параметров: плотность населения, доступность услуг, эстетичность района

проживания, степень надежности дорожного движения и удовлетворенность района в целом. Анкета включала вопросы, сгруппированные по 8 шкалам:

1. Шкала А характеризует время, затрачиваемое респондентом при пешей ходьбе до различных объектов инфраструктуры (аптеки, банки, магазины и т.д.). Доступные ответы: 1-5 мин, 6-10 мин, 11-20 мин, 21-30 мин, 31+ мин, не знаю.
2. Шкала В дает представление о доступности объектов инфраструктуры, которые указаны в шкале А. На вопросы шкал В-Г доступные ответы: категорически не согласен, скорее нет, скорее да, полностью согласен.
3. Шкала С описывает улицы в зоне проживания (расстояние между перекрестками, наличие четырехсторонних перекрестков, наличие альтернативных маршрутов).
4. Шкала D характеризует пешеходную инфраструктуру (наличие и качество тротуаров).
5. Шкале Е оценивает эстетическую составляющую инфраструктуры проживания (наличие мусора, интересные места, наличие тени от деревьев).
6. Шкала F характеризует безопасность, связанную с дорожным движением.
7. Шкала G характеризует безопасность, связанную с преступностью.
8. Шкала H описывает степень удовлетворенности некоторыми условиями зоны проживания. Доступные ответы: категорически не удовлетворен, несколько не удовлетворен, неопределенное отношение, несколько удовлетворен, полностью удовлетворен.

Анализ инфраструктуры района проживания оценивался по субъективным признакам респондента (его ответов на вопросы анкеты NEWS) [11]. На основании ответов выделены неблагоприятные параметры, оцениваемые с точки зрения шаговой доступности (шкала А). Если респондент тратил более 20 мин пешей ходьбы до конкретного объекта, данный компонент инфраструктуры расценивался как неблагоприятный. Ответы шкал В-Г: «категорически не согласен», «скорее нет», а также ответы на вопросы шкалы Н: «категорически не удовлетворен», «несколько не удовлетворен», также позволяли относить элементы инфраструктуры в разряд неблагоприятных.

Респондентам проводилось клиническое обследование, включающее сбор жалоб и анамнеза, оценку объективного статуса, антропометрию (рост, вес, окружность талии). Измерялось артериальное давление (АД) с использованием автоматического сфигмоманометра «Omron M3 Comfort» согласно рекомендациям «Артериальная гипертензия у взрослых», утвержденными Министерством здравоохранения Российской Федерации (2020 г.) [12]. Диагноз АГ устанавливался при систолическом АД ≥ 130 мм рт.ст. и/или диасто-

лическом АД ≥ 80 мм рт.ст. у лиц младше 65 лет и систолическом АД ≥ 140 мм рт.ст. и/или диастолическом АД ≥ 80 мм рт.ст. у лиц 65 лет и старше, а также у лиц, принимавших антигипертензивные препараты независимо от уровня АД. Наличие ожирения определялось на основании индекса массы тела ≥ 30 кг/м², абдоминальное ожирение – исходя из определения величины окружности талии >94 см у мужчин и >80 см у женщин. Натощак забирали венозную кровь и определяли уровень глюкозы и параметры липидограммы. В группу лиц с нарушением углеводного обмена включались обследованные с гликемией натощак (уровень глюкозы $>6,1$ и $<7,0$ ммоль/л); с нарушением толерантности к глюкозе (уровень глюкозы $\geq 7,0$ ммоль/л); с установленным диагнозом сахарный диабет [13]. Показатели липидного спектра крови определялись с помощью стандартных тест-систем фирмы Thermo Fisher Scientific (Финляндия). Нарушением липидного обмена считалось отклонение от нормы любого показателя липидограммы – общий холестерин $>5,0$ ммоль/л, холестерин липопротеинов низкой плотности $>3,0$ ммоль/л, холестерин липопротеинов высокой плотности $<1,0$ ммоль/л у мужчин и $<1,2$ ммоль/л у женщин, триглицериды $>1,7$ ммоль/л, либо их комбинация [14].

Статистический анализ проводился с использованием компьютерной программы Statistica 10.0 (Statsoft Inc., США). Рассчитывался удельный вес (процент) вариантов. Для сравнения частот определенных признаков использовался критерий Хи-квадрат Пирсона. Критический уровень статистической значимости принимался при $p \leq 0,05$.

Результаты

Субъективная оценка качества параметров инфраструктуры района проживания населением Кемеровской области представлена на рис. 1.

В табл. 1 и 2 среди городского и сельского населения представлен удельный вес лиц с учетом возраста, имеющих отрицательное субъективное мнение по поводу элементов инфраструктуры района проживания. Среди жителей города у лиц младшей возрастной группы по сравнению с респондентами старшего возраста отмечен больший процент лиц, неудовлетворенно относящихся к следующим параметрам инфраструктуры: удаленность места работы (84,2% против 65,2%), малое количество 4-сторонних перекрестков (37,6% против 26,9%), отсутствие тротуаров в окрестностях (14,3% против 5,1%), нехватка объектов инфраструктуры в целом – 21,7% против 13,1%.

Лица младше 45 лет в отличие от населения старшей возрастной группы чаще отмечали плохое освещение улиц в ночное время (22,7% против 6,9%), отсутствие тени от деревьев (27,5% против 18,9%), большое ко-

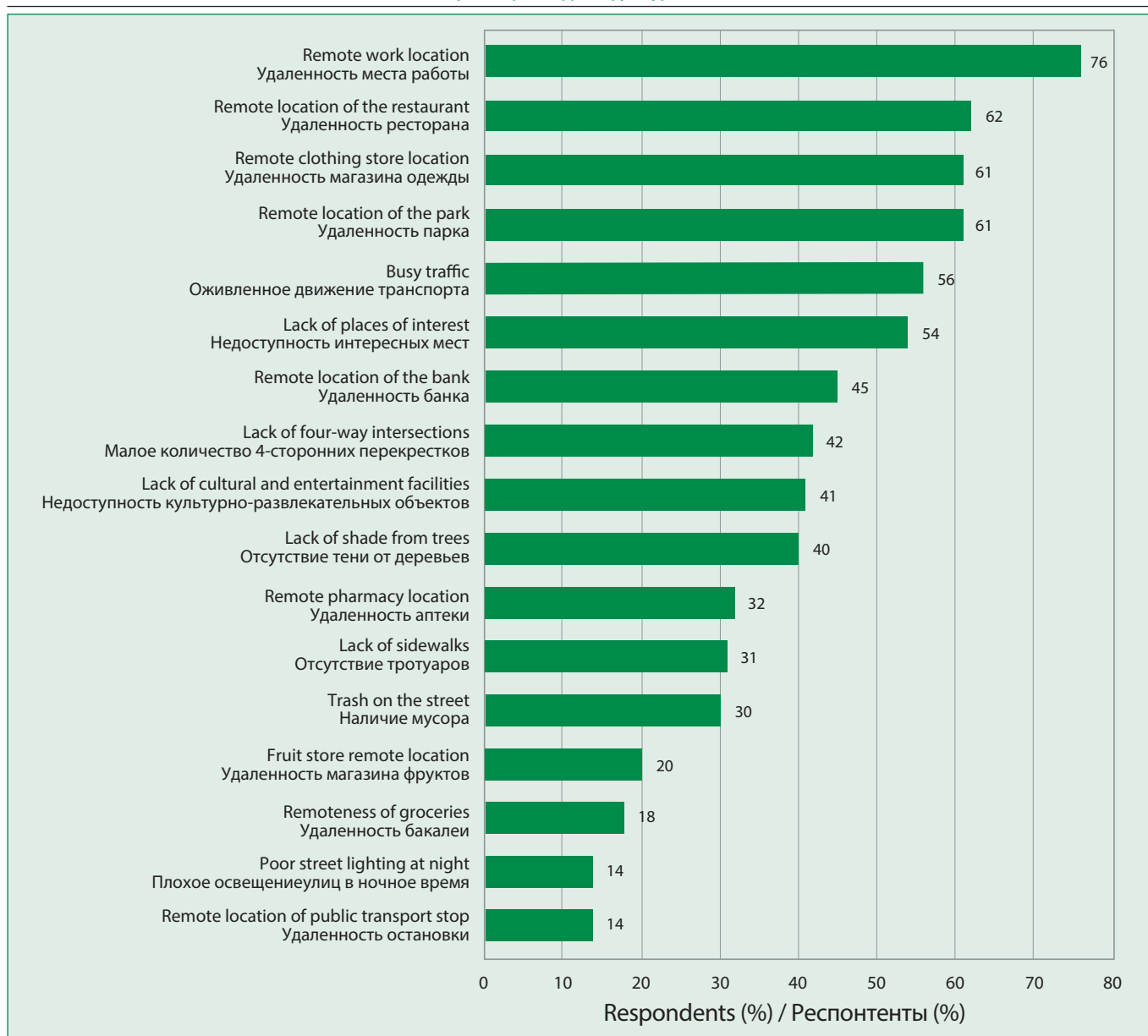


Figure 1. Subjective assessment of the quality of the infrastructure parameters of the area of residence by the population of the city of Kemerovo and certain rural areas of the Kemerovo region

Рисунок 1. Субъективная оценка качества параметров инфраструктуры района проживания населением г. Кемерово и отдельных сельских территорий Кемеровской области

личества мусора на улице (34,4% против 22,3%). Кроме этого, молодое население в сравнении с респондентами среднего возраста в большей степени отмечали плохое освещение улиц в ночное время и удаленность парка (22,7% против 11,6% и 68,9% против 59,4%). Аналогичные закономерности прослеживались при сравнении средней и старшей возрастных групп: удаленность места работы (82,3% против 65,2%), нехватка объектов инфраструктуры (19,8% против 13,1%), отсутствие тротуаров (11,4% против 5,1%). В свою очередь лица старше 65 лет чаще отмечали недоступность магазинов фруктов, чем население младшей возрастной группы: 19,1% против 11,2% и

удаленное расположение банка, чем респонденты среднего возраста: 46,6% против 35,4%.

В селе статистически значимых различий по отрицательному субъективному мнению в отношении параметров инфраструктуры среди респондентов различного возраста выявлено значительно меньше (см. табл. 2). Лица младшей группы чаще отмечали плохое освещение улиц в ночное время, чем население среднего (25,8% против 15,7%) и старшего (25,8% против 9,4%) возраста. Старшая и средняя возрастные группы по сравнению с младшей в большей мере отмечали дискомфорт, связанный с малым количеством четырехсторонних перекрестков: 77,4% против 57,6% и

Table 1. Dissatisfaction with infrastructure parameters of the urban population depending on age

Таблица 1. Неудовлетворенность городского населения параметрами инфраструктуры в зависимости от возраста

Параметр	Возрастная группа					
	(1) <45 лет (n=260)	(2) 45-65 лет (n=639)	p ₁₋₂	(3) >65 лет (n=208)	p ₁₋₃	p ₂₋₃
Удаленность бакалеи, %	11,1	15,4	0,152	16,0	0,172	0,838
Удаленность магазина одежды, %	60,0	59,0	0,831	56,9	0,602	0,676
Удаленность магазина фруктов, %	11,2	16,1	0,101	19,1	0,035	0,368
Удаленность банка, %	42,3	35,4	0,106	46,6	0,438	0,011
Удаленность аптеки, %	22,0	19,8	0,539	23,4	0,751	0,321
Удаленность ресторана, %	57,6	57,2	0,937	51,7	0,458	0,447
Удаленность парка, %	68,9	59,4	0,032	65,1	0,470	0,221
Недоступность интересных мест, %	58,7	52,2	0,121	41,1	0,0008	0,011
Недоступность культурно-развлекательных объектов, %	36,8	33,4	0,425	30,8	0,237	0,509
Удаленность места работы, %	84,2	82,3	0,638	65,2	0,030	0,046
Удаленность остановки, %	4,8	5,7	0,613	9,1	0,098	0,115
Нехватка объектов инфраструктуры, %	21,7	19,8	0,580	13,1	0,032	0,047
Большое расстояние между перекрестками, %	40,2	37,7	0,544	34,9	0,292	0,497
Малое количество 4-сторонних перекрестков, %	37,6	32,4	0,196	26,9	0,029	0,171
Отсутствие тротуаров, %	14,3	11,4	0,303	5,1	0,003	0,015
Оживленное движение транспорта, %	61,9	64,6	0,512	69,1	0,146	0,269
Наличие мусора, %	34,4	29,7	0,232	22,3	0,010	0,057
Плохое освещение улиц в ночное время, %	22,7	11,6	0,0002	6,9	0,0001	0,074
Отсутствие тени от деревьев, %	27,5	22,1	0,132	18,9	0,051	0,364

Table 2. Dissatisfaction with the infrastructure parameters of the rural population depending on age

Таблица 2. Неудовлетворенность сельского населения параметрами инфраструктуры в зависимости от возраста

Параметр	Возрастная группа					
	(1) <45 лет (n=87)	(2) 45-65 лет (n=330)	p ₁₋₂	(3) >65 лет (n=72)	p ₁₋₃	p ₂₋₃
Удаленность бакалеи, %	21,2	27,5	0,299	38,5	0,039	0,115
Удаленность магазина одежды, %	75,0	68,6	0,486	56,2	0,186	0,321
Удаленность магазина фруктов, %	28,8	31,6	0,657	38,3	0,288	0,374
Удаленность банка, %	66,8	72,5	0,455	73,3	0,544	0,929
Удаленность аптеки, %	72,5	69,8	0,708	80,0	0,429	0,224
Удаленность ресторана, %	91,3	86,4	0,545	83,3	0,568	0,833
Удаленность парка, %	40,0	55,9	0,125	60,0	0,204	0,763
Недоступность интересных мест, %	63,6	60,6	0,655	58,5	0,566	0,772
Недоступность культурно-развлекательных объектов, %	62,1	55,6	0,377	64,4	0,804	0,275
Удаленность места работы, %	71,7	54,2	0,039	100,0	0,216	0,069
Удаленность остановки, %	28,8	33,3	0,482	32,1	0,697	0,859
Нехватка объектов инфраструктуры, %	60,6	61,4	0,904	71,7	0,205	0,158
Большое расстояние между перекрестками, %	56,1	61,0	0,463	62,3	0,494	0,866
Малое количество 4-сторонних перекрестков, %	57,6	70,5	0,045	77,4	0,023	0,311
Отсутствие тротуаров, %	81,8	75,6	0,285	83,0	0,864	0,243
Оживленное движение транспорта, %	25,8	33,5	0,231	41,5	0,068	0,263
Наличие мусора, %	37,9	31,9	0,357	26,4	0,185	0,432
Плохое освещение улиц в ночное время, %	25,8	15,7	0,058	9,4	0,022	0,237
Отсутствие тени от деревьев, %	78,8	81,9	0,565	84,9	0,392	0,599

70,5% против 57,6%. Удаленное место работы отмечали 71,7% респондентов младшей группы и 54,2% средней. Кроме этого, люди старшего возраста чаще указывали на удаленное расположение бакалеи (38,5%) по сравнению с лицами младше 45 лет – 21,2%.

Статистический анализ показал половые различия удельного веса лиц с неблагоприятными параметрами инфраструктуры (табл. 3). Среди жителей города женщины чаще, чем мужчины отмечали удаленное расположение магазина одежды – 60,9% против 49,6%, банка – 41,1% против 29,8%, остановки общественного транспорта – 7,1% против 1,9%. В свою очередь мужчины в большей степени указывали на недоступность интересных мест (58,6%), чем женщины – 49,9%. Среди сельчан лица мужского пола по сравнению с женским чаще отмечали удаленность места работы (80,7% против 56,2%) и отсутствие тротуаров (88,2% против 76,1%).

Распространенность основных факторов сердечно-сосудистого риска среди населения Кемеровской области при наличии параметров инфраструктуры, которые были объединены в группу, как неблагоприятные, продемонстрирована в табл. 4. Как видно из таблицы, у жителей города лиц мужского пола при наличии удаленной бакалеи, магазинов фруктов и одежды отмечалась высокая частота АГ, а среди женщин

повышенное АД встречалось при удаленном расположении банка, остановки общественного транспорта и оживленном движении транспорта. Нарушения липидного обмена чаще были выявлены у жителей города при недоступности интересных мест. Высокая распространенность ожирения отмечалась в популяции женщин, живущих в городской среде, при наличии таких неблагоприятных параметров инфраструктуры, как удаленность бакалеи, магазина фруктов, банка, аптеки, остановки общественного транспорта и при отсутствии тротуаров. Среди жителей села лиц мужского пола данный фактор риска часто встречался при отсутствии тротуаров. Установлена высокая частота абдоминального типа ожирения у горожанок при удаленном расположении банка, у селян – при отсутствии тротуаров и тени от деревьев. Наибольшая распространенность нарушений углеводного обмена выделялась среди лиц женского пола, проживающих в селе, при наличии таких неблагоприятных элементов инфраструктуры, как удаленность остановки и оживленное движение транспорта.

Обсуждение

В настоящее время становится актуальной проблема изучения искусственной среды, организации городского планирования и их влияния на здоровье населения. С

Table 3. Dissatisfaction with the infrastructure parameters of the urban and rural population, depending on gender
Таблица 3. Неудовлетворенность параметрами инфраструктуры городского и сельского населения
в зависимости от пола

Параметр	Город			Село		
	Мужчины (n=327)	Женщины (n=781)	p	Мужчины (n=149)	Женщины (n=341)	p
Удаленность бакалеи, %	14,1	14,7	0,853	23,5	28,7	0,448
Удаленность магазина одежды, %	49,6	60,9	0,021	66,7	68,9	0,845
Удаленность магазина фруктов, %	14,0	16,0	0,534	32,0	32,0	1,000
Удаленность банка, %	29,8	41,1	0,010	72,4	71,4	0,912
Удаленность аптеки, %	21,9	20,8	0,750	72,7	71,6	0,895
Удаленность ресторана, %	61,4	55,4	0,310	92,3	86,7	0,570
Удаленность парка, %	62,1	62,6	0,914	50,0	53,5	0,767
Недоступность интересных мест, %	58,6	49,9	0,046	54,9	61,8	0,348
Недоступность культурно-развлекательных объектов, %	35,1	33,3	0,698	60,5	57,6	0,721
Удаленность места работы, %	86,7	80,6	0,186	80,7	56,2	0,018
Удаленность остановки, %	1,9	7,1	0,014	36,0	31,8	0,551
Нехватка объектов инфраструктуры, %	21,6	18,3	0,330	66,7	62,1	0,531
Большое расстояние между перекрестками, %	40,7	37,0	0,379	60,8	60,2	0,942
Малое количество 4-сторонних перекрестков, %	34,4	32,0	0,555	74,5	68,3	0,374
Отсутствие тротуаров, %	13,4	10,2	0,251	88,2	76,1	0,052
Оживленное движение транспорта, %	61,1	65,7	0,276	29,4	33,8	0,531
Наличие мусора, %	26,1	29,9	0,341	33,3	32,0	0,848
Плохое освещение улиц в ночное время, %	11,4	13,4	0,516	23,5	15,5	0,153
Отсутствие тени от деревьев, %	21,6	22,8	0,752	76,5	82,6	0,291

Table 4. The prevalence of risk factors for cardiovascular diseases depending on the presence of an unfavorable infrastructure parameter in the city of Kemerovo and certain rural areas of the Kemerovo region
Таблица 4. Распространенность факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний в зависимости от наличия неблагоприятного параметра инфраструктуры в г. Кемерово и отдельных сельских территориях Кемеровской области

Параметр инфраструктуры		Факторы риска																			
		Артериальная гипертензия				Дислипидемия				Ожирение				Абдоминальное ожирение				Нарушение углеводного обмена			
		город		село		город		село		город		село		город		село		город		село	
		муж	жен	муж	жен	муж	жен	муж	жен	муж	жен	муж	жен	муж	жен	муж	жен	муж	жен	муж	жен
Удаленность бакалеи, %	Да	86,4	71,9	66,7	77,8	90,9	82,1	100	87,8	31,8	52,3	50,5	55,6	54,5	78,5	66,8	87,8	31,8	24,5	25,0	26,7
	Нет	62,7	65,7	82,1	76,3	82,1	85,5	89,7	87,5	33,6	39,5	43,6	58,0	53,7	75,2	76,9	86,1	22,4	20,4	30,8	27,2
p		0,03	0,21	0,25	0,78	0,30	0,35	0,24	0,94	0,87	0,01	0,69	0,68	0,94	0,46	0,47	0,70	0,33	0,34	0,70	0,92
Удаленность магазина одежды, %	Да	73,7	63,7	91,7	75,5	91,9	84,9	75,0	87,2	40,9	41,0	41,7	55,9	60,7	75,5	66,7	88,2	21,3	19,8	33,3	29,4
	Нет	51,6	66,9	83,3	78,3	83,9	85,3	100	82,6	25,8	36,2	66,7	65,2	43,5	72,5	66,7	86,9	19,3	19,3	16,7	36,9
p		0,01	0,43	0,59	0,71	0,77	0,90	0,17	0,45	0,07	0,26	0,31	0,28	0,06	0,42	1,0	0,82	0,78	0,88	0,45	0,36
Удаленность магазина фруктов, %	Да	86,3	69,8	75,0	76,0	90,9	80,8	87,5	85,4	36,3	53,4	62,5	54,2	54,5	77,6	81,2	86,5	22,7	25,2	31,2	27,1
	Нет	62,9	65,8	79,4	76,5	82,2	85,7	94,1	88,2	33,3	39,1	38,2	58,8	54,1	75,4	73,5	86,2	23,7	19,7	29,4	26,9
p		0,03	0,40	0,72	0,93	0,30	0,18	0,42	0,49	0,78	0,01	0,10	0,44	0,96	0,60	0,55	0,96	0,92	0,18	0,89	0,98
Удаленность банка, %	Да	68,9	70,9	76,2	80,7	82,2	84,5	85,7	85,1	28,9	47,8	38,1	55,7	55,6	82,7	66,7	85,7	28,9	22,7	23,8	27,9
	Нет	66,0	62,2	75,0	69,6	83,9	84,2	87,5	91,1	37,7	34,3	37,5	62,5	53,8	69,4	75,0	85,7	22,6	18,5	12,5	23,2
p		0,73	0,01	0,94	0,09	0,79	0,92	0,90	0,30	0,29	0,01	0,97	0,38	0,84	0,01	0,66	1,0	0,41	0,18	0,50	0,50
Удаленность аптеки, %	Да	70,6	70,9	79,2	77,4	73,5	86,4	91,7	84,9	23,5	54,1	45,8	55,9	44,1	81,1	75,0	87,4	17,6	24,5	33,3	25,2
	Нет	64,5	65,5	66,7	73,0	85,9	84,4	88,9	92,1	37,2	37,4	44,4	60,3	56,2	73,8	66,7	82,5	25,6	19,8	11,1	28,6
p		0,50	0,14	0,45	0,49	0,08	0,54	0,80	0,15	0,13	0,01	0,94	0,55	0,21	0,06	0,63	0,34	0,33	0,22	0,20	0,60
Удаленность ресторана, %	Да	68,5	60,2	66,7	73,8	85,2	83,7	91,7	90,8	35,2	34,0	41,7	50,8	66,8	69,6	58,3	76,9	22,2	15,8	16,7	26,1
	Нет	76,5	64,3	0	50,0	85,3	84,4	100	90,0	47,1	38,3	0	80,0	55,9	76,6	0,01	90,0	26,4	15,6	0,01	30,0
p		0,42	0,43	0,18	0,12	0,98	0,85	0,76	0,93	0,26	0,41	0,41	0,08	0,30	0,14	0,26	0,34	0,64	0,96	0,66	0,80
Удаленность парка, %	Да	69,5	64,6	70,0	77,9	87,8	84,5	90,0	89,7	32,9	40,8	50,0	54,4	57,3	75,2	80,0	86,8	17,1	19,4	20,0	29,4
	Нет	64,0	64,5	70,0	67,8	84,0	83,9	100	83,1	40,0	38,1	30,0	50,8	60,0	73,6	60,0	81,3	34,0	20,8	30,0	27,1
p		0,51	0,98	1,0	0,19	0,53	0,86	0,30	0,27	0,41	0,50	0,36	0,68	0,76	0,65	0,33	0,40	0,02	0,67	0,60	0,77
Недоступность интересных мест, %	Да	71,7	66,3	76,8	75,4	83,7	87,9	92,9	85,9	36,9	42,7	50,0	54,8	54,3	74,8	75,0	87,9	27,2	22,5	25,0	23,1
	Нет	58,5	66,8	78,3	80,5	83,1	82,3	91,3	89,4	29,2	40,3	39,1	63,4	53,8	76,8	73,9	84,5	18,4	19,3	34,8	34,1
p		0,08	0,89	0,97	0,28	0,91	0,03	0,83	0,35	0,31	0,50	0,43	0,12	0,95	0,51	0,93	0,38	0,20	0,29	0,44	0,03
Недоступность культурно-развлекательных объектов, %	Да	74,5	65,5	76,9	76,1	82,9	87,9	92,3	88,0	38,3	43,1	46,1	56,9	59,6	75,6	73,1	86,2	19,1	23,6	30,8	29,9
	Нет	62,1	64,8	70,6	81,3	82,8	82,5	100	86,2	31,0	41,9	41,2	60,2	51,7	76,1	76,5	86,2	27,6	19,4	29,4	23,6
p		0,14	0,85	0,64	0,28	0,97	0,07	0,24	0,64	0,39	0,77	0,74	0,57	0,38	0,89	0,80	0,99	0,28	0,22	0,92	0,23
Удаленность места работы, %	Да	60,2	57,0	71,4	71,6	79,5	82,3	90,5	82,7	24,4	29,3	57,1	49,4	42,3	67,1	76,2	79,0	16,7	13,7	33,3	19,7
	Нет	83,3	55,0	100	71,4	91,7	83,3	80,0	87,3	33,3	23,3	20,0	46,0	58,3	63,3	100	77,8	33,3	16,7	0,01	20,6
p		0,12	0,77	0,17	0,98	0,31	0,84	0,50	0,44	0,50	0,35	0,13	0,68	0,29	0,58	0,22	0,86	0,17	0,55	0,13	0,89
Удаленность остановки, %	Да	100	82,7	66,7	79,2	100	88,2	100	88,1	66,8	55,8	44,4	58,4	100	82,7	72,2	87,1	0	27,4	33,3	37,6
	Нет	65,6	65,2	87,5	76,0	83,1	84,8	87,5	86,6	33,1	40,4	46,9	57,1	53,2	75,2	75,0	86,2	24,0	20,3	28,1	22,1
p		0,21	0,01	0,07	0,53	0,43	0,50	0,11	0,71	0,22	0,03	0,86	0,83	0,10	0,22	0,83	0,81	0,33	0,23	0,70	0,01
Нехватка объектов инфраструктуры, %	Да	58,8	69,4	79,4	77,0	82,3	85,7	91,2	88,5	20,6	47,0	55,9	55,5	47,1	78,4	76,5	88,5	8,8	21,8	32,3	25,5
	Нет	68,3	65,9	76,5	77,9	83,7	84,9	94,1	85,2	37,4	40,3	23,5	62,3	56,1	75,2	70,6	83,6	27,6	20,7	23,5	30,3
p		0,30	0,43	0,80	0,85	0,84	0,82	0,71	0,39	0,06	0,15	0,02	0,23	0,34	0,44	0,65	0,21	0,02	0,78	0,51	0,34
Большое расстояние между перекрестками, %	Да	62,5	64,6	74,2	73,2	81,2	81,9	93,5	89,2	39,1	44,6	48,4	56,2	60,9	75,3	70,9	87,6	25,0	19,9	35,5	28,9
	Нет	68,8	67,9	80	83,6	84,9	86,9	90,0	84,4	30,1	39,7	40,0	60,9	49,5	76,1	80,0	85,1	22,6	21,5	20,0	25,0
p		0,41	0,39	0,35	0,02	0,54	0,06	0,64	0,20	0,24	0,18	0,55	0,39	0,15	0,79	0,47	0,52	0,72	0,61	0,23	0,44
Малое количество 4-сторонних перекрестков, %	Да	66,8	65,4	84,2	77,7	81,5	86,7	92,1	87,7	35,2	44,9	47,4	59,1	46,3	78,6	76,3	87,7	20,4	21,4	34,2	26,4
	Нет	66,0	67,1	61,5	76,5	84,5	84,3	92,3	86,3	33,0	39,9	38,5	55,9	58,2	74,5	69,2	84,3	25,2	20,7	15,4	29,4
p		0,93	0,65	0,08	0,80	0,63	0,38	0,98	0,71	0,78	0,20	0,57	0,58	0,15	0,23	0,61	0,40	0,49	0,84	0,20	0,57
Отсутствие тротуаров, %	Да	71,4	62,8	80,0	77,5	80,9	83,8	91,1	85,7	19,1	58,7	51,1	57,1	47,6	81,3	80,0	84,9	23,8	24,3	33,3	29,8
	Нет	65,4	66,9	66,7	76,6	83,8	85,2	100	92,2	36,0	39,6	0	61,0	55,1	75,2	33,3	92,2	23,5	20,5	0,01	19,5
p		0,58	0,45	0,45	0,86	0,74	0,73	0,44	0,13	0,12	0,01	0,02	0,54	0,51	0,23	0,01	0,10	0,98	0,45	0,09	0,07
Оживленное движение транспорта, %	Да	66,7	69,8	80,0	82,6	82,3	86,0	100	90,8	32,3	41,8	33,3	61,4	56,2	76,1	66,7	90,8	22,9	23,1	13,3	35,8
	Нет	65,6	60,1	77,8	74,6	85,2	83,3	88,9	85,4	36,1	41,0	50,0	56,3	50,8	75,3	77,8	84,5	24,6	16,7	36,1	23,0
p		0,88	0,01	0,86	0,10	0,62	0,31	0,17	0,17	0,62	0,84	0,27	0,37	0,50	0,81	0,40	0,11	0,81	0,04	0,10	0,01
Наличие мусора, %	Да	68,3	58,0	70,6	78,6	80,5	83,9	94,1	88,3	31,7	42,0	52,9	60,2	28,5	75,8	76,5	83,5	24,4	19,3	35,3	29,1
	Нет	65,5	70,2	82,3	76,7	84,5	85,6	91,2	86,8	34,5	41,3	41,2	57,1	52,6	75,8	73,5	88,1	23,3	21,6	26,4	26,5
p		0,74	0,01	0,33	0,69	0,55	0,57	0,71	0,68	0,74	0,86	0,42	0,59	0,51	0,99	0,82	0,25	0,88	0,47	0,51	0,62
Плохое освещение улиц в ночное время, %	Да	77,8	58,2	75,0	70,0	77,8	86,6	100	84,0	33,3	41,8	66,7	48,0	66,7	75,5</						

каждым годом появляется все больше достоверных данных об ассоциации неблагоприятных параметров инфраструктуры со здоровьем, ритмом жизни, поведением и привычками людей [15,16]. Продуманная, здоровьеориентированная планировка искусственной среды позволит положительным образом повлиять на профилактику факторов риска заболеваний, в том числе, и сердечно-сосудистых [15], и снизить экономические затраты на предупреждение неинфекционных болезней [17].

В данном исследовании было показано, что в г. Кемерово и отдельных сельских территориях Кемеровской области имелся ряд неблагоприятных параметров инфраструктуры, которыми были не удовлетворены респонденты. Такие элементы среды, как отсутствие интересных мест, которые можно увидеть при прогулках, удаленность парков, ресторанов, отсутствие тротуаров лишают жителей полноценного отдыха в свободное время, способствуют снижению эмоционального фона населения. Так, в исследовании R. Zhang (2021 г.) было показано, что наличие интересных мест в инфраструктуре, близкое расположение парков или скверов, а также их количество положительно коррелировали со здоровьем жителей [18].

Оживленное движение транспорта, отсутствие тени на тротуарах представляют собой элементы инфраструктуры, способствующие снижению физической активности населения, приводят к гиподинамии и, в конечном итоге, к АГ и ожирению, которые в свою очередь запускают инсулинорезистентность и развитие нарушений углеводного обмена. В исследовании PURE-Saudi (2020 г.) 69,4% участников, имеющих гиподинамию, показали высокую распространенность факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний [19]. В обзоре G. Bonaccorsi (2020 г.) имелись данные, свидетельствующие о том, что безопасность, связанная с дорожным движением, неблагоустроенные прогулочные зоны, а также отсутствие эстетически приятных пейзажей приводили к развитию гиподинамии в той или иной степени среди жителей данного региона [20]. В исследовании R. Grazuleviciene и соавт. (2021 г.) показано, что люди, проживающие в районах с высоким уровнем шума, вызванного оживленным движением транспорта, имели значительно больший уровень стресса и чаще страдали АГ [21]. Более того, проспективный этап эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ [22] свидетельствовал о существенном влиянии некоторых региональных условий проживания населения на индивидуальный риск развития тяжелых сердечно-сосудистых осложнений.

Настоящее исследование продемонстрировало высокий удельный вес респондентов неудовлетворенных удаленностью места работы (76%). Указанный неблагоприятный параметр способствует повышению уровня

стресса, ежедневному напряжению жителей, нервозности от возможности опоздать, что негативно сказывается на физическом здоровье. В конечном итоге стресс предрасполагает к появлению и прогрессированию факторов сердечно-сосудистого риска. Так, в исследовании INTERSTROKE говорится о том, что наличие психосоциального стресса увеличивает вероятность сосудистого заболевания [отношение шансов (ОШ) 1,30; 95% доверительный интервал (ДИ) 1,06-1,60] [23]. Помимо этого в крупном исследовании S. Rajan (2020 г.) доказано, что люди с симптомами стресса чаще страдали заболеваниями сердечно-сосудистой системы [24]. Исследование Copenhagen City Heart Study (7066 человек) продемонстрировало, что респонденты с высоким уровнем стресса по сравнению с респондентами с низким уровнем стресса чаще становились физически неактивными (ОШ 1,90; 95% ДИ 1,41-2,55), женщины с большей вероятностью набирали избыточный вес (ОШ 1,55; 95% ДИ 1,12-2,15). Мужчины и женщины с высоким уровнем стресса чаще использовали антигипертензивные препараты (ОШ 1,94; 95% ДИ 1,63-2,30), а подверженные стрессу мужчины более чем в два раза чаще болели сахарным диабетом (ОШ 2,36; 95% ДИ 1,22-4,59) [25].

Как видно из результатов исследования, высокий уровень распространенности факторов сердечно-сосудистого риска при наличии того или иного неблагоприятного параметра инфраструктуры в основном выделяется у городских жителей. Вероятнее всего, это связано с тем, что инфраструктура города более развитая и более насыщенная, опосредованная с малоподвижным образом жизни, с наличием стрессовых ситуаций, неправильным питанием, и оказывает на жителей негативное влияние. В свою очередь сельские жители оказались менее подвержены отрицательному влиянию искусственной среды.

Заключение

Влияние инфраструктуры на состояние здоровья проживающего населения является новым направлением научных исследований. Эпидемиологические исследования в разных географических районах и группах населения демонстрируют значительные различия в состоянии здоровья, заболеваемости и смертности от хронических неинфекционных заболеваний. Для уменьшения рисков развития заболеваний сердечно-сосудистой системы большое значение имеет формирование социально-комфортной здоровьесберегающей среды

Удаленность места работы, оживленное движение транспорта, отсутствие интересных мест, которые можно увидеть при прогулке, удаленность парка и ресторана – эти параметры инфраструктуры выделены как неблагоприятные по субъективной оценке жителей Ке-

меровской области. Обозначена их роль в концепции факторов сердечно-сосудистого риска. Установлена различная распространенность АГ, ожирения, его абдоминального типа, нарушений углеводного обмена при наличии того или иного неблагоприятного элемента инфраструктуры района проживания. Данная тема в настоящее время исследована недостаточно и требует дальнейшего изучения.

References / Литература

1. Dolgalev IV, Brazovskaya NG, Ivanova AYU, et al. Impact of hypertension, overweight, hypertriglyceridemia and their combination for mortality rate according to the results of a 27-year cohort prospective study. *Kardiologiya*. 2019;59(115):44-52 (In Russ.) [Долгалев И.В., Бразовская Н.Г., Иванова А.Ю., и др. Влияние артериальной гипертензии, избыточной массы тела, гипертриглицеридемии и их сочетания на смертность по результатам 27-летнего когортного проспективного исследования. *Кардиология*. 2019;59(115):44-52]. DOI:10.18087/cardio.n344.
2. Chazova IE, Zhernakova IuV, Oshchepkova EV, et al. Prevalence of cardiovascular risk factors in russian population of patients with arterial hypertension. *Kardiologiya*. 2014;54(10):4-12 (In Russ.) [Чазова И.Е., Жернакова Ю.В., Ощепкова Е.В., и др. Распространенность факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний в российской популяции больных артериальной гипертензией. *Кардиология*. 2014;54(10):4-12]. DOI:10.18565/cardio.2014.10.4-12.
3. Boytsov SA, Shalnova SA, Deev AD. The epidemiological situation as a factor determining the strategy for reducing mortality in the Russian Federation. *Ter Arkhiv*. 2020;92(1):4-9 (In Russ.) [Бойцов С.А., Шальнова С.А., Деев А.Д. Эпидемиологическая ситуация как фактор, определяющий стратегию действий по снижению смертности в Российской Федерации. *Терапевтический Архив*. 2020;92(1):4-9]. DOI:10.26442/00403660.2020.01.000510.
4. Teo K, Chow C K, Vaz M, et al., PURE Investigators-Writing Group The Prospective Urban Rural Epidemiology (PURE) study: examining the impact of societal influences on chronic noncommunicable diseases in low-, middle-, and high-income countries *Am Heart J*. 2009;158(1):1-7.e1. DOI:10.1016/j.ahj.2009.04.019.
5. Antsiferova AA, Kontsevaya AV, Mukaneeva DK, et al. Neighborhood environment: the impact of alcohol and tobacco outlets availability on health of people living in a certain area. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2021;20(6):2959. (In Russ.) [Анциферова А. А., Концевая А. В., Муканеева Д. К. и др. Neighborhood environment: влияние доступности точек по продаже алкоголя и табака на здоровье людей, проживающих на определенной территории. *Кардиоваскулярная Терапия и Профилактика*. 2021;20(6):2959]. DOI:10.15829/1728-8800-2021-2959.
6. Mukaneeva DK, Kontsevaya AV, Antsiferova AA, et al. Role of human environment factors in formation of food habits. *The Russian Journal of Preventive Medicine*. 2021;24(11):12631 (In Russ.) [Муканеева Д. К., Концевая А. В., Анциферова А. А., и др. Влияние факторов среды обитания человека на формирование пищевых привычек. *Профилактическая Медицина*. 2021;11:12631]. DOI:10.17116/profmed20212411126.
7. Popovich MV, Kontsevaya AV, Zinovieva VA, et al. Development and approbation of a tool for assessing municipal infrastructure affecting behavioral risk factors for cardiovascular and other non-communicable diseases. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2022;21(6):3268 (In Russ.) [Попович М.В., Концевая А.В., Зиновьева В. А., и др. Разработка и апробирование инструмента оценки муниципальной инфраструктуры, влияющей на поведенческие факторы риска сердечно-сосудистых и других неинфекционных заболеваний. *Кардиоваскулярная Терапия и Профилактика*. 2022;21(6):3268]. DOI:10.15829/1728-8800-2022-3268.
8. Diez Roux AV, Mair C. Neighborhoods and health. *Ann N Y Acad Sci*. 2010;1186:125-45. DOI:10.1111/j.1749-6632.2009.05333.x.
9. Maksimov SA, Fedorova NV, Shapovalova EB, et al. The impact of environmental community profile on population physical activity. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases*. 2019;8(45):111-20 (In Russ.) [Максимов С.А., Федорова Н.В., Шаповалова Э.Б., и др. Характеристики инфраструктуры района проживания, влияющие на физическую активность населения. *Комплексные Проблемы Сердечно-сосудистых Заболеваний*. 2019;8(45):111-20]. DOI:10.17802/2306-1278-2019-8-45-111-120.
10. Day K. Built environmental correlates of physical activity in China: A review. *Prev Med Rep*. 2016;3:303-16. DOI:10.1016/j.pmedr.2016.03.007.
11. Saelens BE, Sallis JF, Black JB, Chen D. Neighborhood-Based Differences in Physical Activity: an Environment Scale Evaluation. *Am J Public Health* 2003;93(9):1552-8. DOI:10.2105/ajph.93.9.1552.

About the Authors / Сведения об авторах:

Мулерова Татьяна Александровна [Tatyana A. Mulerova]
eLibrary SPIN 1497-5896, ORCID 0000-0002-0657-4668
Газиев Тимур Фларитович [Timur F. Gaziev]
ORCID 0000-0003-3840-744X
Баздырев Евгений Дмитриевич [Evgeny D. Bazdyrev]
eLibrary SPIN 4545-0791, ORCID 0000-0002-3023-6239
Индукаева Елена Владимировна [Elena V. Indukaeva]
eLibrary SPIN 9164-5554, ORCID 0000-0002-6911-6568

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

Финансирование. Исследование проведено при поддержке ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний»

Financing. The study was funded by the Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases.

12. 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.
13. Dedov II, Shestakova MV, Mayorov AYU. Standards of specialized diabetes care. *Sakharnyy Diabet*. 2021;24(S1) (In Russ.) [Дедова И.И., Шестаковой М.В., Майорова А.Ю. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. *Сахарный Диабет*. 2021;24(S1)]. DOI:10.14341/DM12802.
14. Kukharchuk VV, Ezhov MV, Sergienko IV, et al. Eurasian Association Of Cardiology (EAC) / Russian National Atherosclerosis Society (RNAS, Russia) Guidelines for the diagnosis and correction of dyslipidemia for the prevention and treatment of atherosclerosis (2020). *Eurasian Heart Journal*. 2020;(2):6-29 (In Russ) [Кухарчук В.В., Ежов М.В., Сергиенко И.В., и др. Клинические рекомендации евразийской ассоциации кардиологов (ЕАК) / национального общества по изучению атеросклероза (НОА, Россия) по диагностике и коррекции нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза (2020). *Евразийский Кардиологический Журнал*. 2020;(2):6-29]. DOI:10.38109/2225-1685-2020-2-6-29.
15. Nieuwenhuijsen MJ. Influence of urban and transport planning and the city environment on cardiovascular disease. *Nat Rev Cardiol*. 2018;15(7):432-8. DOI:10.1038/s41569-018-0003-2.
16. Mueller N, Rojas-Rueda D, Basagaña X, et al. Urban and Transport Planning Related Exposures and Mortality: A Health Impact Assessment for Cities. *Environ Health Perspect*. 2017;125(1):89-96. DOI:10.1289/EHP220.
17. Nieuwenhuijsen MJ. Urban and transport planning, environmental exposures and health-new concepts, methods and tools to improve health in cities. *Environ Health*. 2016;15 Suppl 1(Suppl 1):38. DOI:10.1186/s12940-016-0108-1.
18. Zhang R, Liu S, Li M, et al. The Effect of High-Density Built Environments on Elderly Individuals' Physical Health: A Cross-Sectional Study in Guangzhou, China. *Int J Environ Res Public Health*. 2021;18(19):10250. DOI:10.3390/ijerph181910250.
19. Alhabib KF, Bataia MA, Almigbal TH, et al. Demographic, behavioral, and cardiovascular disease risk factors in the Saudi population: results from the Prospective Urban Rural Epidemiology study (PURE-Saudi). *BMC Public Health*. 2020;20(1):1213. DOI:10.1186/s12889-020-09298-w.
20. Bonaccorsi G, Manzi F, Del Riccio M, et al. Impact of the Built Environment and the Neighborhood in Promoting the Physical Activity and the Healthy Aging in Older People: An Umbrella Review. *Int J Environ Res Public Health*. 2020;17(17):6127. DOI:10.3390/ijerph17176127.
21. Grazuleviciene R, Andrusaityte S, Dedele A, et al. Urban Environment and Health: A Cross-Sectional Study of the Influence of Environmental Quality and Physical Activity on Blood Pressure. *Int J Environ Res Public Health*. 2021;18(11):6126. DOI:10.3390/ijerph18116126.
22. Maksimov SA, Shalnova SA, Kutsenko VA, et al. Effect of regional living conditions on middle-term cardiovascular outcomes: data from prospective stage of the ESSE-RF study. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2021;20(5):2965 (In Russ.) [Максимов С.А., Шальнова С.А., Куценко В.А., и др. Влияние региональных особенностей проживания на среднесрочные сердечно-сосудистые исходы: проспективный этап исследования ЕССЕ-РФ. *Кардиоваскулярная Терапия и Профилактика*. 2021;20(5):2965]. DOI:10.15829/1728-8800-2021-2965.
23. O'Donnell MJ, Xavier D, Liu L, et al., INTERSTROKE investigators. Risk factors for ischaemic and intracerebral haemorrhagic stroke in 22 countries (the INTERSTROKE study): a case-control study. *Lancet*. 2010;376(9735):112-23. DOI:10.1016/S0140-6736(10)60834-3.
24. Rajan S, McKee M, Rangarajan S, et al. Association of Symptoms of Depression With Cardiovascular Disease and Mortality in Low-, Middle-, and High-Income Countries. *JAMA Psychiatry*. 2020;77(10):1052-63. DOI:10.1001/jamapsychiatry.2020.1351.
25. Rod NH, Grønbaek M, Schnohr P, et al. Perceived stress as a risk factor for changes in health behaviour and cardiac risk profile: a longitudinal study. *J Intern Med*;266(5):467-75. DOI:10.1111/j.1365-2796.2009.02124.x.

Цыганкова Дарья Павловна [Daria P. Tsygankova]
eLibrary SPIN 8064-3000, ORCID 0000-0001-6136-0518
Агиенко Алена Сергеевна [Alena S. Agienko]
eLibrary SPIN 7252-5646, ORCID 0000-0001-5521-4653
Нахратова Ольга Владимировна [Olga V. Nakhratova]
eLibrary SPIN 5397-6580, ORCID 0000-0002-2778-6926
Артамонова Галина Владимировна [Galina V. Artamonova]
eLibrary SPIN 3972-2791, ORCID 0000-0003-2279-3307

Влияние пандемии COVID-19 на реваскуляризацию миокарда у пациентов с острым коронарным синдромом в Российской Федерации

Алесян Б.Г.¹, Бойцов С.А.^{2,3}, Ганюков В.И.^{4*}, Маношкина Е.М.⁵

¹ Национальный медицинский исследовательский центр хирургии им. А.В. Вишневского, Москва, Россия

² Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии им. академика Е.И. Чазова, Москва, Россия

³ Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова, Москва, Россия

⁴ Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний, Кемерово, Россия

⁵ Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения, Москва, Россия

Цель. Сопоставить и проанализировать результаты реваскуляризации миокарда в Российской Федерации (РФ) при остром коронарном синдроме (ОКС) до начала (2018-2019 гг.) и в период пандемии новой коронавирусной инфекции (COVID-19; 2020-2021 гг.).

Материал и методы. В анализ включались случаи инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST электрокардиограммы (ИМнST), острого коронарного синдрома без подъема сегмента ST электрокардиограммы (ОКСбпST), случаи реваскуляризации миокарда при вышеуказанных формах ОКС, летальные исходы в зависимости от формы ОКС и метода выполненной реваскуляризации. Период времени до начала пандемии новой коронавирусной инфекции соответствовал полученным ежегодным данным в РФ за 2018-2019 гг. Период пандемии COVID-19 соответствовал полученным ежегодным данным в стране за 2020-2021 гг. Абсолютные, относительные, расчетные значения госпитализации пациентов, процедур реваскуляризации миокарда и летальности при ОКС сопоставлялись между временными промежутками до и во время пандемии COVID-19. Данные для анализа получены из мониторинга Минздрава России (Мониторинг мероприятий по снижению смертности от ишемической болезни сердца, в рамках которого сбор данных осуществляется ежемесячно).

Результаты. В 2018 и 2019 гг. в РФ с диагнозом ОКС было госпитализировано 531019 и 501238 больных, а в период пандемии (2020-2021 гг.) – 403931 и 397930 пациентов соответственно. Уменьшение числа поступивших в стационары РФ больных с диагнозом ОКС на 22,32% в 2020-2021 гг. годы произошло в основном за счет уменьшения госпитализаций пациентов с диагнозом ОКСбпST (на 29,03%). При этом поступление в клиники больных с ИМнST сократилось только на 6,02%. В период пандемии COVID-19 возросла летальность при первичном чрескожном коронарном вмешательстве (пЧКВ) (на 9,6%) и в общей группе ИМнST (на 12,3%); возросла летальность как в общей группе (на 48%), так и при ЧКВ у больных с ОКСбпST (на 28,6%); отмечено увеличение среднегодового числа пЧКВ (на 12,6%), что сопровождалось и возросшим среднегодовым числом пЧКВ на 1 млн населения (до 451 на 1 млн населения); зарегистрированы возрастание среднего времени «симптом-баллон» (на 2 мин); абсолютное снижение и относительный рост числа ЧКВ при ОКСбпST (на 2,7 и 37,1%, соответственно). В 2021 г. в РФ пЧКВ было выполнено у 50,2%, тромболитическая терапия – у 23,1%, без реперфузии остались 26,7% больных. Фармакоинфузивная стратегия была применена у 60%, а изолированный тромболитизис – у 40% больных.

Заключение. Во время пандемии COVID-19 реваскуляризация у больных ОКС в РФ соответствовала следующим тенденциям, зафиксированным в литературе: возросла летальность при пЧКВ и в общей группе ИМнST; возросла летальность как в общей группе, так и при выполнении ЧКВ у больных с ОКСбпST. Показатели реваскуляризации миокарда при ОКС в РФ в период пандемии принципиально отличались от данных западных стран: увеличилось среднегодовое число пЧКВ и среднегодовое число пЧКВ на 1 млн населения; регистрировалось некоторое возрастание среднего времени «симптом-баллон»; абсолютное незначительное снижение и относительный рост числа ЧКВ при ОКСбпST.

Ключевые слова: Российская Федерация, острый коронарный синдром, реперфузия миокарда, COVID-19.

Для цитирования: Алесян Б.Г., Бойцов С.А., Ганюков В.И., Маношкина Е.М. Влияние пандемии COVID-19 на реваскуляризацию миокарда у больных с острым коронарным синдромом в Российской Федерации. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2022;18(4):411-419. DOI:10.20996/1819-6446-2022-08-03.

Impact of the COVID-19 Pandemic on Myocardial Revascularization in Patients with Acute Coronary Syndrome in the Russian Federation

Alekyan B.G.¹, Boytsov S.A.^{2,3}, Ganyukov V.I.^{4*}, Manoshkina E.M.⁵

¹ National Medical Research Center of Surgery named after A. Vishnevsky, Moscow, Russia

² National Medical Research Center of Cardiology named after academician E.I. Chazov, Moscow, Russia

³ A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia

⁴ Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russia

⁵ Russian Research Institute of Health, Moscow, Russia

Aim. To compare and analyze the results of myocardial revascularization in the Russian Federation (RF) with acute coronary syndrome (ACS) before the onset (2018-2019) and during the novel coronavirus infection (COVID-19) pandemic (2020-2021).

Material and methods. The analysis included the number of cases of ST-segment elevation myocardial infarction (STEMI), non-ST-segment elevation acute coronary syndrome (NSTEMI-ACS), the number of cases of myocardial revascularization in the above forms of ACS, the number of deaths depending on the form of ACS and the method performed revascularization. The period of time before the start of the coronavirus pandemic corresponded to the annual data received in the Russian Federation for 2018-2019. The period of the coronavirus disease pandemic corresponded to the annual data received in the country for 2020-2021. Absolute, relative, estimated values of patient hospitalization, myocardial revascularization procedures, and

mortality in ACS were compared between time periods before and during the COVID-19 pandemic. The data for analysis were obtained from the monitoring of the Ministry of Health of Russia.

Results. In 2018 and 2019 in the RF, 531,019 and 501,238 patients were hospitalized with a diagnosis of ACS, and during the pandemic (2020-2021) – 403,931 and 397,930 patients, respectively. Reduction in the number of patients diagnosed with ACS admitted to hospitals in Russia by 22.32% in 2020-2021 years was mainly due to a significant decrease in hospitalizations of patients with a diagnosis of NSTEMI-ACS (by 29.03%). At the same time, admission to clinics of patients with STEMI decreased only by 6.02%. During the COVID-19 pandemic, mortality increased significantly in PPCI (by 9.6%) and in the general STEMI group (by 12.3%); significantly increased mortality both in the general group (by 48%) and during PCI in patients with NSTEMI-ACS (by 28.6%); there was an increase in the average annual number of PPCI (by 12.6%), which was accompanied by an increased average annual number of PPCI per 1 million of population (up to 451 per 1 million of population); a slight increase in the average time "symptom-balloon" (by 2 minutes) was recorded; there was an absolute slight decrease and a relative increase in the number of PCIs in NSTEMI-ACS (by 2.7% and 37.1%, respectively). In 2021, in the Russian Federation, primary PCI was performed in 50.2%, thrombolytic therapy – in 23.1%, and 26.7% of patients remained without reperfusion. Pharmacoinvasive strategy was applied in 60%, and isolated thrombolysis – in 40% of patients.

Conclusion. During the COVID-19 pandemic, revascularization in patients with ACS in Russia corresponded to the following trends recorded in the literature: increased hospital mortality in PPCI and in the general STEMI group; hospital mortality both in the general group and during PCI in patients with NSTEMI-ACS. The indicators of myocardial revascularization in ACS in the RF during the pandemic were fundamentally different from the data of Western countries: there was an increase in the average annual number of PPCI and the average annual number of PPCI per 1 million population; a slight increase in the average symptom-balloon time was recorded; revealed an absolute slight decrease and a relative increase in the number of PCIs in NSTEMI-ACS.

Keywords: Russian Federation, acute coronary syndrome, myocardial reperfusion, COVID-19.

For citation: Alekyan B.G., Boytsov S.A., Ganyukov V.I., Manoshkina E.M. Impact of the COVID-19 Pandemic on Myocardial Revascularization in Patients with Acute Coronary Syndrome in the Russian Federation. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2022;18(4):411-419. DOI:10.20996/1819-6446-2022-08-03.

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

Received/Поступила: 17.07.2022

Accepted/Принята в печать: 12.08.2022

Введение

В марте 2020 г. Всемирная организация здравоохранения в результате экспоненциального роста заболеваемости и постоянного увеличения летальности, вызванных новой коронавирусной инфекцией (COroona Vlrus Disease 2019; COVID-19), объявило о начале пандемии [1,2]. За последующие 2 года беспрецедентного распространения COVID-19 в мире появились многочисленные литературные данные о неблагоприятном влиянии пандемии на организационные и клинические результаты лечения острого коронарного синдрома (ОКС), в том числе, в разделе реваскуляризации миокарда [3-11]. Отечественные оригинальные исследования, посвященные вопросам ОКС на фоне пандемии COVID-19, немногочисленны, а полученные результаты носят неоднозначный характер [12-15].

Цель исследования – сопоставить и проанализировать результаты реваскуляризации миокарда в Российской Федерации (РФ) при ОКС до начала (2018-2019 гг.) и в период пандемии COVID-19 (2020-2021 гг.).

Материал и методы

Для исследования влияния пандемии COVID-19 на реваскуляризацию миокарда у больных с ОКС в РФ были выбраны два временных интервала: среднегодовые результаты реваскуляризации миокарда до пандемии (2018-2019 гг.) и во время пандемии (2020-2021 гг.). В статье анализировались и сопоставлялись абсолютные, относительные, расчетные

показатели при ОКС по числу госпитализаций, количеству и формам реваскуляризации (реперфузии), летальности. Сопоставление выполнялось у двух групп пациентов с ОКС: инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST электрокардиограммы (ИМпST) и с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST электрокардиограммы (ОКСбпST). В каждой из групп для анализа выделялись подгруппы, методология формирования которых описана нами ранее [13].

Анализ результатов реваскуляризации миокарда при ОКС проводился на основании ежегодных данных мониторинга Минздрава России (Мониторинг мероприятий по снижению смертности от ишемической болезни сердца (письма Минздрава России от 13.03.2015 №17-6/10/1-177 и от 24.07.2015 №17-9/10/2-4128), в рамках которого сбор данных осуществляется ежемесячно, на портале ФГБУ «ЦНИ-ИОИЗ» Минздрава России – Автоматизированная система мониторинга медицинской статистики (<http://as-mms.mednet.ru>) по ОКС.

Показатели проведения коронарного шунтирования при ОКС не анализировались в настоящей работе в связи с тем, что мониторинг Минздрава России не содержит такой информации.

При обработке данных использовались методы описательной статистики с представлением показателей в виде абсолютных значений и/или процентных выражений. Статистическая значимость различий между показателями не оценивалась.

Результаты

Сопоставление числа случаев ОКС в Российской Федерации в 2018-2021 гг.

В 2018 и 2019 гг. в РФ с диагнозом ОКС госпитализировано 531 019 и 501 238 больных соответственно (рис. 1). Среднее число госпитализированных больных с ОКС в год за эти два года составило 516 128: с ОКСбпСТ – 366 026, с ИМнСТ – 150 102. За этот же период времени общее число госпитализаций при ОКС в расчете на 1 млн населения страны составило 3612 и 3408 соответственно (табл. 1). Соотношение больных с диагнозами ИМнСТ/ОКСбпСТ варьировало от 1/2,6 в 2018 г. до 1/2,3 – в 2019 г.

В 2020 и 2021 гг. в РФ с диагнозом ОКС было госпитализировано 403 931 и 397 930 больных соответственно (см. рис. 1). Среднее число госпитализированных больных в год с ОКС за 2021-2021 гг. составило 400 930 (с ОКСбпСТ – 259 764, с ИМнСТ – 141 066), общее число госпитализаций в стране в расчете на 1 млн населения – 2748 и 2707 при ОКС соответственно. Соотношение больных с диагнозами ИМнСТ/ОКСбпСТ варьировало от 1/1,8 в 2020 г. до 1/1,9 – в 2021 г.

Сопоставление показателя ежегодного числа госпитализированных больных в РФ с ОКС до и в период пандемии COVID-19 выявило: (1) снижение числа поступивших в стационары больных с диагнозом ОКС на 22,32% (с 516 128 до 400 930 госпитализаций в

год; (2) снижение числа поступивших в стационары РФ больных с диагнозом ОКСбпСТ на 29,03% (с 366 026 до 259 764 госпитализаций в год; (3) снижение числа госпитализированных в стационары больных с диагнозом ИМнСТ на 6,02% (с 150 102 до 141 066 госпитализаций в год; (4) принципиально изменившееся соотношение больных с диагнозами ИМнСТ/ОКСбпСТ (от максимальных значений – 1:2,3-2,6 до минимальных показателей – 1:1,8-1,9).

При сравнении динамики частоты госпитализаций наиболее тяжелых подгрупп больных с ОКС (ОКСбпСТ высокого риска и ИМнСТ, госпитализированных в стационар в течение 12 ч от начала симптомов) до и в период пандемии были получены следующие результаты: (1) снижение числа случаев ежегодной госпитализации больных с ОКСбпСТ высокого риска на 26,34% (с 122 715 до 90 384 госпитализаций в год); (2) снижение на 3,64% ежегодной госпитализации больных с ИМнСТ < 12 ч в период пандемии COVID-19 (с 105 842 до 101 985 госпитализаций в год).

Сопоставление количественных и качественных показателей реваскуляризации миокарда при ИМнСТ в Российской Федерации в 2018-2021 гг.

По сравнению с показателями в период 2020-2021 гг. и 2018-2019 гг. в РФ отмечено увеличение количества как всех чрескожных коронарных вмешательств (ЧКВ)

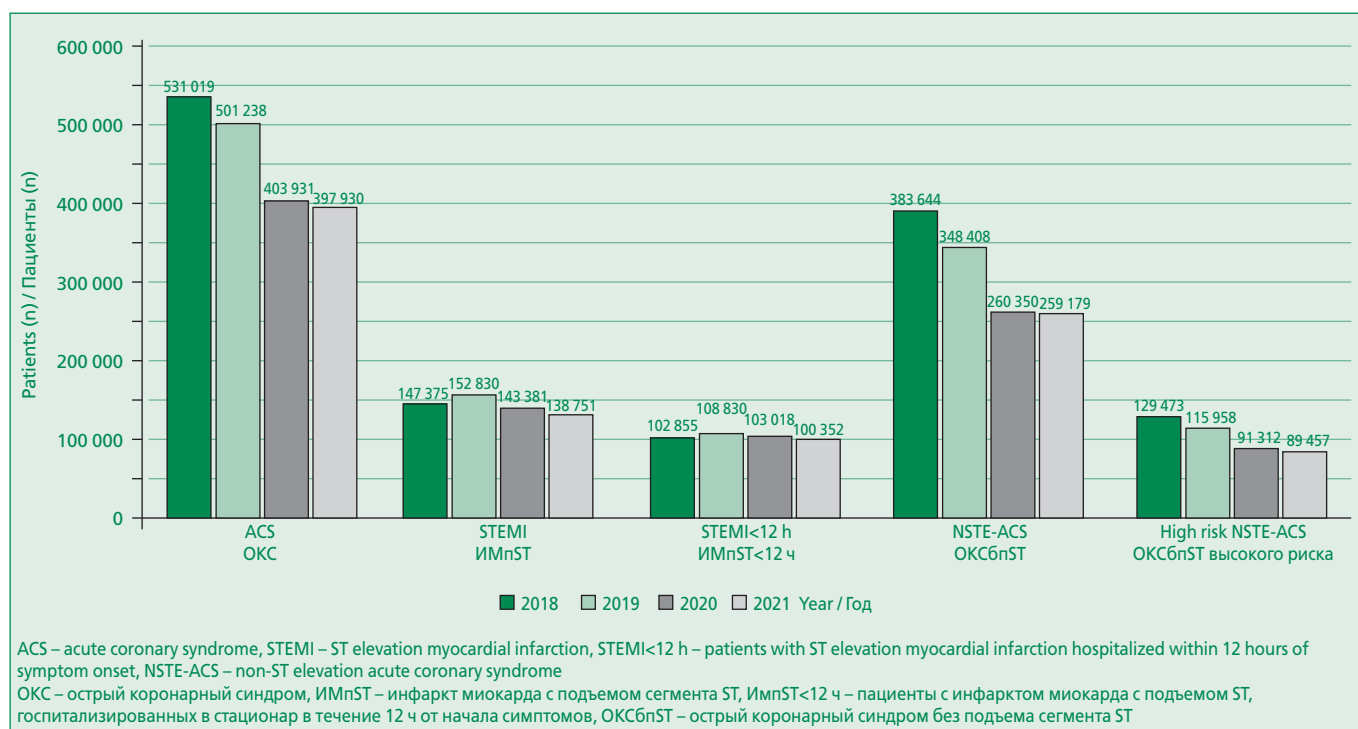


Figure 1. Number of patients with various forms of acute coronary syndrome hospitalized in hospitals of the Russian Federation in 2018-2021

Рисунок 1. Количество пациентов с различными формами ОКС, госпитализированных в стационары Российской Федерации в 2018-2021 гг.

Table 1. Change in the number of hospitalized patients with various forms of acute coronary syndrome in the Russian Federation in 2018-2021

Таблица 1. Динамика количества госпитализированных больных с различными формами ОКС в Российской Федерации в 2018-2021 гг.

Форма ОКС	До пандемии COVID-19		Пандемия COVID-19	
	2018 г.	2019 г.	2020 г.	2021 г.
Все формы ОКС, п на 1 млн. населения	3612	3410	2748	2707
ОКСбпСТ, п на 1 млн. населения	2610	2370	1771	1763
ОКСбпСТ высокого риска, п на 1 млн. населения	881	789	621	609
ИМнСТ, п на 1 млн. населения	1003	1040	975	944
ИМнСТ<12 ч от начала симптомов, п на 1 млн. населения	670	738	700	687

ОКС – острый коронарный синдром, ОКСбпСТ – ОКС без подъема сегмента ST электрокардиограммы, ИМнСТ – инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST электрокардиограммы

при ИМнСТ (рост на 14,8% в 2019 г. против 2018 г., при росте на 9,6% в 2021 г. против 2020 г.), так и числа случаев первичного ЧКВ [пЧКВ - ЧКВ симптом-зависимого стеноза, выполненное в течение 12 ч от начала симптомов ИМнСТ у больного, не получавшего предварительно тромболитическую терапию (ТЛТ)] (рост на 17,5% в 2019 г. против 2018 г., при росте на 10,3% в 2021 г. против 2020 г.; табл. 2). Одновременно необходимо отметить увеличение среднего ежегодного количества ЧКВ при ИМнСТ на 6,5% (с 89389 до

95166) и пЧКВ на 12,6% (с 58967 до 66395) в период пандемии по сравнению с периодом до пандемии COVID-19.

В 2020-2021 гг. наиболее приоритетный способ реперфузии при ИМнСТ – пЧКВ – достиг максимального значения в 2021 г., когда стентирование в течение 12 ч от ИМ в РФ было выполнено у 50,2% всех больных госпитализированных с ИМнСТ (рис. 2). Этот важный показатель по сравнению с 2018 г. увеличился на 13,4%. Общее количество случаев тромболитической

Table 2. Change in quantitative indicators of reperfusion therapy for STEMI in the Russian Federation in 2018-2021

Таблица 2. Динамика количественных показателей реперфузионной терапии при ИМнСТ в Российской Федерации в 2018-2021 гг.

Параметр	До пандемии COVID-19			Пандемия COVID-19		
	2018	2019	Среднее значение	2020	2021	Среднее значение
ЧКВ при ИМнСТ, п	83243	95536	89389	90817	99515	95166
пЧКВ, п	54221	63713	58967	63133	69658	66395
пЧКВ, % (от ИМнСТ)	36,8	41,4	39,1	44	50,2	47,1
пЧКВ, % (от ЧКВ при ИМнСТ)	65,1	66,7	66	69,5	70	69,7
ТЛТ, п	40221	38682	39451	34295	32116	33205
ТЛТ, % (от ИМнСТ)	27,3	25,3	26,3	24	23,1	23,6
Без реперфузии, п	52907	47746	50326	48906	37046	42976
Без реперфузии, % (от ИМнСТ)	35,9	33,3	34,6	32	26,7	29,3
Позднее ЧКВ, п	29022	31823	30422	27684	29947	28771
Позднее ЧКВ, % (от ЧКВ при ИМнСТ)	34,9	33,3	34	30,5	30	30,3
пЧКВ, п на млн. населения	369	433	401	429	474	451
ТЛТ+ЧКВ в течение 24 ч, п	14936	18072	16504	17134	19256	18195
ТЛТ+ЧКВ в течение 24 ч, % (от всех ТЛТ)	37	47	42	50	60	55

ИМнСТ – инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST электрокардиограммы, ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство, пЧКВ – первичное чрескожное коронарное вмешательство (выполненное в течение 12 ч от начала симптомов ИМнСТ у больного, не получавшего предварительно тромболитическую терапию), ТЛТ – тромболитическая терапия

Из группы пЧКВ в настоящей работе исключены больные с ИМнСТ, которым ЧКВ выполнено в промежутке времени от 12 до 48 ч от начала симптомов заболевания. Выделение такой группы пациентов сложно, она малочисленна и анализ ее в мониторинге Минздрава России не представлен.

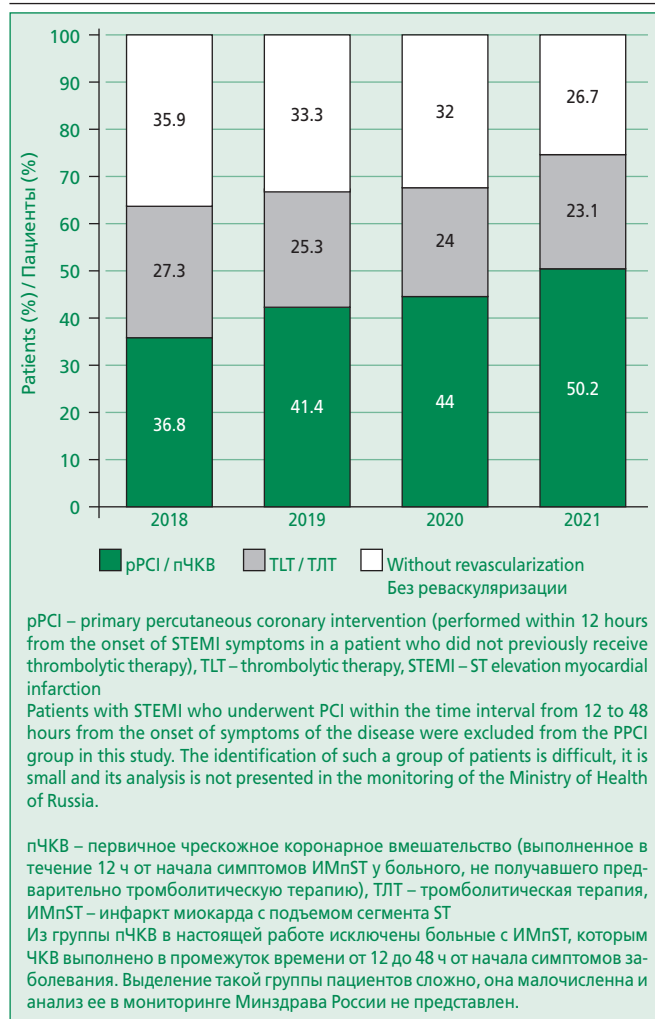


Figure 2. Emergency myocardial revascularization for STEMI in the Russian Federation in 2018-2021

Рисунок 2. Экстренная реваскуляризация миокарда при ИМпСТ в Российской Федерации в 2018-2021 гг.

терапии (ТЛТ) уменьшилось с 27,3% в 2018 г. до 23,1% в 2021 г. Общее количество пациентов без реперфузии в 2021 г. достигло 26,7%, по сравнению с 35,9% в 2018 г.

Фармакоинвазивный подход (ТЛТ+ЧКВ в течение 24 ч от начала ТЛТ) стал более активно использоваться в годы пандемии (см. табл. 2, рис. 3). Среднее их количество по сравнению с 2018-2019 гг. возросло на 10,2% и в 2021 г. составило 60% от общего числа больных, которым был введен тромболитический препарат.

Такие качественные показатели реваскуляризации при ИмпСТ, как временные промежутки «симптом-баллон», «симптом-звонок» и «звонок-баллон» не претерпели изменений за 2018-2021 гг. (табл. 3).

Пандемия значительно повлияла на основной качественный показатель лечения пациентов при ИМпСТ – летальность. В годы пандемии по сравнению с 2018-

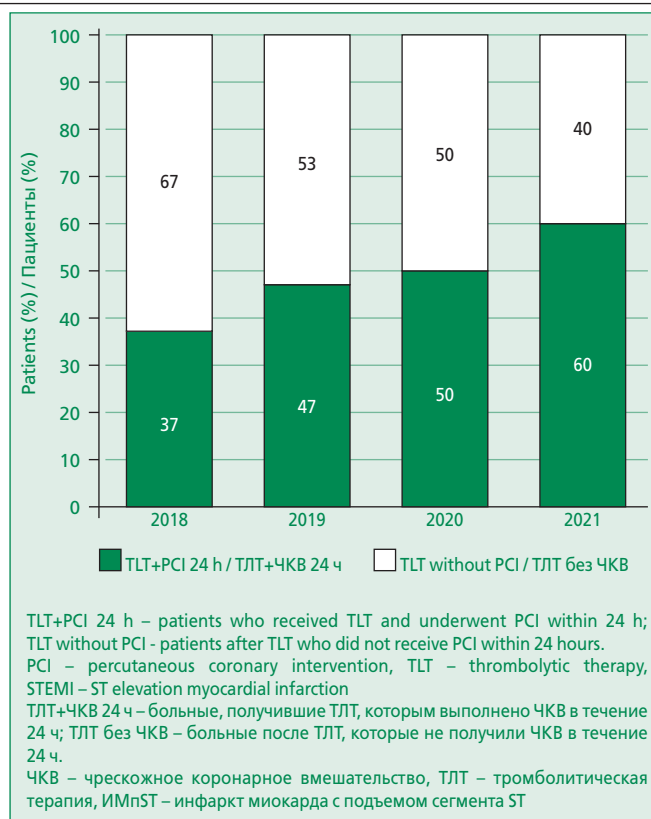


Figure 3. Thrombolytic therapy completed by PCI within 24 h (pharmacoinvasive approach) and isolated TLT for STEMI in the Russian Federation in 2018-2021

Рисунок 3. Тромболитическая терапия, завершившаяся ЧКВ в течение 24 ч (фармакоинвазивный подход) и изолированная ТЛТ при ИМпСТ в Российской Федерации в 2018-2021 гг.

2019 гг. средний уровень ежегодной летальности в общей группе больных с ИМпСТ вырос на 12,3% (с 13,6% до 14%), а при пЧКВ – на 9,6% (с 5,7% до 6,25%; рис. 4).

Сопоставление количественных и качественных показателей реваскуляризации миокарда при ОКСбпСТ в РФ в 2018-2021 гг.

Динамика количества случаев ЧКВ при ОКСбпСТ отличалась от динамики относительных показателей ЧКВ при ОКСбпСТ в периоды до и после пандемии. Отмечено снижение среднего ежегодного количества пациентов, подвергшихся ЧКВ при ОКСбпСТ в период пандемии по сравнению с периодом до пандемии (на 2,7%; с 87823 до 85472 человек). В то же время доля ЧКВ при ОКСбпСТ в годы пандемии по сравнению с периодом до пандемии возросла на 37,1% (с 24% до 32,9%). Аналогичная ситуация прослеживается и для группы больных ОКСбпСТ высокого риска. Абсолютные цифры среднегодовых показателей ЧКВ для пациентов высокого риска за время пандемии снизи-

Table 3. Change in the quality indicators of primary percutaneous coronary intervention for STEMI in the Russian Federation in 2018-2021

Таблица 3. Динамика качественных показателей пЧКВ при ИМнСТ в Российской Федерации в 2018-2021 гг.

Параметр	До пандемии COVID-19			Пандемия COVID-19		
	2018	2019	Среднее значение	2020	2021	Среднее значение
Время «симптом-баллон», мин	238	223	230	231	233	232
Время «симптом-звонок», мин	118	115	116	123	125	124
Время «звонок-баллон», мин	120	108	114	108	108	108
Время «симптом-баллон» – время от начала симптомов ИМнСТ до восстановления антеградного кровотока в инфаркт-зависимой артерии, Время «симптом-звонок» – время от начала симптомов ИМнСТ до обращения больного в скорую медицинскую помощь (время «ответственности больного»), Время «звонок-баллон» – время от момента обращения больного ИМнСТ в скорую медицинскую помощь до восстановления антеградного кровотока в инфаркт-зависимой артерии (время ответственности «системы здравоохранения»), пЧКВ – первичное чрескожное коронарное вмешательство (выполненное в течение 12 ч от начала симптомов ИМнСТ у больного, не получавшего предварительно тромболитическую терапию), ИМнСТ – инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST электрокардиограммы						

лись на 3,9%, а относительные цифры возросли на 28,8% (табл. 4).

За время пандемии значительно ухудшились результаты лечения пациентов с ОКСбпСТ. Наблюдалось возрастание летальности во всех анализируемых подгруппах больных. В общей группе больных ОКСбпСТ ежегодная летальность в среднем возросла на 48% (с 2,7% до пандемии до 4,0% в годы пандемии), в подгруппе ЧКВ при ОКСбпСТ – на 28,6% (с 1,4% до 1,8%), после ЧКВ при ОКСбпСТ высокого риска – на 27,2% (с 2,2% до 2,8%).

Обсуждение

Данные литературы свидетельствуют об уменьшении числа госпитализаций пациентов при различных формах ОКС в период пандемии COVID-19 [3,4,6-8,10,21], что подтверждается и данными нашей работы (см. табл. 2 и рис. 1). Снижение количества поступивших в стационары РФ больных с диагнозом ОКС на 22,32% в годы пандемии произошло в основном за счет существенного уменьшения госпитализаций больных с ОКСбпСТ (на 29,03%), при этом поступление больных с ИМнСТ сократилось только на 6,02%. Такое перераспределение госпитализаций между формами ОКС уменьшило соотношение больных ИМнСТ/ОКСбпСТ от максимальных значений в период до пандемии (1:2,3-2,6) до минимальных (1:1,8-1,9) за все годы, начиная с 2016 [13], – в период пандемии. Причем эти значения достигли среднеевропейских цифр, которые регистрировались, например, в Швеции до активного распространения новой коронавирусной инфекции [16].

В период пандемии COVID-19 изменилось количество госпитализированных пациентов в основных подгруппах ОКС. Если число больных с ИМнСТ < 12 ч практически осталось прежним (снижение только на 3,64%), то госпитализация наиболее прогностически неблагоприятной группы ОКС (ОКСбпСТ высокого рис-

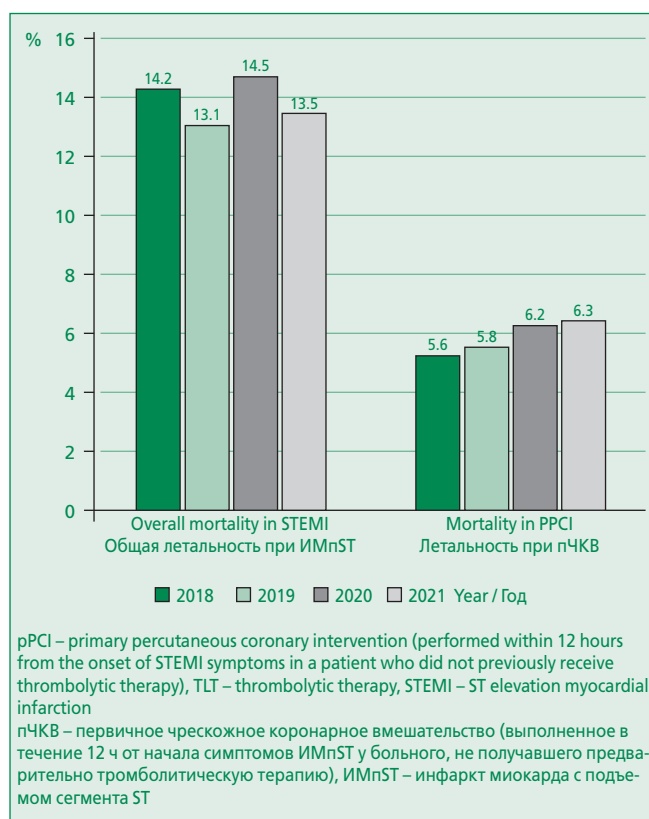


Figure 4. STEMI mortality in the Russian Federation in 2018-2021

Рисунок 4. Летальность при ИМнСТ в Российской Федерации в 2018-2021 гг.

ка) снизилась на 26,24%. Изучение причин уменьшения количества госпитализаций больных с ОКС в период пандемии в отечественной практике не являлось темой настоящего анализа. Однако по данным литературы сокращение поступления больных в стационары может быть обусловлено как боязнью граждан быть инфицированным COVID-19 в больнице, так и неверно установленными диагнозами на фоне перегрузки системы здравоохранения, с учетом занятости в лечении инфекционной патологии [3,4,21].

Table 4. Changes in quantitative and qualitative indicators of revascularization in non-ST elevation acute coronary syndrome in the Russian Federation in 2018-2021

Таблица 4. Динамика количественных и качественных показателей реваскуляризации при ОКСбпСТ в Российской Федерации в 2018-2021 гг.

Параметр	До пандемии COVID-19			Пандемия COVID-19		
	2018	2019	Среднее значение	2020	2021	Среднее значение
ЧКВ при ОКСбпСТ, n	84218	91429	87823	78461	92483	85472
ЧКВ при ОКСбпСТ, % (от ОКСбпСТ)	22	26	24	30,1	35,7	32,9
ЧКВ при ОКСбпСТ высокого риска, n	46269	48263	47266	42379	48430	45404
ЧКВ при ОКСбпСТ высокого риска, % (от ОКСбпСТ)	35,7	42	38,8	46	54	50
Летальность при ОКСбпСТ, %	2,7	2,7	2,7	4,1	3,9	4
Летальность при ЧКВ у больных ОКСбпСТ, %	1,4	1,4	1,4	1,8	1,8	1,8
Летальность при ЧКВ у больных ОКСбпСТ высокого риска, %	2,1	2,3	2,2	2,8	2,9	2,8

ОКСбпСТ – острый коронарный синдром без подъема сегмента ST электрокардиограммы, ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство

Динамика реперфузионной терапии при ИМпСТ в РФ в период пандемии COVID-19 входит в определенное противоречие с закономерностями логики и полученными данными из европейских стран.

Результаты европейского регистра ISACS-STEMI COVID-19, включающего 6609 пациентов с ИМпСТ из 18 стран, показали, что в период активного распространения новой коронавирусной инфекции по сравнению с аналогичным временным интервалом до пандемии имело место значимое снижение числа случаев пЧКВ (на 17%), увеличение времени задержки при проведении пЧКВ (время «симптом-баллон» увеличилось в среднем на 29 мин) и увеличение летальности при ИМпСТ (на 38,8%) [4,5,8]. А вот по результатам мониторинга Министерства Здравоохранения РФ отмечается увеличение среднегодового количества пЧКВ на 12,6% (с 58967 до 66395) во время пандемии по сравнению с периодом 2018-2019 гг. (см. табл. 2). Это подтверждается и возросшим среднегодовым количеством пЧКВ на 1 млн населения при пандемии (451 против 401).

Согласно основополагающим документам Европейской инициативы «Stent For Life» были определены целевые количественные показатели пЧКВ, которые должны выполняться не менее чем у 70% от общего числа пациентов с ИМпСТ, или по абсолютному числу, равному более 600 пЧКВ на 1 млн населения на национальном уровне. В нашей стране показатель пЧКВ с 2016 по 2021 гг. увеличился в два раза (с 25% до 50%), а показатель пЧКВ на 1 млн населения в 1,65 раза (с 276 до 451).

Также, алогично регистрируется рост среднего времени «симптом-баллон» только лишь на 2 мин в годы

пандемии COVID-19 при сравнении с 2018-2019 гг. (см. табл. 3).

Летальность в РФ при ИМпСТ также возросла на фоне COVID-19, но ее прирост был более чем в 3 раза ниже, чем в Европе (средний показатель летальности в общей группе больных ИМпСТ вырос на 12,3% (с 13,6% до 14,0%), а средняя летальность в год при выполнении пЧКВ возросла на 9,6% (с 5,7% до 6,25%; см. рис. 4).

Абсолютное, относительное и расчетное увеличение количества процедур пЧКВ (приоритетного метода реперфузии при ИМпСТ) в России в годы пандемии COVID-19 противоречит европейским данным, опубликованным в январе 2022 г. [21]. Объяснением этому может быть тот факт, что отечественная рентгеноваскулярная помощь для больных ИМпСТ еще не достигла максимального уровня и плато. В РФ ежегодно продолжается рост количества процедур пЧКВ [13]. Видно, что он замедлился в условиях неблагоприятной эпидемиологической ситуации в 2020 г., но возобновил прирост в 2021 г. (см. табл. 2). Европейские исследователи проводят анализ только двух первых месяцев самого начала пандемии COVID-19 [4,5,8,21], когда множество организационных и лечебных решений были еще не отработаны. Результаты настоящего отечественного анализа затрагивают по два года до пандемии COVID-19 (2018-2019 гг.) и в период пандемии (2020-2021 гг.). Вероятно, что за два года пандемии система здравоохранения РФ в определенной степени адаптировалась к сложившимся условиям, что привело к не столь значительному увеличению летальности, как в европейских странах в начале пандемии.

Несмотря на то, что ограниченные возможности выполнения пЧКВ региональными сосудистыми центрами в условиях неблагоприятной эпидемиологической ситуации должно являться основанием для расширения использования ТЛТ, как представлено в отечественном руководстве [12], в реальной жизни в стране ситуация не носила характера прямой зависимости «пандемия-увеличение ТЛТ». В этом смысле алогичной выглядит отрицательная динамика ТЛТ терапии при ИМпСТ, частота выполнения которой сократилась в 2020-2021 гг. на 15,8% (см. табл. 2). Однако с удовлетворением необходимо отметить возрастание частоты использования фармакоинвазивного подхода с 2018 г. по 2021 г. в 1,62 раза (с 37% до 60% от общего числа больных, которым был введен тромболитический препарат). Этот факт логично укладывается в концепцию возрастания приоритета фармакоинвазивной стратегии при сложностях, возникших при организации и проведении пЧКВ, которые имели место в период пандемии (см. рис. 3).

В зарубежной литературе результаты влияния пандемии COVID-19 на реваскуляризацию миокарда при ОКСбпСТ представлены не так широко, как при ИМпСТ. Тем не менее, сообщается о том, что в период пандемии регистрировалось снижение до 50% числа госпитализированных пациентов с ОКСбпСТ в Германии, Австрии и Италии [3,18,19], а количество ЧКВ для больных с диагнозом ОКСбпСТ в Швейцарии сократилось на 21% [20], летальность при ОКСбпСТ возросла на 39% (с 5,4% до 7,5%) в Великобритании [17]. В РФ в годы пандемии среднее количество процедур ЧКВ при ОКСбпСТ снизилось только на 2,7%, а доля ЧКВ при ОКСбпСТ увеличилась на 37,1%. Летальность в период пандемии также возросла во всех подгруппах больных с ОКСбпСТ, максимально – в общей группе (на 48%), минимально – после ЧКВ при ОКСбпСТ высокого риска (на 27,2%); см. табл. 4. В годы пандемии выявлено уменьшение количества госпитализированных лиц с ОКСбпСТ на 29,03% в РФ против 50% в Европейских странах. При этом летальность возросла на 48% в РФ против 39% в Великобритании. Отечественные данные носят синхронный и сопоставимый характер с литературными данными [3,17-20]. В то же время незначительное сокращение количества процедур ЧКВ (на 2,7%) и рост их доли (на 37,1%) принципиально отличает динамику отечественной реваскуляризации миокарда при ОКСбпСТ от Европейской [20]. Количество ЧКВ при ОКСбпСТ в РФ не изменилось так драматично, как в Европе, в связи с недостаточным уровнем и продолжающимся ежегодным ростом данного вида эндоваскулярной помощи в отечественной практике.

Ограничения исследования. При обработке данных использовались только методы описательной статистики, что не дает представления о статистической значимости полученных изменений изучаемых показателей.

Заклучение

Снижение числа поступивших в стационары России больных с диагнозом ОКС на 22,32% в годы пандемии COVID-19 (2020-2021 гг.) в основном произошло за счет уменьшения на 29,03% госпитализаций больных с ОКСбпСТ. Принципиально важно, что поступление больных с ИМпСТ сократилось только на 6,02%. В 2021 г. в РФ пЧКВ было выполнено у 50,2%, ТЛТ – у 23,1%, а без реперфузии осталось 26,7% больных. Фармакоинвазивная стратегия была применена у 60%, а изолированный тромболитизис – у 40% больных.

Во время пандемии реваскуляризация миокарда у больных с ОКС в РФ соответствовала следующим тенденциям, зафиксированным в литературе: возросла летальность при пЧКВ (на 9,6%) и в общей группе ИМпСТ (на 12,3%); возросла летальность как в общей группе (на 48%), так и при выполнении ЧКВ (на 28,6%) у больных с ОКСбпСТ. Показатели реваскуляризации миокарда при ОКС в РФ в период пандемии принципиально отличались от данных западных стран: отмечалось увеличение среднегодового числа пЧКВ (на 12,6%) и среднегодового числа пЧКВ на 1 млн населения (до 451 на 1 млн); регистрировалось некоторое возрастание среднего времени «симптом-баллон» (на 2 мин); выявилось абсолютное незначительное снижение и относительный рост числа ЧКВ при ОКСбпСТ (на 2,7% и 37,1% соответственно).

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

Финансирование. Исследование проведено при поддержке НМИЦ хирургии им. А.В. Вишневского, НМИЦ кардиологии им. академика Е.И. Чазова, МГМСУ им. А.И. Евдокимова, НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний, ЦНИИ организации и информатизации здравоохранения.

Financing. The study was performed with the support of the Medical Research Center of Surgery named after A. Vishnevsky, National Medical Research Center of Cardiology named after academician E.I. Chazov, A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Russian Research Institute of Health.

References / Литература

1. World Health Organization. Naming the coronavirus disease (COVID-19) and the virus that causes it. [cited 2022 Mar 20]. Available from: [https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/technical-guidance/naming-the-coronavirus-disease-\(covid-2019\)-and-the-virus-that-causes-it](https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/technical-guidance/naming-the-coronavirus-disease-(covid-2019)-and-the-virus-that-causes-it).
2. World Health Organization. Rolling updates on coronavirus disease (COVID-19). [cited 2022 Mar 20]. Available from: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/events-as-they-happen>.
3. De Filippo O, D'Ascenzo F, Angelini F et al. Reduced rate of hospital admissions for ACS during COVID-19 outbreak in Northern Italy. *N Engl J Med*. 2020;383:88–9. DOI:10.1056/NEJMc2009166
4. De Luca G, Verdoia M, Cercek M, et al. Impact of COVID-19 Pandemic on Mechanical Reperfusion for Patients With STEMI. *J Am Coll Cardiol*. 2020;76(20):2321–30. DOI:10.1016/j.jacc.2020.09.546.
5. De Luca G, Debel N, Cercek M, et al. Impact of SARS-CoV-2 positivity on clinical outcome among STEMI patients undergoing mechanical reperfusion: Insights from the ISACS STEMI COVID 19 registry. *Atherosclerosis*. 2021;332:48–54. DOI:10.1016/j.atherosclerosis.2021.06.926.
6. Petrović M, Milovančević A, Kovačević M, et al. Impact of COVID-19 outbreak on hospital admissions and outcome of acute coronary syndromes in a single high-volume centre in southeastern Europe. *Neth Heart J*. 2021;29(4):230–6. DOI:10.1007/s12471-021-01554-x.
7. Vecchio S, Fileti L, Reggi A, et al. Impatto della pandemia COVID-19 sui ricoveri per sindrome coronarica acuta: revisione della letteratura ed esperienza monocentrica [Impact of the COVID-19 pandemic on admissions for acute coronary syndrome: review of the literature and single-center experience]. *G Ital Cardiol (Rome)*. 2020;21(7):502–8. DOI:10.1714/3386.33635.
8. De Luca G, Algowahry M, Uguz B, et al. ISACS-STEMI COVID-19; Collaborators. COVID-19 pandemic, mechanical reperfusion and 30-day mortality in ST elevation myocardial infarction. *Heart*. 2022;108(6):458–66. DOI:10.1136/heartjnl-2021-319750.
9. Garcia S, Albaghdadi MS, Meraj PM, et al. Reduction in ST Segment Elevation Cardiac Catheterization Laboratory Activations in the United States During COVID-19 Pandemic. *J Am Coll Cardiol*. 2020;75(22):2871–2. DOI:10.1016/j.jacc.2020.04.011.
10. Solomon MD, McNulty EJ, Rana JS, et al. The Covid-19 Pandemic and the Incidence of Acute Myocardial Infarction. *N Engl J Med*. 2020;383(7):691–3. DOI:10.1056/NEJMc2015630.
11. Wu J, Mamas M, Rashid M, et al. Patient response, treatments, and mortality for acute myocardial infarction during the COVID-19 pandemic. *Eur Hear J Qual Care Clin Outcomes*. 2021;7(3):238–46. DOI:10.1093/ehjqcco/qcaa062.
12. Shlyakho EV, Konradi AO, Arutyunov GP, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of circulatory diseases in the context of the COVID-19 pandemic. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(3):3801 (In Russ.) [Шляхто Е.В., Конради А.О., Арутюнов Г.П., и др. Руководство по диагностике и лечению болезней системы кровообращения в контексте пандемии COVID-19. *Российский Кардиологический Журнал*. 2020;25(3):3801]. DOI:10.15829/1560-4071-2020-3-3801.
13. Alekyan BG, Boytsov SA, Manoshkina EM, Ganyukov VI. Myocardial revascularization in Russian Federation for acute coronary syndrome in 2016–2020. *Kardiologiya*. 2021;61(12):4–15 (In Russ.) [Алекян Б.Г., Бойцов С.А., Манюшкина Е.М., Ганюков В.И. Реваскуляризация миокарда в Российской Федерации при остром коронарном синдроме в 2016–2020 гг. *Кардиология*. 2021;61(12):4–15]. DOI:10.18087/cardi.2021.12.n1879.
14. Dil SV, Demyanov SV, Ryabov VV, Popov SV. Health care quality and changes in the clinical characteristics of patients with non-ST elevation acute coronary syndrome in a regional vascular center during the COVID-19 pandemic. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2022;21(2):2984 (In Russ.) [Диль С.В., Демьянов С.В., Рябов В.В., Попов С.В. Показатели качества медицинской помощи и изменение клинических характеристик пациентов с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST в региональном сосудистом центре в период пандемии COVID-19. *Кардиоваскулярная Терапия и Профилактика*. 2022;21(2):2984]. DOI:10.15829/1728-8800-2022-2984.
15. Chashchin MG, Gorshkov AY, Drapkina OM, et al. Clinical and anamnestic characteristics of patients with non-ST elevation myocardial infarction after COVID-19. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2021;20(7):3062 (In Russ.) [Чашин М.Г., Горшков А.Ю., Драпкина О.М., Косицына И.В., Голубев А.В., Чаус Н.И., Переходов С.Н. Клинико-анамнестическая характеристика пациентов с инфарктом миокарда без подъема сегмента ST, перенесших COVID-19. *Кардиоваскулярная Терапия и Профилактика*. 2021;20(7):3062]. DOI:10.15829/1728-8800-2021-3062.
16. SWEDEHEART Annual report 2019 [cited 2022 mar 20]. Available from: <https://www.uccr.uu.se/swedeheart/dokument-sh/arsrapporter-sh/1-swedeheart-annual-report-2019>.
17. Wu J, Mamas M, Rashid M, et al. Patient response, treatments, and mortality for acute myocardial infarction during the COVID-19 pandemic. *Eur Hear J Qual Care Clin Outcomes*. 2021;7(3):238–46. DOI:10.1093/ehjqcco/qcaa062.
18. Gitt AK, Karcher AK, Zahn R, Zeymer U. Collateral damage of COVID-19-lockdown in Germany: decline of NSTEMI-ACS admissions. *Clin Res Cardiol*. 2020;109(12):1585–7. DOI:10.1007/s00392-020-01705-x.
19. Metzler B, Siostrzonek P, Binder RK, et al. Decline of acute coronary syndrome admissions in Austria since the outbreak of COVID-19: the pandemic response causes cardiac collateral damage. *Eur Heart J*. 2020;41(19):1852–3.
20. Boeddinghaus J, Nestelberger T, Kaiser C, et al. Effect of COVID-19 on acute treatment of ST-segment elevation and Non-ST-segment elevation acute coronary syndrome in northwestern Switzerland. *Int J Cardiol Heart Vasc*. 2020;32:100686. DOI:10.1016/j.ijcha.2020.100686.
21. Pereira H, Naber C, Wallace S, et al. Stent-Save a Life international survey on the practice of primary percutaneous coronary intervention during the COVID-19 pandemic. *Rev Port Cardiol*. 2022;41(3):221–7. DOI:10.1016/j.repc.2021.04.006.

About the Authors / Информация об авторах:

Алекян Баграт Гегамович [Bagrat G. Alekyan]

ORCID 0000-0001-6509-566X

Бойцов Сергей Анатольевич [Sergey A. Boytsov]

eLibrary SPIN 7961-5520, ORCID 0000-0001-6998-8406

Ганюков Владимир Иванович [Vladimir I. Ganyukov]

ORCID 0000-0002-9704-7678

Манюшкина Елена Михайловна [Elena M. Manoshkina]

ORCID 0000-0001-6161-440X

Безопасность терапии никорандилом и взаимосвязь с приверженностью лечению у пациентов со стенокардией напряжения (по данным наблюдательного исследования НИКЕЯ)

Лукина Ю.В., Кутишенко Н.П., Марцевич С.Ю. от имени рабочей группы исследования НИКЕЯ

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

Рабочая группа исследования НИКЕЯ: Резник И.И. (Екатеринбург), Акулина Е.Н. (Екатеринбург), Ежов А.В. (Ижевск), Шинкарева С.Е. (Ижевск), Гребнев С.А. (Ижевск), Скибицкий В.В. (Краснодар), Кудряшов Е.А. (Краснодар), Фендрикова А.В. (Краснодар), Скибицкий А.В. (Краснодар), Матюшин Г.В. (Красноярск), Немик Д.Б. (Красноярск), Питаев Р.Р. (Красноярск), Алтаев В.Д. (Красноярск), Самохвалов Е.В. (Красноярск), Столбиков Ю.Ю. (Красноярск), Воронина В.П. (Москва), Лерман О.В. (Москва), Гайсенко О.В. (Москва), Дмитриева Н.А. (Москва), Загребельный А.В. (Москва), Захарова А.В. (Москва), Балашов И.С. (Москва), Леонов А.С. (Москва), Сладкова Т.А. (Москва), Зеленова Т.И. (Москва), Шестакова Г.Н. (Москва), Колганова Е.В. (Москва), Максимова М.А. (Москва), Куимов А.Д. (Новосибирск), Москаленко И.В. (Новосибирск), Шуркевич А.А. (Новосибирск), Нечаева Г.И. (Омск), Логинова Е.Н. (Омск), Гудилин В.А. (Омск), Митрошина Т.Н. (Орел), Журавлева Л.Л. (Орел), Лобанова Г.Н. (Орел), Лунева М.М. (Орел), Либис Р.А. (Оренбург), Кондратенко В.Ю. (Оренбург), Чесникова А.И. (Ростов-на-Дону), Калачева Н.М. (Ростов-на-Дону), Коломацкая О.Е. (Ростов-на-Дону), Дубищева Н.Ф. (Ростов-на-Дону), Ромадина Г.В. (Ростов-на-Дону), Чугунова И.Б. (Ростов-на-Дону), Скаржинская Н.С. (Ростов-на-Дону), Добрынина Н.В. (Рязань), Якушин С.С. (Рязань), Буланов А.В. (Рязань), Трофимова Я.М. (Рязань), Николаева А.С. (Рязань), Соколова Л.А. (Санкт-Петербург), Савинова Е.Б. (Санкт-Петербург), Иевская Е.В. (Санкт-Петербург), Васильева Л.Б. (Санкт-Петербург), Гомова Т.А. (Тула), Зубарева Л.А. (Тула), Берберфиш Л.Д. (Тула), Горина Г.И. (Тула), Надежкина К.Н. (Тула), Юнусова К.Н. (Тула), Никитина В.Ф. (Тула), Дабижа В.Г. (Тула), Ренко И.Е. (Тула), Соин И.А. (Тула).

Цель. Проанализировать нежелательные явления (НЯ) терапии никорандилом по результатам наблюдательного исследования НИКЕЯ, оценить взаимосвязь НЯ с приверженностью лечению у пациентов со стабильной стенокардией напряжения.

Материал и методы. В исследование было включено 590 человек, которым к базисной терапии ишемической болезни сердца (ИБС) был добавлен никорандил. Период наблюдения в среднем составил 21 мес. На запланированные визиты 1 и 3 мес наблюдения (В1 и В3) пришли 552 человека, а через 21 мес при телефонном контакте (ТК21) удалось получить информацию о 524 больных (отклик 89%), 509 из которых были живы. Информация о НЯ лечения никорандилом и приверженности терапии собиралась во время В1, В3 и при ТК21.

Результаты. Из 590 человек лечение никорандилом начали 402 (68,1%) пациента. В течение 21 мес наблюдения было зарегистрировано 35 НЯ у 34 пациентов. Серьезных НЯ, связанных с приемом лекарственных препаратов, в исследовании не было. Наиболее частыми НЯ лечения никорандилом были гипотония и головная боль, приведшие к неприверженности терапии – в 94% и 42% случаев соответственно. Большинство НЯ (21 из 35) возникли в течение первых трех месяцев лечения препаратом. Как любые НЯ лекарственной терапии, так и НЯ терапии никорандилом в среднем в 3 раза повышали шанс неприверженности рекомендованному лечению ($p=0,004$).

Заключение. Результаты наблюдательного исследования НИКЕЯ подтвердили хорошую безопасность никорандила у пациентов со стабильной стенокардией напряжения, отсутствие серьезных НЯ, связанных с приемом данного антиангинального препарата. Наиболее частыми НЯ никорандила были гипотония и головная боль. Возникновение любых НЯ терапии повышает шанс неприверженности пациентов лечению в 3 раза.

Ключевые слова: безопасность терапии; никорандил; нежелательные явления; приверженность лечению.

Для цитирования: Лукина Ю.В., Кутишенко Н.П., Марцевич С.Ю. Безопасность терапии никорандилом и взаимосвязь с приверженностью лечению у пациентов со стенокардией напряжения (по данным наблюдательного исследования НИКЕЯ). *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2022;18(4):420-426. DOI:10.20996/1819-6446-2022-08-11.

The Safety of Nicorandil Therapy and the Relationship with Treatment Adherence in Patients with Stable Angina Pectoris (According to the NIKEA Observational Study)

Lukina Yu.V., Kutishenko N.P., Martsevich S.Yu. on behalf of the working groups of the observational study NIKEA
National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine, Moscow, Russia

The working group of the NIKEA study: Reznik I.I. (Ekaterinburg), Akulina E.N. (Ekaterinburg), Ezhov A.V. (Izhevsk), Shinkareva S.I. (Izhevsk), Grebnev S.A. (Izhevsk), Skibitsky V.V. (Krasnodar), Kudryashov E.A. (Krasnodar), Fendrikova A.V. (Krasnodar), Skibitsky A.V. (Krasnodar), Matyushin G.V. (Krasnoyarsk), Nemik D.B. (Krasnoyarsk), Pitaev R.R. (Krasnoyarsk), Altaev V.D. (Krasnoyarsk), Samokhvalov E.V. (Krasnoyarsk), Stolbikov Y.Y. (Krasnoyarsk), Voronina V.P. (Moscow), Lerman O.V. (Moscow), Gaisenk O.V. (Moscow), Dmitrieva N.A. (Moscow), Zagrebelny A.V. (Moscow), Zakharova A.V. (Moscow), Balashov I.S. (Moscow), Leonov A.S. (Moscow), Sladkova T.A. (Moscow), Zelenova T.I. (Moscow), Shestakova G.N. (Moscow), Kolganova E.V. (Moscow), Maksimova M.A. (Moscow), Kuimov A.D. (Novosibirsk), Moskalenko I.V. (Novosibirsk), Shurkevich A.A. (Novosibirsk), Nechaeva G.I. (Omsk), Loginova E.N. (Omsk), Gudilin V.A. (Omsk), Mitroshina T.N. (Orel), Zhuravleva L.L. (Orel), Lobanova G.N. (Orel), Luneva M.M. (Orel), Libis R.A. (Orenburg), Kondratenko V.Yu. (Orenburg), Chesnikova A.I. (Rostov-on-Don), Kalacheva N.M. (Rostov-on-Don), Kolomatskaya O.O. (Rostov-on-Don), Dubishcheva N.F. (Rostov-on-Don), Romadina G.V. (Rostov-on-Don), Chugunova I.B. (Rostov-on-Don),

Skarzhinskaya N.S. (Rostov-on-Don), Dobrynina N.V. (Ryazan), Yakushin S.S. (Ryazan), Bulanov A.V. (Ryazan), Trofimova Ya.M. (Ryazan), Nikolaeva A.S. (Ryazan), Sokolova L.A. (St. Petersburg), Savinova E.B. (St. Petersburg), Ievskaya E.V. (St. Petersburg), Vasilyeva L.B. (St. Petersburg), Gomova T.A. (Tula), Zubareva L.A. (Tula), Berberfish L.D. (Tula), Gorina G.I. (Tula), Nadezhkina K.N. (Tula), Yunusova K.N. (Tula), Nikitina V.F. (Tula), Dabizha V.G. (Tula), Renko I.E. (Tula), Soin I.A. (Tula)

Aim. To analyze the adverse events (AEs) of nicorandil therapy based on the results of an observational study of NIKEA, to assess the relationship between the occurrence of AEs treatment and adherence to it in patients with stable angina pectoris.

Material and methods. The study included 590 people who had nicorandil added to the basic therapy of coronary artery disease (CAD). The follow-up period averaged 21 months. There were two visits of 1 and 3 months of follow-up (V1 and V3), and after 21 months, by telephone contact (PhC21), it was possible to obtain information about 524 patients (89% response), 509 of whom were alive. Information about the treatment adherence and AEs of nicorandil was collected during V1, V3 and at PhC21.

Results. Out of 590 people, 402 (68.1%) patients started treatment with nicorandil. During 21 months of follow-up, 35 AEs were registered in 34 patients. There were no serious AEs associated with taking medications in the study. The most frequent AEs of treatment with nicorandil were hypotension and headache, which led to non-adherence to therapy in 94% and 42% of cases, respectively. The majority of AEs (24 out of 35) occurred during the first three months of nicorandil treatment. Both any AEs of drug therapy and AEs of nicorandil therapy, on average, increase the chance of non-adherence to the recommended treatment by 3 times ($p=0.004$).

Conclusion. The results of the NIKEA study confirmed the good safety of nicorandil in patients with stable angina pectoris, the absence of serious adverse events associated with taking this antianginal drug. The most frequent nicorandil AEs were hypotension and headache. Any AEs of therapy increase the chance of patients' non-adherence by 3 times.

Keywords: safety of therapy, nicorandil, adverse events, treatment adherence.

For citation: Lukina Yu.V., Kutishenko N.P. Martsevich S.Yu. The Safety of Nicorandil Therapy and the Relationship with Treatment Adherence in Patients with Stable Angina Pectoris (According to the NIKEA Observational Study). *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2022;18(4):420-426. DOI:10.20996/1819-6446-2022-08-11.

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

Received/Поступила: 19.08.2022

Accepted/Принята в печать: 22.08.2022

Введение

Проблема безопасности лекарственных препаратов является одной из актуальных составляющих фармакотерапии – наиболее распространенного вида медицинского вмешательства на сегодняшний день [1]. Безопасность лекарственных средств оценивается на всех этапах их изучения, однако особое значение приобретают сведения постмаркетинговых исследований, проводимых в условиях реальной клинической практики [2-4].

Антиангинальный и антиишемический препарат никорандил – активатор калиевых АТФазных каналов, вызывает расширение коронарных артерий и сбалансированное снижение пред- и постнагрузки на миокард, не оказывая значимого влияния на частоту сердечных сокращений и сократимость миокарда [5-7]. Препарат рекомендован для лечения пациентов с хроническим коронарным синдромом, стабильной стенокардией напряжения [8]. Также в ряде исследований продемонстрирована эффективность никорандила при микрососудистой ишемической болезни сердца (ИБС) – заболевании с подтвержденной при стресс-тестах ишемией миокарда в отсутствии значимых атеросклеротических стенозов коронарных артерий при коронароангиографии [9]. Подтверждена и способность никорандила в прекардионировании миокарда при малоинвазивных вмешательствах на коронарных сосудах [10]. Перечисленные эффекты никорандила были изучены в исследованиях различного дизайна:

рандомизированных контролируемых испытаниях (РКИ), наблюдательных исследованиях (НИ). В настоящее время, несмотря на активное применение препарата в клинической практике на протяжении нескольких десятилетий, продолжают изучаться аспекты эффективности и безопасности никорандила.

Цель работы – анализ нежелательных явлений (НЯ) терапии никорандилом (типичных и более редких) по результатам наблюдательного исследования НИКЕЯ (изучение влияния дополнительной терапии НИКорандилом на течение ишемической болезни сердца (ИБС) у пациентов со стабильной стенокардией напряжения, получающих стандартную базовую терапию), а также оценка взаимосвязи возникновения НЯ и приверженности лечению у пациентов со стабильной стенокардией напряжения.

Материал и методы

В проспективном наблюдательном многоцентровом исследовании НИКЕЯ изучалось влияние никорандила, добавленного к базисной терапии, на течение ишемической болезни сердца (ИБС) у пациентов со стабильной стенокардией напряжения. Протокол и дизайн исследования были представлены в предыдущих публикациях [11,12].

В исследование было включено 590 человек, период наблюдения в среднем составил 21 мес. К окончанию наблюдения удалось установить жизненный статус 524 пациентов: 509 человек были живы, 15 умерли.

Подробная информация о неблагоприятных исходах по результатам НИКЕЯ представлена в предшествующей публикации [11]. У пациентов с ИБС в течение 21 мес исследования было зарегистрировано 15 летальных исходов, причинами которых стали два случая острого инфаркта миокарда, аневризма левого желудочка, тромбоэмболия легочной артерии, злокачественное новообразование, двусторонняя пневмония; один пациент умер вследствие острого нарушения мозгового кровообращения, два – в результате декомпенсации ХСН; в шести случаях причины смерти установить не удалось [11]. Связи серьезных НЯ, в том числе – летальных исходов с приемом лекарственных препаратов выявлено не было [11, 12].

В данной работе были подробно проанализированы НЯ терапии с установленной связью с приемом никорандила (Кординик, компания ПИК-ФАРМА) при длительном наблюдении пациентов с ИБС и стабильной стенокардией напряжения.

Информация о НЯ собиралась на протяжении всего исследования: во время очных визитов 1 и 3 мес наблюдения (В1 и В3) и при телефонном контакте с больным через 21 мес (ТК21). В индивидуальных регистрационных картах пациентов лечащими врачами заполнялся специальный раздел, в котором указывались дата регистрации НЯ, тип НЯ, препарат, предположительно вызвавший НЯ, связь приема лекарственного средства и зарегистрированного НЯ. Согласно протоколу наблюдательного исследования врачи оценивали связь НЯ с исследуемым препаратом по следующим критериям:

- маловероятная: нет четкой временной связи с приемом никорандила, присутствуют другие факторы (другие лекарства, другие заболевания, обстоятельства), которые могут быть причиной возникновения НЯ.
- возможная: НЯ связано во времени с началом приема никорандила. Развитие НЯ также можно объяснить наличием сопутствующих заболеваний или приемом других лекарств.
- безусловная: НЯ связано во времени с началом приемом никорандила, уменьшается с отменой никорандила.
- отсутствует: связь между НЯ и никорандилом полностью отсутствует.

Приверженность терапии оценивалась методом прямого врачебного опроса во время визитов В1, В3 и при ТК21. Согласно ранее опубликованным данным прием никорандила начали 402 (68,1%) пациента из 590 человек, включенных в исследование, 188 человек отказались начать прием рекомендованного препарата (первично неприверженные пациенты) [11].

Статистическая обработка данных. Полученные в исследовании данные обработаны с помощью пакета статистических программ SPSS Statistics v.23.0 (IBM,

США). Данные представлены в виде абсолютных и процентных значений. Сравнительный анализ выполнялся с помощью критерия хи-квадрат Пирсона и двустороннего точного критерия Фишера с вычислением отношения шансов (ОШ) и 95% доверительного интервала (ДИ). Статистическая значимость была установлена при $p < 0,05$.

Результаты

Из включенных в исследование НИКЕЯ 590 пациентов со стабильной стенокардией напряжения, которым к базисной терапии ИБС был добавлен активатор калиевых каналов никорандил, на запланированные визиты 1 и 3 мес наблюдения пришли 552 человека, а через 21 мес удалось получить информацию о 524 больных (отклик 89%), 509 из которых были живы.

Характеристики пациентов исследования представлены в табл. 1.

Зарегистрированные во время каждого визита и за все время исследования НЯ никорандила, их связь с приемом препарата, приверженностью к лечению представлены в табл. 2. Наиболее частыми НЯ лечения никорандилом были гипотония и головная боль, приведшие к неприверженности терапии в 94% и 42% случаев, соответственно.

Таким образом, за время наблюдения у 34 пациентов исследования было зарегистрировано 35 НЯ, для которых была установлена связь с приемом никорандила. Это составляет 8,5% от начавших прием препарата 402 больных; 26 пациентов прекратили прием никорандила из-за НЯ терапии. Большинство НЯ (21 из 35) возникли в течение первых 3 мес лечения препаратом.

Во время ТК21 данные по приверженности приему никорандила были получены для 479 человек, из которых 242 продолжали лечение препаратом (9 человек – несмотря на возникшие НЯ), а 237 прекратили его прием на разных этапах исследования (из них 25 – по причине НЯ лечения никорандилом). Следовательно, возникшие НЯ терапии никорандилом в 3 раза повышают шанс неприверженности пациента приему данного антиангинального препарата: ОШ=3,1 95% ДИ 1,4-6,7 ($p=0,004$).

Сведения о НЯ, для которых была установлена связь с приемом других лекарственных препаратов и приверженность пациентов с данными НЯ к приему никорандила представлены в табл. 3.

Пять из восьми пациентов с НЯ терапии другими лекарственными препаратами оказались не привержены приему никорандила. Таким образом, возникновение любого НЯ фармакотерапии ассоциировано с повышением шанса неприверженности больного к рекомендованному лечению: ОШ=2,8, 95% ДИ 1,4-5,5 ($p=0,004$).

Table 1 Characteristics of study patients

Таблица 1. Характеристики пациентов исследования

Параметр	Визит В0 (n=590)	Визит В1 (n=552)	Визит В3 (n=552)	ТК21 (n=509)
Мужчины/женщины, n (%)	329 (55,8)/261 (44,2)	302 (54,7)/250 (45,3)	302 (54,7)/250 (45,3)	280 (55,0)/229 (45,0)
ФК стенокардии, n (%)		–		–
I	26 (4)		64 (12)	
II	375 (64)		377 (68)	
III	189 (32)		111 (20)	
Привержены (начали прием)/не привержены к приему никорандила (первично не приверженные), n (%)	402 (68,1)/188 (31,9)	383 (69,4)/150 (30,6)	327 (59,2)/225 (40,8)	242 (50,5)/237 (49,5)
Пациенты, у которых была выполнена оценка приверженности, n	590	533	552	479
Зарегистрированные НЯ терапии никорандилом, n	–	11	10	14
НЯ – нежелательные явления, ФК – функциональный класс				

Table 2. Adverse events of nicorandil in the NIKEA study

Таблица 2. Нежелательные явления терапии никорандилом в исследовании НИКЕЯ

Тип НЯ	Количество НЯ (n)	Связь с приемом никорандила (n)			Пациенты с НЯ (n)	
		маловероятная	возможная	безусловная	привержены	не привержены
Визит В1						
Головная боль	8	0	0	8	5	3*
Гипотония	3	0	3	0	0	3*
Визит В3						
Головная боль	2	0	0	2	2	0
Гипотония	7	0	2	5	0	7
ЖК нарушения	1 ^a	0	1	0	0	1
Телефонный контакт ТК21						
Головная боль	2	0	0	2	0	2
Гипотония	8	0	5	3	1	7
ЖК нарушения	2 ^b	0	2	0	0	2
Аллергическая реакция	1 ^c	0	1	0	0	1
Кашель	1	1	0	0	0	1
За весь период наблюдения						
Головная боль	12	0	0	12	7	5*
Гипотония	18	0	9	9	1	17*
ЖК нарушения	3	0	3	0	0	3
Аллергическая реакция	1	0	1	0	0	1
Кашель	1	1	0	0	0	1
Всего	35	1	13	21	8	26*

* у одного пациента зарегистрированы 2 НЯ терапии никорандилом; ^a обострение язвенной болезни желудка; ^b диарея, гастралгия; ^c зуд

* у одного пациента зарегистрированы 2 НЯ терапии никорандилом; ^a обострение язвенной болезни желудка; ^b диарея, гастралгия; ^c зуд

Обсуждение

Несмотря на наличие у никорандила нитратоподобного действия, следствием которого, помимо благоприятных эффектов, может быть головная боль и снижение АД, с развитием симптомов гипотонии, в

целом отмечается хорошая переносимость данного антиангинального препарата. По результатам исследований никорандила, выполненных в конце XX века, отмечены антигипертензивный, антидиабетический, гиполипидемический эффекты препарата, по другим

Table 3. Adverse drug events and adherence to nicorandil in study patients

Таблица 3. Нежелательные явления лекарственных препаратов и приверженность терапии никорандилом у пациентов исследования

ЛС	Тип НЯ	Связь с приемом препарат	Приверженность пациента к приему никорандила	Количество случаев (n)
Небиволол	Кашель, одышка	Возможная	Не привержен	1
Нитроглицерин	Головная боль	Безусловная	Привержен	1
Нифедипин	Покраснение лица	Возможная	Не привержен	1
Амлодипин	Отеки ног	Безусловная	Привержен	2
Аторвастатин	Судороги ног	Маловероятная	Не привержен	1
Периндоприл	Сухой кашель	Безусловная	Не привержен	1
Клопидогрел	Тромбоцитопения	Возможная	Не привержен	1
ЛС – лекарственное средство, НЯ – нежелательные явления				

данным выявлена метаболическая нейтральность никорандила и отсутствие у препарата проаритмогенного эффекта, влияния на уровни калия, глюкозы крови, показатели липидного профиля [13, 14]. Большинство нежелательных явлений лечения никорандилом регистрируется в течение первых 3 мес терапии [13, 14]. Это нашло отражение и в результатах НИ НИКЕЯ, согласно которым 60% НЯ препарата были зарегистрированы во время визитов 1 и 3 мес наблюдения.

Типичными НЯ терапии никорандилом, заявленными в официальной инструкции к медицинскому препарату, являются головная боль, тошнота и рвота, гиперемия кожи, реакции со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) [15].

Обращает на себя внимание факт, что самыми частыми НЯ терапии никорандилом в НИ НИКЕЯ были головная боль и гипотония. Последняя проявлялась разнообразными симптомами в виде слабости, вялости, головокружения, тошноты и общего плохого самочувствия при индивидуально низких цифрах артериального давления (АД). При этом головная боль гораздо реже приводила к прекращению приема препарата, в то время как гипотония в более чем 90% случаев являлась причиной неприверженности к лечению никорандилом.

Более редкие НЯ при лечении никорандилом – желудочно-кишечные реакции, кожная аллергическая реакция в виде зуда и кашель, связь которого с приемом препарата была обозначена как маловероятная, также привели к прекращению приема никорандила.

Головная боль

В РКИ IONA [7] головная боль при приеме никорандила была самым частым побочным эффектом и причиной досрочного выбывания пациентов из исследования: 364 (14,2%) случая в группе никорандила (n=2565) и 81 (3,2%) – в группе плацебо (n=2561). В целом головная боль составила больше половины

от всех зарегистрированных в РКИ IONA нежелательных эффектов лечения никорандилом: 364 (51,6%) из 706 случаев [7]. Согласно обзору Horigaka S. головная боль являлась наиболее частым НЯ при приеме никорандила, однако приводила к неприверженности лишь в 3,5-9,5% случаев [17]. По данным нашего исследования головная боль занимала второе место по частоте среди НЯ терапии никорандилом, 11 из 13 зарегистрированных случаев данного НЯ пришлось на первые 3 мес наблюдения, в каждом третьем случае (5 из 13) головная боль привела к отказу пациента принимать препарат. Тем не менее, доля случаев головной боли у пациентов, начавших прием никорандила (13 из 402), по результатам НИ НИКЕЯ составила всего 3%, а причиной неприверженности данное НЯ стало лишь у 1,2% пациентов, принимавших препарат.

В РКИ КВАЗАР головная боль, так же как в РКИ IONA, являлась наиболее частым НЯ терапии никорандилом и была зарегистрирована у каждого десятого пациента исследования [7, 16]. Частота отказа от дальнейшего приема никорандила вследствие НЯ лечения была такой же, как в НИ НИКЕЯ: каждый третий больной оказался неприверженным приему препарата. Однако следует отметить небольшое количество пациентов, рандомизированных в группу никорандила (n=61) в исследовании КВАЗАР [16].

В систематическом обзоре Y. Hanai и соавт. проводилось сравнение эффективности и безопасности никорандила с другими антиангинальными препаратами (бета-адреноблокаторами, антагонистами кальция и нитратами) [18]. Было показано, что никорандил значительно чаще вызывал головную боль по сравнению с бета-адреноблокаторами и антагонистами кальция (в 8, 1 и в 2,2 раза соответственно), и не отличался по этому параметру от нитратов пролонгированного действия. Сведений о прекращении лечения в результате развившихся НЯ терапии никорандилом в исследованиях, включенных в данный систематический обзор, не было.

Гипотония

Данные о гипотонии при лечении никорандилом, как правило, менее точны в связи с возможным диагностированием отдельных компонентов данного синдрома (слабости, вялости, сердцебиения, головокружения и даже учащения приступов стенокардии) под видом других НЯ терапии данным препаратом. Так, в исследовании КВАЗАР было выявлено всего 2 случая гипотонии при лечении никорандилом и еще 4 случая перечисленных симптомов, зарегистрированных как отдельные НЯ терапии [16]. В НИ НИКЕЯ синдром гипотонии диагностировался при наличии любых из перечисленных симптомов при регистрации индивидуально низких показателей АД и был самым частым НЯ лечения никорандилом: 17 (48,6%) случаев из 35. Практически во всех случаях развития гипотонии (16 из 17) пациенты отказались от дальнейшего приема препарата.

Желудочно-кишечные реакции

Зарегистрированные в нашем исследовании НЯ со стороны ЖКТ не были расценены лечащими врачами как серьезные, однако во всех случаях привели к неприверженности пациентов к приему никорандила.

К возможному изъязвлению слизистых оболочек ЖКТ на фоне приема никорандила следует относиться очень внимательно, тем более что это диктует необходимость обязательной отмены препарата. Риск возрастает при одновременном приеме никорандила с нестероидными противовоспалительными препаратами [18].

Подробно вопрос ulcerогенного действия никорандила рассматривался в систематическом обзоре U. Pisano и соавт. [18]. Одной из наиболее вероятных гипотез, объясняющих такой эффект препарата, авторы считают воздействие метаболитов никорандила (никотинамида, никотиновой кислоты) при наличии у пациента предрасположенности к изъязвлению слизистых оболочек и кожи, однако окончательного и убедительного доказательства механизма ulcerогенного влияния никорандила к настоящему времени нет [18]. В исследовании НИКЕЯ отмечено редкое возникновение НЯ со стороны ЖКТ (у 3 человек (0,007%) из 402 начавших прием препарата), что согласуется с результатами других исследований препарата Кординик (компания ПИК-ФАРМА) [16, 19]. В то же время в зарубежных обзорах отмечено, что данные НЯ терапии никорандилом встречаются в 1% случаев и относятся к категории «частых» [18, 20].

Следует отметить относительно небольшое общее количество зарегистрированных в НИ НИКЕЯ нежелательные явления терапии никорандилом по сравнению с другими, в том числе, сравнительными исследованиями препарата с бета-адреноблокаторами, антагонистами кальция, нитратами, где НЯ регистрировались

в 30-35% случаев [21]. Авторы РКИ никорандила КВАЗАР отмечают редкое возникновение побочных эффектов препарата – в 16,4% случаев [16]. По данным РКИ IONA у 706 (27,5%) из 2565 пациентов, рандомизированных в группу никорандила, развились НЯ терапии, приведшие к выбыванию больных из исследования [7]. Тем не менее, в ряде исследований наблюдательного дизайна процент НЯ терапии никорандилом был также невысок, как и в нашем исследовании. Так, по результатам наблюдательного исследования N. Dunn и соавт., НЯ при лечении никорандилом были зарегистрированы у 1,3% больных ИБС, стенокардией напряжения; головная боль – у 0,4% и другие НЯ – у 0,3% пациентов [22].

Возможным объяснением такому значительному расхождению показателей безопасности является неоптимальное репортирование НЯ лечения в наблюдательных исследованиях, особенно – в сравнении с регистрацией сведений по безопасности терапии в рамках РКИ.

Серьезных НЯ, связанных с приемом лекарственных препаратов, в исследовании зарегистрировано не было. Тем не менее, ранее было показано, что у пациентов, приверженных к приему никорандила, неблагоприятные исходы развивались статистически значимо реже, чем у неприверженных к данному лечению больных [12].

Ограничения исследования. Исследованию НИКЕЯ присущи все ограничения, характерные для НИ, однако проспективный многоцентровый дизайн исследования, большое количество включенных больных, отклик 90% обеспечивают высокую надежность полученных данных, отражающих изучаемые показатели в условиях реальной клинической практики.

Заключение

Результаты НИ НИКЕЯ подтвердили хорошую безопасность никорандила (Кординик, компания ПИК-ФАРМА) у пациентов со стенокардией напряжения, отсутствие серьезных НЯ, связанных с его приемом. Наиболее частыми НЯ никорандила были гипотония и головная боль. Возникновение любых НЯ терапии повышало шанс неприверженности пациентов к лечению в 3 раза.

Отношения и Деятельность. Наблюдательное исследование НИКЕЯ проведено при спонсорской поддержке компании ПИК-ФАРМА, что не повлияло на результаты исследования и их трактовку.

Relationships and Activities. The NIKEA observational study was sponsored by JSC PIQ-PHARMA, which in no way affected the results of the study and their interpretation.

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. Zhuravleva MV, Romanov BK, Gorodetskaya GI, et al. Topical Issues of Drug Safety, Possibilities of Improving of Pharmacovigilance. Safety and Risk of Pharmacotherapy. 2019;7(3):109-19 (In Russ.) [Журавлева М.В., Романов Б.К., Городецкая Г.И., и др. Актуальные вопросы безопасности лекарственных средств, возможности совершенствования системы фармаконадзора. Безопасность и Риск Фармакотерапии. 2019;7(3):109-19. DOI:10.30895/2312-7821-2019-7-3-109-119.
2. Matveev AV, Krasheninnikov AE, Egorova EA, Konyaeva EI. Application of drug-related problems approach to analysis of nonsteroidal anti-inflammatory drugs' safety. Pharmacy & Pharmacology. 2019;7(4):215-23. (In Russ.) [Матвеев А.В., Крашенинников А.Е., Егорова Е.А., Коняева Е.И. Применение системы проблем, связанных с лекарственными препаратами (drug-related problems), на примере группы нестероидных противовоспалительных средств. Фармация и Фармакология. 2019;7(4):215-223]. DOI:10.19163/2307-9266-2019-7-4-215-223.
3. Lupkin S. One-Third Of New Drugs Had Safety Problems After FDA Approval. Shots health news from NPR. 2017 May 9 [cited 2022 Jun 20]. Available from: <https://www.npr.org/sections/health-shots/2017/05/09/527575055/one-third-of-new-drugs-had-safety-problems-after-fda-approval>.
4. Institute of Medicine. The Future of Drug Safety: Promoting and Protecting the Health of the Public. Washington, DC: The National Academies Press; 2007. DOI:10.17226/11750.
5. Jiang J, Li Y, Zhou Y, et al. Oral nicorandil reduces ischemic attacks in patients with stable angina: a prospective, multicenter, open-label, randomized, controlled study. Int J Cardiol. 2016;224:183-7. DOI:10.1016/j.ijcard.2016.08.305.
6. Medicines & Healthcare products Regulatory Agency (MHRA). Public Assessment Report. UKPAR. Nicorandil 10 mg Tablets. Nicorandil 20 mg Tablets. [cited 2022 Jun 20]. Available from: <http://www.mhra.gov.uk/home/groups/par/documents/websitesources/con786861.pdf>.
7. IONA Study Group. Effect of nicorandil on coronary events in patients with stable angina: the Impact Of Nicorandil in Angina (IONA) randomised trial. Lancet. 2002;359(9314):1269-75. DOI:10.1016/S0140-6736(02)08265-X.
8. Knuuti J, Wijns W, Saraste A, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. Eur Heart J. 2020;41(3):407-477. DOI:10.1093/eurheartj/ehz425.
9. Karpov YuA, Soboleva GN, Erpylova EA. Microvascular angina: issues of diagnosis and treatment 2019 Atmosphere. Cardiology News. 2018;(4):16-27 (In Russ.) [Карпов Ю.А., Соболева Г.Н., Ерылова Е.А. Микрососудистая стенокардия: вопросы диагностики и лечения 2019 г. Атмосфера. Новости Кардиологии. 2018;(4):16-27].
10. Gostishchev RV, Soboleva GN, Samko AN, Osiev AG. Pharmacological preconditioning. focus on nicorandil. Russian Journal of Cardiology. 2017;(8):114-21 (In Russ.) Гостышев Р.В., Соболева Г.Н., Самко А.Н., Осиев А.Г. Фармакологическое прекодиционирование. в фокусе — никорандил. Российский Кардиологический Журнал. 2017;(8):114-21. DOI:10.15829/1560-4071-2017-8-114-121].
11. Martsevich SYu, Lukina YuV, Kutishenko NP, et al. The First Results of the Evaluation of Long-Term Nicorandil Treatment Effect on the Probability of Cardiovascular Complications in Patients with Stable Coronary Artery Disease (Data of Observational NIKEA Study). Rational Pharmacotherapy in Cardiology. 2019;15(3):335-42 (In Russ.) [Марцевич С.Ю., Лукина Ю.В., Кутишенко Н.П., и др. Первые результаты оценки влияния длительного применения никорандила на вероятность возникновения сердечно-сосудистых осложнений у больных стабильной ишемической болезнью сердца (данные наблюдательного исследования НИКЕА). Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии 2019;15(3):335-42]. DOI:10.20996/1819-6446-2019-15-3-335-342.
12. Lukina YuV, Kutishenko NP, Martsevich SYu. Efficacy, Safety and Long-term Outcomes of Nicorandil Use in Patients with Stable Ischemic Heart Disease According to the Results of Randomized and Observational Studies. Rational Pharmacotherapy in Cardiology. 2019;15(5):641-8 (In Russ.) [Лукина Ю.В., Кутишенко Н.П., Марцевич С.Ю. Эффективность, безопасность и отдаленные исходы применения никорандила у больных стабильной ишемической болезнью сердца по данным рандомизированного и наблюдательного исследований. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2019;15(5):641-8]. DOI:10.20996/1819-6446-2019-15-5-641-648.
13. Roland E. Safety profile of an anti-anginal agent with potassium channel opening activity. Eur Heart J. 1993;14(Suppl B):48-52. DOI:10.1093/eurheartj/14.suppl_b.48.
14. Witzsch S, Darmon JY. Nicorandil safety in the long-term treatment of coronary heart disease. Cardiovasc Drugs Ther 1995;9 Suppl. 2:237-43. DOI:10.1007/BF00878471.
15. [Кординок ©. Инструкция по медицинскому применению препарата [цитировано 20.06.2022]. Доступно из: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=e4915836-d882-4282-a300-5447024e3f99].
16. Martsevich SYu, Kutishenko NP, Deev AD, on behalf of the participants of the QUASAR study. Comparative evaluation of the antianginal efficacy and safety of nicorandil against the background of basic therapy with beta-blockers in patients with coronary heart disease with stable angina pectoris. Kardiologia. 2016;56(10):30-4 (In Russ.) [Марцевич С.Ю., Кутишенко Н.П., Деев А.Д. от имени участников исследования КВАЗАР. Сравнительная оценка антиангинальной эффективности и безопасности препарата никорандил на фоне базисной терапии β-адреноблокаторами у больных ишемической болезнью сердца со стабильной стенокардией. Кардиология. 2016;56(10):30-4]. DOI:10.18565/cardio.2016.10.30-34.
17. Horinaka S. Use of nicorandil in cardiovascular disease and its optimization. Drugs. 2011;71(9):1105-19. DOI:10.2165/11592300-000000000-00000.
18. Pisano U, Deosaran J, Leslie SJ, Rushworth GF, Stewart D, Ford I, Watson AJ. Nicorandil, Gastrointestinal Adverse Drug Reactions and Ulcerations: A Systematic Review. Adv Ther. 2016;33(3):320-44. DOI:10.1007/s12325-016-0294-9.
19. Sizova ZM, Kozlova NV, Zakharova VL, Shameeva ES. Comparative Assessment Of Effects Of Isosorbide Dinitrate, Isosorbide-5 Mononitrate And Nicorandil On The Frequency Of Angina Attacks And Vaso-regulating Endothelial Function In Patients With Ischemic Heart Disease. Kardiologia. 2015;55(2):10-5 (In Russ.) [Сизова Ж.М., Козлова Н.В., Захарова В.Л., Шамеева Е.С. Сравнительная оценка влияния изосорбида динитрата, изосорбида-5- мононитрата и никорандила на частоту приступов стенокардии и вазорегулирующую функцию эндотелия у больных ишемической болезнью сердца. Кардиология. 2015;55(2):10-5]. DOI:10.18565/cardio.2015.2.10-15.
20. Beldiev SN, Egorova IV, Gavrilenko NG, et al. Reflection of foreign data on the ulcerogenic effect of nicorandil in domestic publications of 2009-2018. Medicine. 2019;7(2):40-58 (In Russ.) [Бельдиев С.Н., Егорова И.В., Гавриленко Н.Г., и др. Отражение зарубежных данных об ulcerogenic effect действии никорандила в отечественных публикациях 2009-2018 годов. Медицина. 2019;7(2):40-58]. DOI:10.29234/2308-9113-2019-7-2-40-58.
21. Hanai Y, Mita M, Hishinuma S, Shoji M. [Systematic review on the short-term efficacy and safety of nicorandil for stable angina pectoris in comparison with those of β-blockers, nitrates and calcium antagonists]. Yakugaku Zasshi. 2010;130(11):1549-63 (In Japanese). DOI:10.1248/yakushi.130.1549.
22. Dunn N, Freemantle S, Pearce G, et al. Safety profile of nicorandil--prescription-event monitoring (PEM) study. Pharmacoepidemiol Drug Saf. 1999;8(3):197-205. DOI:10.1002/(SICI)1099-1557(199905/06)8:3<197::AID-PDS422>3.0.CO;2-T.

About the Authors / Информация об авторах:

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

Марцевич Сергей Юрьевич [Sergey Yu. Martsevich]
eLibrary SPIN 7908-9554, ORCID 0000-0002-7717-4362

Безопасность и переносимость имплантированных подкожных систем кардиовертеров-дефибрилляторов

Верещагина А.В.¹, Ускач Т.М.^{1,2}, Сапельников О.В.¹, Аманатова В.А.¹, Гришин И.Р.¹, Куликов А.А.^{1*}, Костин В.С.¹, Акчурин Р.С.¹

¹ Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии им. Академика Е.И. Чазова, Москва, Россия

² Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования, Москва, Россия

Цель. Изучить безопасность и переносимость подкожной системы кардиовертера-дефибриллятора (П-КВД) после имплантации.

Материал и методы. В исследование включены 33 пациента [медиана возраста 57 (43;62) лет; 84% мужчин] с имплантированными П-КВД. Критерии включения: возраст >18 лет, показания к первичной или вторичной профилактике внезапной сердечной смерти (ВСС). Критерии исключения: показания к имплантации исключительно трансвенозной системы КВД [пациенты с устойчивой мономорфной желудочковой тахикардией (ЖТ), необходимостью в антибрадикардической или ресинхронизирующей терапии]; больные с шириной комплекса QRS > 130 мсек. Всем пациентам проводилось стандартное предоперационное обследование (рутинные анализы крови, рентгенография органов грудной клетки, трансторакальная эхокардиография (чреспищеводная – по показаниям), заполнение опросников качества жизни. На повторном визите через 6 мес после имплантации проводилось обследование, интервьюирование устройства, заполнялся опросник качества жизни. Были задокументированы все эпизоды нанесенной шоковой терапии и возникшие осложнения.

Результаты. Медиана фракции выброса левого желудочка составила 30% (26;34), конечного диастолического объема – 215 (185;260) мл, конечного систолического объема – 144 (125;182) мл, продолжительности QRS – 100 (94;108) мсек. По данным суточного мониторинга электрокардиограммы у 42,4% пациентов регистрировались эпизоды неустойчивой ЖТ. Наиболее частыми показаниями для имплантации П-КВД были дилатационная (33%) и ишемическая кардиомиопатии (42%). Первичная профилактика была показана 97% пациентам. Периоперационные осложнения возникли у 2 (6,1%) пациентов. В течение периода наблюдения у 27 (81,8%) пациентов нанесения разрядов не зафиксировано. Адекватные разряды в течение 6 мес были зафиксированы у 2 (6,1%) пациентов. За 6 мес наблюдения отмечен 1 (3,0%) летальный исход по причине осложнения вирусной пневмонией. Повторных госпитализаций по поводу сердечно-сосудистых заболеваний не зарегистрировано. Имплантация подкожной системы КВД не сопровождалась снижением качества жизни.

Заключение. Использование П-КВД даже у пациентов со структурными заболеваниями миокарда, которым не требуется антибрадикардическая стимуляция, эффективно в предотвращении ВСС. Количество неадекватных разрядов и число осложнений в клинической практике сопоставимо с данными многоцентровых исследований. Имплантация П-КВД не сопровождалась снижением качества жизни. Тщательный отбор кандидатов к имплантации, наряду с современным программированием устройств, является важным параметром для выбора и успеха применения П-КВД.

Ключевые слова: внезапная сердечная смерть, хроническая сердечная недостаточность с низкой фракцией выброса, подкожный имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор.

Для цитирования: Верещагина А.В., Ускач Т.М., Сапельников О.В., Аманатова В.А., Гришин И.Р., Куликов А.А., Костин В.С., Акчурин Р.С. Безопасность и переносимость имплантированных подкожных систем кардиовертеров-дефибрилляторов. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2022;18(4):427-432. DOI: 10.20996/1819-6446-2022-08-05.

Safety and Tolerability of Implanted Subcutaneous Cardioverter-Defibrillator Systems

Vereshchagina A.V.¹, Uskach T.M.^{1,2}, Sapelnikov O.V.¹, Amanatova V.A.¹, Grishin I.R.¹, Kulikov A.A.^{1*}, Kostin V.S.¹, Akchurin R.S.¹

¹ National Medical Research Center of Cardiology named after academician E.I. Chazov, Moscow, Russia

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

Aim. To study the safety and tolerability of the subcutaneous implantable cardioverter defibrillator (S-ICD) after implantation.

Material and methods. The results of 33 patients with implanted S-ICD 6 months follow-up. The criteria for inclusion in the observational study were: age over 18 years, indications for primary or secondary prevention of sudden cardiac death. The exclusion criteria were indications for implantation of transvenous ICD (patients with sustained monomorphic ventricular tachycardia, the need for anti-bradycardia or resynchronization therapy), as well as patients with a QRS complex of more than 130 msec. All patients underwent a standard preoperative examination (routine blood tests, chest X-ray, transthoracic echocardiography), quality-of-life questionnaires and transesophageal echocardiography. At follow-up, patients were examined after 6 months after implantation, the device was interrogated and a quality-of-life questionnaire was completed. All episodes of shock therapy and complications were documented.

Results. Male patients predominated (84%), with a mean age of 57 [43;62] years. Left ventricular ejection fraction was 30% [26;34]. The mean QRS duration was 100 [94;108] msec. According to the 24-hour Holter ECG monitoring, episodes of unstable VT were recorded in 42.4% of patients. The most common indications for S-ICD implantation were dilated (33%) and ischemic cardiomyopathy (42%). Primary prevention was indicated in 97% of patients. At the end of the implantation of the S-ICD, the patients underwent a defibrillation test and device configuration. In 63.6% of cases, during automatic tuning, the device selected the primary perception vector. In 27.2% of patients, optimal recognition of the subcutaneous signal was observed in the secondary vector, and in 9.2% of patients, the alternative vector was favorable. All patients underwent two-zone programming. The conditional shock zone was programmed at an average rate of 192 beats/min (range 180-210 beats/min) and the shock zone was programmed at an average rate of 222 beats/min (range 220-240 beats/min). Perioperative complications occurred in two patients. During the follow-up period, no shocks were recorded in 27 patients. Adequate shocks for 6 months were recorded in two patients. During 6 months of observation, one lethal outcome was noted due to complications of viral pneumonia. During the observation period, there were no rehospitalizations for cardiovascular diseases.

Conclusion. The use of S-ICD, even in patients with structural myocardial disease who do not require anti-bradycardia pacing, is effective in preventing SCD. The number of inadequate discharges and the number of complications in clinical practice is comparable to the data of multicenter studies. S-ICD

implantation was not accompanied by a decrease in quality of life. Careful selection of candidates, along with state-of-the-art device programming, is an important parameter for the selection and success of S-ICD application.

Key words: sudden cardiac death, chronic heart failure with low ejection fraction, subcutaneous implantable cardioverter-defibrillator.

For citation: Vereshchagina A.V., Uskach T.M., Sapelnikov O.V., Amanatova V.A., Grishin I.R., Kulikov A.A., Kostin V.S., Akchurin R.S. Safety and Tolerability of Implanted Subcutaneous Cardioverter-defibrillator Systems. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2022;18(4):427-432. DOI: 10.20996/1819-6446-2022-08-05.

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

Received/Поступила: 15.02.2022

Accepted/Принята в печать: 16.05.2022

Введение

Имплантация кардиовертера-дефибриллятора (КВД) – это наиболее эффективный метод предотвращения внезапной сердечной смерти (ВСС) у пациентов высокого риска [1-3]. С целью предотвращения наиболее грозных осложнений, связанных с имплантацией трансвенозных устройств, в первую очередь таких, как электрод-ассоциированные септические осложнения, была разработана и принята в рутинную клиническую практику подкожная система (П-КВД) [4-6]. П-КВД состоит из генератора импульсов, расположенного над шестым ребром между средней подмышечной и передней подмышечной линиями, и трех-полюсного парастернального электрода с проксимальным и дистальным чувствительными электродами, расположенными рядом с мечевидным отростком и местом сочленения рукоятки грудины с телом грудины соответственно. Эффективность П-КВД в отношении фибрилляции желудочков после первого разряда колеблется от 88% до 90,1% и от 98,2% до 100% после 5 разрядов на основе текущих данных [7,8].

За последние годы ряд исследований показал результативность П-КВД, сопоставимую с трансвенозной системой КВД в профилактике ВСС. Так, в мульти-центровом исследовании IDE (Investigational Device Exemption), в котором участвовало 330 пациентов, терапия первым разрядом по поводу фибрилляции желудочков (ФЖ) или устойчивой желудочковой тахикардии (ЖТ) оказалась эффективной в 92,1% случаев, однако в ходе исследования была выявлена проблема нанесения неадекватных шоков (13,1%), в дальнейшем проведено перепрограммирование устройства (включена двойная зона терапии), и как результат – уменьшение количества ненадлежащей терапии [9]. По данным регистра Effortless (n=985) в течение 5 лет у 99,5% пациентов наблюдалась успешная конверсия ЖТ или ФЖ, частота немотивированных шоков составила 8,1% [10]. В исследовании PRAETORIAN (n=849; 5 лет наблюдения) впервые напрямую сравнивали трансвенозные и подкожные КВД [11]. Показано, что П-КВД не уступает трансвенозной по количеству осложнений, связанных с устройством,

или неадекватных шоков у пациентов [11]. За время наблюдения зарегистрировано 8,1% неадекватных разрядов у пациентов с П-КВД и 6,8% – у пациентов с трансвенозным КВД [11]. Таким образом, в настоящее время клинические исследования подтверждают безопасность и эффективность П-КВД, на основании чего были расширены показания к ее имплантации [12,13].

В ходе имплантации П-КВД показано проведение стандартизированного интраоперационного дефибрилляционного тестирования, чтобы подтвердить способность П-КВД воспринимать и конвертировать ФЖ (восстанавливать исходный ритм).

Тестирование производится на операционном столе в завершении имплантации П-КВД. Индукция ФЖ проводится с помощью импульса переменного тока 200 мА с частотой 50 Гц, подаваемого в течение 4 сек. ЧСС обнаружения снижается до минимального значения 170 уд/мин. Энергия первого разряда программируется на 65 Дж. В случае неэффективности первого шока второй разряд автоматически программируется на максимально возможную энергию 80 Дж с обратной полярностью. Если желудочковая аритмия (ФЖ или ЖТ) не будет распознана устройством, или если разряд дефибриллятора, поданный подкожным устройством, не приведет к конверсии в исходный ритм, то такая терапия будет считаться неэффективной, и потребует внешней дефибрилляции. Неэффективное дефибрилляционное тестирование требует изменения положения подкожного электрода и/или генератора импульсов.

Клинические руководства Европы, США и России определяют показания для имплантации П-КВД в качестве альтернативы трансвенозному устройству у всех кандидатов для имплантации КВД, при отсутствии необходимости кардиостимуляции антитахикардической терапии [12-14]. В частности, молодые пациенты с риском внезапной сердечной смерти могут получить максимальную пользу от имплантации П-КВД, так как в этой когорте пациентов можно ожидать нескольких смен устройств в течение жизни. Однако, несмотря на свои преимущества, П-КВД имеет значимые ограничения. Из-за отсутствия возможности стимуляции система

не может быть рекомендована пациентам с симптоматической брадикардией. Кроме того, пациентам, которым требуется сердечная ресинхронизирующая терапия, или которым, как ожидается, будет полезна антитахикардическая стимуляция, не рекомендована имплантация П-КВД [13]. Более того, несмотря на усовершенствование первого поколения П-КВД и добавления функций Smart PASS (высокочастотный фильтр, который уменьшает избыточное восприятие зубца Т и миопотенциальных шумов) и SMART Charge (интеллектуальная зарядка – автоматически увеличивает требование к постоянству ритма на три интервала каждый раз, когда обнаруживается невылеченный эпизод), позволяющие избежать гиперчувствительности Т-волны и тем самым сократить количество ненужной терапии более чем на 40% в сравнении с первым поколением приборов, до сих пор по данным литературы сохраняется проблема нанесения неадекватных разрядов [15].

К началу 2022 г. в мире имплантировано более 88000 П-КВД [16], в России имплантация данных устройств началась только в 2018 г., что обуславливает минимальное количество печатных работ в отечественной литературе. К концу 2021 г. в России имплантировано около 150 устройств.

Цель исследования – изучить безопасность и переносимость П-КВД после имплантации.

Материал и методы

В наблюдательное исследование включались пациенты с имплантированными П-КВД.

Критерии включения: возраст >18 лет, наличие показаний к первичной или вторичной профилактике внезапной сердечной смерти. Критерии исключения: показания к имплантации исключительно трансвенозной системы КВД (пациенты с устойчивой мономорфной желудочковой тахикардией, необходимостью в антибрадикардической или ресинхронизирующей терапии), ширина комплекса QRS > 130 мсек.

Всем пациентам проводилось стандартное предоперационное обследование (рутинные анализы крови, рентген органов грудной клетки, трансторакальная эхокардиография [чреспищеводная (ЧП Эхо-КГ) – по показаниям], заполнение опросников качества жизни [Миннесотский опросник жизни с сердечной недостаточностью (MHFLQ), EQ-5D].

Всем пациентам после включения в исследование проводился предимплантационный скрининг. Все системы подкожного КВД были имплантированы под общей анестезией, среднее время имплантации составило 45 ± 15 мин. Всем пациентам интраоперационно было проведено дефибрилляционное тестирование, чтобы подтвердить способность П-КВД воспринимать и конвертировать фибрилляцию желудоч-

ков. Предварительно в рамках предоперационной подготовки всем пациентам с фибрилляцией предсердий (ФП) проводится ЧП ЭхоКГ. Если в ходе у пациента при ЧП Эхо-КГ выявлялся тромбоз камер сердца, то дефибрилляционный тест не проводился.

Повторно пациенты были обследованы через 6 мес после имплантации. На визите проводилось также интервьюирование устройства и заполнялся опросник качества жизни. Были задокументированы все эпизоды нанесенной шоковой терапии и возникшие осложнения.

Статистический анализ данных осуществляли с помощью статистического пакета Statistica 10 (StatSoft Inc., США). Качественные величины представлены как абсолютные значения и проценты. Использовались следующие методы статистического анализа: двусторонний F-критерий Фишера, U-критерий Манна-Уитни. Корреляционный анализ проводился с применением рангового критерия Спирмена. Выборочные параметры, приводимые в таблице, представлены в виде медианы (Me) и межквартильного диапазона (25%; 75%). Уровень различий считался статистически значимым при $p < 0,05$, значения $0,05 < p < 0,10$ интерпретировались как тенденция.

Результаты

В исследование включены 33 пациента (84,8% мужчин; медиана возраста 57 (43; 62) лет; табл. 1). Медиана фракции выброса левого желудочка составила 30 (26; 34) %, конечного диастолического объема –

Table 1. Baseline demographics characteristic of included patients

Таблица 1. Клинико-демографические показатели пациентов, n.

Параметр	Значение
Мужчины, n (%)	27 (84,8)
Возраст, лет	57 (43; 62)
Индекс массы тела, кг/м ²	27 (22; 31)
Первичная профилактика, n (%)	32 (97,0)
Вторичная профилактика, n (%)	1 (3,0)
ДКМП, n (%)	11 (33,3)
ИБС, n (%)	14 (42,4)
Артериальная гипертензия, n (%)	5 (15,2)
Каналопатия, n (%)	3 (9,1)
Длительность QRS, мсек	100 (94; 108)
Фракция выброса левого желудочка, %	30 (26; 34)
КДО, мл	215 (185; 260)
КСО, мл	144 (125; 182)
Эпизоды неустойчивой ЖТ при СМ ЭКГ, n (%)	14 (42,4)
ДКМП – дилатационная кардиомиопатия, ИБС – ишемическая болезнь сердца, КДО – конечный диастолический объем, КСО – конечный систолический объем, СМ – суточное мониторирование	

Table 2. Drug therapy in patients with chronic heart failure (n=30)

Таблица 2. Лекарственная терапия пациентов с ХСН (n=30)

Группа лекарственных средств	n (%)
ИАПФ	14 (46,6)
АРНИ	9 (30,0)
БРА	7 (23,4)
Бета-адреноблокаторы	30 (100,0)
Ингибиторы SGLT2	26 (86,7)
АМР	30 (100,0)
Диуретики	24 (80,0)
Амиодарон	4 (13,4)
Дигоксин	5 (16,7)
Антикоагулянты	9 (30,0)
АМР – антагонисты минералкортикоидных рецепторов, АРНИ – ангиотензиновых рецепторов и неприлизина ингибитор, БРА – блокаторы рецепторов ангиотензина II, ИАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента	

215 (185; 260) мл, конечного систолического объема – 144 (125; 182) мл, продолжительности QRS – 100 (94; 108) мсек. По данным суточного мониторирования ЭКГ по Холтеру у 14 (42,4%) пациентов регистрировались эпизоды неустойчивой ЖТ.

Наиболее частыми показаниями для имплантации П-КВД были ишемическая (42,4%) и дилатационная (ДКМП; 33,3%) кардиомиопатии. Первичная профилактика была показана большинству пациентов (97,0%).

Все пациенты, за исключением больных с каналопатиями, получали оптимальную медикаментозную терапию по поводу хронической сердечной недостаточности минимум 3 мес (табл. 2), пациенты с каналопатиями (удлиненный интервал QT, идиопатическая ФЖ) принимали лечебную дозу бета-адреноблокаторов. На момент включения в исследование все пациенты были в состоянии компенсации основного заболевания.

В завершение имплантации П-КВД, пациентам проводился дефибрилляционный тест. У 4 (12,1%) пациентов дефибрилляция не могла быть проведена из-за выявленного тромбоза ушка левого предсердия, по данным ЧП Эхо-КГ. У 27 из 29 пациентов (93,1%) дефибрилляционный тест оказался эффективным с первой попытки, в одном случае потребовалось изменение полярности на обратную для эффективной интраоперационной дефибрилляции. Еще в одном случае время от индукции до нанесения разряда конверсии ФЖ в исходный ритм составило 23 сек при автоматически выбранном векторе, что потребовало изменения вектора восприятия вручную. Сразу же после имплантации в операционной повторно производилась настройка параметров устройства: импеданс подкожного электрода, программировались зоны те-

рапии, при необходимости включался мониторинг ФП. В 21 (63,6%) случаев при автоматической настройке устройством был выбран первичный вектор восприятия. У 9 (27,3%) пациентов оптимальное распознавание подкожного сигнала наблюдалось во вторичном векторе, а у 3 (9,2%) пациентов благоприятным был альтернативный вектор. Всем пациентам проводилось двухзонное программирование. Зона условного разряда была запрограммирована со средней частотой 192 уд/мин (диапазон 180-210 уд/мин), а зона разряда была запрограммирована со средней частотой 222 уд/мин (диапазон 220-240 уд/мин).

Периоперационные осложнения возникли у 2 (6,1%) пациентов. В одном случае на 6-е сут после имплантации П-КВД была выявлена дислокация электрода. При интеррогировании устройства регистрировалась гиперчувствительность миопотенциальных помех, в связи с чем выполнена реимплантация электрода (применена трехинцизионная техника) и проведено успешное интраоперационное дефибрилляционное тестирование. Во втором случае на 5-е сут сформировалась гематома ложа, потребовавшая проведения пункции.

В последующем за 6 мес наблюдения отмечен 1 (3,0%) летальный исход. Причиной смерти стали осложнения вирусной пневмонии. В течение периода наблюдения повторных госпитализаций по поводу сердечно-сосудистых заболеваний не зарегистрировано.

При оценке качества жизни пациентов по Миннесотскому опроснику и EQ-5D отмечено значимое улучшение ее показателей по сравнению с исходным (табл. 3).

Контрольный визит через 6 мес для оценки эффективности и безопасности П-КВД прошли 32 (96,7%) пациента (табл. 4).

В течение периода наблюдения у 27 пациентов нанесения разрядов не зафиксировано. Адекватные разряды в течение 6 мес были зафиксированы у 2 (6,1%) пациентов, причем, у одного пациента было 13 разрядов по поводу ЖТ. Исходно на протяжении 6-ти мес наблюдения пациента до имплантации желудочковых нарушений ритма не было зарегистриро-

Table 3. Changes in the quality of life of patients (n=33)

Таблица 3. Динамика качества жизни пациентов (n=33)

Опросник качества жизни	Исходно	Через 6 мес	p
MHFLQ	20 (14; 20)	15 (10; 27)	<0,001
EQ-5D	70 (60; 75)	75 (70; 80)	<0,001
MHFLQ – Миннесотский опросник жизни пациентов с сердечной недостаточностью			

Table 4. Main data obtained for 6 months of follow-up (n=33)

Таблица 4. Основные данные, полученные за 6 мес наблюдения (n=33)

Параметр	Значение
Пациенты, получившие адекватные разряды, n (%)	2 (6,1)
Эпизоды аритмии, приводящие к соответствующей терапии, n (%)	23 (69,7)
ФЖ, n (%)	0
Быстрая ЖТ, n (%)	23 (69,7)
Пациенты, получившие неадекватные разряды (за счет суправентрикулярной тахикардии), n (%)	3 (9,1)
ЭФИ на индукцию ЖТ, n (%)	1 (3,0)
Смерть, n (%)	1 (3,0)
ДФТ – дефибрилляционный тест, ЖТ – желудочковая тахикардия, ФЖ – фибрилляция желудочков, ЭФИ – электрофизиологическое исследование	

вано. В последующем этому пациенту проведено электрофизиологическое исследование, по результатам которого ЖТ не индуцирована, при контрольном осмотре через 3 мес шоков не зарегистрировано. У второго пациента зарегистрирован 1 эпизод ЖТ с ЧСС 250 уд/мин. У обоих пациентов желудочковая аритмия купировалась первым разрядом. В 3 случаях у пациентов с постоянной формой ФП и запрограммированными шоковыми зонами 200-220 уд/мин зарегистрированы неадекватные шоки (всего 5 разрядов), обусловленные учащением ЧСС до 200 уд/мин (попадали в зону условного разряда). Всем пациентам была произведена коррекция параметров работы устройства – увеличена зона условного разряда до 220 уд/мин, зона разряда – до 240 уд/мин и усилена ритмурежающая терапия.

Также при анализе данных интеррогирования программатора зарегистрировано 10 эпизодов, при которых разряд не был произведен у 6 пациентов. То есть, терапия была прервана согласно алгоритму, когда средняя продолжительность интервала 4 R-R (в мсек) превышает наименьшую зону запрограммированной частоты плюс 40 мсек для 24 интервалов, или подозрительное событие имеет паттерн ЭКГ, не совпадающий с эталонным, и расценивается устройством как мышечный артефакт, другой внешний сигнал или наджелудочковая тахикардия. Что касается прерванных терапий у наших пациентов, то девять эпизодов у пяти пациентов расценены прибором как короткие ЖТ, однако при детальном разборе паттернов ЭКГ зарегистрированные эпизоды являлись тахисистолической формой ФП. Отдельно был проанализирован эпизод мономорфной ЖТ длительностью 4 сек (18 комплексов) который соответствовал алгоритму нанесения разряда, но шок был прерван из-за спонтанного прекращения ЖТ.

Обсуждение

Среди наблюдавшихся пациентов преобладали пациенты с ИБС, второй по численности была группа пациентов с ДКМП. Это несколько необычно, так как классическим показанием к имплантации П-КВД являются пациенты с ГКМП и каналопатиями, потому что пациенты с ИБС, как правило, имеют в анамнезе мономорфные ЖТ, устранимые антитахикардической стимуляцией, а у пациентов с ДКМП часто имеется значительное расширение QRS и может потребоваться ресинхронизирующая терапия.

В нашей когорте пациентов было 23 адекватных разряда (по поводу ЖТ) у 6% всех пациентов в течение 6 мес, что свидетельствует о высоком риске ВСС у отобранных пациентов. В исследованиях частота нанесения шоков у П-КВД по показаниям несколько ниже. Так, в регистре EFFORTLESS 5,8% пациентов в первый год и 13,5% в первые пять лет получили адекватную терапию [10]. В исследовании Untouched 5,3% пациентов за 18 мес также получили мотивированные разряды [17]. Неадекватные разряды за 6 мес наблюдения составили 9%, что немного превышает результаты регистра EFFORTLESS (8,3%) [19,20] и исследования MADIT-RIT (4,8%) [18], но сопоставимо с исследованием PRAETORIAN (9,6%) [11]. Все эпизоды аритмий у наших пациентов были прерваны первым шоком, что соответствует литературным данным, которые продемонстрировали высокий коэффициент конверсии (>90%) спонтанно возникающих эпизодов тахикардии [19-21]. Эпизоды мономорфной ЖТ с частотой 200-250 уд/мин, хотя и не приведшие к потере сознания, были купированы разрядом, и могут считаться адекватной терапией. Пароксизмов ФЖ за 6 мес наблюдения зарегистрировано не было. Все несоответствующие разряды наших пациентов были обусловлены тахиформой ФП, в связи с чем скорректированы шоковые зоны и усилена ритмурежающая терапия. Мы также обратили внимание на то, что неадекватные разряды случались у пациентов с постоянной формой ФП. Такие пациенты требуют более тщательной настройки параметров работы устройства и контроля за ЧСС (в первую очередь, титрация доз бета-адреноблокаторов).

Интересно, что в исследованиях частой причиной неадекватной терапии в основном являлась чрезмерная чувствительность зубца Т [10,15]. Вероятно, отсутствие неадекватных разрядов за счет чрезмерной чувствительности зубца Т в нашем наблюдении обусловлено тем, что всем пациентам изначально проводилось двухзонное программирование, что также описывается в литературе [22]. Общая частота осложнений была довольно низкой, никому из пациентов за 6 мес не потребовалась повторная госпитализация, связанная с имплантацией подкожной системы или обусловленная осложнениями имплантации. Был госпитализирован

1 пациент для проведения электрофизиологического исследования. Помимо технических аспектов системы в исследовании нашего учреждения пациенты с П-КВД описывали равное или даже лучшее качество жизни после имплантации устройства.

Ограничения исследования. Исследование имеет несколько ограничений. Во-первых, подкожные устройства впервые имплантировались в нашем центре, и соответственно хирурги имели меньше опыта работы с П-КВД, чем с трансвенозными КВД, что могло повлиять на клинические результаты. Во-вторых, когорта больных была недостаточно большой, а срок наблюдения (6 мес) слишком ограниченный, чтобы представить данные о долгосрочных осложнениях.

Заключение

Использование П-КВД даже у пациентов со структурными заболеваниями миокарда, которым не тре-

буется антибрадикардальная стимуляция, эффективны в предотвращении ВСС. Количество неадекватных разрядов и число осложнений в клинической практике сопоставимо с данными многоцентровых исследований. Имплантация П-КВД не сопровождалась снижением качества жизни. Тщательный отбор кандидатов к имплантации, наряду с современным программированием устройств, является важным параметром для выбора и успеха использования П-КВД.

Отношения и Деятельность. Нет.

Relationships and Activities. None.

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

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

References / Литература

1. Moss AJ, Hall WJ, Cannom DS, et al. Improved Survival with an Implanted Defibrillator in Patients with Coronary Disease at High Risk for Ventricular Arrhythmia. *New Engl J Med.* 1996;335(26):1933-40. DOI:10.1056/nejm199612263352601.
2. Moss AJ, Zareba W, Hall WJ, et al. Prophylactic Implantation of a Defibrillator in Patients with Myocardial Infarction and Reduced Ejection Fraction. *New Engl J Med.* 2002;346(12):877-83. DOI:10.1056/nejmoa013474.
3. Kong MH, Fonarow G C, Peterson ED, et al. Systematic review of the incidence of sudden cardiac death in the United States. *J Am Coll Cardiol.* 2011;57(7):794-801. DOI:10.1016/j.jacc.2010.09.064.
4. Kaya E, Rassaf T, Wakili R. Subcutaneous ICD: Current standards and future perspective. *Int J Cardiol.* 2019;24:100409. DOI:10.1016/j.ijcha.2019.100409.
5. Honarbakhsh S, Providencia R, Srinivasan N, et al. A propensity matched case-control study comparing efficacy, safety and costs of the subcutaneous vs. transvenous implantable cardioverter defibrillator. *Int J Cardiol.* 2017;228:280-5. DOI:10.1016/j.ijcard.2016.11.017.
6. Olde Nordkamp LO, Knops R, Bardi G, et al. Rationale and design of the PRAETORIAN trial: a Prospective, Randomized comparison of subcutaneous and transvenous implantable cardioverter-defibrillator therapy. *American heart journal.* 2012;163(5):753-760. DOI:10.1016/j.ahj.2012.02.012.
7. Gold S MR, Aasbo JD, El-Chami MF, et al. Subcutaneous implantable cardioverter-defibrillator Post-Approval Study: clinical characteristics and perioperative results. *Heart Rhythm.* 2017;10(14):1456-63. DOI:10.1016/j.hrthm.2017.05.016.
8. Kamp Nicholas J, Al-Khatib Sana M. The subcutaneous implantable cardioverter-defibrillator in review. *Am Heart J.* 2019;217:131-9. DOI:10.1016/j.ahj.2019.08.010.
9. Weiss R, Knight BP, Gold MR, et al. Safety and efficacy of a totally subcutaneous implantable cardioverter defibrillator. *Circulation.* 2013;128(9):944-53. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.113.003042.
10. Boersma L, Barr C, Knops R, et al. Implant and Midterm Outcomes of the Subcutaneous Implantable Cardioverter-Defibrillator Registry: The EFFORTLESS Study. *J Am Coll Cardiol.* 2017;70(7):842-4. DOI:10.1016/j.jacc.2017.06.040.
11. Knops RE, Olde Nordkamp LRA, Delnoy PPHM, et al. Subcutaneous or Transvenous Defibrillator Therapy Collaborators. *New Engl J Med.* 2020;383:526-36. DOI:10.1056/NEJMoa1915932.
12. 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: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *Journal of the American College of Cardiology.* 2018;72(2):91-220. DOI:10.1016/j.jhrthm.2017.10.035.
13. Priori SG, Blomstrom-Lundqvist C, Mazzanti A, et al. 2015 ESC guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death. *Eur Heart J.* 2015;36(41):2793-867. DOI:10.1093/eurheartj/ehv316.
14. Lebedev DS, Mikhailov EN, Neminschiy NM, et al. Ventricular arrhythmias. Ventricular tachycardias and sudden cardiac death. 2020 Clinical guidelines. *Russian Journal of Cardiology.* 2021;26(7):4600 (In Russ.) [Лебедев Д.С., Михайлов Е.Н., Неминущий Н.М., и др. Желудочковые нарушения ритма. Желудочковые тахикардии и внезапная сердечная смерть. Клинические рекомендации 2020. Российский Кардиологический Журнал. 2021;26(7):4600]. DOI:10.15829/1560-4071-2021-4600.
15. Larbig R, Bettin M, Motloch LJ, et al. Management of inappropriate shocks/T-wave-oversensing in S-ICD®-patients. *Herzschr Elektrophys.* 2018;29(1):122-6. DOI:10.1007/s00399-018-0555-1.
16. Rhythm Management Product Performance Report Q3 Edition 2021 [cited 2022 Jan 10]. Available from: <https://www.bostonscientific.com/content/dam/bostonscientific/quality/ppr/2021/q3/Q3%202021%20CRM%20Product%20Performance%20Report%20Rev%20B.pdf>.
17. Gold MR, Lambiasi PD, El-Chami MF, et al. Primary Results From the Understanding Outcomes With the S-ICD in Primary Prevention Patients With Low Ejection Fraction (UNTOUCHED) Trial. *Circulation.* 2021;143(1):7-17. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.120.048728.
18. Moss AJ, Schuger C, Beck CA, et al., for the MADIT-RIT Trial, Investigators Reduction in Inappropriate Therapy and Mortality through ICD Programming. *New England Journal of Medicine.* 2012;367(24):2275-83. DOI:10.1056/NEJMoa1211107.
19. Lambiasi P.D., Barr C., Theuns D.A., et al. Worldwide experience with a totally subcutaneous implantable defibrillator: early results from the EFFORTLESS S-ICD Registry. *Eur Heart J.* 2014;35(25):1657-65. DOI:10.1093/eurheartj/ehu112.
20. Burke MC, Gold MR, Knight BP, et al. Safety and efficacy of the totally subcutaneous implantable defibrillator: 2-year results from a pooled analysis of the IDE Study and EFFORTLESS Registry. *Journal of the American College of Cardiology.* 2015;65(16):1605-15. DOI:10.1016/j.jacc.2015.02.047.
21. Boersma L, Burke MC, Neuzil P, et al. Infection and mortality after implantation of a subcutaneous ICD after transvenous ICD extraction. *Heart Rhythm.* 2016;13(1):157-64. DOI:10.1016/j.hrthm.2015.08.039.
22. Knops RE, Brouwer TF, Barr CS et al. The learning curve associated with the introduction of the subcutaneous implantable defibrillator. *Europace.* 2016;18(7):1010-5. DOI:10.1093/europace/euv299.

About the Authors/Сведения об авторах:

Верещагина Анна Владимировна [Anna V. Vereshchagina]
ORCID 0000-0001-8158-3794

Ускач Татьяна Марковна [Tatiana M. Uskach]
ORCID 0000-0003-4318-0315

Сапельников Олег Валерьевич [Oleg V. Sapelnikov]
ORCID 0000-0002-5186-2474

Аманатова Валерия Александровна [Valeriya A. Amanatova]
ORCID 0000-0002-0678-9538

Гришин Игорь Романович [Igor R. Grishin]
ORCID 0000-0001-5839-1858

Куликов Алексей Алексеевич [Aleksei A. Kulikov]
ORCID 0000-0003-0043-6472

Костин Владислав Сергеевич [Vladislav S. Kostin]
ORCID 0000-0001-5438-3965

Акчурин Ренат Сулейманович [Renat S. Akchurin]
ORCID 0000-0002-6726-4612

Влияние полиморфизма rs776746 в гене CYP3A5 на частоту сердечных сокращений при применении бисопролола у пациентов с острым коронарным синдромом

Шумков В.А.*, Загородникова К.А., Болдуева С.А., Мурзина А.А.

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

Цель. Изучить встречаемость аллельного варианта rs776746 гена CYP3A5 и его влияние на частоту сердечных сокращений (ЧСС) при применении бисопролола у пациентов, госпитализированных с острым коронарным синдромом (ОКС).

Материал и методы. В исследование включали пациентов с ОКС, которым по клиническим показаниям был назначен бисопролол. Всем пациентам проводили молекулярно-генетическое тестирование. С целью оценки влияния бисопролола на ЧСС на 10-е сут госпитализации проводили суточное мониторирование электрокардиограммы (СМЭКГ), в ходе которого оценивали следующие параметры: минимальная, средняя, максимальная ЧСС и ЧСС при нагрузочной пробе (лестничная проба).

Результаты. В исследовании участвовали 97 пациентов (возраст $63,5 \pm 10,5$ года; 60 мужчин и 37 женщин). Частота искомых аллелей гена CYP3A5 составила: CYP3A5*3 – 93%, CYP3A5*1 – 7%. Выявили 84 (87%) носителя генотипа CYP3A5*3*3, 12 (12%) гетерозиготных носителей аллеля *1 (12%) и одного пациента (1%) с генотипом *1*1. С целью поиска различий в эффектах бисопролола в зависимости от генетически предопределенной активности CYP3A5, мы разделили общую группу пациентов на две подгруппы: подгруппа 1 (CYP3A5*3*3), представленная носителями генотипа, сопряженного с синтезом неактивной формы CYP3A5, и подгруппа 2 (CYP3A5*1*3 и CYP3A5*1*1), представленная носителями хотя бы одного аллеля, кодирующего синтез полностью функционального белка CYP3A5, сопряженного с повышенной скоростью метаболизма. Пациенты не различались по клиническим и демографическим характеристикам. К моменту выполнения СМ ЭКГ обе группы достигли сопоставимых значений ЧСС. У носителей как минимум одного аллеля CYP3A5*1 ($n=13$), ассоциированного с повышенной скоростью метаболизма, суточная доза бисопролола на 10-е сут госпитализации была значимо выше ($p<0,05$). Единственный носитель гомозиготного варианта CYP3A5*1*1 получал бисопролол в суточной дозе равной 10 мг. Принимая во внимание близкие к значимым различия в скорости клубочковой фильтрации (СКФ) у пациентов в группах с изучаемыми генетическими вариантами и известную элиминирующую роль почек для бисопролола, была построена линейная регрессионная модель с включением факторов, которые могли оказать влияние на величину дозы бисопролола: СКФ, функциональный класс хронической сердечной недостаточности, пол, возраст, количество одновременно назначенных субстратов CYP3A5. Из перечисленных параметров только генотип CYP3A5 значимо предсказывал дозу бисопролола ($F=8,5$; $p<0,005$; $R^2=0,096$).

Заключение. В настоящем исследовании впервые было продемонстрировано, что пациенты, имеющие разные генетические варианты CYP3A5, в частности, в отношении полиморфизма rs776746, могут отличаться в индивидуальных потребностях в дозе бисопролола.

Ключевые слова: бисопролол, CYP3A5, фармакогенетика, персонализированная терапия.

Для цитирования: Шумков В.А., Загородникова К.А., Болдуева С.А., Мурзина А.А. Влияние полиморфизма rs776746 в гене CYP3A5 на частоту сердечных сокращений при применении бисопролола у пациентов с острым коронарным синдромом. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2022;18(4):433-438. DOI:10.20996/1819-6446-2022-08-06.

The effect of rs776746 polymorphism in the CYP3A5 gene on heart rate when using bisoprolol in patients with acute coronary syndrome

Shumkov V.A.*, Zagorodnikova K.A., Boldueva S.A., Murzina A.A.

North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint-Petersburg, Russia

Aim. The aim of this work was to study the occurrence of the rs776746 allelic variant of the CYP3A5 gene and its effect on heart rate (HR) when using bisoprolol in patients hospitalized with acute coronary syndrome (ACS).

Materials and methods. The study included patients with ACS who were prescribed bisoprolol for clinical indications. All patients underwent molecular genetic testing. In order to evaluate the effectiveness of the therapy with bisoprolol, all patients underwent Holter electrocardiogram (ECG) monitoring on days 10, the following parameters were assessed: minimum, average, maximum heart rate and heart rate during an exercise test. The stress test was performed as a ladder test.

Results. The study involved 97 patients ($63,5 \pm 10,5$ years), including 60 men and 37 women. The frequency of occurrence of the desired alleles of the CYP3A5 gene was: CYP3A5*3 – 93%, and CYP3A5*1 – 7%, which corresponds to its prevalence in the European population. 84 carriers of the CYP3A5*3*3 genotype (87%), 12 heterozygous carriers of the *1 allele (12%) and one patient with the *1*1 genotype (1%) were identified. In order to search for differences in the effects of bisoprolol depending on the genetically predetermined activity of CYP3A5, we divided the general group of patients into two subgroups: subgroup 1 (CYP3A5*3*3), represented by carriers of the genotype associated with the synthesis of the inactive form of CYP3A5, and subgroup 2 (CYP3A5*1*3 and CYP3A5*1*1), represented by carriers of at least one allele encoding the synthesis of a fully functional protein CYP3A5, coupled with an increased metabolic rate. Patients did not differ in clinical and demographic characteristics. By the time of daily ECG monitoring, both groups reached comparable heart rate values. In carriers of at least one CYP3A5*1 allele ($n=13$), associated with an increased metabolic rate, the daily dose of bisoprolol on the 10th day of hospitalization was significantly higher ($p<0.05$). The only carrier of the homozygous CYP3A5 *1*1 variant receives bisoprolol at a daily dose of 10 mg. Taking into account the close to significant differences in glomerular filtration rate (GFR) in patients in the groups with the studied genetic variants, and the known eliminating role of the kidneys for bisoprolol, a linear regression model was built with the inclusion of factors that could affect the dose of bisoprolol: GFR, functional class of chronic heart failure, gender, age, number of simultaneously assigned CYP3A5 substrates. Of the parameters listed, only the CYP3A5 genotype significantly predicted the dose of bisoprolol ($F=8.5$; $p<0.005$; $R^2=0.096$).

Conclusion. In this study, it was demonstrated for the first time that patients with different genetic variants of CYP3A5, in particular with respect to the rs776746 polymorphism, may differ in individual requirements for the dose of bisoprolol.

Keywords: bisoprolol, CYP3A5, pharmacogenetics, personalized therapy

For citation: Shumkov V.A., Zagorodnikova K.A., Boldueva S.A., Murzina A.A. The effect of rs776746 polymorphism in the CYP3A5 gene on heart rate when using bisoprolol in patients with acute coronary syndrome. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2022;18(4):433-438. DOI:10.20996/1819-6446-2022-08-06.

*Corresponding Author (Автор, ответственный за переписку): vladimirshumkov@inbox.ru

Received/Поступила: 15.05.2020

Accepted/Принята в печать: 11.10.2021

Введение

Бисопролол – липофильный бета-адрено-блокатор (БАБ), обладающий высокой селективностью в отношении β_1 -адренергических рецепторов. Индекс β_1 -селективности для бисопролола равен 1:75, это одно из самых высоких значений среди всех БАБ [1]. Показана эффективность бисопролола в терапии больных артериальной гипертензией, ишемической болезнью сердца, хронической сердечной недостаточностью (ХСН) [2-4], а также его безопасность у пациентов с сахарным диабетом [5]. Сегодня бисопролол является одним из самых часто назначаемых БАБ в кардиологической практике [6]. Раннее начало терапии БАБ после острого инфаркта миокарда сопряжено со снижением риска нарушений ритма сердца и внезапной сердечной смерти [7]. БАБ обладают широким интервалом дозирования, в клинической практике дозы подбирают на основании индивидуальной реакции пациента, которая характеризуется значительной вариабельностью [8]. Представляется актуальным проведение исследований, направленных на определение максимально эффективного индивидуального режима дозирования.

Бисопролол, как и другие БАБ, является препаратом с дозозависимым эффектом, а его концентрация в плазме крови в основном зависит от скорости элиминации, которая происходит преимущественно путем почечного выведения (50%). Бисопролол метаболизируется в печени под воздействием изоферментов цитохрома P450 – CYP2D6, CYP3A4 и CYP3A5, главным образом – CYP3A4/5, формируя неактивные метаболиты [9]. Цитохромы CYP3A4 и CYP3A5 обладают сходной субстратной специфичностью, в том числе по отношению к бисопрололу. Активность CYP3A5 характеризуется генетическим полиморфизмом [10], наиболее часто представлены аллели *1 и *3. Мутация CYP3A5*3 заключается в однонуклеотидной замене, приводящей к изменению сплайсинга мРНК и синтезу функционально неактивного белка. Исследований, посвященных изучению их роли в прогнозировании эффективности бисопролола, ранее не проводилось.

Целью настоящей работы являлось изучить встречаемость аллельного варианта rs776746 гена CYP3A5

и его влияние на частоту сердечных сокращений (ЧСС) при применении бисопролола у пациентов, госпитализированных с острым коронарным синдромом (ОКС) с или без подъема ST.

Материал и методы

В проспективное исследование включали пациентов с диагнозом ОКС (ОКС с подъемом сегмента ST, ОКС без подъема сегмента ST), поступающих на лечение в отделение кардиологии для лечения больных инфарктом миокарда клиники им. Петра Великого, которым по клиническим показаниям назначался бисопролол. Критерии включения: ОКС с или без подъема сегмента ST, возраст пациентов 30-80 лет, подписанное согласие на участие в исследовании. Критерии исключения: показания к назначению антиаритмических препаратов, помимо БАБ, фибрилляция предсердий. Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом СЗГМУ им. И.И. Мечникова.

Всем пациентам проводили молекулярно-генетическое тестирование. Для этого отбирали 5 мл крови в пробирки с ЭДТА, хранили при -20°C. Выделение ДНК проводили комплектами производства НПФ «ДНК-технология» проба рапид генетика. Выявление аллеля T (CYP3A5*1) и аллеля C (CYP3A5*3) rs776746 проводили методом полимеразной цепной реакции в реальном времени на анализаторе ДТ-Лайт (НПФ «ДНК-технология», Россия).

С целью поиска различий в эффектах бисопролола в зависимости от генетически predetermined активности CYP3A5 мы разделили пациентов на две группы: группа 1 (CYP3A5*3*3), представленная носителями генотипа, сопряженного с синтезом неактивной формы CYP3A5, и группа 2 (CYP3A5*1*3 и CYP3A5*1*1), представленная носителями хотя бы одного аллеля, кодирующего синтез полностью функционального белка CYP3A5, сопряженного с повышенной скоростью метаболизма субстратов CYP3A4 и CYP3A5.

С целью оценки эффективности проводимой терапии бисопрололом всем пациентам на 10 сут проводили суточное мониторирование ЭКГ (СМЭКГ) с помощью регистратора «КАРДИОТЕХНИКА-04» (Инкарт, Россия)

с последующей оценкой параметров: минимальная и максимальная ЧСС, средняя ЧСС за сутки и ЧСС при нагрузочной пробе. Тест с нагрузкой выполняли в виде лестничной пробы с оценкой жалоб больного, контролем ЧСС и уровня артериального давления. Применялись стандартные критерии прекращения пробы [11]. Обработку данных СМЭКГ проводили при помощи программного обеспечения KTResult 2 (Инкарт, Россия). Осуществляли анализ индивидуальных доз бисопролола, подобранных пациентам в клинике за время госпитализации на 10-е сут, а также оценивали ЧСС в покое по результатам контрольной ЭКГ перед выпиской из стационара.

Для статистической обработки данных использовали программное обеспечение SPSS Statistics, GraphPad Prism 6. Использовался t-критерий Стьюдента для параметрических и тест Манна-Уитни для непараметрических наборов данных. Данные представлены в виде средних значений и стандартного отклонения ($M \pm SD$) для показателей с нормальным распределением или в виде медианы (Me) и межквартильного диапазона (25%;75%) в остальных случаях. С целью анализа степени влияния различных факторов на дозу бисопролола была построена модель линейной регрессии с применением метода последовательного включения переменных.

Результаты

В исследовании участвовали 97 пациентов (возраст $63,5 \pm 10,5$ года), из них 60 мужчин (возраст $61,2 \pm 9,3$ года) и 37 женщин (возраст $70,9 \pm 8,2$ года). Основные клинические характеристики больных представлены в табл. 1.

Все пациенты, включенные в исследование, получали стандартную базовую терапию: ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, блокаторы рецепторов ангиотензина II, БАБ, дезагреганты (препараты

Table 1. Clinical characteristics of patients included in the study (n=97)

Таблица 1. Клинические характеристики включенных в исследование пациентов (n=97)

Характеристика	Значение
Возраст, годы	$63,5 \pm 10,5$
ХСН (ФК NYHA), n (%)	
• I	32 (33,0)
• II	64 (66,0)
• III	1 (1,0)
Сахарный диабет 2 типа, n (%)	20 (20,6)
ИМ в анамнезе, n (%)	20 (20,6)
ОНМК в анамнезе, n (%)	5 (5,2)
Данные представлены в виде $M \pm SD$, если не указано иное	
ИМ – инфаркт миокарда, ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения, ФК – функциональный класс, ХСН – хроническая сердечная недостаточность	

Table 2. Drug therapy of examined patients (n=97)

Таблица 2. Лекарственная терапия обследованных пациентов (n=97)

Сопутствующая терапия	n (%)
Блокаторы H_2 -гистаминовых рецепторов, n (%)	37 (38,1)
Ингибиторы протонной помпы, n (%)	36 (37,1)
ПОАК, n (%)	10 (10,3)
Ацетилсалициловая кислота, n (%)	95 (97,9)
Блокаторы P2Y ₁₂ -рецепторов, n (%)	90 (92,8)
Нитраты, n (%)	7 (7,2)
Диуретики, n (%)	12 (12,3)
АК (производные дигидропиридина), n (%)	10 (10,3)
иАПФ, n (%)	86 (88,6)
БРА, n (%)	7 (7,2)
Статины, n (%)	92 (94,8)
Антибиотики, n (%)	2 (2,0)
АК – антагонисты кальция, БРА – блокаторы рецепторов ангиотензина II, иАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, ПОАК – прямые оральные антикоагулянты	

Table 3. CYP3A4/5 isoenzyme substrates taken by patients

Таблица 3. Субстраты изофермента CYP3A4/5, принимаемые пациентами

Группа лекарственных средств	n (%)
Субстраты CYP3A4/5*	97 (100)
• Статины	92 (94,8)
• АК	10 (10,3)
• Клопидогрел	72 (74,2)
АК – антагонисты кальция	

ацетилсалициловой кислоты, клопидогрел или тикагрелор), статины; при необходимости к терапии добавлялись нитраты, диуретики и блокаторы медленных кальциевых каналов группы дигидропиридинов (табл. 2).

Учитывая широкую субстратную специфичность изофермента CYP3A4/5, мы проанализировали наличие субстратов/индукторов/ингибиторов этой формы цитохрома в составе сопутствующей терапии (табл. 3). Все пациенты, включенные в исследование, получали как минимум один субстрат CYP3A4/5; 67% пациентов получали одновременно два субстрата CYP3A4/5, а 6% пациентов – три субстрата. Лекарственных средств, влияющих на скорость метаболизма – ингибиторов и индукторов CYP3A4, CYP2D6, или CYP2C19 пациенты не получали.

Встречаемость искомым аллелей гена CYP3A5 составила: CYP3A5*3 – 93%, а CYP3A5*1 – 7%. Выявили 84 носителя генотипа CYP3A5*3*3 (87%), 12 гетерозиготных носителей аллеля *1 (12%) и одного пациента с генотипом CYP3A5*1*1 (1%). Таким образом, распределение генотипов соответствовало закону Харди-Вайнберга ($p > 0,5$).

Table 4. Comparative characteristics of patients of the studied groups
Таблица 4. Сравнительная характеристика пациентов изучаемых групп

Параметр	Группа 1 (CYP3A5*3*3; n=84)	Группа 2 (CYP3A5*1*3/CYP3A5*1*1; n=13)	p
Возраст, лет	64±10	58±11	0,080
Мужской пол, n (%)	50 (59,5)	10 (76,9)	0,100
ХСН (ФК NYHA), n (%)			
• I	28 (33,3)	4 (30,7)	0,500
• II	55 (65,5)	9 (69,2)	0,500
• III	1 (1,2)	0	–
• IV	0	0	–
Сахарный диабет 2 типа, n (%)	18 (21,4)	3 (23,0)	0,500
ИМ в анамнезе, n (%)	18 (21,4)	3 (23,0)	0,500
ОНМК, n (%)	4 (4,7)	1 (7,6)	0,500
Одновременное применение субстратов CYP3A4, n (%)			
• 1	19 (22,6)	6 (46,1)	0,100
• 2	57 (67,8)	6 (46,1)	
• 3	6 (7,1)	0	
СКФ (Кокрофт-Голт), мл/мин	79 (62; 95)	93 (76; 111)	0,060
Лабораторные признаки нарушения функции печени, n (%)	2 (2,4)	0	
Максимальная частота сердечных сокращений при нагрузке, уд/мин	111 (107; 119)	115 (109; 120)	0,600
Выполненная работа, кг×м	633 (548; 716)	738 (625; 792)	0,100
Средняя частота сердечных сокращений в течение суток, уд/мин	69 (62; 74)	71 (59; 73)	0,900
Максимальная частота сердечных сокращений в течение суток, уд/мин	92 (88; 101)	93 (87; 98)	0,500
Данные представлены в виде M±SD или Me (25%; 75%), если не указано иное			
ИМ – инфаркт миокарда, ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения, СКФ – скорость клубочковой фильтрации, ФК – функциональный класс, ХСН – хроническая сердечная недостаточность			

Пациенты сравниваемых групп (группа 1 – носители генотипа CYP3A5*3*3, и группа 2 – CYP3A5*1*3, CYP3A5*1*1) не различались по клиническим и демографическим характеристикам. К моменту выполнения суточного мониторирования ЭКГ на 10-е сут госпитализации обе группы достигли сопоставимых значений ЧСС (табл. 4).

У носителей как минимум одного аллеля CYP3A5*1 (n=13), ассоциированного с повышенной скоростью метаболизма, суточная доза бисопролола на 10-е сут госпитализации была значимо выше (табл. 5). Единственный носитель гомозиготного варианта CYP3A5*1*1 получал бисопролол 10 мг/сут (0,12 мг/кг).

Принимая во внимание близкие к значимым различия в скорости клубочковой фильтрации (СКФ) у пациентов в группах с изучаемыми генетическими вариантами и известную элиминирующую роль почек в фармакокинетике бисопролола, была построена линейная регрессионная модель с включением факторов, которые могли оказать влияние на величину дозы бисопролола: СКФ, функциональный класс ХСН, пол, возраст, количество одновременно назначенных субстратов CYP3A5. Из перечисленных параметров только генотип CYP3A5 значимо предсказывал дозу бисопролола (F=8,5; p<0,005; R²=0,096).

Обсуждение

Встречаемость аллеля CYP3A5*1 в нашем исследовании составила 7%, что соответствует частоте, определенной разными исследователями в других популяциях, где она варьировала от 5% до 18% [12, 13]. Так, например, при обследовании канадцев европейского происхождения частота встречаемости аллеля CYP3A5*1 составила 7% [14]. По данным отечественного исследования, проведенного в Республике Башкортостан, встречаемость аллеля CYP3A5*1 составила 5,4% в популяции русских, 5,7% – в популяции татар и 8,5% – башкир [15]. Данные нашего исследования по встречаемости генотипов соотносятся с данными литературы для представителей как европеоидной расы в целом [16], так и для народонаселения России, в частности [15].

В исследованиях, посвященных изучению фармакокинетики бисопролола, было продемонстрировано, что он имеет двойной путь выведения и метаболизируется в печени с участием цитохромов P450 семейств 3A4 и 2D6. В тоже время информация о клинической роли генетических полиморфизмов при применении бисопролола крайне скудна. В частности, M. Taguchi и T. Nozawa в своих исследованиях показали, что концентрации бисопролола у пациентов с ХСН не зависят

Table 5. Daily dose of bisoprolol depending on allelic variants of the CYP3A5 gene

Таблица 5. Суточная доза бисопролола в зависимости от аллельных вариантов гена CYP3A5

Доза бисопролола	CYP3A5*3*3 (n=84)	CYP3A5*1*1/CYP3A5*3*1 (n=13)	p ^a
Суточная, мг/сут	5 (3;5)	5 (5;7)	<0,001
Суточная, мг/кг/сут	0,06 (0,03; 0,06)	0,07 (0,06; 0,11)	<0,001
Данные представлены в виде Ме (25%;75%)			
^a тест Манна-Уитни			

от генетически предопределенной активности CYP2D6 и CYP2C19 [17,18]. Мы не обнаружили исследований, посвященных изучению роли активности CYP3A4 и имеющего сходную субстратную специфичность CYP3A5, для которого известен распространенный в европейской популяции полиморфизм rs776746. В множестве исследований показана клиническая значимость этого полиморфизма в фармакокинетике и эффективности терапии такролимусом, карбамазепином, апиксabanом и рядом других лекарственных средств [19,20].

В нашем исследовании мы наблюдали, что для достижения одинакового эффекта в виде равного среднего суточного значения ЧСС требовались разные дозы бисопролола. Регрессионный анализ показал, что ни количество применяемых субстратов CYP3A5, ни функциональный класс сердечной недостаточности, ни возраст, ни пол не являлись предикторами дозы бисопролола и не уменьшали предиктивной значимости генотипа CYP3A5. Поскольку известно, что бисопролол преимущественно выводится почками, можно было бы ожидать влияния СКФ на величину дозы бисопролола, однако построенная модель линейной регрессии отвергла эту гипотезу. Было обнаружено, что различия в дозах между пациентами с разными генотипами CYP3A5 были более значимыми при пересчете на вес пациентов. Это может свидетельствовать о влиянии массы тела пациентов на потребность в дозе бисопролола. Это предположение подтверждается данными опубликованными С. Trobes и соавт. [21].

К моменту проведения СМЭКГ (на 10-е сут госпитализации) значения ЧСС в группах 1 и 2 не различались [69 (62;74) против 69 (59;74) уд/мин], что может предполагать равную степень эффективности БАБ к этому моменту. Однако для достижения этого эффекта пациентам двух групп потребовались разные дозы бисопролола.

К ограничениям исследования можно отнести то, что в настоящем исследовании не определялись концентрации бисопролола, что может быть ограничением в интерпретации полученных данных. Также мы не оценивали степень изменения ЧСС в ходе госпитализации. Несмотря на то, что исходное значение ЧСС могло повлиять на выбранную дозу бисопролола, мы не оценивали динамику ЧСС у пациентов с разными генетическими вариантами, поскольку в условиях реальной клинической практики сложно применить стандартизированный подход ко времени и способу измерения исходного значения ЧСС. Вместо этого мы анализировали дозы, потребовавшиеся для приведения ЧСС к сопоставимым значениям у пациентов, находящихся в стабильном состоянии, что позволило нам учесть постоянные индивидуальные факторы, и максимально избежать влияния фактора стрессовой активации симпатической нервной системы.

Заключение

В настоящем исследовании впервые было продемонстрировано, что пациенты, имеющие разные генетические варианты CYP3A5, в частности полиморфизм rs776746, могут отличаться в индивидуальных потребностях в дозе бисопролола. Функция почек в нашем исследовании не оказывала значимого влияния. Для подтверждения результатов требуется проведение более масштабных исследований.

Отношения и Деятельность. Нет.

Relationships and Activities. None.

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

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

References / Литература

1. Expert consensus document on β -adrenergic receptor blockers. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2005;4(1):99-124 (In Russ.) [Документ о соглашении экспертов по блокаторам β -адренергических рецепторов. Кардиоваскулярная Терапия и Профилактика. 2005;4(1):99-124].
2. Bragina AE. Modern positions of beta-blockers in cardiology: from recommendations to real practice. Lechashchij Vrach. 2010; 7:50-54 (In Russ.) [Брагина А.Е. Современные позиции бета-блокаторов в кардиологии: от рекомендаций к реальной практике. Лечащий Врач. 2010;7(10):50-4].
3. Willenheimer R, van Veldhuisen DJ, Silke B, et al.; CIBIS III Investigators. Effect on survival and hospitalization of initiating treatment for chronic heart failure with bisoprolol followed by enalapril, as compared with the opposite sequence: results of the randomized Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study (CIBIS) III. Circulation. 2005;112(16):2426-35. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.105.582320.
4. Ferguson JD, Ormerod O, Lennox-Smith AJ. Bisoprolol alone and in combination with amlodipine or nifedipine in the treatment of chronic stable angina. Int J Clin Pract. 2000;54(6):360-3.
5. Kukes VG, Ostroumova OD, Baturina AM, et al. b-blockers in the treatment of arterial hypertension in patients with diabetes mellitus: a contraindication or drugs of choice? Russian Medical Journal. 2002;(10):446-9 (In Russ.) [Кукес В.Г., Остроумова О.Д., Батурина А.М., и др. б-блокаторы в лечении артериальной гипертензии у больных с сахарным диабетом: противопоказание или препараты выбора? Русский Медицинский Журнал. 2002;(10):446-9].
6. Leonova MV, Shtejnberg LL, Belousov YB, et al. Results of pharmacoepidemiological study of arterial hypertension PIFAGOR IV: adherence of doctors. Russian Journal of Cardiology. 2015;(1):59-66 (In Russ.) [Леонова М.В., Штейнберг Л.Л., Белоусов Ю.Б., и др. Результаты фармакоэпидемиологического исследования артериальной гипертензии ПИФАГОР IV: приверженность врачей. Российский Кардиологический Журнал. 2015;(1):59-66]. DOI:10.15829/1560-4071-2015-1-59-66.
7. Chen ZM, Pan HC, Chen YP. Early intravenous then oral metoprolol in 45,852 patients with acute myocardial infarction: randomised placebo-controlled trial. Lancet. 2005;366(99497):1622-32. DOI:10.1016/S0140-6736(05)67661-1.
8. Yabluchanskij NI, Savchenko VN. Therapeutic Pharmacology. Har'kov: HNU im. N.V. Karamzina; 2011 (In Russ.) [Яблучанский Н.И., Савченко В.Н. Терапевтическая фармакология. Харьков.: ХНУ им. Н.В. Карамзина; 2011].
9. Horikiri Y, Suzuki T, Mizobe M. Pharmacokinetics and metabolism of bisoprolol enantiomers in humans. J Pharm Sci. 1998;87(3):289-94. DOI:10.1021/js970316d.
10. Kuehl P, Zhang J, Lin Y, et al. Sequence diversity in CYP3A promoters and characterization of the genetic basis of polymorphic CYP3A5 expression. Nat Genet. 2001;27(4):383-91. DOI:10.1038/86882.
11. Aronov DM, Lupanov VP. Functional tests in cardiology. MEDpressinform; 2007 (In Russ) [Аронов Д.М., Лупанов В.П. Функциональные пробы в кардиологии. МЕДпрессинформ; 2007].
12. Kurose K, Sugiyama E, Saito Y. Population differences in major functional polymorphisms of pharmacokinetics/pharmacodynamics-related genes in Eastern Asians and Europeans: implications in the clinical trials for novel drug development. Drug Metab Pharmacokinet. 2012;27(1):9-54. DOI:10.2133/dmpk.dmpk-11-rv-111.
13. Lamba J, Hebert JM, Schuetz EG, et al. PharmGKB summary: very important pharmacogene information for CYP3A5. Pharmacogenet Genomics. 2012;22(7):555-8. DOI:10.1097/FPC.0b013e328351d47f.
14. Roy JN, Lajoie J, Zijenah LS, et al. CYP3A5 genetic polymorphisms in different ethnic populations. Drug Metab Dispos. 2005;33(7):884-7. DOI:10.1124/dmd.105.003822.
15. Mustafina OE, Tuktarova IA, Karimov DD, et al. CYP2D6, CYP3A5, and CYP3A4 gene polymorphism in Russian, Tatar and Bashkir populations. Genetika. 2015;51(1):109-19 (In Russ.) [Мустафина О.Е., Туктарова И.А., Каримов Д.Д., и др. Полиморфизм генов CYP2D6, CYP3A5 и CYP3A4 в популяциях русских, татар и башкир. Генетика. 2015;51(1):109-19]. DOI:10.7868/S0016675815010087.
16. Emich-Widera E, Likus W, Kazek B, et al. CYP3A5*3 and C3435T MDR1 Polymorphisms in Prognostication of Drug-Resistant Epilepsy in Children and Adolescents. Biomed Res Int. 2013;2013:526837. DOI:10.1155/2013/526837.
17. Nozawa T, Taguchi M, Tahara K, et al. Influence of CYP2D6 genotype on metoprolol plasma concentration and beta-adrenergic inhibition during long-term treatment: a comparison with bisoprolol. J Cardiovasc Pharmacol. 2005;46(5):713-20. DOI:10.1097/01.fjc.0000184117.76188.68.
18. Taguchi M, Nozawa T, Igawa A, et al. Pharmacokinetic variability of routinely administered bisoprolol in middle-aged and elderly Japanese patients. Biol Pharm Bull. 2005;28(5):876-81. DOI:10.1248/bpb.28.876.
19. Ueshima S, Hira D, Fujii R, et al. Impact of ABCB1, ABCG2, and CYP3A5 polymorphisms on plasma trough concentrations of apixaban in Japanese patients with atrial fibrillation. Pharmacogenet Genomics. 2017;27(9):329-36. DOI:10.1097/FPC.0000000000000294.
20. Min SI, Kim SY, Ahn SH, et al. CYP3A5*1 allele: impacts on early acute rejection and graft function in tacrolimus-based renal transplant recipients. Transplantation. 2010;90(12):1394-400. DOI:10.1097/TP.0b013e328181fa93a4.
21. Cvan Trobec K, Grabnar I, Kerec Kos M, et al. Bisoprolol pharmacokinetics and body composition in patients with chronic heart failure: a longitudinal study. Eur J Clin Pharmacol. 2016;72(7):813-22. DOI:10.1007/s00228-016-2041-1.

About the Authors / Сведения об Авторах:

Шумков Владимир Андреевич [Vladimir A. Shumkov]

ORCID 0000-0001-9055-432X

Загородникова Ксения Александровна [Ksenia A. Zagorodnikova]

ORCID 0000-0002-5251-5319

Болдуева Светлана Афанасьевна [Svetlana A. Boldueva]

ORCID 0000-0002-1898-084X

Мурзина Алла Александровна [Alla A. Murzina]

ORCID 0000-0002-3950-6469

Профилактика кардиоэмболических осложнений у пациентов с фибрилляцией предсердий: сопоставление эффективности и безопасности эндоваскулярной изоляции ушка левого предсердия и оральных антикоагулянтов

Певзнер Д.В.¹, Кострица Н.С.^{1*}, Алиева А.К.¹, Меркулова И.А.¹, Явелов И.С.², Меркулов Е.В.¹, Чазова И.Е.¹

¹ Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии имени академика Е.И. Чазова, Москва, Россия

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

Цель. Изучить частоту и структуру прогноз-определяющих исходов у пациентов с фибрилляцией предсердий (ФП) в зависимости от метода профилактики кардиоэмболических событий: эндоваскулярной изоляции ушка левого предсердия (УЛП), применении прямых оральных антикоагулянтов (ПОАК) или варфарина.

Материал и методы. В проспективное наблюдательное исследование включали пациентов с ФП и высоким риском кардиоэмболических осложнений, не имеющих противопоказаний к приему антикоагулянтов. Пациентам, которые отказались от длительного приема оральных антикоагулянтов, выполнялась эндоваскулярная изоляция УЛП, остальные пациенты получали ПОАК или варфарин. Период наблюдения составил 3 года. Оценивалась кумулятивная частота комбинированной конечной точки (смерти, кардиоэмболических осложнений и крупных кровотечений по критериям регистра GARFIELD).

Результаты. Было включено 245 пациентов с ФП, из них в группу окклюдера УЛП – 46 пациентов, группу варфарина – 100, группу ПОАК – 99. В многофакторном регрессионном анализе было продемонстрировано статистически значимое преимущество окклюдера УЛП в отношении частоты достижения комбинированной конечной точки как перед варфарином (относительный риск [ОР] 3,10, 95% доверительный интервал [ДИ] 1,01-9,54; $p=0,049$), так и перед ПОАК (ОР 3,44, 95% ДИ 1,15-10,29; $p=0,027$). Аналогичный результат был получен в отношении смерти от всех причин (ОР 5,24, 95% ДИ 1,12-24,55; $p=0,036$ и ОР 5,58, 95% ДИ 1,22-25,49; $p=0,027$, соответственно). Статистически значимых различий по частоте кровотечений между группами не было.

Заключение. В данном наблюдательном исследовании продемонстрировано преимущество имплантации окклюдера УЛП перед ПОАК и варфарином по кумулятивной частоте прогноз-определяющих событий для пациентов с ФП и высоким риском кардиоэмболических осложнений в качестве первой линии терапии. Для подтверждения этих наблюдений требуются рандомизированные исследования.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, окклюдер ушка левого предсердия, прямые оральные антикоагулянты, кардиоэмболические осложнения.

Для цитирования: Певзнер Д.В., Кострица Н.С., Алиева А.К., Меркулова И.А., Явелов И.С., Меркулов Е.В., Чазова И.Е. Профилактика кардиоэмболических осложнений у пациентов с фибрилляцией предсердий: сопоставление эффективности и безопасности эндоваскулярной изоляции ушка левого предсердия и оральных антикоагулянтов. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2022;18(4):439-448. DOI:10.20996/1819-6446-2022-08-09.

Prevention of Cardioembolic Complications in Patients with Atrial Fibrillation: Efficacy and Safety of Left Atrial Appendage Isolation and Oral Anticoagulants

Pevzner D.V.¹, Kostritsa N.S.^{1*}, Alieva A.K.¹, Merkulova I.A.¹, Yavelov I.S.², Merkulov E.V.¹, Chazova I.E.¹

¹ National Medical Research Centre of Cardiology named after academician E.I. Chazov, Moscow, Russia

² Federal State Budgetary Institution National Medical Research Centre for Therapy and Preventive Medicine of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

Aim. To study the outcomes frequency and structure in patients with atrial fibrillation (AF) depending on the cardioembolic events preventing method: left atrial appendage (LAA) isolation, direct oral anticoagulants (DOACs) or warfarin.

Material and methods. A prospective observational study included patients with AF and high risk of cardioembolic complications and without contraindications to anticoagulants. Patients who refused long-term oral anticoagulants taking underwent LAA isolation, the rest of the patients received DOACs or warfarin. The observation period was 3 years. Mortality, cardioembolic complications and major bleeding (according to GARFIELD criteria) cumulative incidence was assessed.

Results. We included 245 patients: 46 patients were treated with LAA isolation, 100 with warfarin, and 99 with DOACs. Multivariate regression analysis demonstrated a statistically significant advantage of LAA occluder in terms of combined endpoint achieving frequency compared to warfarin (hazard ratio [HR] 3.10; 95% confidence interval [CI] 1.01-9.54; $p=0.049$), and to DOACs (HR 3.44, 95% CI 1.15-10.29; $p=0.027$). A similar result was obtained for all-cause mortality (HR 5.24; 95% CI 1.12-24.55; $p=0.036$ and HR 5.58; 95% CI 1.22-25.49; $p=0.027$, respectively). There were no significant differences in bleeding rates between the groups.

Conclusion. This observational study demonstrates the superiority of LAA isolation as a first-line therapy over DOACs and warfarin in patients with AF and high risk of cardioembolic complications. Randomized trials are required to confirm these observations.

Keywords: atrial fibrillation, left atrial appendage occluder, direct oral anticoagulants, cardioembolic complications.

For citation: Pevzner D.V., Kostritca N.S., Alieva A.K., Merkulova I.A., Yavelov I.S., Merkulov E.V., Chazova I.E. Prevention of Cardioembolic Complications in Patients with Atrial Fibrillation: Efficacy and Safety of Left Atrial Appendage Isolation and Oral Anticoagulants. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2022;18(4):439-448. DOI:10.20996/1819-6446-2022-08-09.

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

Received/Поступила: 17.06.2022

Accepted/Принята в печать: 01.07.2022

Введение

Фибрилляция предсердий (ФП) занимает доминирующую позицию в структуре нарушений ритма сердца [1]. В 30% случаев причиной ишемического инсульта (ИИ) является ФП, при наличии которой риск развития ИИ увеличивается в 5 раз [2]. ИИ у пациентов с ФП характеризуется тяжелым поражением по шкале тяжести инсульта (National Institutes of Health Stroke Scale, NIHSS) и высокой летальностью [3]. Источником кардиоэмболических осложнений при ФП в 91% случаев является ушко левого предсердия (УЛП) [4]. Именно поэтому профилактика тромбообразования в УЛП является одной из важнейших составляющих лечения пациентов с ФП.

В настоящее время существует медикаментозная и хирургическая профилактика инсульта у пациентов с ФП. Основу медикаментозной профилактики составляют прямые оральные антикоагулянты (ПОАК), а также антагонисты витамина К (варфарин). Согласно актуальным клиническим рекомендациям Европейского общества кардиологов и Американской кардиологической ассоциации первой линией в профилактике кардиоэмболических осложнений являются ПОАК (класс рекомендаций I, уровень доказательности A) [5,6]. Однако в группах пациентов с противопоказаниями к их приему при высоком геморрагическом риске и низкой приверженности терапии возможности использования антикоагулянтов ограничены. Это стимулировало разработку инвазивных методик, позволяющих механически изолировать УЛП.

Одной из малоинвазивных процедур является транскатетерное закрытие УЛП при помощи устройства – окклюдера. В настоящее время для практического использования в Российской Федерации доступны устройства Watchman, Watchman FLX и Amplatzer Amulet. Эти устройства были изучены в рандомизированных контролируемых исследованиях (РКИ) PROTECT-AF и PREVAIL, в которых устройство Watchman сопоставлялось с варфарином, и PRAGUE-17, в котором устройства Amulet, Watchman и Watchman FLX сравнивались с ПОАК. Данные исследования продемонстрировали, что по эффективности имплантация окклюдера УЛП не уступает антикоагулянтной терапии. Показатели

безопасности процедуры имплантации окклюдера различаются в данных исследованиях и улучшаются по мере накопления опыта [7-9].

В настоящее время эндоваскулярная изоляция УЛП рекомендована в случае наличия противопоказаний к приему антикоагулянтов [5,6]. По данным экспертного консенсуса по эндоваскулярной изоляции УЛП, данная методика может быть применена также у пациентов, отказавшихся от длительного приема антикоагулянтной терапии [10]. Тем не менее, вопрос о целесообразности имплантации окклюдера в качестве средства первой линии при профилактике кардиоэмболических осложнений у больных с ФП применение этих устройств, как альтернативы антикоагулянтной терапии, остается предметом дискуссии и требует проведения дополнительных исследований с учетом накопленного опыта и совершенствования технологии процедуры.

Цель исследования – изучить частоту и структуру прогноз-определяющих событий в зависимости от выбранного метода профилактики кардиоэмболических осложнений (применение ПОАК, варфарина или эндоваскулярная изоляция УЛП) в рамках трехлетнего проспективного наблюдения пациентов с ФП и высоким риском кардиоэмболических осложнений, не имеющих противопоказаний к приему антикоагулянтов.

Материал и методы

Данная работа представляет собой одноцентровое проспективное наблюдательное исследование, в которое были включены пациенты, госпитализированные или находящиеся на амбулаторном наблюдении с диагнозом ФП в ФГБУ «НМИЦ кардиологии им. академика Е.И. Чазова» Минздрава России в период с 2011 по 2018 гг.

Критерии включения: эпизод ФП длительностью ≥ 30 сек, зарегистрированный на электрокардиограмме в течение предшествующего года; сумма баллов по шкале CHA₂DS₂-VASc ≥ 3 для женщин и ≥ 2 для мужчин; возраст старше 40 лет; согласие на участие в исследовании; отсутствие противопоказаний к длительному приему антикоагулянтов. Критерии невключения: механические протезы клапанов сердца, митральный стеноз выраженной или умеренной степени, тромбоз

УЛП на момент включения, проксимальный тромбоз глубоких вен правой нижней конечности для группы окклюдера.

Все включенные в исследование пациенты (n=245) были разделены на 3 группы в зависимости от метода профилактики кардиоэмболических событий: эндоваскулярная гемодинамическая изоляция УЛП (группа окклюдера УЛП; n=46), медикаментозная профилактика с использованием ПОАК (группа ПОАК; n=99), медикаментозная профилактика с использованием варфарина (группа варфарина; n=100). В группу эндоваскулярной изоляции УЛП включались пациенты, которые не имели противопоказаний к антикоагулянтной терапии, но отказались от постоянного приема этих препаратов. Выбор орального антикоагулянта (ПОАК или варфарин) осуществлялся на усмотрение лечащего врача с учетом мнения пациента.

В случае проведения эндоваскулярной изоляции УЛП использовались окклюзирующие устройства Watchman (Boston Scientific, США) или Amplatzer Amulet (St Jude Medical, США). Выбор устройства осуществлялся на усмотрение оператора в зависимости от анатомических особенностей УЛП и доступности устройства. Подбор размера проводился в соответствии со стандартными рекомендациями производителя. Режим антитромботической терапии в послеоперационном периоде для данной группы пациентов соответствовал рекомендованному протоколу для выбранного устройства с возможностью модификации с учетом кардиоэмболических и геморрагических рисков.

Период наблюдения составил 3 года. Неблагоприятные события регистрировались в период госпитализации, а также на контрольных визитах через 45 дней, 6 мес, 1, 2 и 3 года от момента включения в исследование. В группе окклюдеров УЛП на контрольных визитах проводилась чреспищеводная эхокардиография для оценки пара- и трансокклюдерного потока, девайс-ассоциированного тромбоза, а также других осложнений вмешательства.

В качестве первичной комбинированной конечной точки оценивалась кумулятивная частота развития основных прогноз-определяющих неблагоприятных событий: кардиоэмболические осложнения [ИИ/транзиторная ишемическая атака (ТИА)/системная (артериальная) тромбоэмболия не в сосуды центральной нервной системы (СЭ)], смертность от всех причин и крупные кровотечения по критериям регистра GARFIELD.

В качестве вторичных конечных точек оценивались:

- Комбинированная конечная точка эффективности: кумулятивная частота развития кардиоэмболических событий (ИИ/ТИА/СЭ) и смерти от всех причин;
- Кардиоэмболические события (ИИ/ТИА/СЭ);

- Смертность от всех причин;
- Сердечно-сосудистая смертность;
- Все кровотечения;
- Крупные кровотечения по критериям регистра GARFIELD;
- Геморрагический инсульт;
- Фатальные кровотечения.

К крупным кровотечениям согласно критериям регистра GARFIELD относили фатальные кровотечения, кровотечения клинически значимой локализации, а также характеризующиеся снижением уровня гемоглобина на ≥ 2 г/дл или потребностью в трансфузии ≥ 2 доз эритроцитарной массы [11].

Статистический анализ проводился стандартными методами с применением статистической программы SPSS Statistics 26 (IBM, США). Проверка на нормальность распределения количественных показателей проводилась методом Колмогорова-Смирнова с поправкой Лиллиефорса при $n > 50$ или методом Шапиро-Уилка при $n < 50$. Сравнение непараметрических количественных переменных в трех группах проводилось согласно критерию Краскела-Уоллиса. Сравнение дискретных переменных в трех группах проводилось в многопольных таблицах с применением точного критерия Фишера или теста χ^2 Пирсона с поправкой на непрерывность. При оценке статистической значимости различий между группами использовалась поправка Бонферрони для множественных сравнений.

Связь метода профилактики кардиоэмболических событий с клиническими исходами оценивалась с помощью критерия log-rank Мантеля-Кокса (парные сравнения всех трех групп), а также в модели пропорционального риска Кокса с расчетом относительного риска (ОР), скорректированного при многофакторном анализе по клинко-анамнестическим характеристикам, статистически значимо различавшимися между группами. Для выявления дополнительных независимых предикторов неблагоприятных исходов был также выполнен однофакторный анализ с вовлечением всех клинко-анамнестических факторов. Факторы, значимость ассоциации которых с исходом составила $p \leq 0,2$, были протестированы в многофакторной регрессионной модели, выполненной методом исключения Вальда.

Статистически значимыми считали различия при значениях $p < 0,05$.

Результаты

Исходные клинко-анамнестические характеристики пациентов в группах представлены в табл. 1. В группе ПОАК 50 (50,5%) пациентов принимали ривароксабан, 30 (30,3%) – дабигатран, 19 (19,2%) – апиксабан.

Все пациенты не имели противопоказаний к приему оральных антикоагулянтов, а также не имели между собой статистически значимых различий по полу, ин-

Table 1. Clinical and anamnestic data of patients included in the study

Таблица 1. Клинико-анамнестические данные включенных в исследование пациентов

Параметр	Группа окклюдера УЛП (1) (n=46)	Группа ПОАК (2) (n=99)	Группа варфарина (3) (n=100)	p
Мужской пол, n (%)	19 (41,3)	53 (53,5)	53 (53,0)	0,353*
Возраст, лет	65,5 (57,5; 68,0)	67,0 (62,0; 75,0)	66,0 (61,3; 72,8)	0,015* p ₁₋₂ =0,012 [†]
Возраст > 75 лет, n (%)	1 (2,2)	27 (27,3)	18 (18,0)	0,001* p ₁₋₂ =0,001 [†] p ₁₋₃ =0,012 [†]
ИМТ, кг/м ²	30,3 (26,0; 34,3)	29,7 (27,1; 33,8)	29,2 (27,0; 32,0)	0,373*
Пароксизмальная ФП, n (%)	15 (32,6)	71 (71,7)	77 (77,0)	<0,001* p ₁₋₂ <0,001 [†] p ₁₋₃ <0,001 [†]
Курение, n (%)	11 (23,9)	11 (11,1)	21 (21,0)	0,084*
АГ, n (%)	32 (69,6)	57 (57,6)	67 (67,0)	0,252*
СД, n (%)	13 (28,3)	23 (23,2)	32 (32,0)	0,384*
НМК в анамнезе, n (%)	14 (30,4)	10 (10,1)	22,0% (22/100)	0,008* p ₁₋₂ =0,007 [†] p ₂₋₃ =0,033 [†]
в т.ч. по геморрагическому типу	0 (0)	1 (11,1)	4 (19,0)	0,135*
ТИА в анамнезе, n (%)	3 (6,5)	6 (6,1)	13 (13,0)	0,187*
Артериальная тромбоэмболия в анамнезе, n (%)	3 (6,5)	1 (1,0)	4 (4,0)	0,191*
ИБС, n (%)	10 (21,7)	24 (24,2)	31 (31,0)	0,400*
ИМ в анамнезе, n (%)	11 (23,9)	12 (12,1)	20 (20,0)	0,156*
Эрозии/язвы ЖКТ в анамнезе, n (%)	9 (19,6)	22 (22,2)	16 (16,0)	0,536*
Заболевания печени, n (%)	1 (2,2)	7 (7,1)	7 (7,0)	0,464*
БА/ХОБЛ, n (%)	2 (4,3)	4 (4,0)	6 (6,0)	0,800*
Онкологическое заболевание активное, n (%)	0 (0)	6 (6,1)	2 (2,0)	0,105*
Онкологическое заболевание в анамнезе, n (%)	0 (0)	9 (9,1)	8 (8,0)	0,116*
Заболевания ЩЖ не компенсированные, n (%)	12 (26,1)	21 (21,2)	23 (23,0)	0,808*
Периферический атеросклероз, n (%)	6 (13,0)	19 (19,2)	23 (23,0)	0,368*
ХСН, n (%)	22 (47,8)	29 (29,3)	38 (38,0)	0,088*
ХБП (С3а и выше), n (%)	16 (34,8)	19 (19,2)	20 (20,0)	0,083*
Кровотечения в анамнезе, n (%)	7 (15,2)	1 (1,0)	4 (4,0)	0,001* p ₁₋₂ =0,001 [†] p ₁₋₃ =0,026 [†]
CHA ₂ DS ₂ -VASc, баллы	4 (3-4)	3 (2-4)	4 (3-5)	0,073*
CHA ₂ DS ₂ -VASc ≥ 5, n (%)	10 (21,7)	24 (24,2)	32 (32,0)	0,317*
HAS-BLED, баллы	3 (2-3)	2 (1-3)	1 (1-2)	<0,001* p ₁₋₂ =0,023 [†] p ₁₋₃ <0,001 [†] p ₂₋₃ <0,001 [†] <0,001*
HAS-BLED ≥ 3, n (%)	25 (54,3)	34 (34,3)	15 (15,0)	p ₁₋₂ =0,022 [†] p ₁₋₃ <0,001 [†] p ₂₋₃ =0,002 [†]
Индекс коморбидности Чарльсона, баллы, n (%)	5 (3,75-7,0)	6 (5-8)	6 (4,25-7)	0,014* p ₁₋₂ =0,011 [†]
Побочные эффекты ПОАК в анамнезе, n (%)	8 (26,7)	0 (0)	0 (0)	<0,001*
Побочные эффекты варфарина в анамнезе, n (%)	6 (33,3)	2 (14,3)	29 (29)	<0,001*

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

* критерий Краскала-Уоллиса/Фишера в зависимости от типа переменной (сравнение трех групп); † критерий Уилкоксона/теста χ^2 Пирсона в зависимости от типа переменной (парное сравнение)

АГ – артериальная гипертензия, БА – бронхиальная астма, ЖКТ – желудочно-кишечный тракт, ИБС – ишемическая болезнь сердца, ИМ – инфаркт миокарда, ИМТ – индекс массы тела, ПОАК – прямые оральные антикоагулянты, НМК – нарушение мозгового кровообращения, СД – сахарный диабет, ТИА – транзиторная ишемическая атака, ФП – фибрилляция предсердий, ХБП – хроническая болезнь почек, ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких, ХСН – хроническая сердечная недостаточность, ЩЖ – щитовидная железа

дексу массы тела, сопутствующим заболеваниям, сумме баллов по шкале CHA₂DS₂-VASc. В группе окклюдера было меньше пациентов >75 лет, пациентов с пароксизмальной формой ФП. Также в группе окклюдера пациенты чаще переносили инсульт, причем, по частоте геморрагического инсульта в анамнезе группы статистически значимо не различались. Частота кровотечений в анамнезе была выше в группе окклюдера УЛП. Также данная группа характеризовалась большим количеством пациентов, имеющих ≥3 баллов по шкале HAS-BLED, большей частотой побочных эффектов ПОАК и варфарина в анамнезе, с чем частично и был связан отказ пациентов от приема антикоагулянтов.

Характеристики операции представлены в табл. 2. В 91,3% случаев было имплантировано устройство Watchman, в 8,7% – Amplatzer Amulet. Технический успех составил 97,8%, процедурный – 95,7%. У 6 пациентов непосредственно после операции отмечался параокклюдерный поток крови >5 мм, однако при контроле чреспищеводной эхокардиографии на 45-е сут после процедуры ни у одного пациента значимого параокклюдерного потока крови не отмечалось.

Большинство пациентов после вмешательства получали антитромботическую терапию, более 50% пациентов получали, в том числе, антикоагулянты (ПОАК или варфарин). В дальнейшем большинство пациентов группы окклюдера получали только антиагрегантную терапию, при этом более 50% пациентов – монотерапию ацетилсалициловой кислотой.

Суммарно было зарегистрировано 5 внутригоспитальных осложнений эндоваскулярной изоляции УЛП, летальных исходов не было. Также ни один из случаев тромбоза поверхности устройства не привел к развитию кардиоэмболических осложнений и не потребовал дополнительных вмешательств.

Кумулятивная частота достижения первичной конечной точки была значимо меньше в группе окклюдера по сравнению с группой варфарина (4,9 против 12,4 на 100 пациенто-лет; $p=0,048$ по критерию log-rank) (табл. 3, рис. 1). Схожая тенденция отмечалась также в группе окклюдера по сравнению с группой ПОАК (4,9 против 7,8 на 100 пациенто-лет; $p=0,061$ по критерию log-rank). Учитывая, что исходные группы пациентов значимо отличались по некоторым из исходных клинико-анамнестических факторов, при многофакторном анализе в модели пропорционального риска Кокса был рассчитан стандартизированное ОР с учетом отличий по возрасту, пароксизмальной ФП в анамнезе, острого нарушения мозгового кровообращения в анамнезе, кровотечения в анамнезе, сумме баллов по шкале HAS-BLED, индексу коморбидности Charlson. При этом получено статистически значимое преимущество окклюдера по сравнению с терапией как варфарином [стандартизированное ОР 3,10, 95%

Table 2. Left atrial appendage isolation procedure characteristics and in-hospital complications

Таблица 2. Общая характеристика процедуры эндоваскулярной изоляции УЛП в исследовании и внутригоспитальные осложнения (n=46)

Параметр	Значение
Тип устройства, n (%)	
- Watchman	42 (91,3)
- Amplatzer Amulet	4 (8,7)
Процедуры, во время которых понадобилось более чем 1 устройство, n (%)	1 (2,2)
Размер устройства, мм	24 (22; 30)
Ранний постпроцедурный краевой поток крови >5 мм, n (%)	6 (13,0)
Технический успех, n (%)	45 (97,8)
Процедурный успех, n (%)	44 (95,7)
АТТ после вмешательства/через 6 мес после вмешательства, n (%)	
• Без АТТ	1 (2,2)/0
• ДАТТ	11 (23,9)/12 (27,9)
• Монотерапия АСК	0/25 (58,1)
• Варфарин	3 (6,5)/0
• Варфарин+АСК	3 (6,5)/1 (2,3)
• Варфарин+ДАТТ	2 (4,3)/0
• ПОАК+АСК	23 (50,0)/4 (9,3)
• Другое	3 (6,5)/1 (2,3)
Эмболизация устройства, n (%)	1 (2,2) – устройство Amplatzer Amulet заменено на Watchman
Сосудистые осложнения (все малые), n (%)	3 (6,5) – гематома с пристеночным тромбозом; АВ-соустье; кровотечение из места пункции
Инфекционные осложнения, n (%)	1 (2,2) – пневмония
Данные представлены в виде М±SD или Ме (25%; 75%), если не указано иное	
АСК – ацетилсалициловая кислота, АТТ – антитромботическая терапия, ДАТТ – двойная антитромботическая терапия (ацетилсалициловая кислота и клопидогрел), ПОАК – прямые оральные антикоагулянты	

доверительный интервал (ДИ) 1,01-9,54; $p=0,049$], так и ПОАК (стандартизированное ОР 3,44, 95% ДИ 1,15-10,29; $p=0,027$) в отношении первичной конечной точки.

Кумулятивная частота достижения первичной конечной точки не отличалась между группами ПОАК и варфарина как по данным критерия log-rank, так и регрессионном анализе в модели Кокса.

В отношении кумулятивной частоты достижения вторичных конечных точек не было получено статистически значимых различий между группами при применении критерия log-rank. Тем не менее, в группе окклюдера по сравнению с группами варфарина и ПОАК отмечалась тенденция к более низкой частоте

Table 3. Endpoints frequency during follow-up depending on the cardioembolic events prevention method
Таблица 3. Частота конечных точек за время наблюдения в зависимости от метода профилактики кардиоэмболических событий

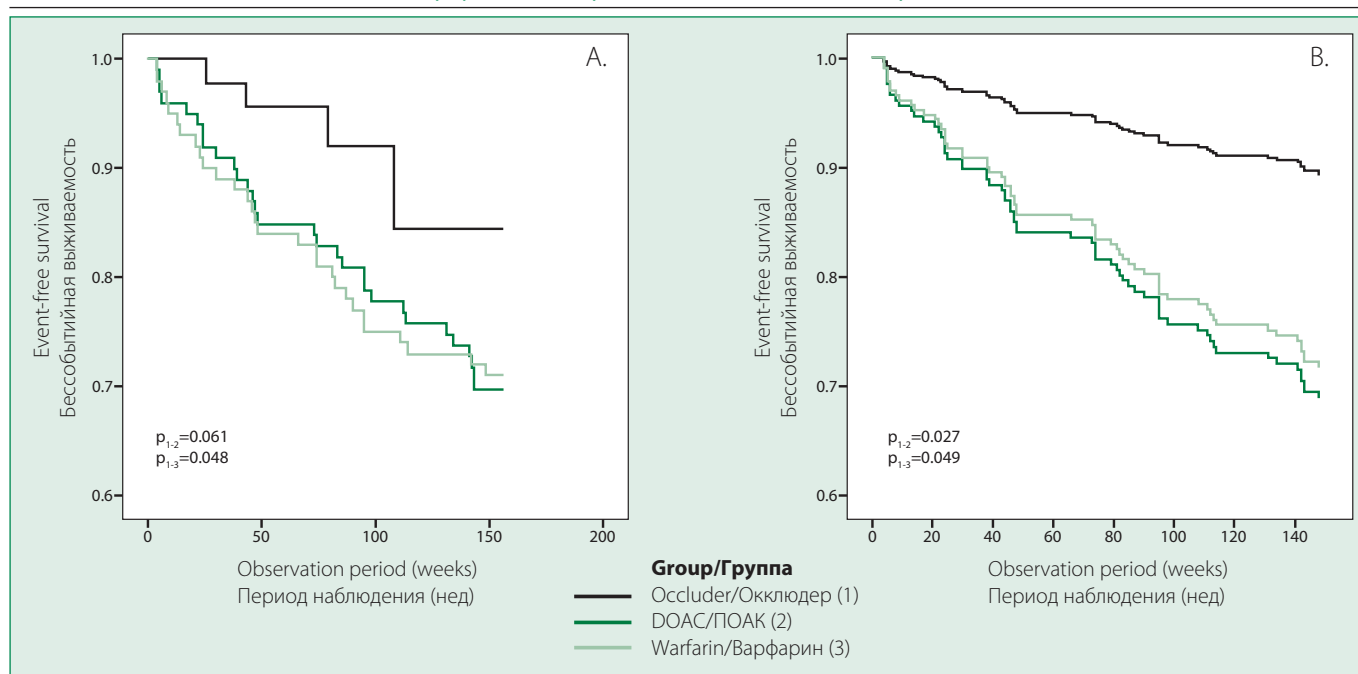
Конечная точка	Группа окклюдера (1)	ПОАК (2)	Варфарин (3)	p (критерий log-rank)	ОР _C (95% ДИ); p (модель Кокса)
Первичная конечная точка, n на 100 пациенто-лет; n (%)	4,9; 4 (8,7)	7,8; 19 (19,2)	12,4; 28 (28,0)	p ₁₋₂ =0,061 p ₁₋₃ =0,048 p ₂₋₃ =0,920	ОР ₁₋₂ =3,440 (1,151-10,288); 0,027 ОР ₁₋₃ =3,099 (1,007-9,537); 0,049
Вторичные конечные точки					
Кардиоэмболические события (ИИ/ТИА/СЭ) + смертность от всех причин, n на 100 пациенто-лет; n (%)	2,4; 2 (4,3)	3,8; 10 (10,1)	4,1; 11 (11,0)	p ₁₋₂ =0,059 p ₁₋₃ =0,051 p ₂₋₃ =0,842	ОР ₁₋₂ =5,238 (1,127-25,789); 0,024 ОР ₁₋₃ =5,687 (1,254-24,343); 0,035
Смертность от всех причин, n на 100 пациенто-лет; n (%)	2,4; 2 (4,3)	7,6; 20 (20,2)	7,2; 19 (19,0)	p ₁₋₂ =0,080 p ₁₋₃ =0,069 p ₂₋₃ =0,840	ОР ₁₋₂ =5,582 (1,222-25,494); 0,027 ОР ₁₋₃ =5,239 (1,118-24,554); 0,036
Сердечно-сосудистая смертность, n на 100 пациенто-лет; n (%)	2,4; 2 (4,3)	3,4; 9 (9,1)	3,7; 10 (10,0)	p ₁₋₂ =0,423 p ₁₋₃ =0,555 p ₂₋₃ =0,844	ОР ₁₋₂ =2,881 (0,547-15,179); 0,212 ОР ₁₋₃ =2,710 (0,498-14,755); 0,249
Кардиоэмболические события (ИИ/ТИА/СЭ), n на 100 пациенто-лет; n (%)	2,4; 2 (4,3)	0,8; 2 (2,0)	0,4; 1 (1,0)	p ₁₋₂ =0,189 p ₁₋₃ =0,296 p ₂₋₃ =0,558	ОР ₁₋₂ =0,755 (0,074-7,659); 0,812 ОР ₁₋₃ =0,253 (0,014-4,648); 0,355
Крупные кровотечения, n на 100 пациенто-лет; n (%)	3,6; 3 (6,5)	4,7; 12 (12,1)	6,7; 17 (17,0)	p ₁₋₂ =0,156 p ₁₋₃ =0,407 p ₂₋₃ =0,354	ОР ₁₋₂ =2,642 (0,543-12,854); 0,229 ОР ₁₋₃ =3,236 (0,658-15,906); 0,148
Все кровотечения, n на 100 пациенто-лет; n (%)	14,9; 10 (21,7)	7,8; 19 (19,2)	12,3; 28 (28,0)	p ₁₋₂ =0,149 p ₁₋₃ =0,966 p ₂₋₃ =0,118	ОР ₁₋₂ =0,804 (0,346-1,867); 0,611 ОР ₁₋₃ =1,120 (0,475 - 2,644); 0,796
Геморрагический инсульт, n на 100 пациенто-лет; n (%)	1,2; 1 (2,2)	1,9; 5 (5,1)	3,8; 10 (10,0)	p ₁₋₂ =0,250 p ₁₋₃ =0,608 p ₂₋₃ =0,197	ОР ₁₋₂ =3,726 (0,404-34,405); 0,246 ОР ₁₋₃ =5,996 (0,666-54,003); 0,110
Фатальные кровотечения, n на 100 пациенто-лет; n (%)	2,5; 2 (4,3)	1,9; 5 (5,1)	4,1; 11 (11,0)	p ₁₋₂ =0,966 p ₁₋₃ =0,445 p ₂₋₃ =0,144	ОР ₁₋₂ =1,494 (0,305-7,306); 0,620 ОР ₁₋₃ =3,481 (0,785-15,441); 0,101
ОР _C – стандартизированное отношение рисков (отношение рисков с учетом различий по клинико-анамнестическим характеристикам – возрасту, пароксизмальной ФП в анамнезе, НМК в анамнезе, кровотечения в анамнезе, сумме баллов по шкале HAS-BLED, индексу коморбидности Charlson), ДИ – доверительный интервал, ПОАК – прямые оральные антикоагулянты, СЭ – системная эмболия, ТИА – транзиторная ишемическая атака.					

достижения комбинированной конечной точки смертности от всех причин и кардиоэмболических событий, а также таких вторичных конечных точек, как смертность от всех причин, сердечно-сосудистая смертность, большие кровотечения, геморрагический инсульт. При стандартизации методом регрессии Кокса было получено статистически значимое преимущество окклюдера в отношении комбинированной конечной точки эффективности (смертность от всех причин и кардиоэмболические события) перед ПОАК (ОР 5,24, 95% ДИ 1,13-25,79; p=0,024) и варфарином (ОР 5,69, 95% ДИ 1,25-24,34; p=0,035), а также смертности от всех причин (ОР 5,58, 95% ДИ 1,22-25,49; p=0,027 и ОР 5,24, 95% ДИ 1,12-24,55; p=0,036 соответственно). В отношении кардиоэмболических осложнений статистически значимых различий между группами получено не было.

В группе ПОАК по сравнению с группой варфарина также отмечалась тенденция к меньшей кумулятивной

частоте всех кровотечений, при этом по другим конечным точкам каких-либо тенденций к различиям между группами ПОАК и варфарина выявлено не было.

С целью выявления клинико-анамнестических факторов, ассоциированных с повышением частоты достижения первичной конечной точки, нами был проведен дополнительный анализ. С помощью однофакторного анализа методом регрессии Кокса были выявлены факторы, для которых значимость ассоциации с исходом составила p≤0,2 (курение в анамнезе, ишемическая болезнь сердца, инфаркт миокарда в анамнезе, периферический атеросклероз, заболевания печени, хроническая болезнь почек, эрозивно-язвенное поражение желудочно-кишечного тракта, активное злокачественное новообразование, сахарный диабет, некомпенсированные заболевания щитовидной железы). Данные факторы были протестированы в моделях пропорциональных рисков путем регрессии



Picture 1. Kaplan-Meier curves: primary endpoint frequency in occluder, DOACs and warfarin groups
(A. non-adjusted; B. adjusted for clinical and anamnestic factors)

Рисунок 1. Кривые Каплана-Мейера: частота достижения первичной конечной точки в группах окклюдера, НОАК, варфарина (А. – без коррекции; В. – с коррекцией на клинично-анамнестические факторы)

Кокса методом исключения Вальда. Была получена многофакторная модель (табл. 4), включившая в себя отобранные клинично-анамнестические факторы (ишемическая болезнь сердца, сахарный диабет, эрозивно-язвенное поражение желудочно-кишечного тракта, активное злокачественное новообразование) и метод

профилактики кардиоэмболических осложнений. Данная модель была статистически значимой ($p < 0,001$), а применение варфарина по сравнению с окклюдером УЛП согласно данной модели являлось статистически значимым и независимым предиктором достижения первичной конечной точки.

Table 4. Adverse outcomes of primary endpoint (cardioembolic events, all-cause mortality, major bleeding) predictors over 3 years follow-up.

Таблица 4. Предикторы совокупности неблагоприятных исходов, входящих в состав первичной конечной точки (кардиоэмболические события, смертность от всех причин, большие кровотечения) за 3 года наблюдения.

Фактор	Однофакторный анализ		Многофакторный анализ	
	ОР (95% ДИ)	p	ОР (95% ДИ)	p
ПОАК по отношению к окклюдеру	2,76 (0,97-7,85)	0,058	2,57 (0,90-7,39)	0,079
Варфарин по отношению к окклюдеру	2,69 (0,94-7,67)	0,065	3,11 (1,09-8,98)	0,035
ИБС	1,80 (0,94-3,45)	0,077	2,07 (1,07-4,00)	0,031
Сахарный диабет	1,93 (1,01-3,70)	0,047	2,01 (1,04-3,89)	0,038
Эрозивно-язвенное поражение ЖКТ	1,79 (1,03-3,12)	0,041	2,12 (1,24-3,87)	0,007
Активное злокачественное новообразование	2,59 (1,04-6,47)	0,041	2,99 (1,15-7,80)	0,025
Курение в анамнезе	1,65 (0,90-3,04)	0,108	–	
ИМ в анамнезе	2,14 (0,92-4,95)	0,077	–	
Периферический атеросклероз	1,87 (0,89-3,93)	0,098	–	
Заболевания печени	4,77 (0,66-34,40)	0,121	–	
Хроническая болезнь почек	1,62 (0,80-3,29)	0,179		
Некомпенсированные заболевания ЩЖ	1,79 (1,05-3,05)	0,031		

ОР – отношение рисков по данным однофакторного анализа в модели Кокса, ДИ – доверительный интервал, ЖКТ – желудочно-кишечный тракт, ИБС – ишемическая болезнь сердца, ИМ – инфаркт миокарда, ПОАК – прямой оральный антикоагулянт, ЩЖ – щитовидная железа

Обсуждение

Основная гипотеза нашего исследования была следующая: пациентам с ФП, высокими рисками кардиоэмболических осложнений и отсутствием противопоказаний к антикоагулянтной терапии возможно применение эндоваскулярной изоляции УЛП в качестве первой линии профилактики кардиоэмболических событий при отказе от длительного приема антикоагулянтов.

В настоящий момент эндоваскулярная изоляция УЛП по данным клинических рекомендаций не является первой линией профилактики кардиоэмболических событий у пациентов с ФП без противопоказаний к антикоагулянтной терапии. Основные причины включают потенциально меньшую эффективность окклюдера ввиду возможности образования тромбов на его поверхности, а также возможные осложнения процедуры установки окклюдера.

Как уже было упомянуто, на сегодняшний день опубликованы три крупных РКИ, сравнивающих эффективность и безопасность эндоваскулярного закрытия УЛП и антикоагулянтной терапии: PROTECT-AF, PREVAIL и PRAGUE-17 [7-9, 12].

В исследование PROTECT-AF было включено 707 пациентов с ФП и ≥ 1 баллом по шкале CHADS₂, рандомизированных в 2 группы: терапия варфарином и имплантация устройства Watchman. Имплантация окклюдера в данном исследовании характеризовалась относительно низким показателем успешной имплантации (91%) и более высокой частотой нежелательных событий по сравнению с группой варфарина, что было обусловлено преимущественно периоперационными осложнениями [7, 12]. Частота достижения первичной конечной точки (кардиоэмболические осложнения + сердечно-сосудистая смертность) в данном исследовании между группами окклюдера и варфарина значительно не отличалась с некоторой тенденцией к преимуществу окклюдера (2,3 и 3,8 на 100 пациенто-лет в группах окклюдера и варфарина соответственно). При этом в отношении смертности от всех причин и сердечно-сосудистой смертности преимущество окклюдера было статистически значимым. Данное исследование было также подвергнуто обширной критике в связи с включением пациентов относительно низкого ишемического риска (1 балл по шкале CHADS₂).

Исследование PREVAIL было проведено, чтобы учесть этот фактор. В него было включено 407 пациентов с ≥ 2 баллов по шкале CHADS₂, которые также были рандомизированы в группы варфарина и имплантации окклюдера Watchman. Частота успешной имплантации устройства была выше по сравнению с PROTECT-AF и составила 95,1%. Частота серьезных нежелательных событий в первые 7 дней после имплантации устройства составила 4,2%. В данном исследовании имплантация

окклюдера была не менее эффективна по сравнению с варфарином в отношении профилактики кардиоэмболических событий. Однако частота ИИ в группе варфарина в этом исследовании была ниже, чем по данным других источников, что оставляло за собой вопросы [8].

Следует отметить, что исследования PROTECT-AF и PREVAIL не включали новые оральные антикоагулянты и более современные по сравнению с Watchman модели окклюдеров, в связи с чем их нельзя считать в полной степени актуальными в настоящий момент. Кроме того, из-за применения в этих исследованиях шкалы CHADS₂, а не CHA₂DS₂-VASc не представляется возможным корректно сопоставить ишемические риски в данных РКИ и в нашем исследовании, хотя можно предположить, что в PROTECT-AF включены пациенты с относительно низкими ишемическими рисками, что не соответствует общей когорте пациентов с ФП.

Другой особенностью исследования PROTECT-AF является беспрецедентно высокая частота геморрагического инсульта в группе варфарина (1,1%). Среди 38000 пациентов, получавших варфарин в других клинических исследованиях [13-18], данное значение колеблется в пределах 0,36-0,5% [10].

Данные мета-анализа двух описанных исследований продемонстрировали тенденцию к большей частоте развития ИИ в группе Watchman (ОР 1,71; $p=0,08$), в то же время группа имплантации устройства имела статистически значимое преимущество в отношении смертности от всех причин (ОР 0,73; $p=0,035$), больших кровотечений, не ассоциированных с процедурой (ОР 0,48; $p<0,01$), и геморрагического инсульта (ОР 0,20; $p<0,01$) [19].

В 2020 г. были опубликованы данные рандомизированного исследования PRAGUE-17, в котором эндоваскулярное закрытие УЛП (окклюдером Watchman, Watchman-FLX или Amulet) сравнивалось с ПОАК (в 95% случаев – с апиксабаном) в группе пациентов высокого риска (CHA₂DS₂-VASc: $4,7 \pm 1,5$) с ФП [9]. Частота успешной имплантации окклюдера составила в данном исследовании 90,0%. В данной работе окклюдер УЛП был не хуже медикаментозной профилактики ПОАК в отношении первичной конечной точки (кардиоэмболические осложнения + сердечно-сосудистая смертность + кровотечения), частоты кардиоэмболических осложнений, клинически значимых кровотечений и сердечно-сосудистой смертности. При этом эндоваскулярная изоляция УЛП имела тенденцию к преимуществу перед ПОАК в отношении кровотечений, не связанных с процедурой (ОР 0,53; $p=0,07$).

Следует отметить, что в данное исследование была включена специфическая когорта больных – пациенты с анамнезом кровотечения, потребовавшего вмешательства или госпитализацию, с анамнезом инсульта

на фоне приема оральных антикоагулянтов и/или с одновременно высоким $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc} \geq 3$ и $\text{HAS-BLED} > 2$. Таким образом, экстраполировать результаты этого исследования на общую когорту пациентов, которые отказались от приема антикоагулянтов, не представляется возможным. Относительно низкая частота успешной имплантации окклюдера, а также подавляющее преимущество апиксабана в структуре ПОАК контрольной группы пациентов, также являются причинами, по которым результаты данного РКИ недостаточны для формирования четких рекомендаций.

Мета-анализ трех ранее упомянутых РКИ также продемонстрировал, что эндоваскулярная изоляция УЛП сопоставима по эффективности с ОАК в профилактике ИИ/СЭ [20]. При этом установка окклюдера УЛП показала свое превосходство по сравнению с ОАК в частоте геморрагических инсультов ($p=0,002$), кровотечений, не связанных с процедурой ($p=0,0002$), а также сердечно-сосудистой смертности ($p=0,03$) и смертности от всех причин (ОР 0,78, 95% ДИ 0,62–0,99; $p=0,04$). Причиной более низкой летальности, по всей видимости, стала меньшая частота геморрагических инсультов и кровотечений, не связанных с операцией. Это преимущество достигалось в основном при сравнении с группой варфарина. В нашем исследовании также было получено преимущество окклюдера в отношении смертности от всех причин, причем, как при сравнении с варфарином, так и при сравнении с ПОАК. Также важным результатом настоящего исследования, не полученным в описанных РКИ и мета-анализе, является значимо меньшая кумулятивная частота достижения первичной конечной точки, включающей в себя смертность от всех причин, кардиоэмболические события и все кровотечения, в группе окклюдера. При этом частота кардиоэмболических событий и кровотечений в группе окклюдера в нашем исследовании согласуется с данными литературы [20,21].

Многоцентровой регистр EWOLUTION, хотя не является РКИ, но также должен быть упомянут в данном обсуждении. В него был включен 1021 пациент с ФП. Всем включенным пациентам была выполнена имплантация окклюдера Watchman, при этом противопоказания к приему антикоагулянтов были у 62% пациентов. Частота успешной имплантации была выше по сравнению с описанными РКИ, и составила 98,5%, а серьезные нежелательные события за первые 7 дней после процедуры были зарегистрированы реже: в 2,8% случаев [22]. Такие данные свидетельствуют о повышении эффективности и безопасности процедуры эндоваскулярной изоляции УЛП по мере накопления данных литературы, общемирового опыта, а также опыта операторов. Высокие показатели успешной имплантации и отсутствие значимых осложнений про-

демонстрировано также в исследовании Э.Х. Шугушева и соавт. [23] В нашем исследовании частота успешной имплантации составила 95,7%, в 2,2% отмечалась эмболизация устройства, также отмечались малые сосудистые осложнения у 3 пациентов. Данные результаты превосходят результаты большинства крупных РКИ, но несколько уступают регистру EWOLUTION в отношении частоты успешной имплантации окклюдера. Вероятнее всего, это связано с тем, что в наше исследование были включены все пациенты с момента появления процедуры эндоваскулярной изоляции УЛП в НМИЦ кардиологии, а также с тяжестью пациентов [медиана индекса коморбидности Charlson в группе окклюдера в нашем исследовании – 5 (3,75; 7,0)]. Таким образом, в настоящий момент процедура эндоваскулярной изоляции УЛП демонстрирует высокую безопасность, в том числе, в группе пациентов с большим количеством коморбидных патологий.

Учитывая недостаточную представленность устройства Amplatzer Cardiac Plug в крупных РКИ, следует упомянуть многоцентровой регистр, в котором изучалась эффективность и безопасность эндоваскулярной изоляции УЛП с применением данного окклюдера [24]. Успешность процедуры составила 97,3%, серьезные нежелательные события, связанные с процедурой – 5%. В данном регистре отмечалась низкая (1,33%) частота больших кровотечений в группе пациентов окклюдера, не получавших антитромботическую терапию, кроме ацетилсалициловой кислоты (против ожидаемой частоты по шкале HAS-BLED 5,3% и 2,1% – полученной в общей группе пациентов). Таким образом, эндоваскулярная изоляция УЛП при достаточно высокой эффективности профилактики кардиоэмболических осложнений позволяет снизить интенсивность антитромботической терапии, что приводит к уменьшению риска геморрагических осложнений.

В настоящем исследовании значимого преимущества эндоваскулярной изоляции УЛП по сравнению с антикоагулянтной терапией в отношении геморрагических осложнений получено не было, в том числе, при исключении из анализа кровотечений, связанных с вмешательством. Данные результаты могут быть связаны с назначением комбинированной антитромботической терапии у ряда пациентов группы окклюдера. При этом преимущество окклюдера в основном достигается за счет снижения смертности от всех причин, что согласуется с данными упомянутых мета-анализов.

Закключение

В данном исследовании впервые изучена возможность применения эндоваскулярной изоляции УЛП в качестве первой линии профилактики кардиоэмболических событий у пациентов с ФП. Было продемонстрировано преимущество имплантации окклюдера

перед ПОАК и варфарином по кумулятивной частоте прогноз-определяющих событий для пациентов с ФП и высоким риском кардиоэмболических осложнений в качестве первой линии терапии. Ограничениями данной работы является меньший объем выборки пациентов по сравнению с рядом других исследований, а также тот факт, что наше исследование является нерандомизированным и одноцентровым. Необходимы дальнейшие рандомизированные контролируемые исследования с целью уточнения места эндоваскулярной изоляции УЛП в профилактике ишемических осложнений у пациентов с фибрилляцией предсердий.

References / Литература

- Virani SS, Alonso A, Benjamin EJ, et al. 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.
- Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. *Stroke*. 1991;22(8):983–88. DOI:10.1161/01.str.22.8.983.
- Gabet A, Guenancia C, Duloquin G, Olié V, Béjot Y. Ischemic Stroke With Atrial Fibrillation: Characteristics and Time Trends 2006 to 2017 in the Dijon Stroke Registry. *Stroke*. 2021;52(6):2077–85. DOI:10.1161/STROKEAHA.120.030812.
- Odell JA, Blackshear JL, Davies E, et al. Thoracoscopic obliteration of the left atrial appendage: Potential for stroke reduction? *Ann Thorac Surg*. 1962;61(2):565–9. DOI:10.1016/0003-4975(95)00885-3.
- Hindricks G, Potpara T, Dagres N, et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J*. 2021;42(5):373–498. DOI:10.1093/eurheartj/ehaa612.
- January ST, Wann LS, Calkins H, et al. 2019 AHA/ACC/HRS Focused Update of the 2014 AHA/ACC/HRS Guideline for the management of patients with atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 2019;74(1):104–32. DOI:10.1016/j.jacc.2019.01.011.
- Holmes DR, Reddy VY, Turi ZG, et al. Percutaneous closure of the left atrial appendage versus warfarin therapy for prevention of stroke in patients with atrial fibrillation: a randomised non-inferiority trial. *Lancet*. 2009;374(9689):534–42. DOI:10.1016/S0140-6736(09)61343-X.
- Holmes DR Jr, Kar S, Price MJ, et al. Prospective randomized evaluation of the Watchman left atrial appendage closure device in patients with atrial fibrillation versus long-term warfarin therapy: the PREVAIL trial. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64(1):1–12. DOI:10.1016/j.jacc.2014.04.029.
- Osmancik P, Herman D, Neuzil P, et al. PRAGUE-17 Trial Investigators. Left Atrial Appendage Closure Versus Direct Oral Anticoagulants in High-Risk Patients With Atrial Fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 2020;75(25):3122–35. DOI:10.1016/j.jacc.2020.04.067.
- Glikson M, Wolff R, Hindricks G, et al. ESC Scientific Document Group. EHRA/EAPCI expert consensus statement on catheter-based left atrial appendage occlusion - an update. *Europace*. 2020;22(2):184. DOI:10.1093/europace/euz258.
- Franco L, Becattini C, Beyer-Westendorf J, et al. Definition of major bleeding: Prognostic classification. *J Thromb Haemost*. 2020;18(11):2852–60. DOI:10.1111/jth.15048.
- Reddy VY, Sievert H, Halperin J, et al. PROTECT AF Steering Committee and Investigators. Percutaneous left atrial appendage closure vs warfarin for atrial fibrillation: a randomized clinical trial. *J Am Med Assoc*. 2014;312(19):1988–98. DOI:10.1001/jama.2014.15192.
- Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al.; RE-LY Steering Committee Investigators. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2009;361(12):1139–51. DOI:10.1056/NEJMoa0905561.
- 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.

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

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

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

- 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.
- Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E, et al. ENGAGE AF-TIMI Investigators. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2013;369(22):2093–104. DOI:10.1056/NEJMoa1310907.
- Connolly S, Pogue J, Hart R, et al. ACTIVE Writing Group of the ACTIVE Investigators. Clopidogrel plus aspirin versus oral anticoagulation for atrial fibrillation in the Atrial fibrillation Clopidogrel Trial with Irbesartan for prevention of Vascular Events (ACTIVE W): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2006;367(9526):1903–12. DOI:10.1016/S0140-6736(06)68845-4.
- Mant J, Hobbs FD, Fletcher K, et al. BAFTA investigators; Midland Research Practices Network (MidReC). Warfarin versus aspirin for stroke prevention in an elderly community population with atrial fibrillation (the Birmingham Atrial Fibrillation Treatment of the Aged Study, BAFTA): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2007;370(9586):493–503. DOI:10.1016/S0140-6736(07)61233-1.
- Reddy VY, Doshi SK, Kar S, et al. PREVAIL and PROTECT AF Investigators. 5-Year Outcomes After Left Atrial Appendage Closure: From the PREVAIL and PROTECT AF Trials. *J Am Coll Cardiol*. 2017;70(24):2964–75. DOI:10.1016/j.jacc.2017.10.021.
- Davtyan KV, Kalemberg AA, Simonian GyU, et al. Efficacy of ischemic stroke prevention in patients with implanted occluder of the left atrium. five year follow-up. *Russian Journal of Cardiology*. 2018;(7):16–20. (In Russ.) [Давтян К.В., Калемберг А.А., Симонян Г.Ю. Эффективность профилактики ишемического инсульта у пациентов с имплантированным окклюдизирующим устройством ушка левого предсердия. Результаты пятилетнего наблюдения. Российский Кардиологический Журнал. 2018;(7):16–20]. DOI:10.15829/1560-4071-2018-7-16-20.
- Turagam MK, Osmancik P, Neuzil P, et al. Left atrial appendage closure versus oral anticoagulants in atrial fibrillation: a meta-analysis of randomized trials. *J Am Coll Cardiol*. 2020;76(23):2795–7. DOI:10.1016/j.jacc.2020.08.089.
- Boersma LV, Schmidt B, Betts TR, et al. EWOLUTION investigators. Implant success and safety of left atrial appendage closure with the WATCHMAN device: peri-procedural outcomes from the EWOLUTION registry. *Eur Heart J*. 2016;37(31):2465–74. DOI:10.1093/eurheartj/ehv730.
- Shugushev ZK, Rodionova LV, Ganeeva ON, et al. Immediate and long-term results of the left atrium auricle occluder implanting in atrial fibrillation. *Russian Journal of Cardiology*. 2016;(12):28–32. (In Russ.) [Шугушев Э.Х., Родионова Л.В., Ганеева О.Н., и др. Непосредственные и отдаленные результаты имплантации окклюдера ушка левого предсердия у больных с фибрилляцией предсердия. Российский Кардиологический Журнал. 2016;(12):28–32]. DOI:10.15829/1560-4071-2016-12-28-32.
- Tzikas A, Shakir S, Gafoor S et al. Left atrial appendage occlusion for stroke prevention in atrial fibrillation: multicentre experience with the AMPLATZER Cardiac Plug. *EuroIntervention*. 2016;11(10):1170–9. DOI:10.4244/EIJY15M01_06.

About the Authors / Сведения об Авторах:

Певзнер Дмитрий Вольфович [Dmitry V. Pevzner]
eLibrary SPIN 9982-5926, ORCID 0000-0002-5290-0065
Кострица Наталья Сергеевна [Natalia S. Kostritsa]
eLibrary SPIN 9540-0177 ORCID 0000-0002-8746-8727
Алиева Амина Кязымовна [Amina A. Alieva]
ORCID 0000-0002-9842-0905
Меркулова Ирина Алексеевна [Irina A. Merkulova]
eLibrary SPIN 6169-1588, ORCID 0000-0001-7461-3422

Явелов Игорь Семенович [Igor S. Yavelov]
eLibrary SPIN 7248-9323, ORCID 0000-0003-2816-1183
Меркулов Евгений Владимирович [Evgeny V. Merkulov]
eLibrary SPIN 1181-7947, ORCID 0000-0001-8193-8575
Чазова Ирина Евгеньевна [Irina E. Chazova]
eLibrary SPIN 6175-6138, ORCID 0000-0002-9822-4357

СТРАНИЦЫ НАЦИОНАЛЬНОГО ОБЩЕСТВА ДОКАЗАТЕЛЬНОЙ ФАРМАКОТЕРАПИИ

Выявление и лечение гиперурикемии в клинической практике (по данным амбулаторного регистра ПРОФИЛЬ)

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

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

Цель. В условиях клинической практики изучить частоту выявления гиперурикемии (ГУ) у пациентов высокого и очень высокого сердечно-сосудистого риска и частоту назначения препаратов, понижающих уровень мочевой кислоты (МК) сыворотки крови.

Материал и методы. Общая информация исследования основывалась на данных 2457 пациентов, которые были последовательно включены в регистр «ПРОФИЛЬ» до 30 ноября 2020 г.: 1250 мужчин (50,9%) и 1207 (49,1%) женщин. Были отобраны все пациенты с ГУ (уровень МК ≥ 360 мкмоль/л у женщин, ≥ 420 мкмоль/л у мужчин). На этапе включения пациента данные о показателях МК были доступны у 1777 (72,3%), при повторном обследовании – только у 262 (33,2%) из 790 повторно пришедших на прием пациентов.

Результаты. Наиболее часто исследование уровня МК было выполнено пациентам с подагрой (65,2%), с артериальной гипертензией (АГ) и дислипидемией в 29,1% случаях, с сахарным диабетом (СД) – 30,1%, при нарушенной толерантности к глюкозе (НТГ) – 40,2%, при других нозологиях доля пациентов с известным показателем МК была еще меньше. Выявлена положительная связь между наличием АГ и НТГ с частотой контроля МК ($p < 0,001$). У пациентов с АГ повышение уровня МК выявлялось значимо чаще, чем у пациентов без АГ ($p < 0,001$), а при СД и НТГ – реже ($p < 0,001$ и $p < 0,01$ соответственно). Частота назначения аллопуринола была низкой: 49 (2%) пациентов получали терапию, при этом из 284 пациентов с ГУ аллопуринол был назначен только 20 (7%).

Заключение. В условиях клинической практики только у 29,1% пациентов с АГ и у 20-25% с другими ССЗ выполнен контроль уровня МК, каждый третий пациент при повторном визите имел данные об уровне МК. При наличии подагры доля пациентов с актуальными показателями МК была выше (65%). Для пациентов с АГ и НТГ выявлены положительные взаимосвязи между наличием заболевания и контролем уровня МК. Выявлена низкая частота назначения препаратов для коррекции ГУ.

Ключевые слова: мочевая кислота, гиперурикемия, регистр, реальная клиническая практика, сердечно-сосудистый риск.

Для цитирования: Кутишенко Н.П., Марцевич С.Ю., Загребельный А.В., Лукина Ю.В., Воронина В.П., Дмитриева Н.А., Лерман О.В., Толпыгина С.Н., Благодатских С.В., Будаева И.В., Некошнова Е.С., Драпкина О.М. Выявление и лечение гиперурикемии в клинической практике (по данным амбулаторного регистра ПРОФИЛЬ). *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2022;18(4):449-454. DOI:10.20996/1819-6446-2022-08-12.

Detection and Treatment of Hyperuricemia in Clinical Practice (According to the PROFILE Outpatient Registry)

Kutishenko N.P.*, Martsevich S.Yu., Zagrebelnyy A.V., Lukina Yu.V., Voronina V.P., Dmitrieva N.A., Lerman O.V., Tolpygina S.N., Blagodatskikh S.V., Budaeva I.V., Nekoshnova E.S., Drapkina O.M.

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

Aim. To study the frequency of detection of hyperuricemia (HU) in patients with high and very high cardiovascular risk and the frequency of prescribing drugs that lower serum uric acid (sUA) levels in real clinical practice.

Material and methods: The general information of the study was based on the data of 2457 patients who were consistently included in the «PROFILE» registry until November 30, 2020: 1250 men (50.9%) and 1207 (49.1%) women. All patients with HU were selected (UA level ≥ 360 $\mu\text{mol/l}$ in women, ≥ 420 $\mu\text{mol/l}$ in men). At the stage of inclusion of the patient, data on MC indicators were available in 1777 (72.3%), upon re-examination – only 262 (33.2%) out of 790 patients who returned to the appointment.

Results: The most common study of the level of sUA was performed in patients with gout (65.2%), with arterial hypertension (AH) and dyslipidemia in 29.1% of cases, with diabetes mellitus (DM) – 30.1%, with impaired tolerance to glucose (IGT) – 40.2%, with other diseases, the proportion of patients with a known UA was even less. A positive relationship was found between the presence of AH and IGT with the frequency of UA control ($p < 0.001$). In patients with AH, an increase in the level of sUA was detected significantly more often than in patients without AH ($p < 0.001$), and less frequently in patients with DM and IGT ($p < 0.001$ and $p < 0.01$, respectively). The frequency of allopurinol prescribing was low: 49 (2%) patients received therapy, while of the 284 patients with HU, only 20 (7%) were prescribed allopurinol.

Conclusion: in real clinical practice, only 29.1% of patients with AH and 20-25% of patients with other CVDs were monitored for sUA levels, every third patient had data on sUA levels at a repeat visit. In the presence of gout, the proportion of patients with current UA was higher (65%). For those with AH and IGT, positive correlations were found between the presence of the disease and control of sUA levels. A low frequency of prescribing drugs for the correction of HU was revealed.

Keywords: uric acid, hyperuricemia, registry, real clinical practice, cardiovascular risk.

For citation: Kutishenko N.P., Martsevich S.Yu., Zagrebelnyy A.V., Lukina Yu.V., Voronina V.P., Dmitrieva N.A., Lerman O.V., Tolpygina S.N., Blagodatskikh S.V., Budaeva I.V., Nekoshnova E.S., Drapkina O.M. Detection and Treatment of Hyperuricemia in Clinical Practice (According to the PROFILE Outpatient Registry). *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2022;18(4):449-454. DOI:10.20996/1819-6446-2022-08-12.

Received/Поступила: 17.08.2022

Accepted/Принята в печать: 22.08.2022

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

Введение

Классическими факторами риска (ФР) развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) традиционно принято считать курение, избыточное употребление алкоголя, нерациональное питание, недостаточную физическую активность, избыточную массу тела/ожирение, повышенное артериальное давление, повышенный уровень глюкозы крови, повышенный уровень холестерина, психосоциальные факторы [1]. В настоящее время достаточно много внимания уделяется такому показателю, как гиперурикемия (ГУ) – уровню мочевой кислоты (МК) >400 мкмоль/л (приблизительно 7 мг/дл) – для мужчин, >360 мкмоль/л (приблизительно 6 мг/дл) – для женщин [1,2]. По данным эпидемиологических исследований распространенность ГУ в популяции высокая и зависит от многих причин, в том числе, от пола, возраста, расы, особенностей питания и т.д. Отмечено также, что распространенность ГУ во многих странах увеличивается [3]. По данным российского исследования ЭССЕ-РФ распространенность ГУ в целом составила 16,8% (25,3% среди мужчин и 11,3% среди женщин; $p < 0,0001$). Было показано, что частота ГУ увеличивается с возрастом, не зависит от образования, значимо ассоциируется с местом проживания, повышенным АД, ожирением и абдоминальным ожирением, потреблением алкоголя и приемом диуретиков [4].

В течение многих лет гиперурикемию связывали только с риском развития подагры и нефролитиаза или рассматривали как независимый спутник ССЗ. В последние десятилетия повышенный уровень МК в сыворотке крови является предметом пристального изучения как фактор, играющий важную роль в развитии таких ССЗ, как артериальная гипертензия (АГ), фибрилляция предсердий, ишемическая болезнь сердца, хроническая болезнь почек [5].

По данным ряда исследований было показано, что уровень МК потенциально связан с ССЗ и прогнозом жизни больных, но в целом это влияние до конца не изучено. По данным крупных эпидемиологических исследований установлена связь между ГУ и риском сердечно-сосудистой смертности [6,7]. Однако есть исследования, продемонстрировавшие иные результаты [8], так, в популяционном исследовании Framingham Heart уровень МК с поправкой на сопутствующие клинические факторы не являлся предиктором сердечно-сосудистых событий, включая ишемическую болезнь сердца и смерть [9]. Таким образом, до сих пор причинно-следственная связь между ГУ с ССЗ остается спорной, поскольку общие этиологические факторы не могут до конца объяснить существующие взаимосвязи, однако прогностическое влияние ГУ может быть более очевидным у пациентов с высоким риском сердечно-сосудистой смертности, чем в общей популяции

[10]. В связи с этим оценка уровня МК может быть полезна в качестве ориентировочного маркера для прогнозирования последующих клинических событий у пациентов с уже установленным ССЗ, включая АГ, ишемическую болезнь сердца, острый инфаркт миокарда, хроническую сердечную недостаточность, а также у пациентов с сахарным диабетом [5,11]. Ряд недавних европейских и отечественных рекомендаций выделили ГУ в качестве независимого фактора риска ССЗ, а определение ее концентрации в сыворотке крови стало частью рекомендуемого скринингового обследования больных АГ [1,12,13]. Кроме того, основной алгоритм ведения пациентов с ГУ и сердечно-сосудистым риском представлен в специальном документе, подготовленном группой экспертов Российского медицинского общества по артериальной гипертензии [14]. Согласно этим документам оценка уровня МК сыворотки крови является важной стратегией в отношении контроля сердечно-сосудистого риска. Следует отметить, что в реальной клинической практике врачи часто недооценивают наличие у пациента ГУ, поэтому можно наблюдать несвоевременную диагностику и, как следствие, коррекцию ГУ.

Цель исследования – в условиях клинической практики изучить частоту выявления ГУ у пациентов высокого и очень высокого сердечно-сосудистого риска и частоту назначения препаратов, понижающих уровень МК сыворотки крови.

Материал и методы

Дизайн исследования: одномоментное когортное ретроспективное исследование. Проведен анализ данных базы амбулаторного регистра больных «ПРОФИЛЬ», в который были включены пациенты с ССЗ, наблюдавшиеся в специализированном кардиологическом подразделении научного медицинского исследовательского центра. Первичная консультация кардиолога была визитом включения пациента в регистр. Далее пациенты приходили на повторные консультации/повторные визиты с различной регулярностью по мере необходимости, однако согласно условиям наблюдения информация о статусе пациента вносилась в базу данных с периодичностью примерно один раз в год. Эта информация была получена или на основании данных очередного очного визита, или на основании телефонного контакта с пациентом или его родственниками. Первые пациенты были включены в регистр «ПРОФИЛЬ» в 2011 г. На момент проведения исследования (конец 2020 г.) в регистр «ПРОФИЛЬ» было включено 2457 пациентов: 1250 мужчин (50,9%) и 1207 (49,1%) женщин, средний возраст пациентов составил $61,4 \pm 10,5$ лет [15]. Исследование проводили в соответствии с этическими положениями Хельсинской декларации (World Medical Association Declaration of

Helsinki): на этапе включения в регистр все пациенты подписывали информированное согласие на участие в наблюдательном исследовании.

Из базы амбулаторного регистра «ПРОФИЛЬ» были отобраны все пациенты с ГУ (уровень МК ≥ 360 мкмоль/л у женщин, ≥ 420 мкмоль/л у мужчин), которая рассматривалась возможным показанием для назначения специфической терапии. На визите включения пациента в регистр данные о показателях МК в сыворотке крови были доступны у 1777 (72,3%) из 2457 больных регистра. Эта информация была получена на основании результатов анализов, находящихся в амбулаторных картах пациента, или выписок из историй болезни различной давности. К моменту проведения очередного визита примерно через год наблюдения повторные анализы уровня МК в сыворотке крови были выполнены только 33,2% пациентов, т.е. уровень МК был определен у 262 пациентов из 790, пришедших на очередной визит.

Статистическая обработка полученных данных выполнена с использованием программы IBM SPSS Statistics 23 (IBM Corp., США), с помощью методов описательной статистики представлены основные характеристики пациентов, включенных в регистр, определены абсолютные значения и процентные отношения для качественных показателей, с помощью критерия χ^2 Пирсона или точного критерия Фишера (для таблиц сопряженности 2×2) были определены факторы, значимо ассоциированные с фактом ГУ или с наличием в базе данных информации об уровне МК. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

При анализе базы данных в первую очередь было определено, при каких диагнозах/нозологиях в регистре наиболее часто можно было получить информацию об уровне МК. В табл. 1 представлены данные о частоте наличия информации об исходном уровне МК во время визита включения. Наиболее часто исследование уровня МК сыворотки крови было выполнено пациентам с подагрой (65,2%), что достаточно логично, но, с другой стороны, примерно треть пациентов с данным заболеванием не имела актуальных анализов на момент визита к специалисту кардиологу. Доля пациентов с доступными на визите включения результатами уровня МК была относительно небольшой и составляла от 12% до 45% для группы пациентов с определенной нозологией.

Оценена взаимосвязь между частотой наличия результатов уровня МК и наличием АГ, сахарного диабета (СД) и нарушением толерантности к глюкозе (НТГ), т.е. заболеваниями, частота которых в регистре «ПРОФИЛЬ» была наиболее высокой и которые имеют связь с метаболическими нарушениями. Пациентам с

Table 1. Information on uric acid levels for different disorders at inclusion visit (n=2457)

Таблица 1. Информации об уровне МК при разных диагнозах/нозологиях на визите включения (n=2457)

Диагноз/ нозология	Доля от пациентов в регистре	Доля пациентов с известным уровнем МК*
Подагра, n (%)	89 (3,6)	58 (65,2)
АГ, n (%)	1968 (80,1)	573 (29,1)
Дислипидемия, n (%)	2049 (83,4)	594 (29,0)
ИБС, n (%)	874 (35,6)	209 (23,9)
ИМ в анамнезе, n (%)	424 (17,3)	94 (22,2)
ОНМК в анамнезе, n (%)	128 (5,2)	33 (25,8)
ТИА, n (%)	48 (2,0)	6 (12,5)
ХСН, n (%)	751 (30,6)	201 (26,9)
ФП, n (%)	396 (16,1)	95 (26,9)
ТЭЛА, n (%)	13 (0,5)	5 (38,5)
Порок сердца, n (%)	101 (4,1)	29 (28,7)
Сахарный диабет, n (%)	357 (14,5)	107 (30,1)
НТГ, n (%)	357 (9,8)	109 (45,2)
* - доля от пациентов с данным диагнозом		
АГ – артериальная гипертензия, ИБС – ишемическая болезнь сердца, ИМ – инфаркт миокарда, ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения, ТИА – транзиторная ишемическая атака, ХСН – хроническая сердечная недостаточность, ФП – фибрилляция предсердий, ТЭЛА – тромбоэмболия легочной артерии, НТГ – нарушение толерантности к глюкозе, МК – мочевая кислота		

АГ исследование уровня МК проводилось значимо чаще, чем пациентам без АГ ($\chi^2=10,24$; $p < 0,001$), аналогичные результаты получены и для пациентов с НТГ ($\chi^2=41,13$; $p < 0,001$), в то время как для пациентов с СД в сравнении с пациентами без СД частота назначения исследования уровня МК была сопоставима ($\chi^2=1,11$; $p=0,29$).

Для пациентов, у которых были доступны результаты анализов уровня МК сыворотки крови с учетом существующих критериев ГУ, проведен анализ по поиску взаимосвязи между повышенным уровнем МК и наличием АГ, СД или НТГ (табл. 2).

У пациентов с АГ повышение уровня МК сыворотки крови выявлялось значимо чаще, чем у пациентов без АГ ($\chi^2=16,27$; $p < 0,001$), в то время как у пациентов с НТГ и у пациентов с СД, наоборот, повышение уровня МК отмечалось реже, чем у пациентов без НТГ и СД, соответственно ($\chi^2=30,76$; $p < 0,001$) и ($\chi^2=6,96$; $p < 0,01$).

В табл. 3 представлены данные о частоте назначения гипоурикемической терапии до визита включения пациента в регистр и при повторном визите. Основным препаратом данной терапии был аллопуринол.

В целом исходно частота назначения гипоурикемической терапии была низкой: 2% пациентов полу-

Table 2. Incidence of increased uric acid levels in patients with hypertension, metabolic syndrome, and diabetes mellitus
Таблица 2. Частота повышения уровня МК у пациентов с АГ, МС, СД

Повышение уровня МК	АГ		СД		НТГ	
	есть	нет	есть	нет	есть	нет
Есть, n (%)	253 (89,1)	31 (10,9)	56 (19,7)	228 (80,3)	54 (19,0)	230 (81,0)
Нет, n (%)	1715 (78,9)	458 (21,1)	301 (13,9)	1872 (86,1)	187 (8,6)	1986 (91,4)

АГ – артериальная гипертония; СД – сахарный диабет, НТГ – нарушение толерантности к глюкозе, МК – мочевая кислота

Table 3. Frequency of prescribing hypouricemic therapy based on information on serum uric acid levels

Таблица 3. Частота назначения гипоурикемической терапии с учетом информации об уровне МК сыворотки крови

Повышение уровня МК	Аллопуринол (назначение до визита включения)			Аллопуринол (назначение через 1 год)		
	Нет данных	Да	Нет	Нет данных	Да	Нет
Да, n (%)	0	20 (7,0)	264 (93,0)	0	91 (32,0)	193 (68,0)
Нет, n (%)	3 (0,1)	29 (1,3)	2141 (98,5)	3 (0,1)	54 (2,5)	145 (5,9)
Всего	3 (0,1)	49 (2,0)	2405 (97,9)	3 (0,1)	145 (5,9)	2309 (94,0)

МК – мочевая кислота

чали терапию аллопуринолом, при этом из 284 пациентов с ГУ аллопуринол был назначен только 7% пациентов. В дальнейшем гипоурикемическая терапия у части пациентов была скорректирована и количество пациентов, получавших атенолол, увеличилось примерно в 4,5 раза. Очевидно, что у большинства пациентов, которые получали аллопуринол при нормальных показателях МК сыворотки крови на визите включения, данный показатель уже был скорректирован ранее назначенной гипоурикемической терапией.

На основании представленной в регистре «ПРО-ФИЛЬ» информации была оценена не только частота назначения гипоурикемической терапии, но был проведен анализ назначаемых доз аллопуринола, и в дальнейшем – коррекция этих дозировок. Данная информация представлена на рис. 1.

Наиболее часто назначаемой дозой аллопуринола как до визита включения, так и после консультации в специализированном кардиологическом подразделении медицинского центра была доза 100 мг/сут. После консультации и коррекции терапии несколько увеличилась доля пациентов, получавших терапию аллопуринолом 150-300 мг/сут. Однако в целом соотношение назначения различных дозировок аллопуринола на двух последовательных визитах статистически значимо не изменилось.

Обсуждение

В настоящее время, несмотря на отсутствие полного понимания причинно-следственных связей между повышением уровня МК и развитием ССЗ, не остается сомнений, что ГУ ассоциирована с повышенным риском возникновения ССЗ [16]. Кроме того, существующие на сегодняшний день данные позволяют отнести ГУ к числу известных факторов риска СД, таким как ожи-

рение, инсулинорезистентность, дислипидемия и др. В Европейских рекомендациях по диагностике и лечению артериальной гипертензии 2018 г. [12] и в Российских рекомендациях (2020) [1,13,4] повышение уровня МК (≥ 360 мкмоль/л у женщин, ≥ 420 мкмоль/л у мужчин) официально отнесено к факторам сердечно-сосудистого риска.

При анализе данных проведенного исследования обращает на себя внимание тот факт, что в реальной клинической практике уровень МК определяют только у незначительного количества пациентов с АГ (29,1%). Это вступает в серьезный диссонанс с Российскими и Европейскими рекомендациями по АГ и Консенсусом по ведению пациентов с ГУ и высоким сердечно-сосудистым риском [14,17], т.к. согласно перечисленным документам пациентам с АГ необходимо определять концентрацию МК в сыворотке крови для оценки общего сердечно-сосудистого риска. К сожалению, еще реже определялся уровень МК у пациентов с различными ССЗ (примерно у 20-25%). У пациентов с СД и НТГ частота определения уровня МК была выше, и составила 30,1% и 45,2% соответственно.

Считается целесообразным своевременно начать мероприятия по снижению уровня МК у пациентов с ГУ. В отечественных и зарубежных консенсусных документах по ведению пациентов с ГУ и высоким сердечно-сосудистым риском описан четкий алгоритм в отношении последовательности таких действий по снижению уровня МК [14,17]. Препаратом выбора для медикаментозной терапии ГУ является аллопуринол при условии, что пациент осведомлен о связанных с данной терапией рисках и безопасности [14,17]. Безусловно, назначение аллопуринола помогает эффективно снизить бремя ГУ и успешно провести коррекцию данного фактора риска. С другой стороны, в настоящее

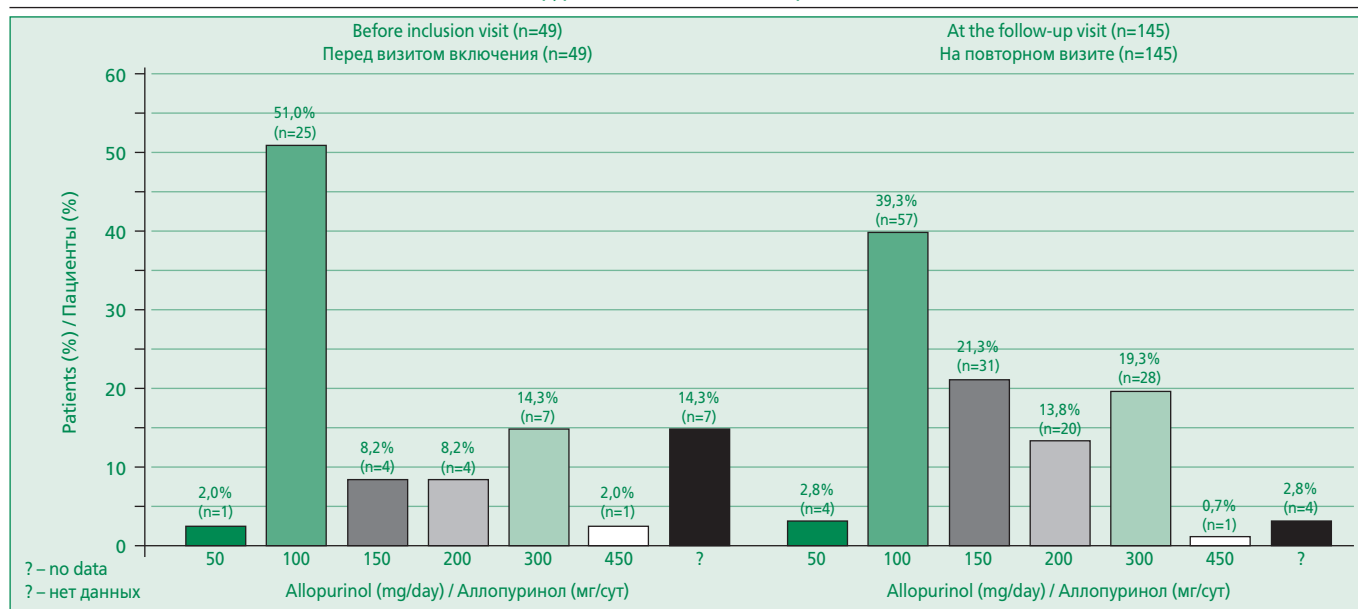


Figure 1. Frequency of use of different daily doses of allopurinol at visits

Рисунок 1. Частота применения различных суточных доз аллопуринола на визитах

время отсутствует убедительная доказательная база, подтверждающая пользу такой терапии у асимптомных пациентов. В небольших клинических исследованиях было продемонстрировано, что гипоурикемическая терапия может оказать положительное влияние на такие суррогатные конечные точки как АД, эндотелиальная функция, протеинурия, толщина интимы-медиа сонных артерий [5]. Только несколько не очень крупных исследований продемонстрировали преимущество гипоурикемической терапии в отношении сердечно-сосудистых исходов, однако в настоящее время все-таки нет убедительных доказательств того, что эта терапия оказывает положительное влияние на отдаленный прогноз в отношении сердечно-сосудистых событий [18]. Можно только согласиться с мнением экспертов, что необходимы дальнейшие исследования, подтверждающие преимущества медикаментозной терапии ГУ в отношении жестких конечных точек при ССЗ, таких как смертность, инфаркт миокарда, инсульт и хроническая болезнь почек. Также необходимы данные о безопасности и фармакологических взаимодействиях, особенно для определенных подгрупп пациентов: пожилые и очень пожилые пациенты, а также пациенты с различными степенями хронической почечной недостаточности. Только такого рода информация позволит врачам в дальнейшем безопасно добавить гипоурикемическую терапию к базовой терапии и другим вмешательствам [10].

Согласно зарубежным литературным данным, аллопуринол часто назначают при ГУ в повседневной практике, несмотря на риск потенциально опасных для жизни реакций гиперчувствительности и отсутствие в клинических рекомендациях четких указаний на применение препарата для лечения бессимптомной

ГУ. Такие заболевания, как хроническая почечная недостаточность, сахарный диабет, ожирение, ишемическая кардиомиопатия, сердечная недостаточность и нарушения сердечного ритма ассоциируются с более частым назначением гипоурикемической терапии, при этом среди пациентов, получавших аллопуринол, только 12 % имели диагноз подагры и/или нефролитиаза [19]. По данным нашего исследования следует однозначно отметить, что доля пациентов, получавших терапию по поводу ГУ, была очень низкой (всего 2 %). К сожалению, это не позволило провести сравнительный анализ по частоте назначения аллопуринола при различных нозологиях.

На данный момент не вызывает сомнений необходимость тщательного наблюдения пациентов с высоким риском ССЗ и ГУ, что позволяет снизить частоту кардиоваскулярной патологии. До получения надежных доказательств решения о выборе тактики лекарственного лечения пациентов с ССЗ и гиперурикемией должны приниматься полидисциплинарной врачебной командой [20].

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

Заклучение

На основании данных регистра «ПРОФИЛЬ» показано, что в условиях реальной клинической практики только у 29,1 % пациентов с АГ и у 20-25 % пациентов с другими ССЗ выполнен контроль уровня МК, при

этом при повторном визите только каждый третий пациент имел данные об уровне МК. При наличии подагры доля пациентов с актуальными данными об уровне МК выше, но достигала только 65%. Для пациентов с АГ и НТГ выявлены положительные взаимосвязи между наличием заболевания и контролем уровня МК. Выявлена низкая частота назначения препаратов для коррекции ГУ.

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

Финансирование. Регистр «ПРОФИЛЬ» ведется на базе ФГБУ «НМИЦ ТПМ» Минздрава России. Выгрузка обезличенной информации пациентов (n=2457)

References / Литература

1. Drapkina OM, Kontsevaya AV, Kalinina AM, et al. National guidelines. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2022;21(4):3235 (In Russ.) [Драпкина О.М., Концевая А.В., Калинина А.М., и др. Профилактика хронических неинфекционных заболеваний в Российской Федерации. Национальное руководство 2022. Кардиоваскулярная Терапия и Профилактика. 2022;21(4):3235]. DOI:10.15829/1728-8800-2022-3235
2. Kobalava ZhD, Konradi AO, Nedogoda SV, et al. Arterial hypertension in adults. Clinical guidelines 2020. Russian Journal of Cardiology. 2020;25(3):149-218 (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):149-218]. DOI:10.15829/1560-4071-2020-3-3786
3. Zhu Y, Pandya BJ, Choi HK. Prevalence of gout and hyperuricemia in the US general population: The National Health and Nutrition Examination Survey 2007-2008. Arthritis & Rheumatism. 2011;63(10):3136-41. DOI:10.1002/art.30520
4. Shalnova SA, Deev AD, Artamonov GV, et al. Hyperuricemia and its correlates in the Russian population (results of ESSE-RF epidemiological study). Rational Pharmacotherapy in Cardiology. 2014;10(1):153-9 (In Russ.) [Шальнова С.А., Деев А.Д., Артамонов Г.В., и др. Гиперурикемия и ее корреляты в российской популяции (результаты эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ). Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2014;10(2):153-9]. DOI:10.20996/1819-6446-2014-10-2-153-159
5. Saito Y, Tanaka A, Node K, et al. Uric acid and cardiovascular disease: A clinical review. J Cardiol. 2021;78(1):51-7. DOI:10.1016/j.jcc.2020.12.013
6. Fang J, Alderman MH. Serum uric acid and cardiovascular mortality the NHANES I epidemiologic follow-up study, 1971-1992. National Health and Nutrition Examination Survey. JAMA. 2000;283(18):2404-10. DOI:10.1001/jama.283.18.2404
7. Niskanen LK, Laaksonen DE, Nyyssönen K, et al. Uric acid level as a risk factor for cardiovascular and all-cause mortality in middle-aged men: a prospective cohort study. Arch Intern Med. 2004;164(14):1546-51. DOI:10.1001/archinte.164.14.1546
8. Stack AG, Hanley A, Casserly LF, et al. Independent and conjoint associations of gout and hyperuricaemia with total and cardiovascular mortality. QJM. 2013;106(7):647-58. DOI:10.1093/qjmed/hct083
9. Culleton BF, Larson MG, Kannel WB, Levy D. Serum Uric Acid and Risk for Cardiovascular Disease and Death: Framingham Heart Study. Ann Intern Med. 1999;131(1):7-13. DOI:10.7326/0003-4819-131-1-199907060-00003
10. Brucato A, Cianci F, Carnovale C. Management of hyperuricemia in asymptomatic patients: A critical appraisal. Eur J Intern Med. 2020;74:8-17 DOI:10.1016/j.ejim.2020.01.001
11. Kobalava ZhD, Troitskaya EA. Asymptomatic Hyperuricemia And Risk Of Cardiovascular and Renal Diseases. Kardiologia. 2020;60(10):113-21 (In Russ.) [Кобалава Ж.Д., Троицкая Е.А. Бессимптомная гиперурикемия и риск развития сердечно-сосудистых и почечных заболеваний. Кардиология. 2020;60(10):113-21]. DOI:10.18087/cardio.2020.10.n1153

из базы данных регистра «ПРОФИЛЬ» по нозологии «гиперурикемия», необходимой для проведения исследовательских работ, и ее статистическая обработка была выполнена при спонсорской поддержке ООО «ЭГИС РУС» (Венгрия), что никак не отразилось на результатах, выводах и собственном мнении авторов.

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

12. Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. ESC Scientific Document Group. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Hypertension (ESH). Eur Heart J. 2018;36(10):1953-2041. DOI:10.1097/HJH.0000000000001940
13. Chazova IE, Zhernakova JuV, 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 гипертензии. Системные Гипертензии. 2019;16(1):6-31]. DOI:10.26442/2075082X.2019.1.190179
14. Chazova IE, Zhernakova JuV, Kisliak OA, et al. Consensus on patients with hyperuricemia and high cardiovascular risk treatment. Systemic Hypertension. 2019;16(4):8-21 (In Russ.) [Чазова И.Е., Жернакова Ю.В., Кисляк О.А., и др. Консенсус по ведению пациентов с гиперурикемией и высоким сердечно-сосудистым риском. Системные Гипертензии. 2019;16(4):8-21]. DOI:10.26442/2075082X
15. Martsevich SyU, Lukina YuV, Kutishenko NP, et al. Challenges of Statin Therapy in Clinical Practice (According to Outpatient Register «PROFILE» Data). Rational Pharmacotherapy in Cardiology. 2022;18(1):73-8 (In Russ.) [Марцевич С.Ю., Лукина Ю.В., Кутишенко Н.П., и др. Проблемные вопросы терапии статинами в клинической практике (по данным амбулаторного регистра ПРОФИЛЬ). Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2022;18(1):73-8]. DOI:10.20996/1819-6446-2022-02-02
16. Meisinger C, Koenig W, Baumert J, Doring A. Uric Acid Levels Are Associated With All-Cause and Cardiovascular Disease Mortality Independent of Systemic Inflammation in Men From the General Population. The MONICA/KORA Cohort Study. Arterioscler Thromb Vase Biol. 2008;28(6):1186-92. DOI:10.1161/ATVBAHA.107.160184
17. Borghi C, Tykarski A, Widecka K, et al. Expert consensus for the diagnosis and treatment of patient with hyperuricemia and high cardiovascular risk. Cardiol J. 2018;25(5):545-64. DOI:10.5603/CJ.2018.0116
18. Ying H, Yuan H, Tang X, et al. Impact of Serum Uric Acid Lowering and Contemporary Uric Acid-Lowering Therapies on Cardiovascular Outcomes: A Systematic Review and Meta-Analysis. Front Cardiovasc Med. 2021;8:641062. DOI:10.3389/fcvm.2021.641062
19. Carnovale C, Venegoni M, Clementi E. Allopurinol Overuse in Asymptomatic Hyperuricemia: A Teachable Moment. JAMA Intern Med. 2014;174(7):1031-2. DOI:10.1001/jamainternmed
20. Fomin VV, Morosova TE, Tsurko VV. Hyperuricemia, gout and high cardiovascular risk - how to manage them in clinical practice. Ter Arkhiv. 2019;91(12):75-83 (In Russ.) [Фомин В.В., Морозова Т.Е., Цурко В.В. Гиперурикемия, подагра и высокий кардиоваскулярный риск - как ими управлять в клинической практике. Терапевтический Архив. 2019;91(12):75-83. DOI:10.26442/00403660.2019.12.000173

About the Authors/Сведения об авторах:

Кутишенко Наталья Петровна [Natalia P. Kutishenko]

ORCID 0000-0001-6395-2584

Марцевич Сергей Юрьевич [Sergey Y. Martsevich]

ORCID 0000-0002-7717-4362

Загребельный Александр Васильевич [Alexander V. Zagrebelnyy]

ORCID 0000-0003-1493-4544

Лукина Юлия Владимировна [Yulia V. Lukina]

ORCID 0000-0001-8252-3099

Воронина Виктория Петровна [Victoria P. Voronina]

ORCID 0000-0001-5603-7038

Дмитриева Надежда Анатольевна [Nadezhda A. Dmitrieva]

ORCID 0000-0001-8119-9645

Лерман Ольга Викторовна [Olga V. Lerman]

ORCID 0000-0002-3299-1078

Толпыгина Светлана Николаевна [Svetlana N. Tolpygina]

ORCID 0000-0003-0160-0158

Благодатских Светлана Владимировна

[Svetlana V. Blagodatskikh]

ORCID 0000-0001-8139-8767

Будаева Ирина Владимировна [Irina V. Budaeva]

ORCID 0000-0002-4789-5863

Некошнова Елена Сергеевна [Elena S. Nekoshnova]

ORCID 0000-0003-0294-9618

N-ацетилцистеин в профилактике контраст-индуцированного острого почечного повреждения: систематический обзор и мета-анализ рандомизированных контролируемых клинических исследований

Межонов Е.М.^{1,2*}, Вялкина Ю.А.², Шалаев С.В.^{1,2}

¹ ГБУЗ Тюменской области «Областная клиническая больница №1», Тюмень, Россия

² Тюменский государственный медицинский университет, Тюмень, Россия

Цель. Провести анализ опубликованных рандомизированных контролируемых клинических исследований для оценки влияния N-ацетилцистеина на частоту развития контраст-индуцированного острого почечного повреждения (КИ-ОПП).

Материал и методы. Мета-анализ выполнен в соответствии с рекомендациями PRISMA на основании поиска существующей литературы в базе данных PubMed/MEDLINE за период с 2015 г. по 16 февраля 2022 г. Ключевые слова включали MeSH термины «acute kidney injury», или «contrast-induced nephropathy», или «AKI», или «CIN» и «contrast media» и «N-acetylcysteine». Для оценки систематической ошибки исследований использовали RoB2 tool.

Результаты. При поиске на основе изначально избранной стратегии отобрано 98 публикаций, часть из них была исключена из анализа в связи с несоответствием критериям включения в данный мета-анализ, в итоге были включены 7 исследований не имеющих критериев исключения, общее количество пациентов в которых составило 10394. Результаты мета-анализа показали, что у пациентов, получавших N-ацетилцистеин, КИ-ОПП развивалось с такой же частотой, как и у пациентов, которые не получали такой терапии в качестве меры профилактики развития данного осложнения (отношение шансов 1,06, 95% доверительный интервал 0,91-1,23; $p=0,46$).

Заключение. Использование N-ацетилцистеина не дает каких-либо преимуществ в снижении частоты КИ-ОПП по сравнению с введением солевых растворов (натрия гидрокарбонат или натрия хлорид 0,9%) или плацебо.

Ключевые слова: N-ацетилцистеин, профилактика, контраст-индуцированная нефропатия, контраст-индуцированное острое почечное повреждение.

Для цитирования: Межонов Е.М., Вялкина Ю.А., Шалаев С.В. N-ацетилцистеин в профилактике контраст-индуцированного острого почечного повреждения: систематический обзор и мета-анализ рандомизированных контролируемых клинических исследований. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2022;18(4):455-461. DOI:10.20996/1819-6446-2022-08-10.

N-acetylcysteine in the Prevention of Contrast-induced Acute Kidney Injury: a Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Controlled Clinical Trials

Mezhonov E.M.^{1,2*}, Vyalkina Y.A.², Shalaev S.V.^{1,2}

¹ Regional clinical hospital №1, Tyumen, Russia

² Tyumen State Medical University, Tyumen, Russia

Aim. To analyze the currently available published randomized controlled clinical trials to evaluate the effect of N-acetylcysteine on the incidence of contrast-induced acute kidney injury (CI-AKI).

Material and methods. The meta-analysis was performed in accordance with the PRISMA guidelines based on a search of existing literature in the PubMed/MEDLINE database for the period from 2015 to 16 February 2022. Keywords included MeSH terms «acute kidney injury» or «contrast-induced nephropathy» or «AKI» or «CIN» and «contrast media» and «N-acetylcysteine». The RoB 2 tool was used to assess study bias.

Results: When searching based on the initially selected statistics, 98 publications were identified, some of them were excluded from the analysis due to non-compliance with the inclusion criteria in this meta-analysis, 7 studies of unused sources of detection were ultimately selected, the total number of patients in the discovery was 10394. The results of the meta-analysis revealed that in patients treated with N-acetylcysteine CI-AKI developed with the same frequency as in patients who did not observe such therapy as a prophylaxis for this disease (odds ratio 1.06, 95% confidence interval 0.91-1.23, $p=0.46$).

Conclusion. The use of N-acetylcysteine does not offer any advantage in reducing the incidence of CI-AKI compared with the administration of saline solutions (sodium bicarbonate or sodium chloride 0.9%) or placebo.

Key words: N-acetylcysteine, prevention, contrast-induced nephropathy, contrast-induced acute kidney injury.

For citation: Mezhonov E.M., Vyalkina Y.A., Shalaev S.V. N-acetylcysteine in the Prevention of Contrast-induced Acute Kidney Injury: a Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Controlled Clinical Trials. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2022;18(4):455-461. DOI:10.20996/1819-6446-2022-08-10.

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

Received/Поступила: 14.03.2022

Accepted/Принята в печать: 21.06.2022

Введение

Обеспокоенность по поводу того, что йодсодержащие рентгеноконтрастные средства вызывают контраст-индуцированное острое почечное повреждение (КИ-ОПП), является повсеместной, и уже более полувека влияет на принятие клинических решений, связанных с диагностической визуализацией и терапевтическими вмешательствами [1]. Рентгеноконтрастные методы диагностики и лечения широко используются в современной кардиологии; так, чрескожные коронарные вмешательства (ЧКВ) стали методом выбора в лечении как хронической ишемической болезни сердца, так и острого коронарного синдрома. Поскольку у пациентов с КИ-ОПП не существует эффективных терапевтических мер, кроме заместительной почечной терапии, в медицинском сообществе растет понимание необходимости применения профилактических мероприятий у пациентов из группы повышенного риска [2]. КИ-ОПП часто выявляется у пациентов уже с острым заболеванием, и понятно, что в этих случаях проведение первичной профилактики невозможно. Однако ситуации, в которых плановые клинические вмешательства или воздействия подвергают пациентов риску КИ-ОПП, предоставляют возможности для изменения факторов, способствующих развитию и прогрессированию КИ-ОПП [3]. Существуют сценарии, в которых введение рентгеноконтрастных средств неизбежно, к одному из частных случаев данного сценария относится острый коронарный синдром и предполагаемый риск введения рентгеноконтрастных средств вызвал повышенный интерес к мерам профилактики КИ-ОПП. Была создана целая область исследования, направленная на их выявление и оценку. На это направление исследований было выделено огромное количество средств, и очень большое количество пациентов подверглось исследуемым вмешательствам, включая N-ацетилцистеин, бикарбонат натрия, жидкостную нагрузку, статины, витамин С, вазоактивные препараты, теofilлин, preconditionирующую ишемию и заместительную почечную терапию, но ни один из них не лишен побочных эффектов [4]. Помимо перипроцедурной гидратации, которая, по-видимому, снижает, но не полностью предотвращает риск повреждения почек после введения рентгеноконтрастных средств, результаты применения других препаратов, таких как дофамин, маннит, N-ацетилцистеин и каптоприл, аллопуринол неоднозначны [5-7]. В клинических рекомендациях KDIGO по ОПП с целью профилактики КИ-ОПП наряду с внутривенным восполнением объема циркулирующей крови физиологическим раствором натрия хлорида или растворами натрия бикарбоната рекомендуется использовать пероральную терапию N-ацетилцистеином в сочетании с внутривенным введением изотонических растворов кристаллоидов [8]. По данным мета-анализа

Е.Р. Navarese и соавт. добавление N-ацетилцистеина к физиологическому раствору натрия дополнительно снижает риск развития КИ-ОПП на 28% [отношение шансов (ОШ) 0,72, 95% доверительный интервал (ДИ) 0,57-0,99] [9]. В более поздних работах эффективность N-ацетилцистеина в профилактике КИ-ОПП подвергалась сомнениям.

Цель систематического обзора и мета-анализа – выполнить подробный анализ опубликованных отчетов о клинических исследованиях для оценки влияния N-ацетилцистеина на частоту развития КИ-ОПП.

Материал и методы

Данный систематический обзор и мета-анализ выполнили в соответствии с рекомендациями «Предпочтительных элементов отчетности для систематических обзоров и руководящих принципов мета-анализа» (the Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses guidelines – PRISMA) [10]. Проводился поиск существующей литературы в базе данных PubMed/MEDLINE в период с 2015 г. по 16 февраля 2022 г. Ключевые слова включали MeSH термины «acute kidney injury» OR «contrast-induced nephropathy», или «AKI», или «CIN» и «contrast media» и «N-acetylcysteine». Не использовались фильтры по языку, типу исследования. Другие критерии включения: представление в результатах исследования частоты развития контраст-индуцированной нефропатии (КИН) или КИ-ОПП в течение периода наблюдения, возраст пациентов старше 18 лет. Описание отдельных случаев развития КИН или КИ-ОПП в изучаемой популяции, исследования с участием менее 10 пациентов, отсутствие в исследовании группы сравнения, не получающей N-ацетилцистеина, обзоры и мнения экспертов, а также исследования, результаты которых опубликованы только в виде тезисов, исключались из анализа. Был проведен ручной поиск ссылок в обнаруженных статьях для выявления дополнительных исследований, которые могут представлять интерес. Два автора независимо друг от друга изучали заголовки и аннотации публикации на предмет соответствия критериям включения, в случае возникновения разногласий публикация анализировалась третьим автором, и разногласия устранялись путем обсуждения в группе авторов обзора. Включенные исследования были подробно рассмотрены для установления клинико-демографических характеристик пациентов, частоты развития КИН или КИ-ОПП. Первичной конечной точкой являлось развитие КИН, определенное как повышение уровня креатинина в сыворотке более чем на 25% или 44,2 мкмоль/л (0,5 мг/дл) от исходного через 48-72 ч после введения рентгеноконтрастного вещества. Для оценки систематической ошибки исследований ис-

пользовали Кокрейновский инструмент оценки риска RoB2 [11].

Все виды статистического анализа проводили с помощью пакета программ Review Manager 5.4. Статистическую гетерогенность исследований количественно оценивали с помощью χ^2 и статистики I^2 . Для дихотомизированных данных рассчитали ОШ и 95% ДИ. Модель случайных эффектов использовалась в случае $p < 0,10$ или $I^2 > 50\%$.

Результаты

Общее количество публикаций на основе изначально избранной стратегии поиска составило 98. После изучения названий и аннотаций статей из дальнейшего анализа были исключены 58 статей. Из полнотекстовых статей остальных 40 исследований были удалены 33 статьи: 2 являлись дубликатами статей, 12 – не имели контрольной группы, не использующей N-ацетилцистеин, 5 являлись описанием отдельных случаев развития КИН или КИ-ОПП, в 2-х отсутствовали данные о конечной точке, 12 – обзоры и мнения экспертов. В мета-анализ были включены 7 исследований, соответствующих критериям включения и исключения (рис. 1). Детали включенных исследований представлены в табл. 1.

Оценка систематической ошибки исследований с использованием RoB2 tool представлена на рис. 2. Ни одно из 7 исследований не было оценено как имеющее общий высокий риск систематической ошибки, 5 исследований (71%) были оценены как имеющие низкий

общий риск, а остальные 2 (29%) – как имеющие некоторые опасения относительно общего риска систематической ошибки. Исследование M. Habib и соавт. являлось одноцентровым рандомизированным плацебо-контролируемым [12], в статье не приведено сравнение исходных клинических характеристик изучаемых групп, что затрудняет оценку процесса рандомизации, определенное протоколом исследования. Назначение препаратов сравнения позволяло исследователям быть осведомленными о группе вмешательства. Исследование CONTRAST, проведенное E. Chong и соавт., было многоцентровым рандомизированным контролируемым, дизайн исследования также позволял исследователям быть осведомленными о группе вмешательства, расчетное количество пациентов, необходимое для демонстрации эффекта исследуемого препарата, не было достигнуто, к тому же имело место исключение части пациентов из анализа по различным причинам [13]. Исследование F. Alrowaie и соавт. являлось одноцентровым рандомизированным контролируемым, и исходные характеристики групп статистически значимо различались по возрасту, частоте приема ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента, что не исключает проблем в процессе рандомизации [14]. Исследования S.D. Weisbord и соавт. [15] и S. Garcia и соавт. [16] были многоцентровыми двойными слепыми плацебо-контролируемыми рандомизированными, и не имели рисков систематической ошибки. Исследование E. Palli и соавт. являлось открытым одноцентровым рандомизированным конт-

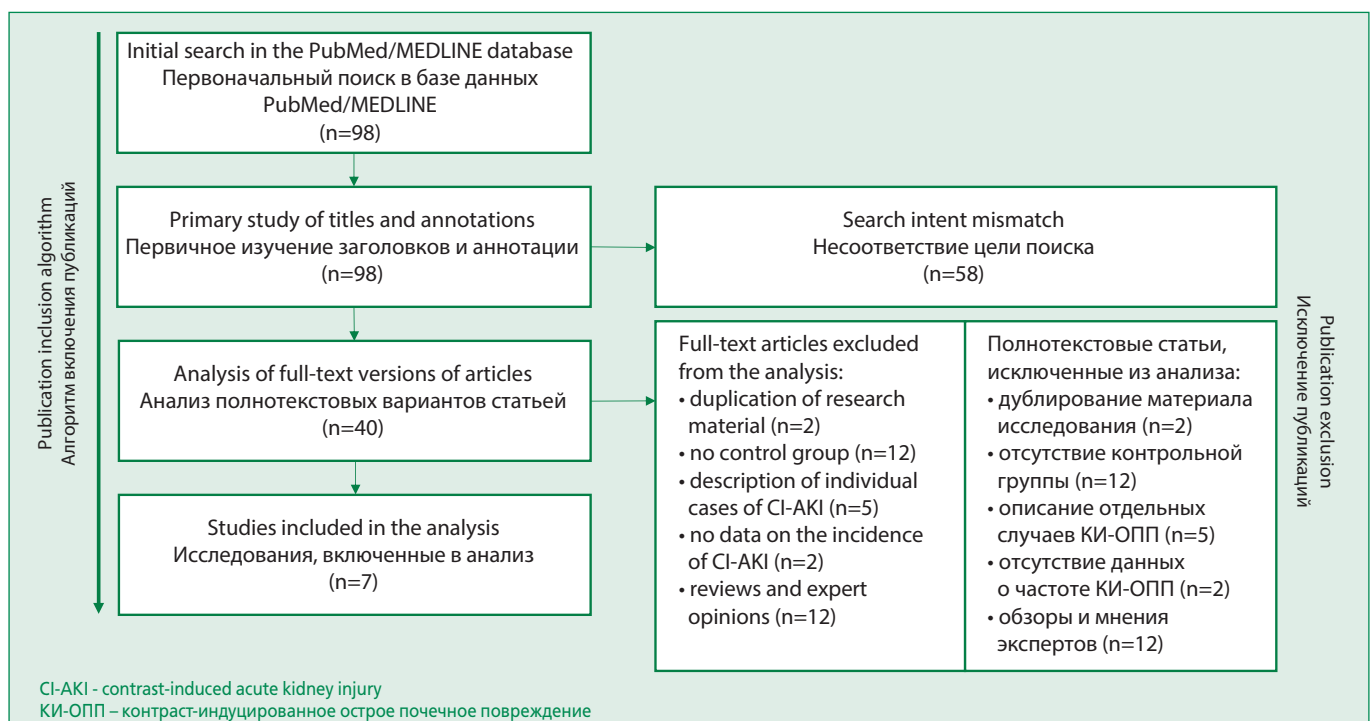


Figure 1. Algorithm for selecting publications.

Рисунок 1. Алгоритм отбора публикаций.

Table 1 Characteristics of the studies included in the meta-analysis

Таблица 1. Характеристика, включенных в мета-анализ исследований

Автор (год) [ссылка]	Условия применения	Возраст (лет); n	Группы	Основные результаты
Chong E. и соавт. (2015) [13]	КАГ/ЧКВ	68,2±10,3; n=466	1) N-ацетилцистеин (1200 мг) перорально 2 р/сут в течение 3 дней (первый прием за день до ЧКВ) + 0,9% NaCl в/в в течение 12 ч до КАГ и через 6 ч после процедуры 1 мл/кг/час (КИН 10 из 153) 2) Натрия гидрокарбонат в/в (КИН 19 из 149) 3) N-ацетилцистеин (1200 мг) перорально 2 р/сут в течение 3 дней + натрия гидрокарбонат 1,26% в/в (КИН 16 из 151)	Частота КИН была ниже в группе N-ацетилцистеин перорально + 0,9% NaCl, чем в группе натрия гидрокарбонат в/в (ОШ 0,40, 95% ДИ 0,17-0,92, p=0,032).
Garcia S. и соавт. (2018) [16]	КАГ/ЧКВ	62±8; n=4465	1) N-ацетилцистеин (1200 мг) перорально за 1 ч до и после процедуры, далее 2 р/сут в течение 4 дней (КИН 208 из 2237) 2) Плацебо (КИН 191 из 2228)	Не было значимых различий между группами в частоте КИН (ОШ 0,98, 95% ДИ 0,69-1,41, p=0,49).
Habib M. и соавт. (2016) [12]	КАГ/ЧКВ	62,3±8,9; n=105	1) N-ацетилцистеин 1200 мг перорально каждые 12 ч в течение 2 дней (1 доза до КАГ и 3 после) + 0,9% NaCl в/в непосредственно перед введением контрастного вещества и в течение 12 ч со скоростью 1,0 мл/кг/мин после ангиографии или 0,5 мл/кг/ч при сердечной недостаточности в течение 12 ч (КИН 2 из 30) 2) N-ацетилцистеин 600 мг перорально каждые 12 ч в течение 2 дней (1 доза до КАГ и 3 после) + 0,9% NaCl в/в + аскорбиновая кислота 3 г до и 2 г после КАГ 2 раза (на вечер и следующее утро после процедуры) перорально + 0,9% NaCl в/в по протоколу первой группы (КИН 5 из 30) 3) Плацебо + 0,9% NaCl в/в (КИН 8 из 45)	N-ацетилцистеин в дозе 1200 мг перорально каждые 12 ч в течение 2 дней ассоциировался с меньшей частотой развития КИН в сравнении с группой 0,9% NaCl (p=0,001), в то время как N-ацетилцистеин в дозе 600 мг не снижал частоты развития КИН в сравнении с группой 0,9% NaCl (p=0,37).
Palli E. и соавт. (2017) [17]	КТ	50,9±1,9; n=124	1) N-ацетилцистеин (1200 мг) + аскорбиновая кислота (2 г) + 0,9% NaCl 100 мл за 2 ч до процедуры и через 10 и 18 ч после в/в (КИН 11 из 60) 2) 0,9% NaCl 200 мл за 2 ч до процедуры и через 10 и 18 ч после в/в (КИН 10 из 64)	Не было значимых различий между группами в частоте КИН (p=0,81)
Usmiani T. и соавт. (2016) [18]	КАГ/ЧКВ	75±9; n=124	1) N-ацетилцистеин перорально 1200 мг + аскорбиновая кислота 5000 мг + натрия гидрокарбонат 1,4% (перед ЧКВ и на следующий день) + 0,9% NaCl (КИН 16 из 65) 2) 0,9% NaCl + фуросемид (КИН 4 из 59)	У пациентов в группе гидратационной терапии частота развития КИН была ниже, чем в группе N-ацетилцистеин/аскорбиновая кислота/натрия гидрокарбонат 1,4%/0,9% NaCl (7% против 25%, p=0,01).
Weisbord S.D. и соавт. (2018) [15]	Ангиография	69,6±8,3; n=4993	1) N-ацетилцистеин 1200 мг перорально за 1 ч до и после процедуры, далее 2 р/сут в течение 4 дней + натрия гидрокарбонат 1,26% в/в (КИН 126 из 1257) 2) Натрия гидрокарбонат 1,26% в/в + плацебо перорально (КИН 113 из 1254) 3) N-ацетилцистеин 1200 мг перорально перорально за 1 ч до и после процедуры, далее 2 р/сут в течение 4 дней + 0,9% NaCl в/в (КИН 102 из 1238) 4) 0,9% NaCl в/в + плацебо перорально (КИН 104 из 1244)	Не было значимых различий между группами в частоте КИН (ОШ 1,06, 95% ДИ 0,87-1,28; p=0,58).
Alrowaie F. и соавт. (2021) [14]	КАГ	66,18±10,69 (N-ацетилцистеин)/ 60,65±11,90 (омега-3 ПНЖК); n=130	1) N-ацетилцистеин 1200 мг перорально 2 р/сут за день до процедуры и в день введения рентгеноконтрастного вещества + натрия гидрокарбонат 3 мл/кг/ч за 1 ч до КАГ, затем 1 мл/кг/ч во время введения контраста и в течение 6 ч после КАГ (КИН 5 из 67) 2) Омега-3 ПНЖК 4000 мг перорально 2 р/сут за день до процедуры и в день введения рентгеноконтрастного вещества + натрия гидрокарбонат 3 мл/кг/ч за 1 ч до КАГ, затем 1 мл/кг/ч во время введения контраста и в течение 6 ч после КАГ (КИН 5 из 63)	Не было значимых различий между группами в частоте КИН (p=0,358).

КАГ – коронарная ангиография, ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство, ОШ – отношение шансов, ДИ – доверительный интервал, КИН – контраст-индуцированная нефропатия, КТ – компьютерная томография, ПНЖК – полиненасыщенные жирные кислоты

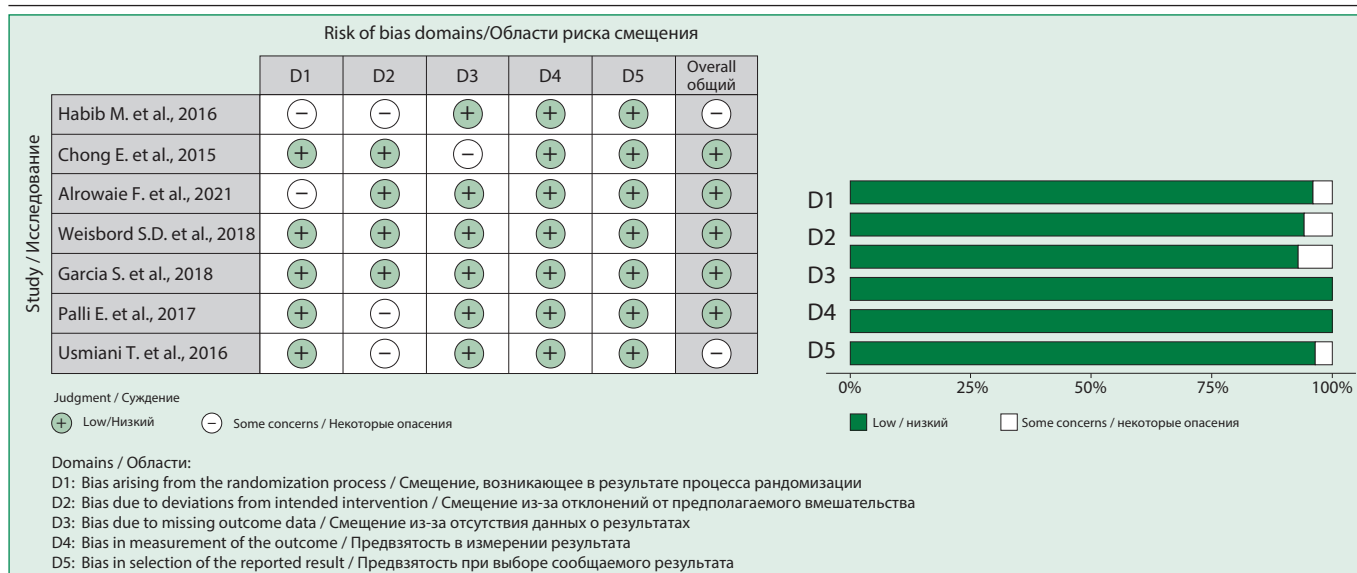


Figure 2. Risk of bias for studies included in the meta-analysis

Рисунок 2. Риск систематической ошибки исследований, включенных в мета-анализ

ролируемым, определенное протоколом исследования назначение препаратов сравнения позволяло исследователям быть осведомленными о группе вмешательства [17]. Исследование T. Usmiani и соавт. было одноцентровым рандомизированным контролируемым, так же, как и в предыдущей работе определенное протоколом назначение препаратов сравнения позволяло исследователям быть осведомленными о группе вмешательства [18].

В систематический обзор и мета-анализ были включены 10394 пациентов из 7 работ (5288 пациентов получали N-ацетилцистеин, 5106 – получали инфузию солевых растворов в качестве меры профилактики

КИ-ОПП или инфузию солевых растворов и плацебо).

Результаты мета-анализа показали, что у пациентов, получавших N-ацетилцистеин, КИ-ОПП развивалось с такой же частотой, как у пациентов, которые не получали такой терапии в качестве меры профилактики развития данного осложнения (ОШ=1,06, 95% ДИ=0,91–1,23, $p=0,46$; рис 3. Результаты статических тестов на гетерогенность указывали на отсутствие статистически значимой гетерогенности различий по выраженности эффекта терапии между отдельными исследованиями ($\tau^2=0,04$; $\chi^2=9,67$, $df=6$ ($p=0,14$); $I^2=38\%$), в связи с чем была использована модель

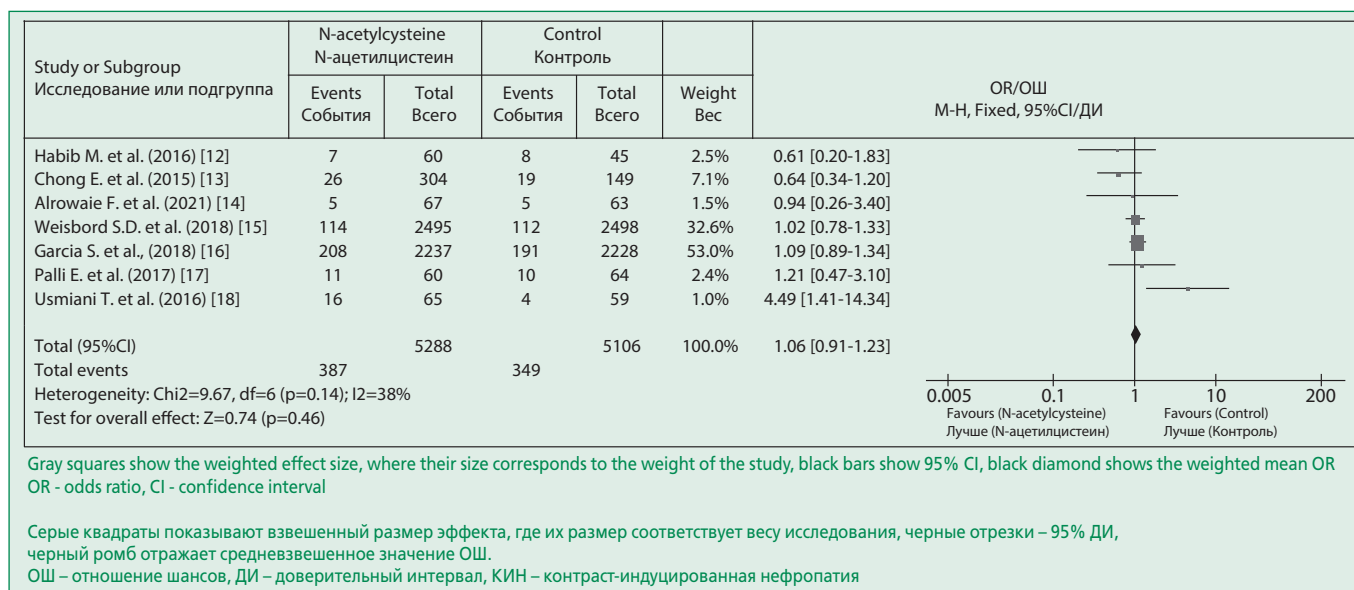


Figure 3. Effect of N-acetylcysteine on the development of contrast-induced nephropathy

Рисунок 3. Эффект N-ацетилцистеина на развитие КИН

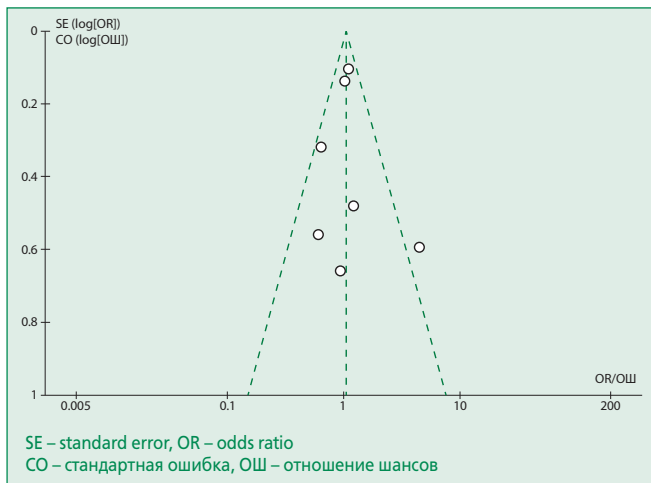


Figure 4. Estimated publication bias

Рисунок 4. Оценка публикационного смещения

фиксированного эффекта. При оценке публикационного смещения на диаграмме funnel plot (рис. 4) не выявлено смещения публикации в сторону положительного или отрицательного влияния N-ацетилцистеина на частоту развития КИ-ОПП.

Обсуждение

Широкое использование инвазивных диагностических исследований с использованием рентгеноконтрастных препаратов, традиционно входящих в лидирующую тройку причин развития ОПП, в современной кардиологии нашло отражение и в проведенном нами мета-анализе, где 5 из 7 исследований были посвящены возможностям профилактики КИ-ОПП у кардиологических пациентов, которым требовалось проведение коронароангиографии. На сегодняшний день отсутствуют убедительные доказательства эффективности профилактических вмешательств, направленных на снижение риска развития КИ-ОПП.

В наш анализ вошло 7 исследований с участием 10394 пациентов, в которых изучали N-ацетилцистеин по сравнению с плацебо или введением только солевых растворов (натрия гидрокарбонат или натрия хлорид 0,9%). Результаты настоящего мета-анализа показали, что отсутствуют существенные различия между введением солевых растворов (натрия гидрокарбонат или натрия хлорид 0,9%) и приемом N-ацетилцистеина для предотвращения КИ-ОПП у пациентов, подвергающихся введению рентгеноконтрастных препаратов. Среди включенных исследований исследования Е. Chong и соавт. [13] и М. Habib и соавт. [12] показали,

что высокие дозы N-ацетилцистеина (1200 мг перорально 2 р/д) снижают частоту КИ-ОПП по сравнению с введением солевых растворов (натрия гидрокарбонат или натрия хлорид 0,9%), что не соответствовало нашим результатам. Однако в исследованиях S. Garcia и соавт. [16] и S.D. Weisbord и соавт. [15], в которых использовалась такая же дозировка N-ацетилцистеина, сравнивали эффект данного препарата только с приемом плацебо, либо в сочетании плацебо с введением натрия гидрокарбонат и натрия хлорид 0,9%, соответственно, не было выявлено существенной разницы в предотвращении КИ-ОПП. Учитывая большое количество участников в этих двух исследованиях, вес этих исследований в проведенном мета-анализе составил 85%. В работах Е. Palli и соавт. [17] и F. Alrowaie и соавт. [14] также не получено различий в частоте КИ-ОПП в группе пациентов, получавших N-ацетилцистеин, и не получавших данного препарата. В исследовании T. Usmiani и соавт. [18] частота КИ-ОПП среди пациентов, получавших N-ацетилцистеин, была выше, чем в группе пациентов, получавших только натрия хлорид 0,9%. Эти противоречивые результаты могли быть получены из-за различия в дизайне исследований, включая как число участников, так и процесс рандомизации, позволявший исследователям быть осведомленными о группе вмешательства. Между тем все включенные в мета-анализ исследования были высокого качества. К ограничениям нашего анализа можно отнести некоторые различия в дизайне исследований (время введения препаратов, дозировки и длительность введения солевых растворов, продолжительность приема и пути введения N-ацетилцистеина).

Закключение

Проведенный мета-анализ показывает, что использование N-ацетилцистеина не дает каких-либо преимуществ в снижении частоты КИ-ОПП по сравнению с введением только солевых растворов (натрия гидрокарбонат или натрия хлорид 0,9%).

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

Финансирование: Исследование проведено при поддержке ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России.

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

References / Литература

1. Ehrmann S, Aronson D, Hinson JS, et al. Contrast-associated acute kidney injury is a myth: Yes. Intensive Care Med. 2018;44(1):104-6. DOI:10.1007/s00134-017-4950-6.
2. Andò G, Cortese B, Russo F, et al. Acute Kidney Injury After Radial or Femoral Access for Invasive Acute Coronary Syndrome Management. J Am Coll Cardiol. 2017;69(21):2592-603. DOI:10.1016/j.jacc.2017.02.070.
3. Ostermann M, Zarbock A, Goldstein S, et al. Recommendations on Acute Kidney Injury Biomarkers From the Acute Disease Quality Initiative Consensus Conference. JAMA Netw Open. 2020;3(10):e2019209. DOI:10.1001/jamanetworkopen.2020.19209.
4. Kaltsas E, Chalikias G, Tziakas D. The Incidence and the Prognostic Impact of Acute Kidney Injury in Acute Myocardial Infarction Patients: Current Preventive Strategies. Cardiovasc drugs Ther. 2018;32(1):81-98. DOI:10.1007/s10557-017-6766-6.
5. Kabeer MA, Cross J, Hamilton G, et al. Obesity as a Risk Factor for Radiographic Contrast-Induced Nephropathy. Angiology. 2021;72(3):274-8. DOI:10.1177/0003319720969536.
6. Ma G, Wang G, Xiao D, et al. Meta-analysis on allopurinol preventive intervention on contrast-induced acute kidney injury with random controlled trials: PRISMA. Medicine (Baltimore). 2019;98(25):e15962. DOI:10.1097/MD.00000000000015962.
7. Vandenberghe W, Hoste E. Contrast-associated acute kidney injury: does it really exist, and if so, what to do about it? F1000Res. 2019;8:753. DOI:10.12688/f1000research.16347.1.
8. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Acute Kidney Injury Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. Kidney Int Suppl. 2012;2(1):1-138. DOI:10.1038/kisup.2012.1.
9. Navarese EP, Gurbel PA, Andreotti F, et al. Prevention of contrast-induced acute kidney injury in patients undergoing cardiovascular procedures-a systematic review and network meta-analysis. PLoS One. 2017;12(2):e0168726. DOI:10.1371/journal.pone.0168726.
10. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. BMJ. 2021;372:n71. DOI:10.1136/bmj.n71.
11. Higgins JPT, Altman DG, Gotzsche PC, et al. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. BMJ. 2011;343(oct18 2):d5928-d5928. DOI:10.1136/bmj.d5928.
12. Habib M, Hillis A, Hammad A. N-acetylcysteine and/or ascorbic acid versus placebo to prevent contrast-induced nephropathy in patients undergoing elective cardiac catheterization: The NAPCIN trial; A single-center, prospective, randomized trial. Saudi J Kidney Dis Transpl. 2016;27(1):55-61. DOI:10.4103/1319-2442.174072.
13. Chong E, Poh KK, Lu Q, et al. Comparison of combination therapy of high-dose oral N-acetylcysteine and intravenous sodium bicarbonate hydration with individual therapies in the reduction of Contrast-induced Nephropathy during Cardiac Catheterisation and Percutaneous Coronary Intervention (CONTRAST): A multi-centre, randomised, controlled trial. Int J Cardiol. 2015;201:237-42. DOI:10.1016/j.ijcard.2015.07.108.
14. Alrowaie F, Almatham K, Alsamadi F, et al. Could Omega 3 fatty acids reduce the risk of contrast-induced nephropathy in patients undergoing coronary angiography? A randomized controlled trial. Saudi J Kidney Dis Transplant. 2021;32(2):328. DOI:10.4103/1319-2442.335443.
15. Weisbord SD, Gallagher M, Jneid H, et al. Outcomes after Angiography with Sodium Bicarbonate and Acetylcysteine. N Engl J Med. 2018;378(7):603-14. DOI:10.1056/NEJMoa1710933.
16. Garcia S, Bhatt DL, Gallagher M, et al. Strategies to Reduce Acute Kidney Injury and Improve Clinical Outcomes Following Percutaneous Coronary Intervention: A Subgroup Analysis of the PRESERVE Trial. JACC Cardiovasc Interv. 2018;11(22):2254-61. DOI:10.1016/j.jcin.2018.07.044.
17. Palli E, Makris D, Papanikolaou J, et al. The impact of N-acetylcysteine and ascorbic acid in contrast-induced nephropathy in critical care patients: An open-label randomized controlled study. Crit Care. 2017;21(1):269. DOI:10.1186/s13054-017-1862-3.
18. Usmiani T, Andreis A, Budano C, et al. AKIGUARD (Acute Kidney Injury GUARding Device) trial. J Cardiovasc Med. 2016;17(7):530-7. DOI:10.2459/JCM.0000000000000348.

About the Authors / Сведения об Авторах:

Межонов Евгений Михайлович [Evgeny M. Mezhonov]
eLibrary SPIN 2935-9617, ORCID 0000-0002-6086-4578

Вялкина Юлия Александровна [Yulia A. Vyalkina]
eLibrary SPIN 4237-5048, ORCID 0000-0001-6470-5606

Шалаев Сергей Васильевич [Sergey V. Shalaev]
eLibrary SPIN 5285-0082, ORCID 0000-0003-2724-4016

Острая сердечная недостаточность у беременной женщины с преэклампсией: редкий случай синдрома такоцубо

Болдуева С.А.¹, Едокимов Д.С.^{1*}, Рождественская М.В.¹, Рукояткина Е.А.²

¹ Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия

² СПб ГБУЗ «Родильный дом №16», Санкт-Петербург, Россия

Механизмы синдрома такоцубо, более известного как стресс-индуцированная кардиомиопатия, до конца не изучены. В статье представлен клинический случай развития острой левожелудочковой сердечной недостаточности у 39-летней женщины на 30 нед беременности на фоне преэклампсии тяжелой степени. При эхокардиографии найдено снижение глобальной сократимости миокарда, гипо-акинезия верхушки и всех срединных отделов левого желудочка, гиперкинез базальных отделов. Через 2 нед сократительная способность миокарда оказалась нормальной, зон нарушения сократимости не выявлено. Спустя 2 мес после острого эпизода заболевания была выполнена магнитно-резонансная томография сердца, по данным которой патологических изменений выявлено не было. На основании клинической картины, изменений на электрокардиограмме, лабораторных данных и типичных транзиторных изменений эхокардиографии было высказано предположение, что у пациентки имел место синдром такоцубо.

Ключевые слова: беременность, острая сердечная недостаточность, синдром такоцубо, преэклампсия.

Для цитирования: Болдуева С.А., Едокимов Д.С., Рождественская М.В., Рукояткина Е.А. Острая сердечная недостаточность у беременной женщины с преэклампсией: редкий случай синдрома такоцубо. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2022;18(4):462-466. DOI:10.20996/1819-6446-2022-08-08.

Acute Heart Failure in a Pregnant Woman with Preeclampsia: a Rare Case of Takotsubo Syndrome

Boldueva S.A.¹, Edokimov D.S.^{1*}, Rozhdestvenskaya M.V.¹, Rukoyatkina E.A.²

¹I.I. Mechnikov North-Western State Medical University, St. Petersburg, Russia

²SPb GBUZ "Maternity hospital №16", St. Petersburg, Russia

The mechanisms of takotsubo syndrome, better known as stress-induced cardiomyopathy, are not fully understood. The article presents a clinical case of the development of acute left ventricular failure in a 39-year-old pregnancy against the background of severe preeclampsia. Echocardiography revealed a decrease in global myocardial contractility, hypo-akinesia of the apex and all median parts of the left ventricle, hyperkinesis of the basal parts. After 2 weeks, myocardial contractility was normal, no contractility impairment was found. Two months after the acute episode of the disease, magnetic resonance imaging of the heart was performed, according to which no pathological changes were detected. Based on the clinical picture, electrocardiogram changes, laboratory data and typical transient echocardiographic changes, it was suggested that the patient had takotsubo syndrome.

Key words: pregnancy, acute heart failure, takotsubo syndrome, preeclampsia.

For citation: Boldueva S.A., Edokimov D.S., Rozhdestvenskaya M.V., Rukoyatkina E.A. Acute Heart Failure in a Pregnant Woman with Preeclampsia: a Rare Case of Takotsubo Syndrome. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2022;18(4):462-466. DOI:10.20996/1819-6446-2022-08-08.

*Corresponding Author (Автор, ответственный за переписку): kasabian244@gmail.com

Введение

Острая сердечная недостаточность (ОСН) у беременных пациенток является серьезной клинической проблемой, и может иметь различную этиологию, включая преэклампсию [1]. Преэклампсия — это синдром, характеризующийся артериальной гипертензией, протекающей с признаками поражения органов-мишеней, встречается у 2-8% беременных [2]. Преэклампсия связана с нарушением плацентарного кровообращения вследствие эндотелиальной дисфункции и системного воспаления, возникающими во второй половине беременности [3]. Преэклампсия может при-

вести к отеку легких, острой почечной недостаточности, синдрому такоцубо (СТ) и другим осложнениям [4,5]. СТ представляет собой обратимую ОСН с транзиторной дисфункцией левого желудочка (ЛЖ) в ответ на физический или психический стресс, клинически и электрокардиографически напоминающую острый коронарный синдром. Согласно данным М. Minatoguchi и соавт. эта патология у беременных женщин встречается крайне редко, в большинстве случаев СТ развивается в послеродовом периоде [6,7].

Клинический случай

Представляем описание СТ, развившегося у женщины 39 лет с 30-недельной беременностью на фоне преэклампсии.

Received/Поступила: 30.08.2021

Accepted/Принята в печать: 09.11.2021

В роддом №16 г. Санкт-Петербурга 02.06.2021 г. в 07:35 поступила в экстренном порядке женщина 39 лет с диагнозом: беременность 30 нед, преэклампсия. При поступлении предъявляла жалобы на одышку смешанного характера, выраженную слабость, сухой кашель, возникшие внезапно накануне вечером.

Из анамнеза известно, что две предыдущие беременности (в 2013, 2016 гг.) осложнились преэклампсией, в связи с чем закончились оперативным родоразрешением. Хронические заболевания, вредные привычки отрицает.

При поступлении в палату интенсивной терапии в 07:45 состояние больной было тяжелым, сознание ясное, артериальное давление (АД) 170/110 мм рт.ст., частота сердечных сокращений (ЧСС) – 106 уд/мин, частота дыхательных движений (ЧДД) 26/мин, сатурация при дыхании атмосферным воздухом (SpO_2) – 93%. Кожные покровы обычного цвета, влажности, температуры. Определялись симметричные отеки нижних третей голеней и стоп. Тоны сердца глухие, ритмичные, шумов нет. Дыхание жесткое, справа в нижних отделах выслушиваются единичные влажные хрипы, крепитация. Живот увеличен за счет беременной матки, овоидной формы. Матка увеличена до 30 нед беременности, возбудима при пальпации, безболезненна во всех отделах. Положение плода неустойчивое, подлежащая часть четко не определяется. Воды сохранены. Сердцебиение плода ясное, ритмичное, до 142-144

уд/мин. Наружные половые органы без видимых патологических изменений. В зеркалах: слизистая влагалища без видимых изменений. Выделения светлые.

В биохимическом анализе крови обращало на себя внимание повышение активности аспартатаминотрансферазы (33,1 ед/л) и аланинаминотрансферазы (42,6 ед/л), а также снижение общего белка (59,0 г/л). Анализ крови на уровень электролитов: магний – 0,94 ммоль/л, калий – 5,1 ммоль/л, натрий – 149 ммоль/л, кальций – 0,91 ммоль/л. Коагулограмма, уровень д-димера – при поступлении и в динамике в пределах нормальных значений. В клиническом анализе крови отмечался нейтрофильный лейкоцитоз: лейкоцитов $17,5 \times 10^9$ /л, нейтрофилов $12,7 \times 10^9$ /л. В общем анализе мочи выявлена выраженная протеинурия (белок 5,9 г/л), суточную протеинурию не оценивали. ПЦР на COVID-19 – отрицательный, антитела (IgA, IgM, IgG) также не выявлены.

На электрокардиограмме (ЭКГ) при поступлении синусовый ритм с ЧСС 54/мин, скорректированный QT – 610 мс, нарушение процессов реполяризации в виде глубоких расширенных симметричных отрицательных зубцов Т в отведениях I, II, aVL, aVF, V2-V6. (рис. 1).

Выполнено УЗИ малого таза (в 08:15) – срок беременности по УЗИ 30 нед. На основании полученных данных был выставлен предварительный диагноз: беременность 30 нед. Тяжелая преэклампсия. Правосторонняя нижнедолевая пневмония? Отек легких?

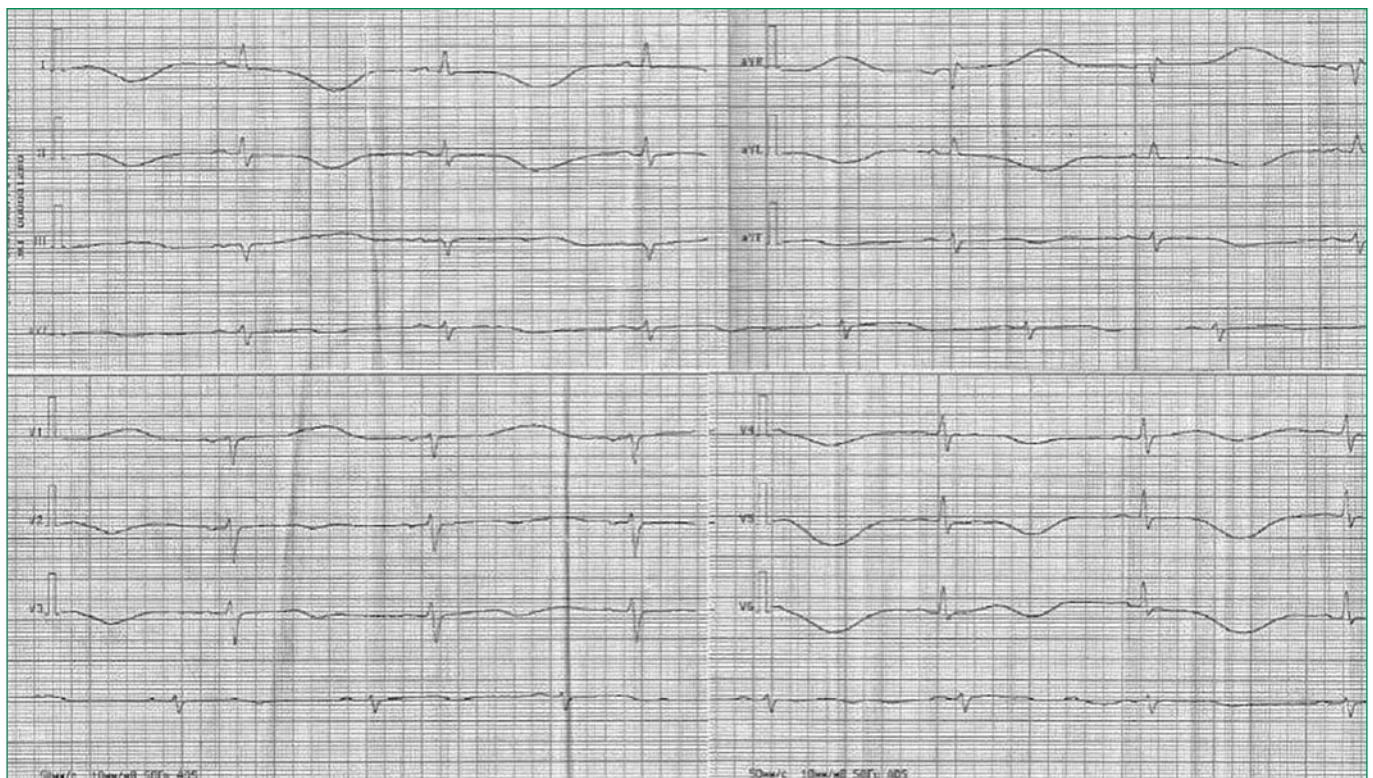


Figure 1. Electrocardiogram of a 39-year-old patient on admission to the hospital (description in the text)

Рисунок 1. Электрокардиограмма пациентки 39 лет при поступлении в стационар (описание в тексте)

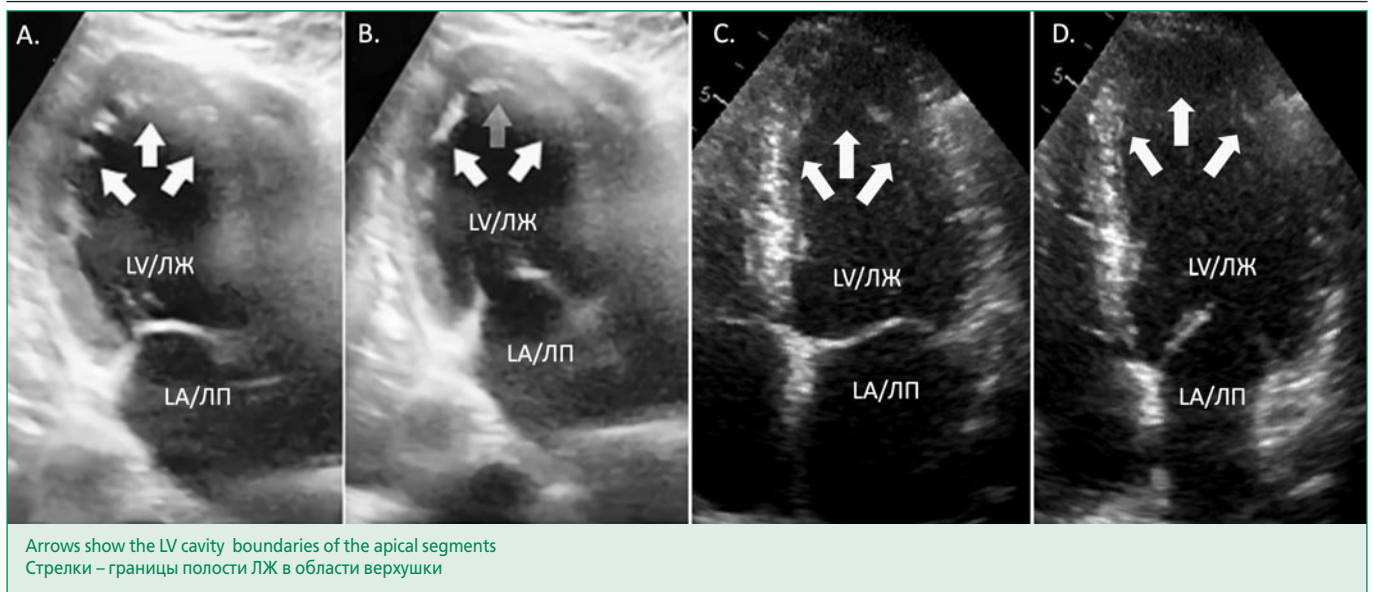


Figure 2. Echocardiography of a 39-year-old patient. Two-chamber position: A. Systole (at admission); B. Diastole (at admission); Four-chamber position: C. Systole (after 2 weeks); D. Diastole (after 2 weeks).

Рисунок 2. ЭхоКГ пациентки 39 лет. Двухкамерная позиция: А. Систола (при поступлении); В. Диастола (при поступлении); Четырехкамерная позиция: С. Систола (через 2 нед); D. Диастола (через 2 нед)

Отягощенный акушерско-гинекологический анамнез. Рубцы на матке после двух кесаревых сечений.

Начата интенсивная терапия: магния сульфат 25% 50 мл внутривенно, клофелин 0,1% 1,0 мл внутривенно медленно; анаприлин 40 мг перорально, фуросемид 20 мг внутривенно, инфузия солевых растворов для коррекции электролитов на фоне диуретической терапии.

Учитывая преэклампсию тяжелой степени и выраженные признаки дыхательной и сердечной недостаточности по жизненным показаниям со стороны матери принято решение данную беременность завершить оперативным путем в экстренном порядке. Выполнено кесарево сечение, в 08:54 извлечена живая недоношенная девочка в состоянии тяжелой асфиксии массой 1340 грамм, по шкале Апгар 1-3-5 баллов.

При осмотре после оперативного вмешательства (в 10:15): состояние средней степени тяжести; жалобы на ощущение нехватки воздуха, болезненность в области послеоперационной раны; отеки стоп; АД 110/80 мм рт.ст., ЧСС 100 уд/мин, пульс ритмичный, симметричный на обеих руках. Тоны сердца приглушены, ритмичные. ЧДД 18/мин, SpO₂ при инсуффляции кислорода 3 л/мин – 98%, при дыхании атмосферным воздухом – 90%.

Принимая во внимание клиническую картину (внезапное появление на фоне стрессовой ситуации симптомов левожелудочковой недостаточности при относительно благоприятном течении беременности до настоящего обращения и спокойного кардиологического анамнеза) и, главным образом, изменений ЭКГ (глубокие отрицательные зубцы Т и удлинение интер-

вала QT), сразу был заподозрен СТ. Менее вероятными представлялись диагнозы острого миокардита, перипартальной кардиомиопатии и острого коронарного синдрома. По результатам шкалы стратификации риска развития СТ InterTAK [8] насчитывалось 80 баллов, что соответствует высокому риску вероятности СТ. Уровень тропонина Т составил 103,2 пг/мл, через сутки – 27,88 пг/мл (норма до 100 пг/мл;), NT-proBNP – 23934 пг/мл (норма до 450 пг/мл). Выполнено эхокардиографическое исследование (ЭхоКГ) (в 11:55), данные которого соответствовали диагнозу СТ: размеры ЛЖ не увеличены, фракция выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) 30%, гипо-акинезия верхушки, всех срединных отделов и гиперкинез базальных отделов ЛЖ, клапанный аппарат без гемодинамически значимых изменений, повышения давления в легочной артерии не выявлено (рис. 2).

На 2-е сут госпитализации уровень АД и ЧСС стабильные, десатурации не наблюдалось, сохранялись жалобы только на ощущение дискомфорта в области послеоперационной раны. На ЭКГ регистрировался синусовый ритм с ЧСС 64/мин, скорректированный QT – 440 мс, улучшение процессов реполяризации, сохранялись менее глубокие отрицательные зубцы Т в отведениях I, aVL, V3-V6. По данным ЭхоКГ: ФВ ЛЖ 45%, гипокинезия верхушки ЛЖ. Как для миокардита, протекающего с явлениями ОСН, так и для перипартальной кардиомиопатии не характерна такая быстрая положительная динамика.

На 3-и сут все показатели в биохимическом и клиническом анализе крови и мочи были в пределах референсных значений.

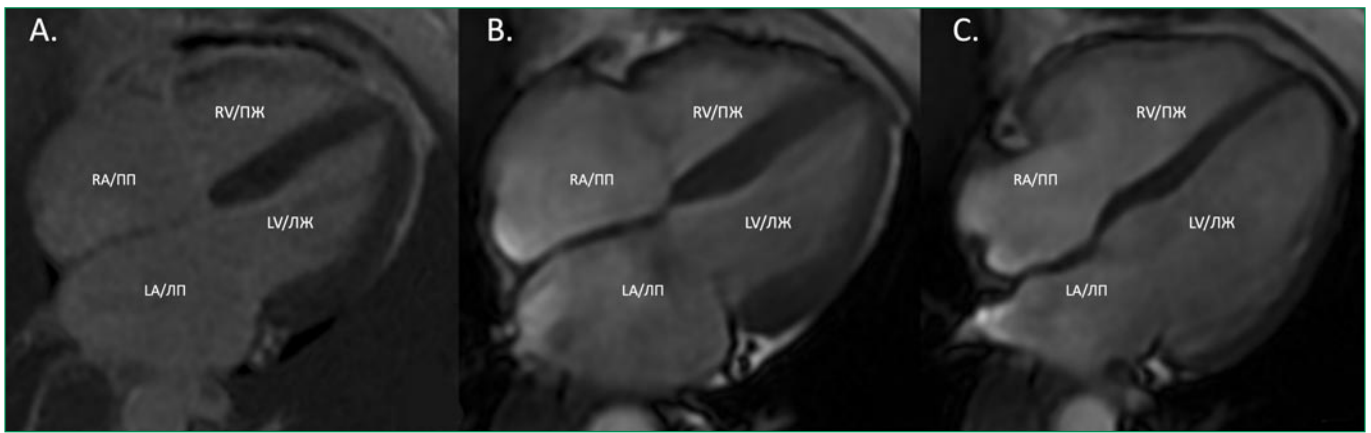


Figure 3. Cardiac MRI (A. Delayed contrast enhancement; B. Systole; C. Diastole. Description in text)

Рисунок 3. МРТ сердца (А. Отсроченное контрастирование; В. Систола; С. Диастола. Описание в тексте)

Таким образом, с учетом анамнеза (стрессовая ситуация – тяжелая преэклампсия, ожидание родоразрешения), клинической картины внезапно развившейся ОСН, изменений ЭКГ с быстрой положительной динамикой, незначительного повышения уровня тропонина при высокой концентрации NT-proBNP и типичных изменениях ЭхоКГ [8] с их нормализацией на 2-е сут подтвержден диагноз СТ, рекомендовано ЭКГ и ЭхоКГ в динамике, магнитно-резонансная томография (МРТ) сердца. В дальнейшем через 2 нед выполнены повторно ЭКГ (зарегистрировано восстановление процессов реполяризации) и ЭхоКГ (ФВ ЛЖ – 62%, нарушений сократимости миокарда не выявлено) (см. рис. 2).

По результатам МРТ сердца через 2 мес (рис. 3) камеры сердца не расширены, сократительная способность ЛЖ не снижена, данных за наличие участков фиброза, рубцового и воспалительного поражения миокарда не получено.

Состояние ребенка в дальнейшем также улучшилось, осложнений выявлено не было, со слов матери развивается согласно возрасту.

Обсуждение

Согласно малочисленным данным литературы СТ может возникнуть у женщин в послеродовом периоде как на фоне кесарева сечения, так и после естественных родов, что объясняется стрессовой ситуацией [7]. Еще реже приводятся описания случаев СТ у беременных, особенно – на фоне развития преэклампсии/эклампсии [4,6].

В представленном примере тяжелая преэклампсия могла быть триггером СТ. Существуют данные, что преэклампсия связана с микроваскулярной дисфункцией, повышенной чувствительностью к эндогенным катехоламинам и гиперактивацией симпатического отдела нервной системы: факторами, являющимися также патогенетическими механизмами СТ [9].

По сравнению с двумя похожими описаниями СТ при эклампсии [4,6] у нашей пациентки это были уже третьи роды, и предыдущие два раза они также сопровождалась развитием преэклампсии, потребовавшей хирургического родоразрешения. При более детальном расспросе после стабилизации состояния пациентки выяснилось, что клинически все три эпизода не отличались, то есть сопровождалась выраженной одышкой и болевыми ощущениями в грудной клетке, однако ЭхоКГ и анализ на кардиомаркеры тогда не выполнялись. Можно предположить, что у пациентки имел место рецидивирующий вариант СТ. Следует отметить также достаточно быструю стабилизацию состояния исходно недоношенного новорожденного с тяжелой асфиксией при рождении и отсутствие у него каких-либо отдаленных осложнений. Тем не менее, в дальнейшем, на наш взгляд, требуется тщательное наблюдение за здоровьем и матери и ребенка.

На наш взгляд, необходимо учитывать возможность развития СТ у женщин при эклампсии/преэклампсии, и при развитии у пациенток ОСН срочно выполнять ЭхоКГ, определять тропонины и NT-proBNP, а также использовать шкалу InterTAK для постановки данного диагноза.

Заключение

Представленный случай демонстрирует вероятность развития СТ у женщин на фоне преэклампсии/эклампсии, что необходимо учитывать при наблюдении за такими больными. Своевременное устранение провоцирующей причины наряду с поддерживающим лечением является ключом к успешному исходу.

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

References / Литература

1. Mareev VYu, Fomin IV, Ageev FT, et al. Heart failure: chronic (CHF) and acute decompensated (ADF). diagnostics, prevention and treatment. Clinical guidelines. Kardiologia. 2018;58(6S):8-158 (In Russ.) [Мареев В.Ю., Фомин И.В., Агеев Ф.Т., и др. Клинические рекомендации ОССН-РКО-РНМОТ. Сердечная недостаточность: хроническая (ХСН) и острая декомпенсированная (ОДСН). Диагностика, профилактика и лечение. Кардиология. 2018;58(6S):8-158]. DOI:10.18087/cardi.2475.
2. Clinical guidelines - Preeclampsia. Eclampsia. Edema, proteinuria and hypertensive disorders during pregnancy, childbirth and the postpartum period - 2021-2022-2023 (06.24.2021) - Approved by the Ministry of Health of the Russian Federation (In Russ.) [Клинические рекомендации - Преэклампсия. Эклампсия. Отеки, протеинурия и гипертензивные расстройства во время беременности, в родах и послеродовом периоде - 2021-2022-2023 (24.06.2021) - Утверждены Минздравом РФ].
3. Vaught AJ, Kovell LC, Szymanski LM, et al. Acute Cardiac Effects of Severe Pre-Eclampsia. J Am Coll Cardiol. 2018;72(1):1-11. DOI:10.1016/j.jacc.2018.04.048.
4. Horie K, Takahashi H, Fujimoto Y, et al. Takotsubo syndrome occurring concomitantly with pre-eclampsia: A case report. J Obstet Gynaecol Res. 2019;45(5):1071-5. DOI:10.1111/jog.13904.
5. da Silva WA, Pinheiro AM, Lima PH, Malbouisson LMS. Renal and cardiovascular repercussions in preeclampsia and their impact on fluid management: a literature review. Braz J Anesthesiol. 2021;71(4):421-8. DOI:10.1016/j.bjane.2021.02.052.
6. Minatoguchi M, Itakura A, Takagi E, et al. Takotsubo cardiomyopathy after cesarean: A case report and published work review of pregnancy-related cases. J Obstet Gynaecol Res. 2014;40(6):1534-39. DOI:10.1111/jog.12437.
7. Karamchandani K, Bortz B, Vaida S. Acute Pulmonary Edema in an Eclamptic Pregnant Patient: A Rare Case of Takotsubo Syndrome. Am J Case Rep. 2016;17:682-5. DOI:10.12659/ajcr.898937.
8. Ghadri JR, Wittstein IS, Prasad A, et al. International Expert Consensus Document on Takotsubo Syndrome (Part II): Diagnostic Workup, Outcome, and Management. Eur Heart J. 2018;39(22):2047-62. DOI:10.1093/eurheartj/ehy077.
9. Spradley FT. Sympathetic nervous system control of vascular function and blood pressure during pregnancy and preeclampsia. J Hypertens. 2019;37(3):476-487. DOI:10.1097/HJH.0000000000001901.

About the Authors / Сведения об Авторах:

Болдуева Светлана Афанасьевна [Svetlana A. Boldueva]
ORCID 0000-0002-1898-084X;

Евдокимов Дмитрий Сергеевич [Dmitry S. Evdokimov]
ORCID 0000-0002-3107-1691

Рождественская Марина Витальевна

[Marina V. Rozhdestvenskaya]
ORCID 0000-0002-6298-547X

Рукояткина Елена Алексеевна [Elena A. Rukoyatkina]
ORCID 0000-0001-5634-8303

Рефрактерная артериальная гипертензия: особенности нейрогормонального и водно-солевого дисбаланса и подходы к повышению эффективности антигипертензивной медикаментозной терапии

Кузьмин О.Б.*, Жежа В.В.

Оренбургский государственный медицинский университет. Россия, 460014, Оренбург, ул. Советская, 6

Рефрактерная артериальная гипертензия (АГ) характеризуется отсутствием контроля целевого АД, несмотря на длительное применение ≥ 5 разных по механизму гипотензивного действия лекарственных препаратов, включая диуретик длительного действия хлорталидон и антагонист минералокортикоидных рецепторов (спиронолактон или эплеренон). В обзоре представлены результаты клинических исследований, посвященных выяснению особенностей нейрогормонального статуса и водно-солевого баланса у таких пациентов и разработке на их основе новых подходов к антигипертензивной лекарственной терапии. По данным этих исследований лица с рефрактерной АГ отличались от больных с резистентной АГ более высокой активностью симпатической нервной системы и отсутствием повышенного объема внутригрудной жидкости, что косвенно свидетельствует о значительном снижении у них объема внутрисосудистой жидкости. В связи с этим в обзоре особое внимание уделено результатам, полученным у пациентов с резистентной и рефрактерной АГ при оценке клинической эффективности симпатолитиков клонидина и резерпина, а также ингибиторов почечного натрий-глюкозного ко-транспортера 2 типа, которые подавляют активность симпатической нервной системы и могут быть использованы для преодоления рефрактерной АГ у больных сахарным диабетом 2 типа.

Ключевые слова: рефрактерная артериальная гипертензия, нейрогормональный дисбаланс, почка, клонидин, резерпин, ингибиторы натрий-глюкозного ко-транспортера 2 типа.

Для цитирования: Кузьмин О.Б., Жежа В.В. Рефрактерная артериальная гипертензия: особенности нейрогормонального и водно-солевого дисбаланса и подходы к повышению эффективности антигипертензивной медикаментозной терапии. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2022;18(4):467-472. DOI: 10.20996/1819-6446-2022-08-14.

Refractory Arterial Hypertension: Features of Neurohormonal and Water-salt Imbalance and Approaches to Antihypertensive Drug Therapy

Kuzmin O.B.*, Zhezha V.V.

Orenburg State Medical University, Orenburg, Russia

Refractory arterial hypertension is characterized by a lack of control of target blood pressure, despite the prolonged use ≥ 5 antihypertensive drugs with different mechanisms of action, including longacting diuretic chlorthalidone and the mineralcorticoid receptor antagonists (spironolactone or eplerenone). The review presents the results of clinical studies devoted the elucidating peculiarities of the neurohormonal status and water-salt balance in such patients and developing new approaches to antihypertensive drug therapy based on them. According to these studies, individuals with refractory hypertension differ from patients with resistant hypertension with the higher of sympathetic nervous system activity and the absence of an increased of intrathoracic fluid volume, which indirectly indicates a significant decrease in the intravascular fluid volume. In this regard, the review focuses on the data obtained in assessing the clinical efficacy of sympatholytics clonidine and reserpine in patients with resistant and refractory hypertension, as well as renal sodium-glucose co-transporter type 2 inhibitors, which suppress the sympathetic nervous system activity and can be used to overcome refractory hypertension in patients with type 2 diabetes.

Keywords: refractory arterial hypertension, neurohormonal imbalance, kidney, clonidine, reserpine, sodium-glucose cotransporter type 2 inhibitors.

For citation: Kuzmin O.B, Zhezha V.V. Refractory Arterial Hypertension: Features of Neurohormonal and Water-salt Imbalance and Approaches to Antihypertensive Drug Therapy. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2022;18(4):467-472. DOI: 10.20996/1819-6446-2022-08-14.

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

Введение

Рефрактерная артериальная гипертензия (АГ) представляет собой клинический фенотип неконтролируемой АГ, который отличается чрезвычайно низкой чувствительностью к антигипертензивной медикаментозной терапии. У лиц с этим фенотипом АГ не удается под-

держивать целевой уровень артериального давления (АД), несмотря на длительное применение ≥ 5 разных по механизму действия антигипертензивных препаратов, включая диуретик хлорталидон и антагонисты минералокортикоидных рецепторов (АМР) спиронолактон или эплеренон. Рефрактерная АГ существенно отличается от более «мягкой» резистентной АГ, при которой АД сохраняется выше целевого уровня, несмотря на длительное назначение 3 разных антигипертензивных пре-

Received/Поступила: 17.04.2021

Accepted/Принята в печать: 12.05.2021

паратов, включая диуретик, или целевое АД достигается при назначении 4 лекарственных средств [1-3].

Рефрактерная АГ встречается относительно редко. В общей популяции больных с повышенным АД, получающих медикаментозную терапию, частота ее выявления колеблется в пределах 0,5-1,4%, возрастая до 3,6-7,9% у лиц с резистентной АГ [3-5]. В большинстве случаев рефрактерная АГ выявляется у пациентов с резистентной АГ после неэффективной диуретической терапии с использованием длительно действующего тиазидоподобного диуретика хлорталидона (отечественный аналог – оксодолин) и АМР спиронолактона. Риск перехода резистентной в рефрактерную форму АГ возрастает в 1,42-2,09 раза у больных сахарным диабетом (СД) 2 типа [3,6], в 2,22 раза у пациентов с альбуминурией (отношение альбумин/креатинин мочи ≥ 30 мг/г креатинина) [3] и в 3,36 раза у лиц с коморбидным синдромом обструктивного апноэ во время сна [6].

Сейчас становится все более очевидным, что в основе перехода резистентной в рефрактерную АГ ключевую роль играет прогрессирующее на фоне неконтролируемой АГ нарушение нейрогормонального баланса и функции почек, регулирующих водно-солевой гомеостаз и системное АД в организме. В обзоре представлены результаты клинических исследований, посвященных выяснению участия нейрогормонального и почечного механизмов в формировании рефрактерной АГ и разработке новых подходов к повышению клинической эффективности антигипертензивной терапии в этой популяции пациентов.

Особенности нейрогормонального и водно-солевого баланса у пациентов с рефрактерной артериальной гипертензией

Рефрактерная форма АГ обычно развивается у лиц с неконтролируемой резистентной АГ, у которых повышенное АД сохраняется, несмотря на длительный прием тиазидоподобного диуретика хлорталидона и АМР спиронолактона, угнетающих реабсорбцию натрия в дистальных сегментах нефрона [3].

Клинические наблюдения показывают, что пациенты с рефрактерной АГ отличаются от больных солечувствительной резистентной АГ с низкой активностью ренина плазмы крови не только по эпидемиологическим, но и по некоторым клиническим и лабораторным показателям. Этот фенотип неконтролируемой АГ чаще встречается у мужчин и ассоциируется со значительно более частым выявлением ожирения, СД 2 типа, хронической болезни почек (ХБП) и, особенно, синдрома обструктивного апноэ во время сна (табл. 1).

Для разработки подходов к медикаментозной терапии рефрактерной АГ существенное значение имеют

результаты клинических исследований, посвященных сравнению нейрогормонального статуса и водно-солевого баланса у больных резистентной и рефрактерной АГ. Сейчас установлено, что лица с рефрактерной АГ характеризуются, так же, как и пациенты с солечувствительной резистентной АГ, низкой активностью ренина плазмы крови, избыточным содержанием в ней альдостерона, увеличенной потерей этого гормона с мочой, но отличаются повышенным уровнем выделения почками норметанефрина, одного из неактивных метаболитов норадреналина. Для таких пациентов характерна повышенная частота сердечных сокращений, более высокая скорость пульсовой волны и более высокий уровень общего периферического сопротивления сосудов, что косвенно подтверждает сохранение у них повышенной активности периферического отдела симпатической нервной системы (СНС). Лица с резистентной и рефрактерной АГ не отличаются по величине внутригрудного объема крови, отражающего объем внутрисосудистой жидкости, но у пациентов с рефрактерной АГ выявляется значительно более низкий уровень выделения с мочой натрия, указывающий на сохранение его задержки в организме [11]. Косвенные данные, подтверждающие отсутствие у больных рефрактерной АГ повышенного объема внутрисосудистой жидкости, получены также с помощью компьютерной магнитно-резонансной томографии толщины стенок и объемов левого предсердия и левого желудочка сердца [13].

Результаты этих наблюдений предполагают, что нейрогормональный статус у лиц с рефрактерной АГ, получающих максимально возможные дозы диуретиков и АМР, отличается от пациентов с резистентной АГ более высокой активностью СНС. На это указывает повышенное выделение почками норметанефрина, более высокие значения частоты сердечных сокращений и другие признаки гиперактивности симпатического отдела вегетативной нервной системы. Такие пациенты также отличаются от больных с резистентной АГ отсутствием повышенного объема внутригрудной жидкости, что косвенно свидетельствует о значительном снижении у них под влиянием интенсивной диуретической терапии объема внутрисосудистой жидкости. Тем не менее, пациенты с рефрактерной АГ имеют достоверно более низкий уровень 24-часовой экскреции натрия, что прямо говорит о сохранении у них повышенной реабсорбции натрия в почках.

В связи с этим имеются основания полагать, что сохранение повышенной активности СНС, характерной для больных с рефрактерной АГ, может быть одной из причин, препятствующих нормализации АД в этой популяции пациентов, несмотря на интенсивную антигипертензивную терапию, включающую блокаду диуретиками транспорта натрия в дистальных каналах

Table 1. Comparative characteristics of patients with resistant and refractory arterial hypertension

Таблица 1. Сравнительная характеристика пациентов с резистентной и рефрактерной артериальной гипертензией

Параметр	Резистентная гипертензия [ссылка]	Рефрактерная гипертензия [ссылка]
Распространенность, %		
• Общая популяция пациентов с АГ	15,3-16,9 [3,5]	0,5-1,4 [3-5]
• Пациенты с резистентной АГ	–	3,6-7,9 [3-5]
Возраст, лет	64,9-67,6 [3,5]	63,9-66,0 [3,5]
Мужской пол, %	48,8-51,3 [3,5]	53,8-56,3 [3,5]
Синдром обструктивного апноэ сна, %	63 [7]	73 [7]
Ожирение (ИМТ > 30 кг/м ²), %	51,4 [5]	59,6 [5]
Сахарный диабет 2 типа, %	33,5-45,1 [3,5]	48,1-67,4 [3,5]
Хроническая болезнь почек (рСКФ < 60 мл/мин/1,73 м ²), %	23,6-27,3 [3,5]	32,1-35,1 [3,5]
Альбуминурия (отношение альбумин/креатинин мочи ≥ 30 мг/г), %	24,5-32,8 [3,5]	38,3-54,5 [3,5]
Гипертрофия левого желудочка сердца, %	14,9-18,3 [3,5]	23,1-27,6 [3,5]
Предыдущие сердечно-сосудистые заболевания, %	14,7 [5]	20,5 [5]
Риск неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов	Высокий [8,9]	Выше в 1,54-2,14 раза [10]
Выделение норметанефрина с мочой, мкг/24 ч	309,8 [11]	464,4 (p=0,039) [11]
Активность ренина в плазме крови	Снижена [11, 12]	Снижена [11]
Содержание альдостерона в крови	Повышено [11, 12]	Повышено [11]
Выделение натрия с мочой, мэкв/24 ч	186,0 [11]	122,7 (p=0,024) [11]
Объем внутригрудной жидкости	Повышен [11]	Нет [11]
АГ – артериальная гипертензия, ИМТ – индекс массы тела, рСКФ – расчетная скорость клубочковой фильтрации		

почек. В этих условиях одним из механизмов, поддерживающих АД на высоком уровне, может быть сохраняющаяся у лиц с рефрактерной АГ избыточная симпатическая стимуляция реабсорбции натрия в проксимальном сегменте нефрона, которая, подавляя прессорный натрийурез, препятствует сдвигу функциональной кривой перфузионное давление/натрийурез в сторону снижения АД [14-16]. В формировании этого симпатического эффекта в почках может включаться стимуляция в клетках проксимальных канальцев активности чувствительного к катехоламинам натрий-глюкозного котранспортера 2 типа (SGLT2), который не только регулирует транспорт натрия и глюкозы в этом сегменте нефрона, но и, по-видимому, участвует в контроле системного АД в организме [17, 18].

Подходы к антигипертензивной терапии пациентов с рефрактерной артериальной гипертензией

Данные, полученные в крупномасштабных исследованиях PATHWAY-2 и PATHWAY-3, выявили клиническую эффективность спиронолактона, диуретика амилорида и, в меньшей степени, β₁-адреноблокатора бисопролола и α₁-адреноблокатора доксазозина в улучшении контроля целевого АД у лиц с резистентной АГ, хотя их способность контролировать АД в этой популяции больных оказалась достаточно ограниченной [19-21]. Между тем, подходы к антигипертензивной медикаментозной терапии пациентов с рефрактерной

АГ остаются неясными. Результаты исследований, посвященных сравнению нейрогормонального статуса больных с резистентной и рефрактерной АГ, свидетельствуют о том, что причиной сохранения высокого АД при рефрактерной АГ является не столько задержка жидкости в организме, сколько избыточная активация СНС, возникающая в ответ на снижение объема циркулирующей крови [12, 13, 22]. В связи с этим следует полагать, что главной целью антигипертензивной терапии таких пациентов, получающих длительное время диуретик хлорталидон и АМР (спиронолактон или эплеренон), должна быть не дальнейшая интенсификация диуретической терапии, а подавление сохраняющейся избыточной активности симпатического отдела вегетативной нервной системы. Одним из вариантов такого подхода к лечению больных с рефрактерной АГ может быть использование максимально возможных доз лекарственных средств, подавляющих активность центральных структур СНС.

Агонисты α₂-адренорецепторов/ I₁-имидазолиновых рецепторов головного мозга

В эту группу лекарственных средств входят клонидин (клофелин) и гуанфацин, обладающий менее выраженным, но более продолжительным действием. Оба препарата оказывают умеренный гипотензивный эффект благодаря подавлению активности симпатических структур ростральной вентролатеральной области про-

долговатого мозга и ослаблению потока симпатической импульсации к сердцу, сосудистой системе и почкам [23,24].

В исследовании ReHOT проведена сравнительная оценка клинической эффективности клонидина и спиронолактона у 187 пациентов с неконтролируемой резистентной АГ, принимавших ранее эналаприл/лозартан, амлодипин и диуретик хлорталидон. С этой целью больные были разделены на группу ($n=95$), получавшую в течение 12 нед спиронолактон (12,5-50 мг/сут), и группу ($n=92$), принимавшую клонидин (0,2-0,6 мг/сут). Основная конечная точка – достижение целевого значения офисного АД $<140/90$ мм рт.ст. или 24-часового амбулаторного АД $<130/80$ мм рт.ст. Анализ гипотензивного эффекта этих лекарственных препаратов показал, что они примерно одинаково снижали офисное АД, но клонидин уступал спиронолактону по способности снижать систолическое (САД) и диастолическое (ДАД) 24-часовое амбулаторное АД: -3,9 против -6,3 мм рт.ст. ($p=0,045$) и -7,3 против -11,8 мм рт.ст. ($p=0,030$) соответственно. К концу наблюдения в группах клонидина и спиронолактона было также выявлено примерно одинаковое количество пациентов, достигших первичной конечной точки как при использовании в качестве показателя офисного АД (29,3% и 33,3%), так и 24-часового амбулаторного АД (44,0% и 46,2%). По мнению авторов оба лекарственных препарата обладают примерно одинаковой клинической эффективностью, которая позволяет им обеспечивать адекватный контроль АД у значительной части пациентов с резистентной АГ [25]. Поэтому вполне возможно, что клонидин при назначении в максимально переносимых дозах может оказывать достаточно выраженный гипотензивный эффект и у лиц с рефрактерной АГ [26].

Резерпин

Резерпин, алкалоид растения *Rauwolfia serpentina*, ранее широко использовался в качестве препарата второго ряда для лечения артериальной гипертензии различного происхождения. По своим фармакологическим свойствам он является симпатолитиком, подавляющим продукцию и выделение норадреналина из нервных окончаний в адренергических синапсах центральной и периферической нервной системы. При длительном применении резерпин оказывает умеренный гипотензивный эффект, который обусловлен торможением активности структур заднего симпатического гипоталамуса и адренергических синапсов периферических сосудов [27].

Недавно опубликованы результаты небольшого исследования, посвященного выяснению клинической эффективности этого препарата у 7 больных с неконтролируемой рефрактерной АГ, из схемы лечения ко-

торых были исключены клонидин или гуанфацин. Резерпин назначался в дозе 0,1 мг/сут в течение 4 нед. В результате установлено, что включение симпатолитика в медикаментозную терапию таких пациентов оказывало к концу наблюдения выраженный гипотензивный эффект, который проявлялся снижением среднего офисного САД и ДАД на 29,3 и 22,0 мм рт.ст. Снижение среднего 24-часового амбулаторного САД и ДАД составило в этих условиях 21,8 и 15,3 мм рт.ст., а среднего ночного САД и ДАД – 25,1 и 13,7 мм рт.ст. соответственно. Эти данные не только подтверждают участие повышенного тонуса симпатического отдела вегетативной нервной системы в формировании рефрактерной АГ, но и прямо указывают на возможность использования этого препарата для контроля АД при этой форме АГ [28].

Ингибиторы натрий-глюкозного ко-транспортера 2 типа

Канаглифлозин, эмпаглифлозин и другие ингибиторы почечного натрий-глюкозного ко-транспортера 2 типа (SGLT2) являются препаратами нового класса антигипергликемических средств, которые недавно внедрены в клиническую практику для лечения больных СД 2 типа. Препараты этого класса избирательно ингибируют активность белка-переносчика SGLT2 в клетках проксимальных канальцев почек и увеличивают у пациентов с СД 2 типа выделения с мочой натрия и глюкозы, которое сопровождается диуретической реакцией, умеренным антигипергликемическим эффектом и снижением АД [29,30].

В исследовании SACRA изучена антигипертензивная активность ингибитора SGLT2 эмпаглифлозина у 132 больных СД 2 типа с неконтролируемой АГ, принимавших ранее не менее 3 антигипертензивных препаратов. Пациенты были рандомизированы в группу плацебо ($n=64$) и группу активной терапии, пациенты которой получали эмпаглифлозин в дозе 10 мг/сут в течение 12 нед ($n=68$). Первичная конечная точка – динамика изменения ночного систолического АД. К концу наблюдения установлено, что эмпаглифлозин по сравнению с плацебо снижал этот показатель на 6,3 мм рт.ст. ($p=0,004$). В группе эмпаглифлозина к этому времени отмечено также снижение по сравнению с группой плацебо исходной величины дневного, 24-часового амбулаторного и утреннего домашнего САД на 9,5, 7,7 и 7,5 мм рт.ст. соответственно (для всех значений $p \leq 0,002$) [31].

Похожие данные получены при ретроспективном анализе результатов лечения эмпаглифлозином больных СД 2 типа с резистентной АГ, выделенных из 7020 участников исследования EMPA-REG OUTCOME. Включение этого препарата (10-25 мг/сут) в антигипертензивную терапию таких пациентов ($n=1579$) сопро-

воздавалось спустя 12 нед лечения клинически значимым по сравнению с группой плацебо ($n=516$) снижением исходного офисного САД. Средняя разница в величине этого показателя между группами эмпаглифлозина и плацебо составила $-4,5$ мм рт.ст. ($p<0,001$). К концу наблюдения в группе эмпаглифлозина также отмечено более значительное количество пациентов (38%), достигших целевой уровень систолического АД $<130/80$ мм рт. ст., чем в группе плацебо (26%) [32].

Ингибиторы SGLT2 сохраняют высокую агипотензивную активность у гипертензивных больных СД 2 типа с нарушенной функцией почек. В одном из исследований проведен ретроспективный анализ клинической эффективности эмпаглифлозина по сравнению с плацебо у 2286 таких пациентов, из которых были выделены группы со средней скоростью клубочковой фильтрации 76,2 ($n=518$), 46,8 ($n=234$) и 24,0 ($n=49$) мл/мин/1,73 м², соответствующим С2, С3 и С4 стадиям ХБП. Эмпаглифлозин назначался в дозе 25 мг/сут в течение 24 нед в дополнение к антигипертензивной терапии, включавшей ингибиторы ренин-ангиотензиновой системы, диуретики и другие препараты. Степень снижения 24-часового амбулаторного САД в группах эмпаглифлозина по окончании наблюдения была значимо выше по сравнению с плацебо и составила у диабетических больных с С2, С3 и С4 стадиями ХБП соответственно 4,0, 5,5 и 6,6 мм рт.ст. [33].

Снижение САД, наблюдавшееся у гипертензивных пациентов с СД 2 типа спустя 6 мес после назначения ингибиторов SGLT2, умеренно коррелировало с величиной натрийуреза ($R=-0,60$, $p=0,014$), что прямо указывает на участие угнетения активности натрий-глюкозного ко-транспортера 2 типа клеток проксимальных канальцев в механизме гипотензивного действия этих лекарственных средств [34]. Ингибиторы SGLT2 подавляют также избыточную активность СНС, характерную для большинства больных СД 2 типа

[35,36], что позволяет рассматривать их как лекарственные препараты, которые могут оказаться эффективными для преодоления рефрактерной АГ в этой популяции пациентов, включая лиц с диабетической нефропатией.

Заключение

Рефрактерная АГ является клиническим фенотипом неконтролируемой АГ, который характеризуется экстремально низкой чувствительностью к антигипертензивной лекарственной терапии. По данным клинических исследований пациенты с рефрактерной АГ отличаются от больных с резистентной АГ более высокой активностью СНС и отсутствием повышенного объема внутригрудной жидкости. В связи с этим имеются основания полагать, что главной целью антигипертензивной терапии таких пациентов, получающих длительное время диуретик хлорталидон и АМР спиронолактон или эплеренон, должна быть не дальнейшая интенсификация диуретической терапии, а подавление повышенной активности периферического отдела СНС. Результаты, полученные при оценке клинической эффективности некоторых антиадренергических препаратов у пациентов с резистентной и рефрактерной АГ, предполагают возможность применения с этой целью сипатоликтиков клонидина и резерпина. У больных СД 2 типа для преодоления рефрактерной АГ могут быть использованы ингибиторы SGLT2, которые не только тормозят реабсорбцию натрия в проксимальных канальцах почек, но и подавляют активность СНС. Для выяснения клинической эффективности и безопасности применения симпатолитиков клонидина, резерпина и ингибиторов SGLT2 в популяции пациентов с рефрактерной АГ, необходимы дополнительные плацебо-контролируемые клинические исследования.

Отношения и Деятельность. Нет.

Relationships and Activities. None.

References / Литература

1. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APHA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Hypertension*. 2018;71(6):1269-324. DOI:10.1161/0000000000000066
2. Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J*. 2018;39(33):3021-104. DOI:10.1093/eurheartj/ehy339
3. Calhoun DA, Booth JN, Oparil S, et al. Refractory hypertension: determination, prevalence, risk factors, and comorbidities in a large population-based cohort. *Hypertension*. 2014;63(3):451-58. DOI:10.1161/HYPERTENSIONAHA.113.02026
4. Buhnerkempe MG, Botchway A, Prakash V, et al. Prevalence of refractory hypertension in the United States from 1999 to 2014. *J Hypertens*. 2019;37(9):1797-804. DOI:10.1097/HJH.0000000000002103.
5. Armario P, Calhoun DA, Oliveras A, et al. Prevalence and clinical characteristics of refractory hypertension. *J Am Heart Assoc*. 2017;6(12):e007365. DOI:10.1161/JAHA.117.007365.
6. Navarro-Sariano K, Martinez-Garcia MA, Torres G, et al. Factors associated with the changes from a resistant to refractory phenotype in a hypertensive patients: a pragmatic longitudinal study. *Hypertens Res*. 2019;42(11):1708-15. DOI:10.1038/s41440-019-0285-8
7. Oscullo G, Torres G, Campos-Rodriguez F, et al. Resistant/refractory hypertension and sleep apnoea: current knowledge and future challenges. *J Clin Med*. 2019;8(11):1872. DOI:10.3390/jcm8111872.
8. Kasiologias A, Tsioufis C, Dimitriadis K, et al. Cardiovascular morbidity of severe resistant hypertension among treated uncontrolled hypertensives: a 4-year follow-up study. *J Hum Hypertens*. 2018;32(7):487-93. DOI:10.1038/s41371-018-0065-y.
9. Tanner RM, Calhoun DA, Bell EK, et al. Incident ERSD and treatment-resistant hypertension: the reasons for geographic and racial differences in stroke (REGARDS) study. *Am J Kidney Dis*. 2014;63(5):781-88. DOI:10.1053/j.ajkd.2013.11.016.
10. Cardoso CR, Salles JF. Refractory hypertension and risk of adverse cardiovascular events and mortality in patients with resistant hypertension: a prospective cohort study. *J Am Heart Assoc*. 2020;9(17):e017634. DOI:10.1161/JAHA.120.017634.
11. Dudenbostel T, Acelajado MC, Pisoni R, et al. Refractory hypertension: evidence of heightened sympathetic activity as a cause of antihypertensive treatment failure. *Hypertension*. 2015;66(1):126-33. DOI:10.1161/HYPERTENSIONAHA.115.05449.
12. Gaddam KK, Nishizaka MK, Pratt-Ubunama MN, et al. Characterization of resistant hypertension: association between resistant hypertension, aldosterone, and persistent intravascular volume expansion. *Arch Intern Med*. 2008;168(11):1159-64. DOI:10.1001/archinte.168.11.1159.
13. Velasco A, Siddiqui M, Kreps E, et al. Refractory hypertension is not attributable to intravascular fluid retention as determined by intracardiac volumes. *Hypertension*. 2018;72(2):343-49. DOI:10.1161/HYPERTENSIONAHA.118.10965
14. Guyton AC. Renal function curves and control of body fluid and arterial pressure. *Acta Physiol Scand Suppl*. 1990;591:107-13
15. Kuzmin O.B., Pugaeva M.O. Neurohumoral imbalance as a cause of renal dysfunction in primary arterial hypertension. *Nephrology (Saint-Petersburg)*. 2004;8(1):29-35 (In Russ.) [Кузьмин О.Б., Пугаева М.О. Нейрогуморальный дисбаланс как причина дисфункции почек при первичной артериальной гипертензии. *Нефрология*. 2004;8(1):29-35].
16. Ivy JR, Bailey VA. Pressure natriuresis and the renal control of arterial blood pressure. *J Physiol*. 2014;592(18):3955-67. DOI:10.1113/jphysiol.2014.271676.
17. Matthews VB, Elliot RH, Rudnicka C, et al. Role of the sympathetic nervous system in regulation of sodium-glucose cotransporter 2. *J Hypertens*. 2017;35(10):2059-68. DOI:10.1097/HJH.0000000000001434.
18. Herat LY, Magno AL, Rudnicka C, et al. SGLT2 inhibitor-induced sympathoinhibition; a novel mechanism of cardiorenal protection. *JACC Basic Transl Sci*. 2020;5(2):169-79. DOI:10.1016/j.jacbs.2019.11.007.
19. Williams B, MacDonald TM, Morant S, et al. Spironolactone versus placebo, bisoprolol, and doxazosin to determine the optimal treatment for drug-resistant hypertension (PATHWAY-2): a randomized, double-blind, crossover trial. *Lancet*. 2015;386(10008):2059-68. DOI:10.1016/S0140-6736(15)00257-3.
20. Williams B, MacDonald TM, Morant SV, et al. Endocrine and haemodynamic changes in resistant hypertension, and blood pressure responses to spironolactone or amiloride. The PATHWAY-2 mechanisms substudies. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2018;6(6):464-75. DOI:10.1016/S2213-8587(18)30071-8.
21. Brown MJ, Williams B, Morant SV, et al. Effect of amiloride, or amiloride plus hydrochlorothiazide, versus hydrochlorothiazide on glucose tolerance and blood pressure (PATHWAY-3): a parallel group, double-blind, randomized phase 4 trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2016;4(2):136-47. DOI:10.1016/S2213-8587(15)00377-0.
22. Siddiqui M, Calhoun DA. Refractory versus resistant hypertension. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2017;26(1):14-9. DOI:10.1097/MNH.0000000000000286.
23. Yasaei R, Saadabadi A. Clonidine. *Stat Pearls [Internet]* Publishing 2020:NBK459124 [cited 2021 Mar 10]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459124>.
24. Head GA, Jackson KL, Gueguen C. Potential therapeutic use of neurosteroids for hypertension. *Front Physiol*. 2019;10:1477. DOI:10.3389/fphys.2019.01477.
25. Krieger EM, Drager LF, Giorgi DM, et al. Spironolactone versus clonidine as a fourth-drug therapy for resistant hypertension: the ReHOT randomized study (Resistant Hypertension Optimal Treatment). *Hypertension*. 2018;71(4):681-90. DOI:10.1161/HYPERTENSIONAHA.117.10662.
26. Kuzmin OB, Buchneva NV, Zhezha VV, Serdyuk SV. Uncontrolled arterial hypertension: kidney, neurohormonal imbalance, and approaches to antihypertensive drug therapy. *Kardiologia* 2019;59(12):64-71 (In Russ.) [Кузьмин О.Б., Бучнева Н.В., Жежа В.В., Сердюк С.В. Неконтролируемая артериальная гипертензия: почка, нейрогормональный дисбаланс и подходы к антигипертензивной лекарственной терапии. *Кардиология*. 2019;59(12):64-71]. DOI:10.18087/cardio.2019.n547.
27. Shamon SD, Perez MI. Blood pressure-lowering efficacy of reserpine for primary hypertension. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;12(12):CD007655. DOI:10.1002/14651858.CD007655.pub3.
28. Siddiqui M, Bhatt J, Judd EK, et al. Reserpine substantially lowers blood pressure in patients with refractory hypertension: a proof of concept study. *Am J Hypertens*. 2020;33(8):741-7. DOI:10.1093/ajh/hpaa042.
29. Scheen AJ. Pharmacodynamics, efficacy and safety of sodium-glucose co-transporter type 2 (SGLT2) inhibitors for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Drugs*. 2015;75(1):33-59. DOI:10.1007/s40265-014-0337-y.
30. Eickhoff MK, Dekkers CJ, Kramers BJ, et al. Effect of dapagliflozin on volume status when added to renin-angiotensin system inhibitors. *J Clin Med*. 2019;8(6):pii:E779. DOI:10.3390/jcm8060779.
31. Kario K, Okada K, Kato M, et al. 24-hour blood pressure-lowering effect of an SGLT2 inhibitor in patients with diabetes and uncontrolled nocturnal hypertension: results from the randomized, placebo-controlled SACRA study. *Circulation*. 2019;139(18):2089-97. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.118.037076.
32. Ferreira JH, Fitchett D, Ofstad AP, Kraus BJ, Wanner C, Zwiener I et al. Empagliflozin for patients with presumed resistant hypertension: a post hoc analysis of the EMPA-REG OUTCOME trial. *Am J Hypertens*. 2020;33(12):1092-101. DOI:10.1093/ajh/hpaa073.
33. Cherney DZI, Cooper ME, Tikkanen I, et al. Pooled analysis of phase III trials indicate contrasting influences of renal function on blood pressure, body weight, and HbA1c reduction with empagliflozin. *Kidney Int*. 2018; 93(1):231-44. DOI:10.1016/j.kint.2017.06.017.
34. Kawasoe S, Maruguchi Y, Kajiya S, et al. Mechanism of the blood-lowering effect of the sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors in obese patients with type 2 diabetes. *BMC Pharmacol Toxicol*. 2017;18(1):23. DOI:10.1186/s40360-017-0125-x.
35. Sano M. A new class of drugs for heart failure: SGLT2 inhibitors reduce sympathetic overactivity. *J Cardiol*. 2018;71(5):471-76. DOI:10.1016/j.jcc.2017.12.004.
36. Scheen AJ. Effect of SGLT2 inhibitors on the sympathetic nervous system and blood pressure. *Curr Cardiol Rep*. 2019;21(8):70. DOI:10.1007/s11886-019-1165-1.

About the Authors / Сведения об Авторax:

Кузьмин Олег Борисович [Oleg B. Kuzmin]

ORCID 0000-0003-3730-3665

Жежа Владислав Викторович [Vladislav V. Zhezha]

ORCID 0000-0003-1321-2101

Мочевая кислота как фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний

Сафарян А.С.^{1*}, Лишута А.С.², Небиеридзе Д.В.¹

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

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

В последнее время научным сообществом все больше внимания уделяется гиперурикемии и ее связи с сердечно-сосудистыми заболеваниями. В статье освещается роль мочевой кислоты в организме, причинах ее повышения и влияния повышенного уровня мочевой кислоты на сердечно-сосудистую систему. Представлены механизмы влияния гиперурикемии на развитие и прогрессирование сердечно-сосудистых заболеваний. Рассматриваются лекарственные и нелекарственные способы снижения уровня мочевой кислоты в крови. Из немедикаментозных методов внимание акцентируется на гипопуриновой диете, адекватном питьевом режиме и нормализации массы тела. Отдельно рассматривается влияние на уровень мочевой кислоты различных лекарственных средств, применяемых в клинической практике. В свете актуальных клинических рекомендаций обсуждается вопрос о необходимости назначения лекарственной терапии при бессимптомном течении гиперурикемии.

Ключевые слова: мочевая кислота, гиперурикемия, подагра, сердечно-сосудистые заболевания, воспаление, метаболический синдром.

Для цитирования: Сафарян А.С., Лишута А.С., Небиеридзе Д.В. Мочевая кислота, как фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2022;18(4):473-479. DOI:10.20996/1819-6446-2022-08-15.

Uric Acid as a Risk Factor for Cardiovascular Diseases

Safaryan A.S.^{1*}, Lishuta A.S.², Nebieridze D.V.¹

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

² I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

Recently, hyperuricemia and its association with cardiovascular disease have been receiving more and more attention. The article talks about the role of uric acid in the body, the reasons for its increase and the impact of elevated uric acid levels on the cardiovascular system. The mechanisms of influence of hyperuricemia on the development and progression of cardiovascular diseases are presented. Medicinal and non-drug ways to reduce the level of uric acid in the blood are considered. From non-drug methods, attention is focused on the hypopurine diet, adequate drinking regimen and normalization of body weight. Separately, the effect on the level of uric acid of various drugs used in clinical practice is considered. In the light of current clinical guidelines, the issue of the need to prescribe drug therapy for asymptomatic hyperuricemia is discussed.

Key words: uric acid, hyperuricemia, gout, cardiovascular diseases, inflammation, metabolic syndrome.

For citation: Safaryan A.S., Lishuta A.S., Nebieridze D.V. Uric Acid as a Risk Factor for Cardiovascular Diseases. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2022;18(4):473-479. DOI:10.20996/1819-6446-2022-08-15.

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

Введение

Повышение уровня мочевой кислоты (МК) в сыворотке крови привлекает внимание исследователей не только в случае развития у пациентов подагрического артрита или уратной нефропатии, где ее роль уже давно изучена, но и у пациентов кардиологического профиля, где связь между повышенным уровнем МК и сердечно-сосудистыми заболеваниями достаточно противоречива. Подтверждением такого интереса к гиперурикемии является включение ее в ряд факторов риска ССЗ наряду с возрастом, наследственностью, ожирением, гиперхолестеринемией, курением [1,2]. Распространенность бессимптомной гиперурикемии существенно превышает таковую при подагре. Так, распространенность подагры варьирует соответственно

от <1% до 6,8% [3], а распространенность гиперурикемии в зависимости от исследуемой популяции составляет 4,9-20,2% [4,5]. По данным исследования ЭССЕ-РФ распространенность гиперурикемии в Российской Федерации (РФ) составила 16,8% [6]. Средний уровень мочевой кислоты в РФ у мужчин достигал $347,2 \pm 1,2$ мкмоль/л, у женщин – $347,2 \pm 1,2$ мкмоль/л [6], в США – 357,0 и 285,6 мкмоль/л соответственно [5]. Эпидемиологические исследования последних десятилетий отмечают рост распространенности гиперурикемии в популяции [4-7].

В настоящее время гиперурикемия – нередкая находка в клинической практике, которая рассматривается не только как основной фактор развития подагры и нефролитиаза, но и как фактор, играющий роль в развитии метаболических и гемодинамических нарушений, фактор риска развития сердечно-сосудистых осложнений [8]. Гиперурикемия способствует развитию

Received/Поступила: 18.05.2022

Accepted/Принята в печать: 14.07.2022

хронической болезни почек (ХБП), которая, в свою очередь усугубляет течение не только самой гиперурикемии, но других сопутствующих ССЗ [9, 10]. В связи с этим всем кардиологическим больным необходимо не только определять уровень МК, но и рассчитывать скорость клубочковой фильтрации. Сочетание ХБП и повышенного уровня мочевой кислоты должны повышать настороженность врача в связи с ухудшением прогноза жизни пациентов с ССЗ и усложнению их ведения.

Гиперурикемия как фактор риска ССЗ

Мочевая кислота является конечным продуктом метаболизма пуринов у высших животных, таких как человек и человекообразные обезьяны. В физиологических условиях синтез и экскреция МК сбалансированы в организме, при таком состоянии МК действует как антиоксидант, и на ее долю приходится 50% общей антиоксидантной способности биологических жидкостей человека [11]. Поскольку мочевая кислота является одним из основных антиоксидантов плазмы, нейтрализующих свободные радикалы, окислительный стресс, вызванный мочевой кислотой, кажется парадоксальным. Последний развивается при нарушении баланса уровня МК и развитии гиперурикемии. В этих условиях в цитоплазме клеток или в кислой/гидрофобной среде в атеросклеротических бляшках МК превращается в прооксидантный агент, способствующий окислительному стрессу и влияющий на развитие и течение ССЗ [12]. Обычно уровни МК выше 7 мг/дл (420 мкмоль/л) у мужчин и выше 6 мг/дл (360 мкмоль/л) у женщин считаются гиперурикемией [13]. Однако показано, что даже пороговые значения уровня МК, которые значительно ниже клинико-диагностических критериев, увеличивали риск общей смертности (4,7 мг/дл) и смертности от ССЗ (5,6 мг/дл) [14]. Накопление метаболических нарушений в популяции привело к тому, что гиперурикемия стала четвертой по распространенности болезнью после артериальной гипертензии (АГ), гипергликемии и гиперлипидемии.

Около 65-70% МК плазмы проходит фильтрацию клубочках почек, затем почти полностью реабсорбируется в проксимальных канальцах, секретируется и опять реабсорбируется в проксимальном канальце и петле Генле. Примерно до 30-35% МК метаболизируется в кишечнике при участии бактериальной флоры кишечника с расщеплением до углекислого газа и аммиака (кишечный уриколиз). Приблизительно две трети общего количества уратов в организме вырабатывается эндогенно, а оставшаяся треть приходится на пурины, поступающие в организм с пищей. При повышении уровня уратов более 450 мкмоль/л они начинают кристаллизироваться, хотя при определенных условиях (метаболический или респираторный ацидоз)

кристаллизация может начинаться даже при превышении 360 мкмоль/л [15]. Если уровень МК находится в пределах 700-900 мкмоль/л, часть МК циркулирует в межклеточном пространстве в форме микрокристаллов. Продолжительная гиперурикемия является одним из основных факторов развития подагры, при изменении физико-химических условий в организме начинается отложение уратов в межклеточном пространстве и повышение выделения МК почками [15].

При подагре — метаболическом заболевании, характеризующимся отложением в различных тканях организма кристаллов моноурата натрия, происходит накопление мочевой кислоты и/или уменьшение ее выведения почками, что приводит к гиперурикемии, подагрическому артриту, уратной нефропатии.

Бессимптомная гиперурикемия — состояние с повышенным уровнем МК, но при отсутствии артритов, которая может длиться много лет и обнаружиться случайно при проведении биохимического анализа крови. Основной причиной гиперурикемии является нарушение выведения МК и/или высокое ее образование или поступление извне [16].

Гиперурикемия чаще встречается у мужчин, при этом они имеют и более высокие уровни МК. У женщин уровень МК ниже, так как эстрадиол повышает почечный клиренс [17]. После наступления менопаузы уровни МК у женщин и мужчин того же возраста становятся сопоставимыми. При наличии у женщин заместительной гормональной терапии отмечается более низкий уровень МК [18].

Генетические особенности организма считаются одной из основных причин гиперурикемии, связанной с особенностями обмена веществ организма (синтез, метаболизм и экскреция МК). Кроме этого, повышению уровня МК в крови может способствовать еда, богатая пуринами (субпродукты — мозги, печень, сердце, почки; животные жиры, красное мясо; бобовые — фасоль, чечевица, соя, горох; морепродукты; некоторые овощи — щавель, цветная капуста, шпинат; напитки энергетические, алкогольные — вино, пиво; шоколад, какао), ожирение, голодание, прием некоторых лекарственных средств, ряд заболеваний (кетоацидоз, болезни почек, гиповолемия и т.д.), инфекции. При распаде клеток в организме также возрастает уровень МК в крови: при онкологических заболеваниях, гемолитической анемии, некоторых системных аутоиммунных болезнях и т.д. [19].

В эпидемиологических исследованиях второй половины XX века наблюдали как популяцию в целом, так и группы пациентов с определенными заболеваниями [20]. Для большинства из них вопрос об уровне МК был вторичным, главным было найти общие предпосылки развития сердечно-сосудистых и, особенно, коронарных заболеваний. По результатам Framingham

Heart Study установлено, что МК не имела причинной связи с развитием ишемической болезни сердца (ИБС), смерти от ССЗ или всех причин [21]. В более поздних работах выявлена связь гиперурикемии с АГ, сахарным диабетом (СД), атеросклерозом, ожирением, ХБП и фибрилляцией предсердий (ФП), а также с повышенным риском сердечно-сосудистых событий [22-26]. Гиперурикемия способствует развитию и прогрессированию ССЗ посредством влияния на сигнальные пути регуляции местной и системной воспалительной реакции [27], окислительного стресса [28], нарушения толерантности к глюкозе и инсулинорезистентности [29], дисфункции эндотелия и нарушения доступности оксида азота [23], стресса эндоплазматического ретикула [30], вазоконстрикции и пролиферации гладкомышечных клеток сосудов [31,32]. Хотя прямая причинно-следственная связь между повышенным уровнем МК и ССЗ остается недоказанной, МК может участвовать в патофизиологии ССЗ, выступая в качестве связующего механизма, негативно влияя на сосуды и миокард [31,32]. Но является ли повышение МК причиной или следствием ССЗ, отражая наличие других факторов риска, таких как дислипидемия, ФП, ИБС, СД, АГ [33,34]?

Например, показано, что у пациентов с подагрой возникновение сердечно-сосудистых осложнений, повышение артериального давления (АД) сопровождается инсулинорезистентностью, повышенной активностью симпатической нервной системы, приводящими к увеличению выведения натрия, активации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы с вазоконстрикцией, повышением сердечного выброса и развитием гипертонии [35]. Помимо этого, под действием лептина активируется гипоталамо-гипофизарная система, что повышает тонус симпатической нервной системы и приводит к повышению АД [35].

Высокий уровень МК в крови повреждает эндотелий и приводит к эндотелиальной дисфункции, нарушая адекватный процесс вазорегуляции, а точнее вазодилатации [36-38]. Нарушение равновесия между вазоспазмом и вазодилатацией приводит к повышению АД, нарушению перфузии тканей. Другим механизмом, поражающим сосуды при гиперурикемии, является прогрессирование атеросклеротического процесса [38]. Увеличение окислительного стресса и эндотелиальная дисфункция способствуют ремоделированию стенок сосудов, прогрессированию атеросклероза [38].

Роль воспаления при гиперурикемии была продемонстрирована в исследовании Y. Zhou и соавт. [39]. В исследовании приняли участие 333 человека: 158 бессимптомных молодых пациентов с первичной гиперурикемией и 175 здоровых лиц. Было показано, что у пациентов с гиперурикемией уровень провоспалительных цитокинов, как и показатели оксидантного

стресса был значимо выше, чем при нормальном содержании МК в крови. Такие пациенты имеют более высокий риск развития метаболических нарушений и ССЗ [39].

В наблюдательном исследовании S. Ouppatham и соавт. (n=5500; 4099 мужчин) установлено, что повышенный уровень МК был связан с повышением АД (из анализа были исключены пациенты, которые имели факторы риска АГ, и признаки поражения почек, не связанные с гиперурикемией). Было доказано что повышение МК – независимый фактор риска развития АГ [40].

Гипертензивный эффект ГУ был также показан в исследовании M. Kuwabara и соавт., где изучалась взаимосвязь между уровнем МК и АГ у здоровых японцев (n=90 143), не получающих антигипертензивной и гипоурикемической терапии [41]. В исследовании J. Wang соавт. с участием американских подростков показано, что уровень МК напрямую коррелировал с систолическим и диастолическим АД, это было подтверждено и в когортах взрослых, имевших в 2,21 раза повышенный риск АГ [42].

В исследовании SHEP (n=4327) в течение 5 наблюдались лет пациенты в возрасте старше 60 лет с изолированной систолической гипертензией, рандомизированных на прием плацебо или хлорталидона, с добавлением атенолола или резерпина [43]. Было выявлено, что изменение уровня МК дает возможность у пациентов с АГ предсказывать ответ на антигипертензивную терапию. Но, как оказалось, согласно данным исследования SHEP, большое значение имеет то, на сколько повышается уровень МК в крови на фоне лечения диуретиками. В группе, где пациенты получали диуретик, при повышении уровня МК в крови на <0,06 ммоль/л частота коронарных событий снижалась на 42% по сравнению с пациентами, у которых уровень МК увеличивался на >0,06 ммоль/л [43].

Целью исследования Q. Tan и соавт. было изучить связь между изменением уровня МК и ишемическим инсультом у пациентов с АГ (n=4628) [44]. За время наблюдения (более 3 лет) зарегистрировано 93 случая ишемического инсульта. Значительное увеличение МК значимо коррелировало с повышенным риском ишемического инсульта среди пациентов с АГ [44].

Также подтверждена роль уровня МК в качестве маркера и/или предиктора сердечно-сосудистой смертности и долгосрочных нежелательных событий у пациентов с ИБС [45,46]. В ряде работ продемонстрирована связь гиперурикемии с коронарным атеросклерозом, атеросклеротическим поражением брахиоцефальных артерий, преэклампсией, инсультом и сосудистой деменцией [47-50].

В рандомизированном клиническом исследовании E. Krishnan, проводившемся с 1975 по 1979 г. (n=4

352), была подтверждена связь между повышенным уровнем МК и риском развития инфаркта миокарда (ИМ) [51]. Также было выявлено, что подагрический артрит ассоциирован с высоким риском развития ИМ и смертности от всех причин и ИБС после недавно перенесенного ИМ, независимо от классических факторов риска и сопутствующих заболеваний (метаболический синдром, нарушение функции почек, использование диуретиков) [51].

В исследовании M. Tscharré (n=1215; длительность наблюдения 5,5 лет) показано, что гиперурикемия связана с долгосрочными неблагоприятными сердечно-сосудистыми исходами у пациентов с острым коронарным синдромом, перенесших чрескожное коронарное вмешательство [52]. У пациентов с гиперурикемией относительный риск сердечно-сосудистой смерти был повышен в 1,6 раза ($p=0,005$), а риск ИМ – в 1,5 раза ($p=0,032$) [52].

Повышение концентрации МК в крови, как и ФП, ассоциируется с воспалением и окислительным стрессом. Гиперурикемия может быть фактором, повышающим риск ФП. В ретроспективном исследовании M. Kuwabara и соавт. проанализированы медицинские записи 90143 японских пациентов, которые проходили ежегодную диспансеризацию с 2004 по 2010 гг. [53]. После исключения 40825 пациентов с АГ, СД, дислипидемией, ХБП и получающих гипоурикемические и противовоспалительные препараты в анализ включены 49292 пациента. У пациентов с повышенным уровнем МК частота приступов ФП была значимо выше, чем у лиц без нее (10,2% и 2,7% соответственно; $p=0,026$; n=245) [53].

В другом исследовании было выявлено, что высокая концентрация МК является фактором риска развития ФП за счет электрического ремоделирования аритмогенного субстрата и аномального автоматизма, опосредованного окислительным стрессом, который вызван ксантиноксидазой, МК или кристаллами урата натрия [54]. Ксантиноксидаза генерирует активные формы кислорода, которые приводят к структурной перестройке предсердий за счет воспаления. Внутриклеточное накопление МК генерирует активные формы кислорода в миоцитах предсердий с помощью никотинамидадениндинуклеотидфосфат-оксидазы и сокращает потенциал действия предсердий. В макрофагах кристаллы урата натрия вызывают протеолитический процесс и усиливают секрецию интерлейкина-1 β и 18. Использование ингибиторов ксантиноксидазы, антиоксидантов, препаратов, снижающих уровень МК в сыворотке, препаратов, уменьшающих воспаление (например колхицин, канакинумаб) позволяет уменьшить риск ФП, индуцированной гиперурикемией [55,56].

Немедикаментозное лечение

Основными компонентами немедикаментозных мероприятий в ведении пациентов с бессимптомной гиперурикемией являются изменение образа жизни, за счет которого удастся снизить вес (изменение рациона, повышение физической нагрузки), ограничение потребления продуктов, повышающих уровень МК в сыворотке, а также адекватное потребление жидкости (воды) [56,57]. Для уменьшения концентрации МК в сыворотке в первую очередь необходимо обучить пациента не использовать или уменьшить в рационе количество продуктов, повышающих уровень МК: мясо, морепродукты, пиво, алкоголь, бобовые, шоколад, кофе, молочные продукты. Однако не все продукты, содержащие пурин, оказывают одинаковое влияние на уровень МК в сыворотке крови и развитие гиперурикемии. Следует избегать продуктов животного происхождения с высоким содержанием пуринов, особенно, с одновременным приемом алкоголя. Богатая пуринами диета в течение 1-2 нед приводит лишь к небольшому временному повышению уровня МК в сыворотке крови на 1-2 мг/дл, в то время как изокалорийная диета с низким содержанием пуринов в течение 7-10 дней незначительно снижает уровень МК (примерно на 1-2 мг/дл, что свидетельствует о том, что строгое ограничение потребления пуринов нецелесообразно и неэффективно для контроля уровня МК [58]. Некоторые продукты способствуют снижению концентрации МК в крови (вишня), а витамин С увеличивает выведение МК через почки [59,60].

Постепенная потеря веса более полезна по сравнению с резким снижением, поскольку быстрая потеря веса вызывает кетоз, который способствует реабсорбции МК с помощью переносчика уратов 1 (URAT1) и усугублению гиперурикемии. Недостаток жидкости в рационе также может быть фактором развития гиперурикемии, так как способность к экскреции мочевой кислоты пропорциональна суточному диурезу. Адекватный питьевой режим уменьшает колебания уровня МК и стимулирует ее экскрецию, а ощелачивание мочи при употреблении в пищу некоторых продуктов (овощи, молочные продукты) способствует повышению растворимости последней [61].

Кроме того, известно, что некоторые препараты способны повышать уровень МК в крови (табл. 1). Желательно, при лечении сопутствующей патологии использовать препараты, не повышающие уровень МК в крови, а еще лучше уменьшающие ее концентрацию.

Медикаментозное лечение

Несмотря на то, что полного понимания причинно-следственных связей нет, все-таки, гиперурикемия связана с высоким риском возникновения ССЗ. В Ев-

Table 1. Drugs affecting serum uric acid levels [62,63]

Таблица 1. Лекарственные средства, влияющие на уровень мочевой кислоты в крови [62,63]

ЛС, повышающие уровень МК	ЛС, снижающие уровень МК	ЛС, не влияющие на уровень МК
Диуретики (петлевые и тиазидные)	АСК (высокие дозы)	ИАПФ
АМР (спиронолактон, эплеренон)	Триметоприм-сульфаметоксазол	БРА
Бета-адреноблокаторы	Лозартан	Альфа-адреноблокаторы
АСК (низкие дозы)	Рамиприл	Симвастатин
Тикагрелор	Нифедипин, амлодипин	Клопидогрел
Пиразинамид, этамбутол	Фенофибрат	
Никотиновая кислота, ниацин	Аторвастатин, розувастатин	
Молочная кислота	Витамин С	
Циклоспорин	Хлорпротиксен	
Такролимус	Эстрогены	
Фруктоза, ксилит, Теофиллин	Глицерил гваяколат	
Леводопа	Азауридин	
Цитотоксические агенты	Дикумарол	
Филграстим	Меглюмин	
Ривабирин, интерферон	Фенилбутазон	
Ритонавир	Кальцитонин	
Дарунавир	Севеламер	
Диданозин	Кремезин	
Ритуксимаб	Диатризоат	
Базиликсимаб	Йопановая кислота	
Терипаратид	Ацетогексамид	
Силденафил	Зотепин	
Диазоксид	Левотофизолам	
	Траниласт	

ЛС – лекарственные средства, МК – мочевая кислота, АМР – антагонисты минералокортикоидных рецепторов, АСК – ацетилсалициловая кислота, ИАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, БРА – блокаторы рецепторов ангиотензина II

ропейских рекомендациях 2018 г. по диагностике и лечению АГ [1], а также в Российских рекомендациях 2020 г. [64], повышение уровня МК (≥ 360 мкмоль/л у женщин, ≥ 420 мкмоль/л у мужчин) официально отнесено к факторам сердечно-сосудистого риска. Но для лечения бессимптомной гиперурикемии указаний на необходимость использования специфических препаратов в рекомендациях нет, причина в том, что в рандомизированных клинических исследованиях пока нет подтверждающих данных о пользе терапии. На основе имеющихся данных и рекомендаций оптимальный целевой уровень мочевой кислоты в сыворотке не должен превышать 5 мг/дл (300 мкмоль/л) у таких пациентов при наличии не менее 2 из следующих факторов: АГ, СД, дислипидемия, недавно перенесенный инсульт или ИМ, ХБП, и не превышать 6 мг/дл (360 мкмоль/л) для пациентов, у которых не отмечаются вышеуказанные факторы. Если немедикаментозные меры недостаточны (изменение образа жизни, гипопуриновая диета, питьевой режим, снижение веса) для достижения целевых уровней европейские специалисты предлагают лекарственную терапию, первой линией которой выступает аллопуринол [1].

На основании того, что у большинства пациентов с бессимптомной гиперурикемией никогда не развиваются подагра или мочекаменная болезнь, специ-

фическое фармакологическое лечение бессимптомной гиперурикемии не считается полезным или экономически эффективным и, как правило, не рекомендуется. Кроме того, данные последних лет дают основание предполагать, что некоторые из вполне эффективных препаратов для лечения пациентов с гиперурикемией при подагре несут в себе определенный риск [65].

Помимо хорошо известного аллопуринола сейчас имеется более современный и сильный селективный непуриновый ингибитор ксантинооксидазы – фебуксостат, который также применяют при лечении подагры, и который одобрило в 2009 г. Управление по контролю качества пищевых продуктов и медикаментов США (FDA). Но через 10 лет эта организация пришла к заключению, что использование фебуксостата повышает риск смерти по сравнению с аллопуринолом. Это заключение было сделано на основании проспективного исследования CARES, где сравнивались два препарата – аллопуринол и фебуксостат, и рассматривалось влияние их на ССЗ. Было выявлено, что риск появления новых ССЗ оба этих препарата не увеличивают, но смертность от сердечно-сосудистых осложнений и общая смертность достоверно были выше в группе людей, принимавших фебуксостат [65,66]. Важно отметить, что исследование имело существенные ограничения, в частности, неоднородность при анализе смертности

наблюдалась в двух подгруппах у пациентов с сопутствующим приемом аспирина или нестероидных противовоспалительных средств. Во всяком случае, в 2019 г. FDA пришло к заключению, что в связи с результатами, полученными при исследовании CARES, не рекомендуется проводить лечение препаратом фебуксостат, особенно – пациентам с высоким сердечно-сосудистым риском [66].

Заключение

Гиперурикемия сопровождается большое количество заболеваний, таких как ХБП, метаболический синдром, СД, АГ и другие ССЗ. На сегодняшний день имеется много доказательных данных о положительном эффекте уратснижающей терапии. Для улучшения ситуации у пациентов с гиперурикемией в первую очередь не-

обходимо тщательно выбирать лекарственные препараты, которые планируется назначить в связи с имеющимися заболеваниями, в том числе, сердечно-сосудистыми. Принимая во внимание влияние этих препаратов на концентрацию МК в крови, по возможности, нужно назначать более нейтральную в этом аспекте терапию. При наличии у пациентов с бессимптомной гиперурикемии других факторов риска необходимо обсудить возможность назначения медикаментозной терапии аллопуринолом. Обязательным компонентом ведения таких пациентов с гиперурикемией являются немедикаментозные методы лечения, в том числе, снижением потребления пуринов.

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

References / Литература

- Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. Eur Heart J. 2018;39(33):3021-104. DOI:10.1093/eurheartj/ehy339.
- Chazova I.E., Zhernakova Ju.V., Kisliak O.A. et al. Consensus on patients with hyperuricemia and high cardiovascular risk treatment. Systemic Hypertension. 2019;16(4):8–21 (In Russ.) [Чазова И.Е., Жернакова Ю.В., Кисляк О.А., и др. Консенсус по ведению пациентов с гиперурикемией и высоким сердечно-сосудистым риском. Системные Гипертензии. 2019;16(4):8–21]. DOI:10.26442/2075082X.2019.4.190686.
- Dehlin M, Jacobsson L, Roddy E. Global epidemiology of gout: prevalence, incidence, treatment patterns and risk factors. Nat Rev Rheumatol. 2020;16(7):380-90. DOI:10.1038/s41584-020-0441-1.
- Song P, Wang H, Xia W, et al. Prevalence and correlates of hyperuricemia in the middle-aged and older adults in China. Sci Rep. 2018;8(1):4314. DOI:10.1038/s41598-018-22570-9.
- Chen-Xu M, Yokose C, Rai SK, et al. Contemporary Prevalence of Gout and Hyperuricemia in the United States and Decadal Trends: The National Health and Nutrition Examination Survey, 2007-2016. Curr Pharm Des. 2019;25(6):700-9. DOI:10.2174/1381612825666190408122557.
- Shalnova SA, Deev AD, Artamonov GV, et al. Hyperuricemia and its correlates in the Russian population (results of ESSE-RF epidemiological study). Rational Pharmacotherapy in Cardiology. 2014;10(2):153-9. (In Russ.) [Шальнова С.А., Деев А.Д., Артамонов Г.В., и др. Гиперурикемия и ее корреляты в российской популяции (результаты эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ). Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2014;10(2):153-9. DOI:10.20996/1819-6446-2014-10-2-153-159.
- Li Y, Shen Z, Zhu B, et al. Demographic, regional and temporal trends of hyperuricemia epidemics in mainland China from 2000 to 2019: a systematic review and meta-analysis. Glob Health Action. 2021;14(1):1874652. DOI:10.1080/16549716.2021.1874652.
- Kleber M, Delgado G, Grammer T, et al. Uric Acid and Cardiovascular Events: A Mendelian Randomization Study. J Am Soc Nephrol. 2015;26(11):2831-8. DOI:10.1681/ASN.2014070660.
- Nitsch D, Grams M, Sang Y, et al; Chronic Kidney Disease Prognosis Consortium. Associations of estimated glomerular filtration rate and albuminuria with mortality and renal failure by sex: a meta-analysis. BMJ. 2013;346:f324. DOI:10.1136/bmj.f324.
- Knuuti J, Wijns W, Saraste A, et al.; ESC Scientific Document Group 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. Eur Heart J. 2020;41(3):407-77. DOI:10.1093/eurheartj/ehz425.
- Galunskaya B, Paskalev D, Jankova T, Chankova P. The two-faced Janus of biochemistry: uric acid-oxidant or antioxidant? Nephrology. 2004;8(4):25-31. (In Russ.) [Галунская Б., Паскалев Д., Янкова Т., Чанкова П. Двухликий янус биохимии: мочевая кислота-оксидант или антиоксидант? Нефрология. 2004;8(4):25-31. DOI:10.24884/1561-6274-2004-8-4-25-31.
- Liu N, Xu H, Sun Q, et al. The Role of Oxidative Stress in Hyperuricemia and Xanthine Oxidoreductase (XOR) Inhibitors. Oxid Med Cell Longev. 2021;2021:1470380. DOI:10.1155/2021/1470380.
- Hao Y, Li H, Cao Y, et al. Uricase and Horseradish Peroxidase Hybrid CaHPO₄(4) Nanoflower Integrated with Transcutaneous Patches for Treatment of Hyperuricemia. J BioMed Nanotechnol. 2019;15(5):951–65. DOI:10.1166/jbn.2019.2752.
- Virdis A, Masi S, Casiglia E, et al. Identification of the Uric Acid Thresholds Predicting an Increased Total and Cardiovascular Mortality Over 20 Years. Hypertension. 2020;75(2):302-8. DOI:10.1161/hypertensionaha.119.13643.
- Richette P, Bardin T. Gout. Lancet. 2010;75 (9711):318-28. DOI:10.1016/S0140-6736(09)60883-7.
- Eliseev MS, Eliseeva ME. Modern aspects of pathogenesis and correction of hyperuricemia and associated conditions. Effective Pharmacotherapy. Rheumatology, Traumatology and Orthopedics. 2019;15(8):32-40 (In Russ.) [Елисеев М.С., Елисеева М.Е. Современные аспекты патогенеза и коррекции гиперурикемии, а также ассоциированных с ней состояний. Эффективная Фармакотерапия. Ревматология, Травматология и Ортопедия. 2019;15(8):32-40]. DOI:10.33978/2307-3586-2019-15-8-32-40.
- Mumford SL, Dasharathy SS, Pollack AZ, Pet al. Serum uric acid in relation to endogenous reproductive hormones during the menstrual cycle: findings from the BioCycle study. Human Reproduction. 2013;28(7):1853-62. DOI:10.1093/humrep/det085.
- Hak AE, Choi HK. Menopause, postmenopausal hormone use and serum uric acid levels in US women. The Third National Health and Nutrition Examination Survey. Arthritis Res Ther. 2008;10(5):1-7. DOI:10.1186/ar2519.
- Guidelines for general practitioners (family physicians). Gout. Association of General Practitioners (Family Physicians) of the Russian Federation. ID:VOP32 (2015) [cited 2022 Mar 10]. Available from: <https://endouroclinic.ru/media/file-galleries/qpbowb/Podagra%20Rukovodstvo%202015.PDF> (In Russ.) [Руководство для врачей общей практики (семейных врачей). Подagra. Ассоциация врачей общей практики Российской Федерации. ID:ВОП32 (2015) [цитировано 10.03.2022]. Доступно из: <https://endouroclinic.ru/media/file-galleries/qpbowb/Podagra%20Rukovodstvo%202015.PDF>.
- Kobalava JD, Tolкачева VV, Karaulova YL. Uric acid - a marker and/or a new risk factor for cardiovascular complications? Russian Medical Journal. 2002;(10):431 (In Russ.) [Кобалава Ж.Д., Толкачева В.В., Караулова Ю.Л. Мочевая кислота - маркер и/или новый фактор риска развития сердечно-сосудистых осложнений? Русский Медицинский Журнал. 2002;(10):431].
- Culleton BF, Larson MG, Kannel WB, Levy D. Serum Uric Acid and Risk for Cardiovascular Disease and Death: The Framingham Heart Study. Ann Intern Med. 1999;131(1):7-13. DOI:10.7326/0003-4819-131-1-199907060-00003.
- Kuwabara M, Hisatome I, Niwa K, et al. Uric Acid Is a Strong Risk Marker for Developing Hypertension From Prehypertension: A 5-Year Japanese Cohort Study. Hypertension. 2018;71(1):78-86. DOI:10.1161/HYPERTENSIONAHA.117.10370.
- Maruhashi T, Hisatome I, Kihara Y, Higashi Y. Hyperuricemia and endothelial function: From molecular background to clinical perspectives. Atherosclerosis. 2018;278:226-31. DOI:10.1016/j.atherosclerosis.2018.10.007.
- Fang J, Alderman M. Serum uric acid and cardiovascular mortality: The NHANES I epidemiologic follow-up study, 1971–1992. National Health and Nutrition Examination Survey. JAMA. 2000;283(18):2404-10. DOI:10.1001/jama.283.18.2404.
- Freedman DS, Williamson DF, Gunter EW, Byers T. Relation of serum uric acid to mortality and ischemic heart disease. The NHANES I Epidemiologic Follow-up Study. Am J Epidemiol. 1995;141(7):637-44. DOI:10.1093/oxfordjournals.aje.a117479.
- Niskanen LK, Laaksonen DE, Nyyssonen K, et al. Uric acid level as a risk factor for cardiovascular and all-cause mortality in middle-aged men: a prospective cohort study. Arch Intern Med. 2004;164(14):1546-51. DOI:10.1001/archinte.164.14.1546.
- Lu J, Sun M, Wu X, et al. Urate-lowering therapy alleviates atherosclerosis inflammatory response factors and neointimal lesions in a mouse model of induced carotid atherosclerosis. FEBS J. 2019;286(7):1346-59. DOI:10.1111/febs.14768.
- Li Z, Shen Y, Chen Y, et al. High Uric Acid Inhibits Cardiomyocyte Viability Through the ERK/P38 Pathway via Oxidative Stress. Cell Physiol Biochem. 2018;45(3):1156-64. DOI:10.1159/000487356.

29. Zhi L, Yuzhang Z, Tianliang H, et al. High Uric Acid Induces Insulin Resistance in Cardiomyocytes In Vitro and In Vivo. *PLoS One*. 2016;11(2):e0147737. DOI:10.1371/journal.pone.0147737.
30. Yan M, Chen K, He L, et al. Uric Acid Induces Cardiomyocyte Apoptosis via Activation of Calpain-1 and Endoplasmic Reticulum Stress Cell Physiol Biochem. 2018;45(5):2122-35. DOI:10.1159/000488048.
31. Zhang S, Wang Y, Cheng J, et al. Hyperuricemia and Cardiovascular Disease. *Curr Pharm Des*. 2019;25(6):700-9. DOI:10.2174/1381612825666190408122557.
32. Ndrepepa G. Uric acid and cardiovascular disease. *Clin Chim Acta*. 2018;484:150-163. DOI:10.1016/j.cca.2018.05.046.
33. Culleton BF, Larson MG, Kannel WB, Levy D. Serum Uric Acid and Risk for Cardiovascular Disease and Death: The Framingham Heart Study. *Ann Intern Med*. 1999;131(1):7-13. DOI:10.7326/0003-4819-131-1-199907060-00003.
34. Wu AH, Gladden JD, Ahmed M, et al. Relation of serum uric acid to cardiovascular disease. *Int J Cardiol*. 2016;213:4-7. DOI:10.1016/j.ijcard.2015.08.110.
35. Rho YH, Choi SJ, Lee YH, et al. The prevalence of metabolic syndrome in patients with gout: A multicenter study. *J Korean Med Sci*. 2005;20(6):1029-33. DOI:10.3346/jkms.2005.20.6.1029.
36. Johnson RJ, Kang DH, Feig D, et al. Is there a pathogenetic role for uric acid in hypertension and cardiovascular and renal disease? *Hypertension*. 2003;41(6):1183-90. DOI:10.1161/01.HYP.0000069700.62727.C5.
37. Edwards NL. The role of hyperuricemia and gout in kidney and cardiovascular disease. *Clev Clin J Med*. 2008;75 suppl 5:S13-6. DOI:10.3949/ccjm.75.suppl_5.s13.
38. Zhao J, Chen H, Liu N, et al. Role of Hyperhomocysteinemia and Hyperuricemia in Pathogenesis of Atherosclerosis. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*. 2017;26(12):2695-9. DOI:10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.
39. Zhou Y, Zhao M, Pu Z, et al. Relationship between oxidative stress and inflammation in hyperuricemia. *Medicine*. 2018;97(49):e13108. DOI:10.1097/md.00000000000013108.
40. Ouppatham S, Bancha S, Choovichian P. The relationship of hyperuricemia and blood pressure in the Thai army population. *J Postgrad Med*. 2008;54(4):259-62. DOI:10.4103/0022-3859.43509.
41. Kuwabara M, Niwa K, Nishi Y, et al. Relationship between serum uric acid levels and hypertension among Japanese individuals not treated for hyperuricemia and hypertension. *Hypertens Res*. 2014;37(8):785-9. DOI:10.1038/hr.2014.75.
42. Wang J, Qin T, Chen J, et al. Hyperuricemia and Risk of Incident Hypertension: A Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies. *PLoS ONE*. 2014;9(12):e114259. DOI:10.1371/journal.pone.0114259.
43. Franse LV, Pahor M, Di Bari M, et al. Serum uric acid, diuretic treatment and risk of cardiovascular events in the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP). *J Hypertens*. 2000;18(8):1149-54. DOI:10.1097/00004872-200018080-00021.
44. Tan Q, Liu L, Huang Y, et al. Relationship Between Change in Serum Uric Acid and Ischemic Stroke in Chinese Hypertensive Patients. *Front Cardiovasc Med*. 2021;8:717128. DOI:10.3389/fcvm.2021.717128.
45. Zhao G, Huang L, Song M, Song Y. Baseline serum uric acid level as a predictor of cardiovascular disease related mortality and all-cause mortality: A meta-analysis of prospective studies. *Atherosclerosis*. 2013;231(1):61-8. DOI:10.1016/j.atherosclerosis.2013.08.023.
46. Ndrepepa G, Braun S, King L, et al. Association of uric acid with mortality in patients with stable coronary artery disease. *Metabolism*. 2012;61(12):1780-6. DOI:10.1016/j.metabol.2012.05.014.
47. Latourte A, Julien Dumurgier J, Paquet C, Richette P. Hyperuricemia, Gout, and the Brain-an Update. *Curr Rheumatol Rep*. 2021;30(23):82. DOI:10.1007/s11926-021-01050-6.
48. Tana C, Ticinesi A, Prati B, et al. Uric Acid and Cognitive Function in Older Individuals. *Nutrients*. 2018;10(8):975. DOI:10.3390/nu10080975.
49. Padda J, Khalid K, Padda P, et al. Hyperuricemia and Its Association With Ischemic Stroke. *Cureus*. 2021;13(9):e18172. DOI:10.7759/cureus.18172.
50. Fatima T, Iftikhar S, Qureshi I. Association between Hyperuricemia and Ischemic Stroke: A Case-Control Study. *J Coll Physicians Surg Pak*. 2020;30(8):853-6. DOI:10.29271/jcpsp.2020.08.853.
51. Krishnan E, Pandya BJ, Lingala B, et al. Hyperuricemia and untreated gout are poor prognostic markers among those with a recent acute myocardial infarction. *Arthritis Res Ther*. 2012;14(1):R10. DOI:10.1186/ar3684.
52. Tscharrre M, Herman R, Rohla M, et al. Uric acid is associated with long-term adverse cardiovascular outcomes in patients with acute coronary syndrome undergoing percutaneous coronary intervention. *Atherosclerosis*. 2018;270:173-9. DOI:10.1016/j.atherosclerosis.2018.02.003.
53. Kuwabara M, Niwa K, Nishihara S, et al. Hyperuricemia is an independent competing risk factor for atrial fibrillation. *Int J Cardiol*. 2017;231(5):137-42. DOI:10.1016/j.ijcard.2016.11.268.
54. Taufiq F, Li P, Miake J, Hisatome I. Hyperuricemia as a Risk Factor for Atrial Fibrillation Due to Soluble and Crystallized Uric Acid. *Circ Rep*. 2019;1(11):469-473. DOI:10.1253/circrep.
55. Maharani N, Kuwabara M, Hisatome I. Hyperuricemia and Atrial Fibrillation. *Int Heart J*. 2016;57(4):395-9. DOI:10.1536/ihj.16-192.
56. Singh JA, Reddy SG, Kundukulam J. Risk factors for gout and prevention: a systematic review of the literature. *Current Opinion in Rheumatology*. 2011;23(2):192-202. DOI:10.1097/BOP.0b013e3283438e13.
57. Kakutani-Hatayama M, Kadoya M, Okazaki H, et al. Nonpharmacological Management of Gout and Hyperuricemia: Hints for Better Lifestyle. *Am J Lifestyle Med*. 2017;11(4):321-9. DOI:10.1177/1559827615601973.
58. Fam AG. Gout, diet and the insulin resistance syndrome. *J Rheumatol*. 2002;29(7):1350-5.
59. Towiwat P, Li ZG. The association of vitamin C, alcohol, coffee, tea, milk and yogurt with uric acid and gout. *Int J Rheum Dis*. 2015;18(5):495-501. DOI:10.1111/1756-185X.12622.
60. Zang Y, Neogi T, Chen C, et al. Cherry consumption and decreased risk of recurrent gout attacks. *Arthritis Rheum*. 2012;64(12):4004-11. DOI:10.1002/art.34677.
61. Kanbara A, Hakoda M, Seyama I. Urine alkalization facilitates uric acid excretion. *Nutr J*. 2010;9:45. DOI:10.1186/1475-2891-9-45.
62. Borghi C, Rosei EA, Bardin T, et al. Serum uric acid and the risk of cardiovascular and renal disease. *Journal of Hypertension*. 2015;33(9):1729-41. DOI:10.1097/HJH.0000000000000701.
63. Moriwaiki Y. Effects on Uric Acid Metabolism of the Drugs except the Antihyperuricemics. *J Bioequiv Availab*. 2014;6(1):10-7. DOI:10.4172/jbb.1000173.
64. Kobalava JD, Konradi AO, Nedogoda SV, et al. Arterial hypertension in adults. Clinical guidelines 2020. *Russian Journal of Cardiology* 2020;25(3):149-218 (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):149-218]. DOI:10.15829/1560-4071-2020-3-3786.
65. White WB, Saag KG, Becker MA, et al.; CARES Investigators. Cardiovascular safety of febuxostat or allopurinol in patients with gout. *New Eng J Med*. 2018;378(13):1200-10. DOI:10.1056/NEJ-Moa1710895.
66. Jansen TLTA, Janssen M. Gout lessons from 2018: CARES, a direct comparison of febuxostat vs allopurinol, and CANTOS, IL1 blocker for cardiovascular risk minimisation. *Clinical Rheumatology* 2019;38(1):263-5. DOI:10.1007/s10067-018-4396-4.

About the Authors / Сведения об авторах:

Сафарян Ануш Сергеевна [Anush S. Safaryan]
eLibrary SPIN 4172-6428, ORCID 0000-0002-6104-8388
Лишута Алексей Сергеевич [Alexey S. Lishuta]
eLibrary SPIN 4365-4788, ORCID 0000-0003-3391-0193

Небиеридзе Давид Васильевич [David V. Nebieridze]
eLibrary SPIN 1834-9295, ORCID 0000-0002-5265-3164

АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ КЛИНИЧЕСКОЙ ФАРМАКОЛОГИИ

Терапевтические возможности применения комбинированного препарата, содержащего лизиноприл, амлодипин и розувастатин: систематический обзор

Гиляревский С.Р.^{1*}, Голшмид М.В.¹, Бенделиани Н.Г.²

¹ Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования, Москва, Россия

² Институт коронарной и сосудистой хирургии, консультативно-диагностический центр, НМИЦ сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева, Москва, Россия

Цель. Оценить влияние приема фиксированной комбинации амлодипина, лизиноприла и розувастатина на уровень артериального давления (АД) и холестерина липопротеинов низкой плотности в крови (ХС ЛНП) у пациентов с артериальной гипертензией при наличии выраженной гиперхолестеринемии или в ее отсутствие.

Материал и методы. Для анализа были отобраны статьи, опубликованные на русском языке. В результате поиска в базе данных eLibrary по ключевому слову «эквамер» было найдено 6 статей, которые удовлетворяли критериям включения в систематический обзор. В таких статьях были представлены результаты 5 обсервационных клинических исследований. Эффективность применения фиксированной комбинации амлодипина, лизиноприла и розувастатина преимущественно оценивали по динамике уровня систолического и диастолического АД, а также динамике концентрации ХС ЛНП. Кроме того, в части исследований изучалось влияние приема фиксированной комбинации амлодипина, лизиноприла и розувастатина на такие дополнительные показатели, как центральное давление в аорте и его индекс приращения, а также скорость пульсовой волны между сонной и бедренной артерией. В одном исследовании оценивали влияние фиксированной комбинации амлодипина, лизиноприла и розувастатина на уровень АД и концентрацию ХС ЛНП, а также на указанные ранее дополнительные показатели у пациентов, которые перенесли коронавирусную инфекцию с тяжелым поражением легких.

Результаты. Полученные в ходе выполнения систематического обзора данные свидетельствуют об эффективности применения фиксированной комбинации амлодипина, лизиноприла и розувастатина для снижения уровня АД и концентрации ХС ЛНП у широкого круга пациентов с разным исходным риском развития осложнений сердечно-сосудистых заболеваний и разными исходными уровнями АД и ХС ЛНП.

Заключение. Полученные данные подтверждают целесообразность более частого использования фиксированной комбинации амлодипина, лизиноприла и розувастатина в клинической практике лечения пациентов с АГ и высоким или средним риском развития сердечно-сосудистых заболеваний, включая пациентов с сопутствующей гиперхолестеринемией.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, комбинированная терапия, амлодипин, лизиноприл, розувастатин.

Для цитирования: Гиляревский С.Р., Голшмид М.В., Бенделиани Н.Г. Терапевтические возможности применения комбинированного препарата, содержащего лизиноприл, амлодипин и розувастатин: систематический обзор. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2022;18(4):480-488. DOI:10.20996/1819-6446-2022-08-13.

Therapeutic Options for the Single Pill Combination of Lisinopril, Amlodipine and Rosuvastatin: a Systematic Review

Gilyarevsky S.R.^{1*}, Golshmid M.V.¹, Bendeliani N.G.²

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

² Institute of Coronary and Vascular Surgery, A.N. Bakulev National Medical Research Center of Cardiovascular Surgery, Moscow, Russia

Aim. To evaluate the effect of taking a single pill combination of amlodipine, lisinopril and rosuvastatin on blood pressure (BP) and low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) in hypertensive patients with or without severe hypercholesterolemia.

Material and methods. Articles published in Russian were selected for analysis. Six articles that met the criteria for inclusion in a systematic review were found by searching the eLibrary database for the keyword "equamer". The results of 5 observational clinical studies were presented in these articles. The effectiveness of the fixed combination of amlodipine, lisinopril and rosuvastatin was assessed mainly by changes in the level of systolic and diastolic blood pressure, the concentration of LDL cholesterol. In addition, the effects of fixed-dose amlodipine, lisinopril, and rosuvastatin on central aortic pressure and its increment index, as well as carotid-femoral pulse wave velocity, were studied in part of the studies. The effect of the fixed combination of amlodipine, lisinopril and rosuvastatin on blood pressure and LDL-C concentration, as well as on these additional indicators, in patients who had a coronavirus infection with severe lung damage was studied in one study.

Results. Evidence from a systematic review demonstrates the efficacy of single pill combination amlodipine, lisinopril and rosuvastatin in reducing blood pressure and LDL-C in a wide range of patients with different baseline risk of developing cardiovascular complications and different baseline levels of blood pressure and LDL-C.

Conclusion. The data obtained confirm the feasibility of more frequent prescription of the single pill combination of amlodipine, lisinopril and rosuvastatin in clinical practice for the treatment of hypertensive patients with high or moderate risk of developing cardiovascular diseases, including patients with concomitant hypercholesterolemia.

Keywords: hypertension, combination therapy, amlodipine, lisinopril, rosuvastatin.

Введение

Усовершенствование терапии, направленной на максимальное снижение риска развития осложнений сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) у пациентов с артериальной гипертонией (АГ), остается одной из актуальных задач современной кардиологии [1,2]. Несмотря на доступность измерения артериального давления (АД) и эффективных антигипертензивных препаратов (АГП), в последние годы отмечается тенденция к ухудшению качества лечения пациентов с АГ. Такая тенденция отмечается не только в странах с низким или средним доходом на душу населения [3], но и в странах с высоким уровнем дохода [4]. Очевидно, что неудовлетворительное качество лечения пациентов с АГ обусловлено, прежде всего, так называемой терапевтической инертностью [5] и низкой степенью соблюдения предписанного режима терапии [6].

Применение комбинированных АГП в виде так называемых фиксированных комбинаций (ФК) давно считается оптимальным подходом к лечению пациентов с АГ, в том числе, в качестве начальной терапии, и такая тактика закреплена во всех вариантах европейских рекомендаций по лечению пациентов с АГ [7-9]. Более того, результаты крупных обсервационных исследований свидетельствуют о существенном улучшении степени соблюдения предписанного режима антигипертензивной терапии при применении «фиксированных комбинаций» [10].

В соответствии с последним вариантом клинических рекомендаций Международного общества по тактике лечения пациентов с АГ 2020 г. выделяют четыре этапа антигипертензивной терапии, из которых два первых состоят в применении комбинированной двух компонентной терапии, включающей блокатор ренин-ангиотензиновой системы [ингибитор ангиотензинпревращающего фермента или блокатор рецепторов ангиотензина II] и дигидропиридинового антагониста кальция (АК), в первую очередь, амлодипина как АК с наиболее доказанной эффективностью по влиянию на прогноз [11]. На первом этапе применяют такую комбинированную терапию с использованием низких доз включенных в нее компонентов, а на втором этапе – с применением полных доз.

Достаточно ли только эффективного снижения АД для максимального уменьшения остаточного риска

развития осложнений ССЗ у пациентов с АГ? Можно ли снизить такой риск, добавляя к антигипертензивной терапии препараты, относящиеся к другим классам, например, антиагреганты?

Недавно опубликованные результаты Кокрановского систематического обзора и мета-анализа 6 крупных рандомизированных исследований (РКИ), в которые в целом было включено около 60 000 пациентов, свидетельствовали о том, что прием антиагрегантов с целью первичной профилактики не влиял на смертность пациентов с АГ [12]. И хотя прием ацетилсалициловой кислоты в таких случаях, возможно, снижает риск развития осложнений ССЗ, такой эффект сопровождается увеличением риска развития тяжелых кровотечений почти в 2 раза [12].

В то же время много лет назад в ходе выполнения РКИ были получены данные, свидетельствующие об эффективности применения статинов с целью первичной профилактики осложнений ССЗ у пациентов с АГ даже при умеренном повышении уровня холестерина (ХС) в крови как для снижения риска развития инфаркта миокарда [13], так и ишемического инсульта [14]. Более того, результаты анализа данных об участниках исследования ASCOT-LLA позволяют предположить аддитивный эффект сочетанного применения амлодипина и статина на риск развития осложнений ишемической болезни сердца у пациентов с АГ [15].

Несмотря на то, что нет необходимости в дополнительных доказательных данных, подтверждающих эффективность сочетанного применения лизиноприла, амлодипина и розувастатина у пациентов с АГ и повышенным риском развития осложнений ССЗ, результаты исследований по оценке эффективности ФК, содержащей такие компоненты, представляются важным. Они могут напомнить врачам о терапевтических возможностях такой ФК и способствовать преодолению терапевтической инертности, особенно касающейся добавления статина к стандартным антигипертензивным препаратам.

В связи с этим нами был выполнен систематический анализ, цель которого состояла в обобщении имеющейся доказательной информации об эффектах применения Эквамера – ФК лизиноприла, амлодипина и розувастатина (ФК ЛАР) в клинической практике лечения пациентов с АГ.

Материал и методы анализа

Выполнен поиск в отечественной базе данных eLibrary по ключевому слову «эквимер» всех статей, опубликованных на русском языке. Поиск статей, опубликованных в журналах, выполняли с учетом включения ключевого слова в названии публикации, аннотации, перечне ключевых слов. Поиск не ограничивали определенными датами опубликования статей.

Учитывая существенные различия исследований по числу включенных пациентов, продолжительности наблюдения и оцениваемым показателям, выполнение мета-анализа данных, полученных с помощью систематического анализа, представлялось неприемлемым. В связи с этим в ходе выполнения систематического анализа мы ограничились описанием результатов исследований, которые были отобраны с помощью указанного алгоритма.

С помощью такого алгоритма поиска в базе данных eLibrary было найдено 20 статей (рис. 1). Одна статья была отозвана из журнала из-за некорректных заимствований. Из 19 оставшихся статей 9 представляли

собой несистематический обзор [20,22-27,30,34], 1 публикация – описание клинического наблюдения [37], 1 публикация – интервью с экспертом [21], 1 – результаты фармакологического исследования [35], 1 исследование, в котором оценивали влияние ФК ЛАР только на показатели когнитивных функций и депрессии (в отсутствие данных о влиянии терапии на уровни АД и ХС липопротеинов низкой плотности (ЛНП)) [33]. Такие публикации были исключены из дальнейшего анализа. Из оставшихся 6 публикаций, посвященных результатам клинических исследований в 2-х были представлены результаты одного и того же исследования [31,32]. Таким образом, в анализ были включены результаты 5 обсервационных исследований [28,29,31,32,36,38]. Основные характеристики таких исследований представлены в табл. 1.

Результаты

Основные характеристики 5 обсервационных исследований, отобранных для анализа, отчетливо свидетельствуют об обоснованности отказа от объединения

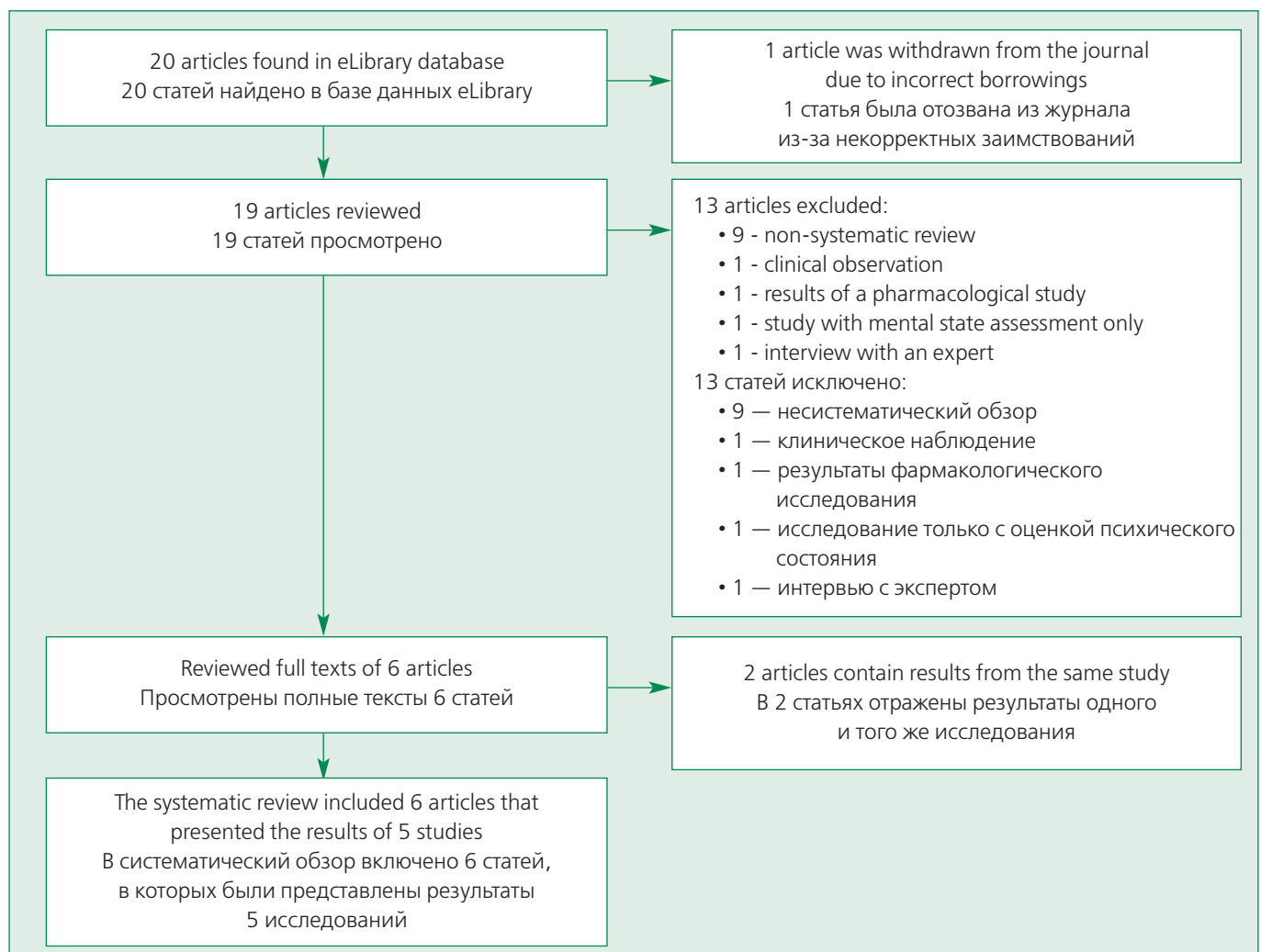


Figure 1. Scheme for selecting articles for inclusion in a systematic review

Рисунок 1. Схема отбора статей для включения в систематический обзор

Table 1. Main characteristics of the studies included in the analysis to assess the effect of taking Equamer on the level of blood pressure and LDL cholesterol

Таблица 1. Основные характеристики включенных в анализ исследований по оценке влияния приема Эквамера на уровень АД и ХС ЛНП в крови

Автор (год) [ссылка]	Тип исследования	n	Характеристика пациентов	Продолжительность наблюдения	Группы пациентов	Влияние приема ФК ЛАР на уровень АД	Влияние приема ФК ЛАР на уровень ХС ЛНП
Бланкова З.Н., Асланян Н.С. (2017) [28]	Проспективное обсервационное	113	Пациенты с АГ и нестенозирующим атеросклерозом брахиоцефальных артерий. САД: 127 мм рт.ст. ДАД: 79 мм рт.ст. ХС ЛНП: 3,9 ммоль/л	12 мес	Одна группа приема ФК ЛАР	-4 мм рт.ст. ^a -4 мм рт.ст. ^a	-1,9 ммоль/л*
Савенков М.П. и соавт. (2017) [29]	Проспективное обсервационное	38	Высокий или очень высокий риск развития осложнений ССЗ у 60 и 40% пациентов соответственно. Исходные уровни САД: 138/174 мм рт.ст. ДАД: 87/104 мм рт.ст. ХС ЛНП: 2,95/4,35 ммоль/л	6 мес	Группа перевода на ФК ЛАР с приема амлодипина, лизиноприла и розувастатина в виде «свободной комбинации» (n=28), группа впервые начавших прием ФК ЛАР (n=12)	Группа перевода: САД -6 мм рт.ст.; ДАД -3 мм рт.ст. Группа начавших: САД -40 мм рт.ст. ДАД -15 мм рт.ст.	Группа перевода: +0,42 ммоль/л Группа начала: -2,03 ммоль/л
Недогода С.В. и соавт. (2018) [31,32]	Проспективное обсервационное	60	Пациенты с АГ, принимавшие двухкомпонентную антигипертензивную терапию, включающую тиазидный диуретик; СРВ > 10 м/с САД: 156,2 мм рт.ст. ДАД: 97,6 мм рт.ст. ХС ЛНП: 4,1 ммоль/л	24 нед	Одна группа приема ФК ЛАР	САД -24,5 мм рт.ст. ДАД -20,6 мм рт.ст.	-1,6 ммоль/л
Сергиенко И.В. и соавт. (2019) [36]	Проспективное обсервационное	702	Гиперхолестеринемия ± АГ САД: 152 мм рт.ст. ^b ДАД: 88 мм рт.ст. ^b	12 мес	Группа розувастатина (n=390) Группа ФК ЛАР (n=190) Группа розувастатин+ФК ЛА (n=122)	Группы ФК ЛАР и розувастатин+ФК ЛА: САД -20 мм рт.ст. ДАД -12 мм рт.ст.	-2,7 ммоль/мл
Недогода С.В. и соавт. (2021) [38]	Проспективное обсервационное	30	Пациенты с АГ, перенесшие COVID-19 САД: 152,6 мм рт.ст. ДАД: 89,1 мм рт.ст. ХС ЛНП: 4,55 ммоль/л	12 нед	Одна группа приема ФК ЛАР	САД: -23,1 мм рт.ст. ДАД: -8,2 мм рт.ст.	-2,13 ммоль/л

^a группа перевода на ФК ЛАР со свободных комбинаций/группа начала приема ФК ЛАР, ^b динамика АД оценивалась у пациентов с АГ, которые соблюдали предписанный режим терапии (n=271); *представлено в виде медианы снижения уровня АД и концентрации ХС ЛНП. В остальных случаях – в виде среднего значения.

ФК ЛАР – фиксированная комбинация лизиноприла, амлодипина, розувастатина (Эквамер), ФК ЛА – фиксированная комбинация лизиноприла, амлодипина (Экватор), САД – систолическое артериальное давление, ДАД – диастолическое артериальное давление, АГ – артериальная гипертензия, СРВ – скорость пульсовой волны

их результатов с помощью мета-анализа (см. табл. 1). Так, исследования различались не только по числу включенных в исследование пациентов и продолжительности наблюдения за ними, но также по исходным уровням АД, концентрации ХС ЛНП. Кроме того, в ходе выполнения нескольких исследований оценивали такие дополнительные показатели, как скорость пуль-

совой волны между сонной и бедренной артерией (СПВ_{сб}), уровень центрального аортального давления (ЦАД), индекс приращения ЦАД и суточное мониторирование артериального давления (СМАД) [31,32,38], инсулинорезистентность (индекс НОМА-IR) [31,32], а также маркеры фиброза (уровень С-концевого телопептида коллагена типа I – СІТР и

С-концевого пропептидапроколлагена типа I – PINP) [28].

Полученные в ходе выполнения всех 5 исследований свидетельства о существенном снижении АД и концентрации ХС ЛНП. Так, диапазон снижения систолического артериального давления (САД) составлял от 3 до 40 мм рт.ст., диастолического артериального давления (ДАД) – от 3 до 20,6 мм рт.ст., ХС ЛНП – от 1,6 до 2,7 мм рт.ст. Выраженность снижения АД и концентрации ХС ЛНП зависела от исходного уровня таких показателей: чем выше исходный уровень, тем больше было снижение.

Представляют интерес особенности влияния применения ФК ЛАР на определенные косвенные показатели, которые изучались в ходе выполнения исследований. В связи с этим обосновано подробнее остановиться на исследованиях, включенных в обзор.

В исследование З.Н. Бланковой и Н.С. Асланян [28] было включено 113 пациентов с АГ и нестенозирующим атеросклерозом брахиоцефальных артерий (90% женщины, медиана возраста 65 лет), большая часть которых до включения в исследование принимали комбинированную антигипертензивную терапию, но только 19% принимали статины. В целом 10-летний расчетный риск развития тяжелых осложнений ССЗ у участников исследования был низким [медиана оценки по Фремингемской шкале 8,3%, межквартильный диапазон (85,3; 12,4)]. Эквамер применяли в виде таблеток, содержащих амлодипин, лизиноприл и розувастатин в дозах 5, 10 и 10 мг соответственно или 5, 10 и 20 мг соответственно (медиана применяемых доз амлодипина, лизиноприла и розувастатина составила 5, 10 и 20 мг соответственно).

Прием ФК ЛАР в течение 12 мес привел к снижению САД на 3,9% [со 127 (116; 139) до 123 (115; 131) мм рт.ст., $p<0,01$], уровня ДАД на 4% [с 79 (72; 89) до 75 (70; 83) мм рт.ст., $p<0,01$] и концентрации ХС ЛНП на 46% [с 3,9 (3,1; 4,6) до 2,0 (1,8; 2,3) ммоль/л, $p<0,01$] от исходных уровней. Кроме того, отмечено статистически значимое снижение СПВ_{сб} с 11,0 (9,0; 12,2) до 9,4 (8,4; 10,2) м/с, индекса приращения с 31 (25; 35) до 26 (21; 32), а также сердечно-лодыжечного индекса с 7,2 (6,6; 8,3) до 7,0 (6,6; 7,9) м/с. Прием ФК ЛАР сопровождался также статистически значимым снижением концентрации биомаркеров фиброза: PINP с 49,8 (33; 67) до 35 (21; 52) мг/дл и СІТР с 0,44 (0,24; 0,6) до 0,3 (0,18; 0,46) мг/дл.

В проспективное обсервационное исследование М.П. Савенкова и соавт. [29] было включено 38 пациентов с высоким и очень высоким риском развития осложнений ССЗ, но при отсутствии в анамнезе тяжелых сопутствующих заболеваний или осложнений ССЗ. Было сформировано 2 группы: группа перевода пациентов с приема ингибитора ангиотензин-превраща-

ющего фермента (лизиноприл 10 мг/сут, эналаприл 10-20 мг/сут или периндоприл 4-8 мг/сут), АК (амлодипин 2,5-5 мг/сут) и статина (розувастатин или аторвастатин 10-20 мг/сут) в виде «свободной комбинации» на прием Эквамера ($n=28$) и группа приема ФК ЛАР в качестве начальной терапии ($n=12$), в которую были включены пациенты с исходным уровнем АД $\geq 160/100$ мм рт.ст. и уровнем общего ХС $\geq 6,0$ ммоль/л и ХС ЛНП $\geq 4,0$ ммоль/л в отсутствие предшествующего регулярного приема антигипертензивных и гиполипидемических препаратов. Продолжительность наблюдения пациентов достигала 6 мес.

В группе перевода на ФК ЛАР со «свободных комбинаций» в течение 6 мес САД снизилось со $138,0\pm 10,1$ до $132,0\pm 9,7$ мм рт.ст. и ДАД с $87,0\pm 7,9$ до $84,0\pm 7,3$ мм рт.ст., а концентрация ХС ЛНП статистически незначимо увеличилась с $2,95\pm 0,23$ до $3,37\pm 0,34$ ммоль/л. Вполне закономерно в группе применения ФК ЛАР в качестве начальной терапии отмечено более выраженное снижение АД и уровня ХС ЛНП. Так, в этой группе течение 6 мес САД снизилось со $174,0\pm 12,3$ до $134,0\pm 12,9$ мм рт.ст. и ДАД со $104,0\pm 9,9$ до $89,0\pm 8,8$ мм рт.ст., а концентрация ХС ЛНП – с $4,35\pm 0,35$ до $2,31\pm 0,30$ ммоль/л. Не отмечено существенного изменения уровня биохимических показателей функции печени в период приема ФК ЛАР, и в целом переносимость препарата была хорошей. Побочные эффекты в виде отеков лодыжек, выраженность которых уменьшалась, несмотря на продолжение терапии, были отмечены у 3 пациентов.

В проспективное многоцентровое обсервационное исследование, выполненное С.В. Недогодой и соавт. [31,32] было включено 60 пациентов, которые до начала исследования применяли двухкомпонентную антигипертензивную терапию, включающую тиазидный диуретик, в течение предшествующих 6 мес. Всех пациентов переводили на прием Эквамера, продолжительность терапии которым составляла 24 нед. В ходе выполнения исследования по данным измерения АД в медицинском учреждении отмечено статистически значимое снижение САД (со $156,1\pm 9,3$ до $134,8\pm 9,1$ мм рт.ст.) и ДАД (с $98,1\pm 12,0$ до $79,7\pm 4,3$ мм рт.ст.), а также статистически значимое сходное снижение САД и ДАД по данным СМАД как в дневное, так и ночное время. Концентрация ХС ЛНП статистически значимо снизилась в среднем с $4,1\pm 1,2$ до $2,4\pm 1,1$ ммоль/л в отсутствие увеличения концентрации биохимических показателей функции печени. Кроме того, прием ФК ЛАР сопровождался снижением СПВ_{сб}, САД и индекса приращения САД и на 15,9; 13,5 и 8,4% соответственно ($p<0,01$ для всех показателей), а также положительным влиянием на метаболические показатели и уровень воспаления, что проявлялось

в уменьшении резистентности к инсулину, снижением концентрации лептина и С-реактивного белка. Следует отметить, что наиболее выраженные положительные эффекты перевода пациентов на прием ФК ЛАР отмечался у пациентов, которые до включения в исследования принимали двухкомпонентную антигипертензивную терапию, включающую гидрохлоротиазид в виде тиазидного диуретика.

Обсервационное исследование с использованием рандомизации при выборе тактики лечения у части пациентов (И.В. Сергиенко и соавт. [36]) было самым крупным из работ, включенных в систематический обзор. В него в двух федеральных центрах было включено 702 пациента жителей Москвы и Московской области 18 лет и старше с выраженной гиперхолестеринемией (концентрация общего ХС $\geq 7,5$ ммоль/л и/или ХС ЛНП $\geq 4,9$ ммоль/л. В ходе выполнения исследования было сформировано 3 группы. В группе 1 (пациенты без АГ; $n=390$) назначали розувастатин в начальной дозе 10 мг/сут с последующим увеличением дозы при недостаточно эффективном снижении концентраций ХС ЛНП. В группы 2 и 3 включали пациентов с гиперхолестеринемией и АГ, а для определения тактики лекарственной терапии у пациентов таких групп использовали рандомизацию (метод конвертов). В группе 2 пациенты ($n=190$) принимали Эквамер (5/10/10 мг), а в группе 3 ($n=122$) – розувастатин 10 мг (Мертенил) и фиксированную комбинацию амлодипина 5 мг и лизиноприла 10 мг (Экватор). Продолжительность наблюдения пациентов достигала 12 мес. В ходе выполнения исследования терапия в целом не изменялась, но при необходимости допускалось увеличение доз. У 20,9% пациентов концентрация триглицеридов в крови превышала 2,3 ммоль/л, что стало основанием для дополнительного назначения фенофибрат по 145 мг/сут. В целом у пациентов, которые соблюдали предписанный режим терапии ($n=590$), концентрация общего ХС и ХС ЛНП снизилась на 41 и 47,4% соответственно. Побочные эффекты терапии в целом были отмечены у 4,6%, но ни в одном случае они не были причиной прекращения исследуемого препарата. Исходный уровень САД и ДАД в подгруппе пациентов, соблюдавших предписанный режим терапии ($n=271$), составлял 152 ± 11 и 88 ± 6 мм рт.ст. соответственно, и в течение 12 мес САД и ДАД снизились в среднем на 20 и 12 мм рт.ст. соответственно. Смертельных исходов в ходе выполнения исследований не было. Следует отметить, что хотя в ходе выполнения исследования оценивали частоту развития неблагоприятных клинических исходов, исследование не имело достаточной статистической мощности для оценки развития таких исходов. В связи с этим не представляется обоснованным трактовать результаты исследования, которые касаются частоты

развития неблагоприятных исходов. Таким образом, применение гиполипидемической и антигипертензивной терапии с помощью розувастатина, лизиноприла и амлодипина, в том числе, при использовании ФК ЛАР в качестве такой терапии, было эффективным у пациентов с выраженной гиперхолестеринемией и АГ, и такая терапия хорошо переносилась.

В проспективное обсервационное исследование (С.В. Недогода и соавт., [32]) независимо от предшествующего применения антигипертензивных препаратов было включено 30 пациентов с АГ (56% женщины; средний возраст $35,0 \pm 8,9$ года; индекс массы тела $30,2 \pm 3,0$ кг/м²), которые перенесли новую коронавирусную инфекцию с развитием двусторонней полисегментарной вирусной пневмонией с тяжелым или очень тяжелым течением. Всем пациентам назначали Эквамер (5/10/10 мг). По данным измерения в медицинском учреждении в течение 12 нед после начала приема ФК ЛАР статистически значимо снизилось как САД (с $152,6 \pm 10,2$ до $128,4 \pm 3,5$ мм рт.ст.), так и ДАД (с $89,1 \pm 7,3$ до $78,2 \pm 5,3$ мм рт.ст.). Сходные данные о динамике АД были получены и с помощью СМАД.

Кроме того, в ходе наблюдения прием ФК ЛАР сопровождался статистически значимым снижением СРВ_{сб} (с $11,8 \pm 2,0$ до $9,0 \pm 1,3$ м/с), а также снижением центрального САД (с $145,2 \pm 10,8$ до $127,2 \pm 4,2$ мм рт.ст.), индекса приращения центрального САД (с $37,2 \pm 5,5$ до $33,8 \pm 3,6$ мм рт.ст.).

В течение 12 мес применение ФК ЛАР сопровождалось статистически значимым снижением концентрации общего ХС (с $6,50 \pm 0,74$ до $4,44 \pm 0,39$ ммоль/л) и концентрации ХС ЛНП (с $4,55 \pm 0,67$ до $2,42 \pm 0,39$ ммоль/л) в отсутствие существенного изменения биохимических показателей функции печени.

Обсуждение

Результаты систематического обзора статей, опубликованных на русском языке, позволяют считать, что использование комбинированного препарата, содержащего амлодипин лизиноприл и розувастатин, т.е. Эквамера, сопровождается эффективным снижением уровня АД и концентрации ХС ЛНП, а также характеризуется хорошей переносимостью.

Данные о высокой эффективности и безопасности применения ФК ЛАР, в том числе, и в качестве начальной терапии, отмеченные в ходе выполнения данного систематического обзора, представляются важными, так как использование таких препаратов становится одним из основных подходов к преодолению терапевтической инертности при лечении пациентов с АГ. Так, по данным F. Rea и соавт. [5], которые были получены в ходе выполнения крупного обсервационного исследования, включавшего 125635 пациентов с АГ в возрасте от 40 до 85 лет, начальная монотерапия

антигипертензивным препаратом (у 100982 пациентов) по сравнению с начальной терапией с использованием ФК (у 24653 пациентов) сопровождалась существенно меньшей частотой применения комбинированной терапии, которая через 6 мес, 1, 2 и 3 года составила 22, 27, 32 и 36% соответственно, в то время как в группе начальной комбинированной терапии ее продолжения через такие же интервалы времени достигли 85, 82, 79 и 78% соответственно.

Следует отметить, что в ходе выполнения нескольких исследований, включенных в систематический обзор, было отмечено положительное влияние приема ФК ЛАР на СРВ_{сб}, ЦАД и индекс приращения ЦАД. Такие данные представляются важными с учетом результатов исследования CAFÉ [16], цель которого состояла в проверке гипотезы о том, что применение режимов применения антигипертензивных препаратов, которые основаны на приеме амлодипина или атенолола, приведет к разному влиянию на уровень ЦАД, несмотря на сходное влияние на уровень АД в плечевой артерии. Дополнительная цель исследования состояла в оценке силы связи между результатами измерения ЦАД и частотой развития осложнений ССЗ. Различие между исследуемыми группами в уровне ЦАД всего в 3-4 мм рт.ст. сопровождалось снижением риска развития инсульта на 25%; примерно такое же снижение риска развития инсульта на 27% отмечено и в основной части исследования в группе амлодипина по сравнению с группой атенолола. По мнению одного из авторов исследования CAFE B. Williams разницей в уровне ЦАД можно было объяснить различия между группами по частоте развития неблагоприятных клинических исходов [17].

Наконец, следует отметить актуальность данных, которые были получены в исследовании С.В. Недогоды и соавт. [38], по оценке эффективности применения ФК ЛАР у пациентов с АГ, которые перенесли COVID-19 с развитием двусторонней полисегментарной вирусной пневмонией с тяжелым или очень тяжелым течением. Недавно были опубликованы результаты исследования, включавшего 912 пациентов, вакцинированных против COVID-19 не менее 3 раз, но у которых в последующем в период распространения штамма Омикрон развилась новая коронавирусная инфекция, и 15,9% из них потребовалась госпитализация [18]. Полученные данные свидетельствовали о том, что АГ, наряду с такими факторами, как пожилой возраст, хроническая болезнь почек, инфаркт миокарда в анамнезе или наличие сердечной недостаточности была независимым фактором риска госпитализации пациентов в связи с тяжелым течением инфекции. Следует отметить, что наличие АГ имело наиболее сильную связь с тяжелым течением новой

коронавирусной инфекции по сравнению с другими указанными факторами риска. Очевидно, что в период высокой распространенности COVID-19 или высокого риска ее сохранения использование препаратов, которые не только эффективно снижают АД и уровень липидов в крови, но и оказывают положительное влияние на состояние сосудов и уровне, представляется особенно важным.

Ограничения исследования. Главным ограничением анализа было отсутствие объединения результатов с помощью мета-анализа. Однако, как указывалось ранее, существенные различия между исследованиями по объему выборки, а также исходным характеристикам, включая исходный уровень АД и ХС ЛНП и продолжительности наблюдения, стало основанием для отказа от объединения результатов исследований с помощью мета-анализа. В то же время такая практика выполнения в такой ситуации систематического обзора без мета-анализа, по-видимому, достаточно распространена. В тех случаях, когда эффекты приема комбинированного препарата не изучались в ходе выполнения нескольких РКИ, выполнение мета-анализа для оценки эффективности его использования обычно не проводят. Так, несмотря на то, что недавно было выполнено достаточно крупное РКИ по оценке эффективности применения комбинированного препарата, содержащего амлодипин и бисопролол, при обобщении данных об эффектах такого препарата авторы анализа ограничились систематическим обзором исследований, которые в большинстве случаев (как и для Эквамера) были обсервационными [19]. Как бы там ни было, установленное в ходе выполнения систематического обзора однонаправленное и статистически значимое положительное влияние приема ФК ЛАР на уровень АД и концентрацию ХС ЛНП у широкого круга пациентов с АГ и достаточно высоким риском развития осложнений ССЗ позволяет считать результаты анализа источником доказательной информации, подтверждающим обоснованность более широкого использования препарата в клинической практике.

Закключение

Результаты систематического обзора клинических исследований свидетельствуют о том, что применение ФК ЛАР у широкого круга пациентов, имеющих разный исходный уровень АД и ХС ЛНП, приводит к эффективному снижению уровня САД и ДАД, а также концентрации ХС ЛНП. Прием ФК ЛАР сопровождался хорошей переносимостью. Кроме того, получены данные о положительном влиянии приема препарата на показатели жесткости сосудов и ряд других маркеров высокого риска развития осложнений ССЗ.

Отношения и Деятельность. Статья опубликована при поддержке компании Геден Рихтер, но представители компании не участвовали в подготовке систематического анализа и написании статьи.

References / Литература

1. NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Worldwide trends in hypertension prevalence and progress in treatment and control from 1990 to 2019: a pooled analysis of 1201 population-representative studies with 104 million participants. *Lancet*. 2021;398(10304):957-80. DOI:10.1016/S0140-6736(21)01330-1.
2. Timmis A, Vardas P, Townsend N, et al.; Atlas Writing Group, European Society of Cardiology. European Society of Cardiology: cardiovascular disease statistics 2021. *Eur Heart J*. 2022;43(8):716-99. DOI:10.1093/eurheartj/ehab892.
3. Schutte AE, Srinivasapura Venkateshmurthy N, Mohan S, Prabhakaran D. Hypertension in Low- and Middle-Income Countries. *Circ Res*. 2021;128(7):808-26. DOI:10.1161/CIRCRESAHA.120.318729.
4. Muntner P, Hardy ST, Fine LJ, et al. Trends in blood pressure control among US adults with hypertension, 1999-2000 to 2017-2018. *JAMA*. 2020;324:1190-200. DOI:10.1001/jama.2020.14545.
5. Rea F, Corrao G, Merlino L, Mancina G. Initial antihypertensive treatment strategies and therapeutic inertia. *Hypertension*. 2018;72(4):846-53. DOI:10.1161/HYPERTENSIONAHA.118.11308.
6. Nielsen JØ, Shrestha AD, Neupane D, Kallestrup P. Non-adherence to anti-hypertensive medication in low- and middle-income countries: a systematic review and meta-analysis of 92443 subjects. *J Hum Hypertens*. 2017;31(1):14-21. DOI:10.1038/jhh.2016.31.
7. European Society of Hypertension-European Society of Cardiology Guidelines Committee. 2003 European Society of Hypertension-European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens*. 2003;21(6):1011-053. DOI:10.1097/00004872-200306000-00001.
8. Mancina G, De Backer G, Dominiczak A, et al.; ESH-ESC Task Force on the Management of Arterial Hypertension. 2007 ESH-ESC Practice Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: ESH-ESC Task Force on the Management of Arterial Hypertension. *J Hypertens*. 2007;25(9):1751-62. DOI:10.1097/HJH.0b013e3282f0580f.
9. Williams B, Mancina G, Spiering W, et al.; ESC Scientific Document Group. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J*. 2018;39(33):3021-104. DOI:10.1093/eurheartj/ehy339.
10. Bramlage P, Schmidt S, Sims H. Fixed-dose vs free-dose combinations for the management of hypertension-An analysis of 81 958 patients. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2018;20(4):705-15. DOI:10.1111/jch.13240.
11. Unger T, Borghi C, Charchar F, et al. 2020 International Society of Hypertension Global Hypertension Practice Guidelines. *Hypertension*. 2020;75(6):1334-57. DOI:10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.15026.
12. Shantsila E, Kozielec-Siołkowska M, Lip GY. Antiplatelet agents and anticoagulants for hypertension. *Cochrane Database Syst Rev*. 2022;7:CD003186. DOI:10.1002/14651858.CD003186.pub4.
13. Sever PS, Dahlöf B, Poulter NR, et al.; ASCOT investigators. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicenter randomized controlled trial. *Lancet*. 2003;361(9364):1149-58. DOI:10.1016/S0140-6736(03)12948-0.
14. Kushiro T, Mizuno K, Nakaya N, et al.; Management of Elevated Cholesterol in the Primary Prevention Group of Adult Japanese Study Group. Pravastatin for cardiovascular event primary prevention in patients with mild-to-moderate hypertension in the Management of Elevated Cholesterol in the Primary Prevention Group of Adult Japanese (MEGA) Study. *Hypertension*. 2009;53(2):135-41. DOI:10.1161/HYPERTENSIONAHA.108.120584.
15. Sever P, Dahlöf B, Poulter N, et al.; ASCOT Steering Committee Members. Potential synergy between lipid-lowering and blood-pressure-lowering in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial. *Eur Heart J*. 2006;27(24):2982-88. DOI:10.1093/eurheartj/ehl403.
16. Williams B, Lacy PS, Thom SM, et al.; CAFE Investigators; Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial Investigators; CAFE Steering Committee and Writing Committee. Differential Impact of Blood Pressure-Lowering Drugs on Central Aortic Pressure and Clinical Outcomes. Principal Results of the Conduit Artery Function Evaluation (CAFE) Study. *Circulation*. 2006;113(9):1213-25. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.105.595496.
17. Williams B. CAFE — The Conduit Artery Functional Endpoint Study. American Heart Association 2005 Scientific Sessions [cited 2022 Jun 20]. Available from: <https://www.medscape.org/viewarticle/518570>.
18. Ebinger J, Driver M, Joung S, et al. Hypertension and Excess Risk for Severe COVID-19 Illness Despite Booster Vaccination. *Hypertension*. 2022;101161HYPERTENSIONAHA12219694. DOI:10.1161/HYPERTENSIONAHA.122.19694.
19. Hostalek-Gottwald U, Gaciong Z. A growing evidence base for the fixed-dose combination of bisoprolol and amlodipine to manage hypertension. *Curr Med Res Opin*. 2022;38(7):1047-53. DOI:10.1080/03007995.2022.2072087.
20. Baryshnikova GA, Chorbinskaya SA, Stepanova II, Lyalina SV. Poly pill as a means to increase the effectiveness of the treatment of patients with high cardiovascular risk. *Difficult Patient*. 2015;13(7):6-11 (In Russ.) [Барышникова Г.А., Чорбинская С.А., Степанова И.И., Лялина С.В. Полипилюла как средство увеличить эффективность лечения пациентов с высоким сердечно-сосудистым риском. *Трудный Пациент*. 2015;13(7):6-11].

Relationships and Activities. The article was published with the support of the Gedeon Richter company, but the representatives of the company did not participate in the preparation of the systematic analysis and writing of the article.

21. Kobalava ZhD. Professor Zh.D. Kobalava: "A new generation triple combination - Equamer - seems to be one of the most interesting innovations with high practical significance for the treatment of high-risk arterial hypertension" *Effective Pharmacotherapy*. 2015;(34):4-6 (In Russ.) [Кобалава Ж.Д. Профессор Ж.Д. Кобалава: "Тройная комбинация нового поколения - препарат Эквамер - представляется одной из наиболее интересных инноваций с высокой практической значимостью для лечения артериальной гипертонии высокого риска" *Эффективная Фармакотерапия*. 2015;(34):4-6].
22. Moiseev SV. Fixed combination of lisinopril/amlodipine/rosuvastatin in the treatment of arterial hypertension associated with dyslipidemia. *Clinical Pharmacology and Therapy*. 2015;24(5):69-74 (In Russ.) [Моисеев С.В. Фиксированная комбинация лизиноприла/ амлодипина/розувастатина в лечении артериальной гипертонии, сочетающейся с дислипидемией. *Клиническая Фармакология и Терапия*. 2015;24(5):69-74].
23. Gilyarevsky SR, Golshmid MV, Kuzmina IM, et al. "Recent history" of drug therapy in patients with arterial hypertension: is it only antihypertensive therapy? *Consilium Medicum*. 2016;18(5):36-42 (In Russ.) [Гиларевский С.Р., Голшмид М.В., Кузьмина И.М., и др. «Новейшая история» лекарственной терапии больных артериальной гипертонией: только ли антигипертензивная терапия? *Consilium Medicum*. 2016;18(5):36-42]. DOI:10.26442/2075-1753_2016.5.36-42.
24. Nebieridze DV. Topical issues in the treatment of patients with high-risk arterial hypertension: the role of the new Equamer fixed combination. *Effective Pharmacotherapy*. 2016;(42):12-6 (In Russ.) [Небиеридзе Д.В. Актуальные вопросы лечения пациентов с артериальной гипертонией высокого риска: роль новой фиксированной комбинации Эквамер. *Эффективная Фармакотерапия*. 2016;(42):12-6].
25. Nedogoda SV. A fixed combination of an angiotensin-converting enzyme inhibitor with a calcium antagonist and a statin is the first evidence-based poly pill. *Cardiology: News, Opinions, Training*. 2016;4(11):30-7 (In Russ.) [Недогода С.В. Фиксированная комбинация ингибитора ангиотензин-превращающего фермента с антагонистом кальция и статином - первая политаблетка с позиций доказательной медицины. *Кардиология: Новости, Мнения, Обучение*. 2016;4(11):30-7].
26. Ostroumova OD. At the reception of a patient of high and very high risk: what the doctor should do in real clinical practice. *Effective Pharmacotherapy*. 2016;(42):30-45 (In Russ.) [Остроумова О.Д. На приеме больного высокого и очень высокого риска: что должен предпринять врач в реальной клинической практике. *Эффективная Фармакотерапия*. 2016;(42):30-45].
27. Baryshnikova GA, Chorbinskaya SA. New possibilities for the treatment of patients with high cardiovascular risk are opening up. *Consilium Medicum*. 2017;19(10):13-8 (In Russ.) [Барышникова Г.А., Чорбинская С.А. Открываются новые возможности лечения пациентов с высоким сердечно-сосудистым риском. *Consilium Medicum*. 2017;19(10):13-8].
28. Blankova ZN, Aslanyan NS. Influence of combination therapy on the condition of the vascular wall in patients with high cardiovascular risk. *Systemic Hypertension*. 2017;14(2):51-5 (In Russ.) [Бланкова З.Н., Асланян Н.С. Влияние комбинированной терапии на состояние сосудистой стенки у больных высокого сердечно-сосудистого риска. *Системные Гипертензии*. 2017;14(2):51-5]. DOI:10.26442/2075-082X_14.2.51-55.
29. Savenkov MP, Ivanov SN, Mikhailusova MP, et al. Fixed etiopathogenetic combination of drugs for the treatment of arterial hypertension. *Medical Advice*. 2017;(11):12-6 (In Russ.) [Савенков М.П., Иванов С.Н., Михайлутова М.П., и др. Фиксированная этиопатогенетическая комбинация препаратов для лечения артериальной гипертонии. *Медицинский Совет*. 2017;(11):12-6].
30. Spiraykina YaG, Orlova NV. Possibilities of the fixed combination of amlodipine / lisinopril / rosuvastatin in improving adherence to modern therapy in patients with arterial hypertension. *Medical Alphabet*. 2018;1(12):25-30 (In Russ.) [Спирякина Я.Г., Орлова Н.В. Возможности фиксированной комбинации амлодипина / лизиноприла / розувастатина в улучшении приверженности современной терапии пациентов с артериальной гипертонией. *Медицинский Алфавит*. 2018;1(12):25-30].
31. 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, органопroteкции и коррекция метаболических нарушений у пациентов с артериальной гипертонией при переводе с двойных комбинаций, включающих диуретик, на комбинацию лизиноприл + амлодипин + розувастатин. *Системные Гипертензии*. 2018;15(2):24-31]. DOI:10.26442/2075-082X_2018.2.24-31.
32. Nedogoda SV, Chumachek EV, Ledyeva AA, et al. Optimization of blood pressure control, organ protection and metabolic disorders using a fixed combination of lisinopril + amlodipine + rosuvastatin in patients with arterial hypertension. *Russian Journal of Cardiology*. 2018;4(156):49-55 (In Russ.) [Недогода С.В., Чумачек Е.В., Ледяева А.А., и др. Оптимизация контроля артериального давления, органопroteкции метаболических нарушений с помощью фиксированной комбинации лизиноприл+амлодипин+розувастатин у пациентов с артериальной гипертонией. *Российский Кардиологический Журнал*. 2018;4(156):49-55]. DOI:10.15829/1560-4071-2018-4-49-5514.

33. Agarkov NM, Okhotnikov OI, Korneeva SI, et al. Psychological continuum of elderly patients suffering from arterial hypertension in metabolic syndrome during chronotherapy with amlodipine, lisinopril and rosuvastatin fixed combination. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(2):4312 (In Russ.) [Агарков Н.М., Охотников О.И., Корнеева С.И., и др. Психологический континуум пожилых пациентов, страдающих артериальной гипертензией при метаболическом синдроме, на фоне хронотерапии фиксированной комбинацией амлодипина, лизиноприла и розувастатина. *Российский Кардиологический Журнал*. 2021;26(2):4312]. DOI:10.15829/1560-4071-2021-4312.
34. Gubareva IV. The need for the use of Equamer in patients with coronary heart disease. *Cardiology: News, Opinions, Education*. 2019;7(3):65-72 (In Russ.) [Губарева И.В. Необходимость применения Эквамера у пациентов с ишемической болезнью сердца. *Кардиология: Новости, Мнения, Обучение*. 2019;7(3):65-72].
35. Kirova TS, Elchishcheva YuB. Joint spectrophotometric determination of amlodipine, rosuvastatin and lisinopril in a medicinal preparation. *Bulletin of Biotechnology and Physical-Chemical Biology*. Yu.A. Ovchinnikov. 2019;15(2):32-8 (In Russ.) [Кырова Т.С., Ельчищева Ю.Б. Совместное спектрофотометрическое определение амлодипина, розувастатина и лизиноприла в лекарственном препарате. *Вестник Биотехнологии и Физико-химической Биологии им. Ю.А. Овчинникова*. 2019;15(2):32-8].
36. Sergienko IV, Ansheles AA, Drapkina OM, et al. The ANICHKOV study: the effect of combined antihypertensive and lipid-lowering therapy on cardiovascular complications in high and very high risk patients. *Ter Arkhiv*. 2019;91(4):90-8 (In Russ.) [Сергиенко И.В., Аншелес А.А., Драпкина О.М., и др. Исследование АНИЧКОВ: влияние комбинированной гипотензивной и гиполипидемической терапии на сердечно-сосудистые осложнения у пациентов высокого и очень высокого риска. *Терапевтический Архив*. 2019;91(4):90-8]. DOI:10.26442/00403660.2019.04.000104.
37. Kuzheleva EA, Garganeeva AA, Torim YuYu, Pushnikova EYu. The use of the combined drug Equamer in the fight for therapeutic efficacy and adherence to treatment. *Polyclinic*. 2021;(2):39-42 (In Russ.) [Кузжелева Е.А., Гарганеева А.А., Торим Ю.Ю., Пушникова Е.Ю. Применение комбинированного препарата Эквамер в борьбе за терапевтическую эффективность и приверженность лечению. *Поликлиника*. 2021;(2):39-42].
38. Nedogoda SV, Ledyayeva AA, Chumachek EV, et al. Optimization of blood pressure control, organoprotection and metabolic disorders using a fixed combination of lisinopril + amlodipine + rosuvastatin in patients with arterial hypertension after a new coronavirus infection. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(12):4766 (In Russ.) [Недогода С.В., Ледеяева А.А., Чумачек Е.В., и др. Оптимизация контроля артериального давления, органопroteкции и метаболических нарушений с помощью фиксированной комбинации лизиноприл+амлодипин+розувастатин у пациентов с артериальной гипертензией после перенесенной новой коронавирусной инфекции. *Российский Кардиологический Журнал*. 2021;26(12):4766]. DOI:10.15829/1560-4071-2021-4766.

About the Authors / Сведения об авторах:

Гиляревский Сергей Руджерович [Sergey R. Gilyarevsky]
ORCID 0000-0002-8505-1848

Голшмид Мария Владимировна [Maria V. Golshmid]
ORCID 0000-0002-9865-4998

Бенделиани Нана Георгиевна [Nana G. Bendeliani]
ORCID 0000-0003-3102-1958



К юбилею Ростислава Сергеевича Карпова

8 сентября 2022 г. исполняется 85 лет со дня рождения Ростислава Сергеевича Карпова, доктора медицинских наук, профессора, действительного члена Российской академии наук

Ростислав Сергеевич Карпов родился 08.09.1937 г. в Томске. В 1960 г. успешно закончил Томский медицинский институт по специальности «лечебное дело» и прошел профессиональный путь от врача клиник Томского медицинского института (1962 г.) до заведующего кафедрой факультетской терапии с курсом клинической фармакологии Сибирского государственного медицинского университета (с 1979 г. по 2018 г.) и директора НИИ кардиологии г. Томска (1985-2015 гг.). С 30 июня 2015 г. он работает в должности научного руководителя НИИ кардиологии Томского НИМЦ, а с 2016 г. является руководителем научного направления Томского НИМЦ.

Ростислав Сергеевич Карпов – крупный отечественный ученый, терапевт-кардиолог, получивший заслуженное признание как в России, так и за рубежом. За его плечами достойная школа жизни, богатый опыт медицинской и научно-педагогической деятельности – более 60 лет служения своим пациентам, ученикам и коллегам. С именем академика РАН Р.С. Карпова

связано становление и развитие кардиологической службы в Сибири, при его непосредственном участии в 1980 г. в Томске был открыт Сибирский филиал Всесоюзного кардиологического научного центра АМН СССР (сегодня – НМИЦ кардиологии), который под его руководством стал крупным научно-исследовательским, клиническим и образовательным комплексом на Востоке страны с филиалом в Тюмени (1985-2016 гг.), на протяжении 36 лет выполняющим функции головного учреждения по кардиологии в Сибири и на Дальнем Востоке.

Ведущими приоритетами в научно-организационной деятельности Ростислава Сергеевича являлись внедрение в регионе самых современных технологий профилактики, диагностики и лечения заболеваний сердечно-сосудистой системы, совершенствование специализированной кардиологической помощи рассредоточено проживающему населению. По инициативе Р.С. Карпова в Томске был открыт первый за Уралом кардиологический диспансер мощностью 40 тысяч посещений в год. Под его руководством впервые в России была разработана и внедрена в практическое здравоохранение Томской области мобильная авто-

Received/Поступила: 30.08.2022

Accepted/Принята в печать: 30.08.2022

материнская система оказания кардиологической помощи в условиях рассредоточено проживающего населения. С целью развития инновационных технологий на базе отделения хирургического лечения сложных нарушений ритма сердца в 1998 г. был создан Сибирский федеральный аритмологический центр, который за годы своего функционирования по праву признан ведущим региональным центром по аритмологии, во многом определяющим прогресс в лечении сложных сердечных аритмий у населения Сибири и Дальнего Востока. В 2010 г. при активной поддержке Р.С. Карпова на базе отделения детской кардиологии была организована инновационная структура «Центр детского сердца» с целью обеспечения доступности современной высокотехнологичной медицинской помощи детям и подросткам с сердечно-сосудистыми заболеваниями. По спектру выполняемых вмешательств и результатам лечения «Центр детского сердца» признан одной из ведущих клиник России. Клиника института, который академик РАН Р.С. Карпов возглавлял в течение 30 лет, представляет собой уникальный сердечно-сосудистый кластер, позволяющий решать актуальные проблемы здоровья населения по разделу «кардиология» и «сердечно-сосудистая хирургия». Клиника входит в «пятерку» лидеров федеральных медицинских учреждений, участвующих в оказании высокотехнологичной медицинской помощи гражданам Российской Федерации.

В 2016 г. Р.С. Карпов выступил одним из инициаторов объединения шести томских научно-исследовательских медицинских институтов (кардиологии, онкологии, медицинской генетики, психиатрии, фармакологии и регенеративной медицины, акушерства, гинекологии и перинатологии) в единый Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, который за 5 лет стал крупнейшей научной медицинской организацией страны, занимающей 1 место в научном рейтинге среди организаций Министерства образования и науки по направлению «Клиническая медицина».

Ростислав Сергеевич внес значимый вклад в развитие медицинской науки, в том числе, кардиоревматологического направления. Им был предложен новый комплексный клиничко-иммунологический и морфологический подход к диагностике активности ревматического процесса с использованием компьютерной обработки данных. Это позволило оптимизировать диагностику активности ревматического процесса с принципиально новых позиций, что имело большое практическое значение в ранней диагностике ревматизма и его рецидивов. Результаты его научных исследований содействовали развитию современных представлений о патогенезе ревматизма как иммунологически опосредованного заболевания. Им изучены

и описаны особенности клинических проявлений активности ревматического процесса в различные периоды заболевания, что также имело большое научное и практическое значение. Совместно с академиком РАМН В.В. Пекарским им была организована одна из первых в России система преемственности терапевтического ведения и хирургического лечения пациентов с ревматическими пороками сердца.

Профессор Р.С. Карпов являлся организатором и первым деканом факультета усовершенствования специалистов при Томском медицинском институте (1979 г.), что имело принципиально важное значение для профессиональной подготовки врачей региона. Являясь блестящим лектором, он активно участвовал в педагогическом процессе. По его инициативе и при непосредственном участии были созданы лаборатории функциональной и иммунологической диагностики, которые в последующем стали межклиническими, что способствовало внедрению новых технологий диагностики в практическое здравоохранение. Результатом научной, педагогической и практической деятельности Р.С. Карпова в период активного курирования им ревматологической службы Томской области явилось снижение показателей заболеваемости, инвалидизации и смертности больных ревматологического профиля.

Хорошо известны работы академика Р.С. Карпова в соавторстве с профессором В.М. Яковлевым и другими коллегами, посвященные проявлениям наследственного несовершенства развития соединительной ткани, дисплазии сердца – подходам к диагностике и оценке прогноза. Особое внимание уделялось нарушениям развития соединительной ткани клапанных и подклапанных структур и в целом фиброзного каркаса сердца, которые определяют степень выраженности структурно-функционального и электрофизиологического ремоделирования левого желудочка.

Более 30 лет своей научной и клинической деятельности Ростислав Сергеевич посвятил исследованию такой актуальной проблемы современной медицины, как атеросклероз и хроническая ишемическая болезнь сердца, которые лежат в основе современной «эпидемии» сердечно-сосудистых заболеваний. Под его руководством в рамках этой тематики сформировался профессиональный коллектив ученых и врачей, работы которых признаны в России и за рубежом. Ими успешно решаются приоритетные задачи диагностики, лечения и профилактики хронической ишемической болезни сердца, дислипидемий, артериальной гипертензии, сахарного диабета 2 типа, кардиомиопатий с опорой на современные достижения медицинской науки и практики.

Фундаментальные научные исследования Р.С. Карпова и его учеников посвящены патогенетическим, патофизиологическим, диагностическим и терапев-

тическим аспектам сочетанного атеросклероза, в том числе, при одновременном поражении коронарных и экстрацеребральных артерий. Особое внимание уделялось изучению кровоснабжения сердца и головного мозга, механизмам регуляции системного, коронарного и церебрального кровообращения, вопросам визуализации поражения коронарных и каротидных артерий, методам функциональной оценки коронарного, миокардиального и цереброваскулярного резервов, а также вопросам лечения сочетанной коронарной и цереброваскулярной недостаточности.

Приоритетный характер носят его работы, посвященные вопросам физиологии деятельности сердца и органов дыхания с позиций функциональных взаимоотношений в единой кардиореспираторной системе. Важное значение имело изучение клинко-физиологических особенностей и диагностика патологических сдвигов в системе транспорта кислорода при дисфункциях сердца и легких. Рассмотрены варианты адаптации функциональных систем организма и развития ишемической болезни сердца и хронической обструктивной болезни легких в условиях Севера; предложены подходы к лечению сочетанных форм ишемической болезни сердца, артериальной гипертензии и хронической обструктивной болезни легких у населения высоких широт.

Р.С. Карповым создана известная терапевтическая и кардиологическая научная школа. В его научных трудах отражены наиболее значимые этапы в решении ведущих проблем современной медицинской науки и здравоохранения. Основные направления его научных исследований – ревматология, кардиология, клиническая фармакология, клиническая и популяционная эпидемиология, профилактика сердечно-сосудистых

заболеваний, общественное здоровье и здравоохранение. Он является автором более 1000 научных трудов, в том числе – 38-ми монографий, 43-х патентов на изобретения. Под его руководством выполнено и защищено 42 докторских и 81 кандидатская диссертации. Ученики Ростислава Сергеевича успешно трудятся в терапии, кардиологии, ревматологии и клинической кардиологии более чем в 40 ведущих организациях страны и мира.

За выдающиеся заслуги Ростислав Сергеевич награжден многочисленными государственными и общественными наградами.

Вся жизнь Ростислава Сергеевича посвящена истинному служению своим пациентам, ученикам, коллегам. Яркая и творческая личность, Ростислав Сергеевич на всех занимаемых постах являл собой пример активной жизненной позиции, самоотдачи, целеустремленности, высокой ответственности, преданности выбранному делу, любви к людям. Он и сегодня остается в рабочем строю, щедро делясь с окружающими своей мудростью, бесценным человеческим и профессиональным опытом.

Администрация и коллектив НИИ кардиологии Томского НИМЦ, редколлегия журнала «Рациональная фармакотерапия в кардиологии» сердечно поздравляют Учителя, Друга, Коллегу – Ростислава Сергеевича Карпова с юбилеем, желают ему крепкого здоровья, неиссякаемой энергии и оптимизма, реализации намеченных планов, творческого вдохновения и всего самого наилучшего! Пусть удача и успех сопутствуют во всем! Радости, добра и благополучия, душевного тепла и поддержки учеников, коллег, родных и близких!



К юбилею Сергея Юрьевича Марцевича

4 сентября 2022 г. свой юбилей отмечает Сергей Юрьевич Марцевич, доктор медицинских наук, профессор, руководитель отдела профилактической фармакотерапии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Минздрава России

После окончания с отличием лечебного факультета Московского медицинского стоматологического института имени Н.А. Семашко в 1978 г. Сергей Юрьевич становится сотрудником Института кардиологии имени А.Л. Мясникова, ныне – Национального медицинского исследовательского центра терапии и профилактической медицины (НМИЦ ТПМ). В последующие годы С.Ю. Марцевич успешно продолжает трудовую деятельность, пройдя все ступени роста от старшего лаборанта до руководителя отдела. Его учителями были руководитель Института клинической кардиологии академик И.К. Шхвацабая и руководитель отдела профилактической фармакологии профессор В.И. Метелица. В 1984 г. Сергей Юрьевич защитил диссертацию на соискание учёной степени кандидата медицинских наук, а в 1994 г. ему была присвоена ученая степень доктора медицинских наук. С 2000 г. С.Ю. Марцевич возглавляет отдел профилактической фармакотерапии НМИЦ ТПМ, где он плодотворно работает более 40 лет.

Сфера научных интересов С.Ю. Марцевича включает широкий круг вопросов, приоритетными из которых являются кардиология, клиническая фармакология и рациональная фармакотерапия. Профессор С.Ю. Марцевич занимается вопросами эффективности и терапевтической эквивалентности, профилактического применения современных лекарственных препаратов. В руководимом им отделе разрабатываются и совершенствуются методы оценки эффективности и безопасности лекарственных препаратов, используемых для лечения сердечно-сосудистой патологии и ряда некардиальных заболеваний терапевтического профиля, анализируется информация об их применении в клинической практике. Важным направлением работы его отдела является анализ соответствия современным клиническим рекомендациям частоты и обоснованности использования современных методов диагностики и лечения, оценка качества фармакотерапии и прогноза на основании данных фармакоэпидемиологических исследований (регистров пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями).

Received/Поступила: 01.09.2022

Accepted/Принята в печать: 01.09.2022

С.Ю. Марцевич является автором и соавтором 20 руководств, 12 монографий, 43 методических рекомендаций и пособий для врачей, более 600 печатных работ по актуальным вопросам кардиологии, клинической фармакологии, терапии и профилактической медицины. Под его руководством защищено 37 кандидатских и 6 докторских диссертаций. Обладая огромным многолетним опытом в изучении клинической фармакологии сердечно-сосудистых заболеваний, профессор С.Ю. Марцевич сочетает организационно-методическую работу руководителя отдела с научной деятельностью, преподавательской работой и медицинской практикой.

С.Ю. Марцевич на протяжении многих лет выступает с большим числом докладов на российских и международных научных конгрессах и конференциях, регулярно читает лекции практикующим врачам. При обучении врачей он всегда в доступной форме излагает последние достижения клинической фармакологии и фармакотерапии, уверенно владеет аудиторией, является одним из наиболее популярных лекторов не только в Москве, но и в других городах России. Со свойственной ему энергией и энтузиазмом С.Ю. Марцевич проводит огромную научно-общественную работу, он является заместителем главного редактора журнала «Рациональная Фармакотерапия в Кардио-

логии», членом редколлегии журналов «Кардиоваскулярная терапия и профилактика» и «Кардиология», Президентом АНО «Национальное общество доказательной фармакотерапии», членом совета экспертов РКО по подготовке ряда клинических рекомендаций общества. Его работа неоднократно отмечена благодарностями в приказах; за многолетний труд ему объявлена благодарность приказом Министра здравоохранения Российской Федерации.

Коллеги, ученики и пациенты С.Ю. Марцевича высоко ценят его профессионализм, повышенное чувство ответственности, доброжелательность и юмор. Помимо профессиональной деятельности, сфера увлечений С.Ю. Марцевича включает литературу, историю, туризм, фотографию.

В научном и медицинском мире С.Ю. Марцевич пользуется большим авторитетом и заслуженным уважением, имеет репутацию серьезного ученого и прекрасного врача.

Ученики, коллеги и редколлегия журнала «Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии» сердечно поздравляют дорогого Сергея Юрьевича Марцевича с юбилеем и желают ему доброго здоровья, счастья и дальнейших творческих успехов!



К юбилею Наны Вачиковны Погосовой

31 августа 2022 г. отмечает свой юбилей доктор медицинских наук, профессор, заместитель генерального директора по научно-аналитической работе и профилактической кардиологии, руководитель лаборатории профилактической кардиологии ФГБУ «НМИЦК имени академика Е.И. Чазова» Минздрава России, президент Национального общества профилактической кардиологии, почетный член Европейского общества кардиологов Погосова Нана Вачиковна

Нана Вачиковна Погосова – широко известный в нашей стране и за рубежом ученый, признанный эксперт в области первичной и вторичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний, восстановительной медицины и медицинской реабилитации,

После окончания Ереванского государственного медицинского института Н.В. Погосова в 1990-1992 гг. обучалась в клинической ординатуре Научно-исследовательского института кардиологии им. академика Л.А. Оганесяна по специальности «кардиология», в 1992 г. защитила кандидатскую диссертацию, затем работала научным сотрудником отделения артериальной гипертензии того же института.

В 1994-1998 гг. она проходит докторантуру в Российском научном центре реабилитации и физиотерапии Минздрава России (г. Москва), по окончании которой защищает диссертационную работу на соискание ученой степени доктора медицинских наук на тему: «Психологическая реабилитация больных, перенесших операцию аортокоронарного шунтирования».

В 2000-2018 гг. работала в ФГБУ «Национальный медицинский центр профилактической медицины» Минздрава России (г. Москва), сначала – в должности ведущего научного сотрудника отдела реабилитации и вторичной профилактики, с 2006 г. руководителя отдела, а с 2011 г. она становится руководителем отдела вторичной профилактики неинфекционных заболеваний и Федерального центра здоровья. В 2009 г. Нана Вачиковна получила ученое звание профессора.

С 2011 по 2018 гг. она член профильной комиссии Минздрава России по профилактической медицине, с 2018 г. – член профильной комиссии Минздрава России по кардиологии. С 2013 по 2018 гг. – главный внештатный специалист по медицинской профилактике Департамента здравоохранения г. Москвы.

Профессор Н.В. Погосова – признанный эксперт в области восстановительной медицины, медицинской реабилитации, первичной и вторичной профилактики сердечно-сосудистых и других внутренних заболеваний как в нашей стране, так и за рубежом. В течение 6 лет, с 2006 по 2012 гг. Нана Вачиковна была членом рабочей группы по кардиореабилитации Европейской ассоциации по кардиоваскулярной про-

Received/Поступила: 30.08.2022

Accepted/Принята в печать: 30.08.2022

филаксии и реабилитации Европейского общества кардиологов.

Н.В. Погосова стояла у истоков разработки созданной в России в 2009 г. новой профилактической структуры – центров здоровья, и возглавляла группу экспертов по разработке методических рекомендаций Минздрава России для таких центров (как для взрослого, так и детского населения).

С 2004 г. по настоящее время Нана Вачиковна является российским национальным координатором большого числа всемирно известных международных эпидемиологических и клинических исследований, существенно повлиявших на понимание причин развития, лечение и реабилитацию сердечно-сосудистых заболеваний, включая такие исследования, как INTERSTROKE, EUROASPIRE, EuroCaReD, HeartQoL, SURF, Global CHF, COMPASS и др.

Исследования, выполненные под руководством Н.В. Погосовой, позволили получить важные данные о роли не только традиционных, но и психологических, а также социальных факторов риска в развитии инфаркта миокарда, мозговых инсультов и коморбидных им заболеваний. С этой целью Н.В. Погосовой инициированы и проведены с участием больших коллективов крупные клинико-эпидемиологические исследования: в частности, впервые у нас в стране в рамках крупного проспективного исследования установлено, что наличие стресса, тревожной и депрессивной симптоматики существенно ухудшает прогноз у пациентов с артериальной гипертензией и ишемической болезнью сердца.

Под руководством Н.В. Погосовой проведена научная работа по изучению взаимосвязей новой коронавирусной инфекции и сердечно-сосудистых заболеваний в рамках госпитального регистра по оценке клинической картины, ближайших и отдаленных исходов COVID-19. Установлена значимость артериальной гипертензии, ишемической болезни сердца, фибрилляции предсердий, хронической сердечной недостаточности в качестве предикторов неблагоприятного прогноза COVID-19 и развития осложнений, в том числе, фатальных. Профессором Н.В. Погосовой инициировано, и при ее непосредственном участии проводится исследование по оценке частоты развития пост-ковидного синдрома у более чем 750 пациентов, ранее госпитализированных в ФГБУ «НМИЦК имени академика Е.И. Чазова» Минздрава России, изучению клинических проявлений этого синдрома, особенностей патогенеза, включая механизмы коагулопатии и тромбообразования, а также отдаленных последствий.

На основании анализа результатов проведенного многолетнего мониторинга эффективности вторичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний и

сахарного диабета под руководством Н.В. Погосовой разрабатываются новые методики вторичной профилактики и реабилитации, направленные на восстановление функциональных возможностей, трудоспособности, социального функционирования, повышение качества и продолжительности жизни пациентов.

С 2013 г. под руководством Н.В. Погосовой проводится целая серия исследований по вторичной профилактике и реабилитации с применением дистанционных телемедицинских технологий у различных категорий пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями, в частности, у пациентов высокого и очень высокого сердечно-сосудистого риска, пациентов с ишемической болезнью сердца и абдоминальным ожирением, пациентов с фибрилляцией предсердий, перенесших интервенционные вмешательства, например, катетерную и радиочастотную аблацию.

Профессором Н.В. Погосовой опубликовано свыше 400 научных работ, включая монографии, главы в руководствах, методические пособия, методические рекомендации.

Н.В. Погосова – член редколлегий журналов «Профилактическая медицина», «Рациональная фармакотерапия в кардиологии», «Кардиология», «American Journal of Preventive Cardiology», рецензент профильных международных медицинских журналов European Journal Preventive Cardiology, European Journal of Cardiovascular Nursing, American Journal of Preventive Cardiology, PLOS Medicine, BMC psychiatry, International Journal of Environmental Research and Public Health.

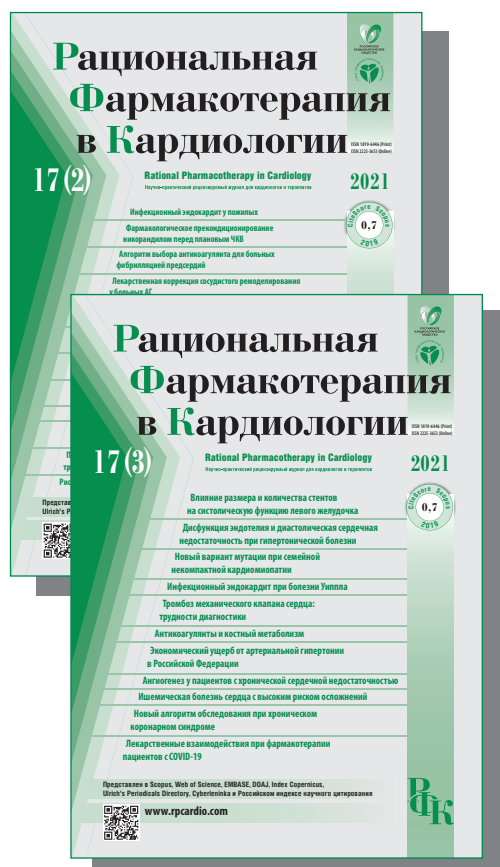
С 2013 г. профессор Н.В. Погосова – почетный член Европейского общества кардиологов, с 2018 г. член президиума правления Российского кардиологического общества и президент Национального общества профилактической кардиологии, член Европейской ассоциации профилактической кардиологии.

Н.В. Погосова проводит большую научно-просветительскую работу, в том числе, по линии Национального общества профилактической кардиологии, она является инициатором и руководителем целого ряда образовательных проектов для врачей, автором книг, пособий и материалов для пациентов. Под руководством Наны Вачиковны Национальным обществом профилактической кардиологии проведено 10 научно-практических форумов с международным участием по вопросам реабилитации и профилактики сердечно-сосудистых заболеваний.

Н.В. Погосова награждена Грамотой Президента Российской Федерации за вклад в борьбу с новой коронавирусной инфекцией (COVID-19), самоотверженность и высокий профессионализм, проявленные при выполнении врачебного долга. Удостоена почетной грамоты Министра здравоохранения Российской Федерации «За заслуги в области здравоохранения и

многолетний добросовестный труд» и грамоты руководителя Департамента здравоохранения города Москвы. Награждена нагрудным знаком «Отличник здравоохранения» за многолетний плодотворный труд, профессиональное мастерство и высокие личные достижения в области здравоохранения, науки и подготовки медицинских кадров.

Глубокоуважаемая Нана Вачиковна! Примите наши самые искренние и теплые поздравления! Коллектив ФГБУ «НМИЦК имени академика Е.И. Чазова» Минздрава России, редколлегия журнала «Рациональная фармакотерапия в кардиологии» желают Вам доброго здоровья и благополучия, неиссякаемой энергии и дальнейших творческих успехов!



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) _____



Кординик®

никорандил

Активатор калиевых каналов, антиангинальное средство

- Снижает количество приступов стенокардии
- Оказывает кардиопротективное действие
- Улучшает качество жизни
- Улучшает прогноз ИБС



Per. № - ЛСР 006552/09

www.nicorandil.ru



ПИК-Фарма

Никорандил включен в рекомендации:

- «Стабильная ишемическая болезнь сердца» Минздрав РФ, 2020
- «Национальные рекомендации по кардиоваскулярной профилактике»,
- класс рекомендаций I, уровень доказательств B
- «Острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST электрокардиограммы:
реабилитация и вторичная профилактика»

Эпизоды декомпенсации сердечной недостаточности —

почему это важно?

- Ежегодно у **~30% пациентов** с симптоматической ХСН развиваются **эпизоды декомпенсации**¹
- Каждый второй или третий пациент с эпизодом декомпенсации ХСН нуждается в **повторном стационарном лечении в течение 30 дней** после госпитализации^{2,3}
- Доля повторных госпитализаций по поводу СН за два года наблюдения достигает **78,0%** в реальной практике⁴
- Несмотря на доступность современных методов лечения, у пациентов после эпизода декомпенсации СН сохраняется **высокий риск смерти**: он составляет **около 25% в течение 1 года**⁵



Узнайте больше о ХСН
www.saveheart.esculap-med.ru*

* Информационно-образовательный проект.

МА-M_VER-RU-0093-1 от 31.05.2022

СН — сердечная недостаточность; ХСН — хроническая сердечная недостаточность.

1. Butler J et al. Adv Ther. 2020; 37 (9): 4015–4032. 2. Butler J, et al. J Am Coll Cardiol. 2019; 73 (8): 935–944. 3. Арутюнов А. Г. и др. Кардиология. 2015; 55 (5): 12–21. 4. Виноградова НГ и др. Кардиология. 2020; 60 (3): 59–69. 5. Поляков В. С., Фомин И. В., Вайсберг А. Р. Кардиология. 2019; 59 (4S): 33–43.

При поддержке АО «Байер». 107113, Москва, 3-я Рыбинская ул., дом 18, строение 2; тел.: 8 (495) 231-12-00.
Для специалистов здравоохранения.