

Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии

18(6)

Rational Pharmacotherapy in Cardiology

Научно-практический рецензируемый журнал для кардиологов и терапевтов

**Ген ABCB1 и межлекарственные взаимодействия
апиксабана и ривароксабана**

**Маркеры фиброза при необструктивном поражении
коронарных артерий при ИБС**

**Эффект белого халата и прогноз при артериальной
гипертензии**

**Натрийурез в оценке эффективности диуретической терапии
острой декомпенсации сердечной недостаточности**

**Дифференциальная диагностика причин тяжелого поражения
клапанного аппарата сердца**

**Приверженность к посещению лечебных учреждений и качество
терапии после ОКС**

Здоровые рационы в популяционных пищевых моделях

**Изменения в лечении острого коронарного синдрома
в Российской Федерации**

**Периоперационное ведение пациентов, получающих
анти тромботическую терапию**

Тромбоз левого желудочка: место прямых оральных антикоагулянтов

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



www.rpcardio.com

РФК



ОРИГИНАЛЬНЫЙ
РОЗУВАСТАТИН

КРЕСТОР

ОБЪЕДИНЯЕТ ПОКОЛЕНИЯ¹

КРЕСТОР — первый и единственный статин*, доказавший снижение общей смертности в рамках первичной профилактики сердечно-сосудистых осложнений¹⁻³

AstraZeneca

*По данным исследований статистик по первичной профилактике сердечно-сосудистых заболеваний (розувастатин – JUPITER [1], правастатин – WOSCOPS [2], аторвастатин – ASCOT-LLA [3])
1. Ridker P. et al. N. Eng. J. Med. 2008;359:2195-2207
2. Simon J. et al. European Heart Journal 2002; 23(3):207-215
3. Sever P., Dahlöf B., Poulter NR, et al. Lancet 2003; 361 (9364): 1149-58

КРЕСТОР®
розувастатин
объединяет поколения

КРЕСТОР®. КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ

Регистрационный номер: П N015644/01. Торговое название: Крестор®. Международное непатентованное название: розувастатин. Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой.
Показания к применению. 1. Первичная гиперлипидемия по Фредриксону (тип IIa, включая семейную гиперлипидемию) или смешанная гиперлипидемия (тип IIb) в качестве дополнения к диете, когда диета и другие немедикаментозные методы лечения (например, физические упражнения, снижение массы тела) оказываются недостаточными. 2. Семейная гиперлипидемия в качестве дополнения к диете и другой липидснижающей терапии (например, ЛПНП-аферез), или в случаях, когда подобная терапия недостаточно эффективна. 3. Гипертриглицеридемия (тип IV по Фредриксону) в качестве дополнения к диете. 4. Для замедления прогрессирования атеросклероза в качестве дополнения к диете у пациентов, которым показана терапия для снижения концентрации общего ХС и ЛПНП. 5. Первичная профилактика основных сердечно-сосудистых осложнений (инсульта, инфаркта, артериальной реваскуляризации) у взрослых пациентов без клинических признаков ИБС, но с повышенным риском ее развития (возраст старше 50 лет для мужчин и старше 60 лет для женщин, повышенная концентрация С-реактивного белка ≥ 2 мг/л при наличии, как минимум одного из дополнительных факторов риска, таких как артериальная гипертензия, низкая концентрация ХС-ЛПВП, курение, семейный анамнез раннего начала ИБС). Противопоказания. Для таблеток 5 мг, 10 мг и 20 мг: повышенная чувствительность к розувастатину или любому из компонентов препарата; заболевания печени в активной фазе, включая стойкое повышение сывороточной активности трансаминаз и любое повышение активности трансаминаз в сыворотке крови (более чем в 3 раза по сравнению с верхней границей нормы); выраженные нарушения функции почек (КФД менее 30 мл/мин); миопатия; одновременный прием циклоспорина; у женщин: беременность, период лактации, отсутствие адекватных методов контрацепции; заболевания печени в активной фазе, включая стойкое повышение сывороточной активности трансаминаз и любое повышение активности трансаминаз в сыворотке крови (более чем в 3 раза по сравнению с верхней границей нормы) пациентам с факторами риска развития миопатии/рабдомиолиза, а именно: почечная недостаточность средней степени тяжести (КФД менее 60 мл/мин), гипотиреоз, длительный или семейный анамнез мышечных заболеваний, миопатичность на фоне приема других ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы или фибратов в анамнезе, чрезмерное употребление алкоголя, состояния, которые могут приводить к повышению плазменной концентрации розувастатина, одновременный прием фибратов, пациентам анамнеза рвоты, непереносимость лактозы, дефицит лактазы или глюкозо-галактозная мальабсорбция (препарат содержит лактозу). С осторожностью. Для таблеток 5 мг, 10 мг и 20 мг: наличие риска развития миопатии/рабдомиолиза в почечной недостаточности, гипотиреоз, длительный или семейный анамнез наследственных мышечных заболеваний и предшествующий анамнез мышечной токсичности при использовании других ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы или фибратов; чрезмерное употребление алкоголя; возраст старше 65 лет; состояние, при которых отмечено повышение плазменной концентрации розувастатина; расовая принадлежность (азиатской расы); одновременное назначение с фибратами; заболевания печени в анамнезе; сепсис; артериальная гипотензия; обширные хирургические вмешательства, травмы, тяжелые метаболические, эндокринные или электролитные нарушения или неконтролируемые судорожные припадки. Побочные действия. Побочные эффекты, наблюдаемые при приеме препарата Крестор®, обычно выражены незначительно и проходят самостоятельно. Как и при применении других ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы, частота возникновения побочных эффектов носит, в основном, дозозависимый характер. К часто встречающимся незначительным эффектам (<1/100) относятся: сахарный диабет 2-го типа, головная боль, головокружение, запор, тошнота, боли в мышцах, миалгия, астенический синдром. У пациентов, получавших Крестор®, может выявляться протеинурия. В большинстве случаев протеинурия уменьшается или исчезает в процессе терапии и не означает возникновения острого или прогрессирования существующего заболевания почек. 1 – Полную редакцию раздела «Побочные действия» смотрите в полном варианте инструкции.
Перед назначением препарата ознакомьтесь, пожалуйста, с полной инструкцией по медицинскому применению.
Дальнейшая информация предоставляется по телефону: ООО «АстраЗенка Фармасьютикалс», Россия 123100, г. Москва, 1-й Красногвардейский проезд, д. 21, стр. 1, этаж 30, комнаты 13 и 14. Тел.: +7 (495) 799 56 99, факс: +7 (495) 799 56 98.
Спе-03-13491. Дата согласования: 19-05-22, дата истечения: 19-05-22

МАТЕРИАЛ ПРЕДНАЗНАЧЕН ДЛЯ РАБОТНИКОВ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

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, №6 RATIONAL PHARMACOTHERAPY IN CARDIOLOGY 2022; v.18, N 6

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

Меликян 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 26 декабря 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

Влияние носительства гена ABCB1 и межлекарственных взаимодействий на фармакокинетику апиксабана и ривароксабана и клинические исходы у пациентов с фибрилляцией предсердий и тромбозом глубоких вен
Федина Л.В., Сычев И.Н., Растворова Т.Д.,
Стригункова Е.В., Качанова А.А., Созаева Ж.А.,
Бочков П.О., Варданян А., Мирзаев К.Б., Сычев Д.А. ...624

Оценка маркеров фиброза, как потенциального метода диагностики неструктивного поражения коронарных артерий у больных стабильной ишемической болезнью сердца
Пахтусов Н.Н., Юсупова А.О., Жбанов К.А.,
Щендрыгина А.А., Привалова Е.В., Беленков Ю.Н.630

Клиническая эффективность и переносимость антигипертензивной терапии фиксированными комбинациями телмисартана у пациентов с артериальной гипертензией в клинической практике по данным наблюдательного исследования ON TIME
Агеев Ф.Т., Смирнова М.Д.638

Взаимосвязь выраженности эффекта белого халата с конечными точками и некоторыми прогностическими показателями у пациентов с артериальной гипертензией, получавших регулярную антигипертензивную терапию
Андреева Г.Ф., Смирнова М.И., Горбунов В. М.,
Курехян А.С., Кошеляевская Я.Н.648

КЛИНИЧЕСКИЙ ОПЫТ

Натрийурез как способ оценки эффективности диуретической терапии острой декомпенсированной сердечной недостаточности: данные пилотного исследования
Чарая К.В., Щекочихин Д.Ю., Тарасенко С.Н.,
Ананичева Н.А., Советова С.А., Соболева Т.В.,
Дикур О.Н., Боренштейн А.И., Андреев Д.А.656

Влияние ингибиторов ангиотензиновых рецепторов и неприлизина на качество жизни у пациентов с сердечной недостаточностью со сниженной фракцией выброса и функциональной митральной регургитацией
Рязанов А.С., Ших Е.В., Кечина О.В.,
Макаровская М.В., Кудрявцев А.А.662

Острый коронарный синдром у пациентов, перенесших чрескожное коронарное вмешательство: современное состояние проблемы и данные клинической практики
Егорова И.С., Везикова Н.Н.669

CONTENTS

ORIGINAL STUDIES

Effect of ABCB1 Gene Carriage and Drug-Drug Interactions on Apixaban and Rivaroxaban Pharmacokinetics and Clinical Outcomes in Patients with Atrial Fibrillation and Deep Vein Thrombosis
Fedina L.V., Sychev I.N., Rastvorova T.D., Strigunkova E.V.,
Kachanova A.A., Sozaeva Z.A., Bochkov P.O.,
Vardanyan A.V., Mirzayev K.B., Sychev D.A.624

Evaluation of Fibrosis Markers as a Potential Method for Diagnosing Non-Obstructive Coronary Artery Disease in Patients with Stable Coronary Artery Disease
Pakhtusov N.N., Yusupova A.O., Zhanov K.A.,
Shchedrygina A.A., Privalova E.V., Belenkov Yu.N.630

Clinical Efficacy and Tolerability of Antihypertensive Therapy with Single Pill Combinations of Telmisartan in Patients with Arterial Hypertension in Clinical Practice According to the ON TIME Observational Study
Ageev F.T., Smirnova M.D.638

Relationship of the White Coat Effect with Endpoints and Several Prognostic Indicators in Hypertensive Patients Treated with Regular Antihypertensive Therapy
Andreeva G.F., Smirnova M.I., Gorbunov V.M.,
Kurekhyan A.S., Koshelyaevskaya Y.N.648

NOTES FROM PRACTICE

Natriuresis as a Way to Assess the Effectiveness of Diuretic Therapy for Acute Decompensated Heart Failure: Data from a Pilot Study
Charaya K.V., Shchekochikhin D.Yu., Tarasenko S.N.,
Sovetova S.A., Ananicheva N.A., Soboleva T.V.,
Dikur O.N., Borenstein A.I., Andreev D.A.656

The Effect of Angiotensin Receptor and Neprilysin Inhibitors on Quality of Life in Patients with Heart Failure with Reduced Ejection Fraction and Functional Mitral Regurgitation
Ryazanov A.S., Shikh E.V., Kechina O.V.,
Makarovskaya M.V., Kudryavtsev A.A.662

Acute Coronary Syndrome after Percutaneous Coronary Intervention: State of the Problem and Clinical Practice Data
Egorova I.S., Vezikova N.N.669



Телмиста® АМ 24

амлодипин/телмисартан
5/40 мг, 5/80 мг, 10/80 мг №28

Проверенный выбор для стабильного
контроля АД 24 часа!^{1,2}



Для надежного снижения АД 24 часа,
включая опасные утренние часы.^{1,3}



Для снижения рисков
сердечно-сосудистых осложнений.^{4,5}



Маркированный днями недели блистер
для приема терапии без пропуска.⁶

ТЕЛМИСАРТАН — АМЛОДИПИН



АД — артериальное давление

* Обусловлено эффектами телмисартана, согласно исследованию ONTARGET и инструкции по медицинскому применению препарата Телмиста® (телмисартан) (РУ ЛП-003269).

Источники информации: 1. Инструкция по медицинскому применению препарата Телмиста® АМ. 2. О свойствах комбинаций телмисартана и амлодипина: Остроумова О.Д., Кочетков А.И., Буторов В.Н., Кроткова И.Ф. Как выбрать оптимальную фиксированную комбинацию антигипертензивных препаратов первой линии? Преимущества комбинации телмисартана и амлодипина. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии 2020;16(4):614-22. 3. White WB, Lacourciere Y, Davidai G. Effects of the angiotensin II receptor blockers telmisartan versus valsartan on the circadian variation of blood pressure: impact on the early morning period. Am J Hypertens 2004;17 (4): 347-53. 4. ONTARGET Investigators Telmisartan, Ramipril, or both in Patients at high risk for vascular events N Engl J Med 2008;358:1547-1559. 5. Инструкция по медицинскому применению препарата Телмиста®. 6. Собственные данные ООО «КРКА ФАРМА»: генерический телмисартан с блистером, маркированным днями недели, который помогает не забыть о приеме препарата.

Информация предназначена для медицинских и фармацевтических работников

Заказчик размещения рекламы ООО «КРКА ФАРМА»
125212, г. Москва, Головинское шоссе, дом 5, корпус 1

Тел.: (495) 981-10-95, факс: (495) 981-10-91. E-mail: info.ru@krka.biz, www.krka.ru

www.krka.ru

KRKA

На правах рекламы.

Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии



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

Rational Pharmacotherapy in Cardiology
Научно-практический рецензируемый журнал для кардиологов и терапевтов



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

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



www.rpcardio.com

РФК

Клинический случай дифференциальной диагностики причин тяжелого поражения клапанного аппарата сердца (артериит Такаясу, инфекционный эндокардит и миксоматозная дегенерация) и роль гистологического и ПЦР-исследования	
Писарюк А.С., Котова Е.О., Агеев П.В., Моисеева А.Ю., Поваляев Н.М., Домонова Э.А., Сильвейстрова О.Ю., Цимбалист Н.С., Бабухина Ю.И., Мерай И.А., Кахкцян П.В., Мешков А.Д., Сафарова А.Ф., Кобалава Ж.Д.	676

СТРАНИЦЫ НАЦИОНАЛЬНОГО ОБЩЕСТВА ДОКАЗАТЕЛЬНОЙ ФАРМАКОТЕРАПИИ

Приверженность посещению лечебных учреждений и качество терапии после перенесенного острого коронарного синдрома (по данным регистра ЛИС 3)	
Золотарева Н.П., Загребельный А.В., Гинзбург М.Л., Марцевич С.Ю., Драпкина О.М.	684

ТОЧКА ЗРЕНИЯ

Здоровые рационы в популяционных пищевых моделях как компонент профилактики сердечно-сосудистых заболеваний: Японская диета и рацион Окинавы	
Швабская О.Б., Карамнова Н.С., Измайлова О.В., Драпкина О.М.	692
Что меняется в лечении острого коронарного синдрома в Российской Федерации?	
Бойцов С.А., Алемян Б.Г., Шахнович Р.М., Ганюков В.И.	703
Предикторы отдаленного прогноза у пациентов, перенесших хирургическую реваскуляризацию миокарда	
Кавешников В.С., Кузьмичкина М.А., Серебрякова В.Н.	710

АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ КЛИНИЧЕСКОЙ ФАРМАКОЛОГИИ

Периоперационное ведение пациентов, получающих антитромботическую терапию, в схемах и алгоритмах	
Джиоева О.Н., Рогожкина Е.А., Драпкина О.М.	717
Тромбоз левого желудочка: состояние проблемы и место прямых оральных антикоагулянтов	
Ага А.Д., Соколова А.А., Напалков Д.А.	727
Патогенетические основы эфферектов бемпедоевой кислоты	
Петросян А.С., Рудь Р.С., Поляков П.П., Каде А.Х., Занин С.А.	734

Указатель статей, опубликованных в 2022 г.	742
---	-----

A Case Report of Differential Diagnosis of Causes of Severe Valvular Heart Disease (Takayasu's Arteritis, Infective Endocarditis and Myxomatous Degeneration) with the Key Role of Histological and PCR Examination	
Pisaryuk A.S., Kotova E.O., Ageev P.V., Moiseeva A.Yu., Povalyaev N.M., Domonova E.A., Silveistrova O.Yu., Tsimbalist N.S., Kakhktsyan P.V., Meray I.A., Meshkov A.D., Safarova A.F., Kobalava Zh.D.	676

PAGES OF RUSSIAN NATIONAL SOCIETY OF EVIDENCE-BASED PHARMACOTHERAPY

Adherence to Visits to Medical Institutions and Quality of Therapy after Acute Coronary Syndrome (according to the LIS Registry 3)	
Zolotareva N.P., Zagrebelsky A.V., Ginzburg M.L., Martsevich S.Yu., Drapkina O.M.	684

POINT OF VIEW

Healthy Eating in Population Models of Nutrition: Asian Diet Style Summary	
Shvabskaia O.B., Karamnova N.S., Izmailova O.V., Drapkina O.M.	692
What is changing in the treatment of acute coronary syndrome in the Russian Federation?	
Boytsov S.A., Alekhan B.G., Shakhnovich R.M., Ganyukov V.I.	703
Predictors of Long-Term Outcomes after Surgical Myocardial Revascularization	
Kaveshnikov V.S., Kuzmichkina M.A., Serebryakova V.N.	710

CURRENT QUESTIONS OF CLINICAL PHARMACOLOGY

Perioperative Management of Patients Receiving Antithrombotic Therapy in Schemes and Algorithms	
Dzhioeva O.N., Rogozhkina E.A., Drapkina O.M.	717
Left Ventricular Thrombosis: Current Perspective and Use of Direct Oral Anticoagulants	
Aga A.D., Sokolova A.A., Napalkov D.A.	727
The Pathogenetic Basis of the Action of Bempedoic Acid	
Petrosyan A.S., Rud' R.S., Polyakov P.P., Kade A.Kh., Zanin S.A.	734

Index of the Papers Published in 2022	742
--	-----

Влияние носительства гена *ABCB1* и межлекарственных взаимодействий на фармакокинетику апиксабана и ривароксабана и клинические исходы у пациентов с фибрилляцией предсердий и тромбозом глубоких вен

Федина Л.В.*, Сычев И.Н., Растворова Т.Д., Стригункова Е.В., Качанова А.А., Созаева Ж.А., Бочков П.О., Варданян А.В., Мирзаев К.Б., Сычев Д.А.

Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования, Москва, Россия

Цель. Изучить влияние носительства гена *ABCB1* и межлекарственных взаимодействий на фармакокинетику апиксабана и клинические исходы у пациентов с фибрилляцией предсердий и тромбозом глубоких вен.

Материал и методы. В исследовании принимали участие пациенты, госпитализированные в ГКБ им. С.С. Юдина. Всего было включено 92 пациента (50 пациентов получали апиксабан и 42 – ривароксабан) с неклапанной фибрилляцией предсердий и тромбозом глубоких вен. Генотипирование осуществляли методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени. Измерение концентраций прямых оральных антикоагулянтов проводилось с помощью масс-спектрометра с ионизацией электроспреем в режиме положительной ионизации.

Результаты. Мы обнаружили, что у пациентов – носителей генотипа CT+TT *ABCB1* (rs4148738) C>T, кодирующего белок-переносчик (P-gp), статистически значимо была выше концентрация ривароксабана в плазме крови ($p=0,026$). Кроме того, мы выявили, что у пациентов на фоне приема апиксабана совместно с ингибитором CYP3A4/P-gp в 3,5 раза чаще встречались геморрагические осложнения, чем без ингибиторов ($p=0,004$).

Заключение. В результате проведенного нами исследования выявлено, что у пациентов, носителей аллели T полиморфизма *ABCB1* (rs4148738) C>T, концентрация ривароксабана в плазме крови была выше, а у пациентов, принимающих апиксабан совместно с ингибитором CYP3A4/P-gp, был выше риск геморрагических осложнений в отличие от пациентов, не принимающих такие препараты. Необходимы дальнейшие исследования влияния фармакогенетики и фармакокинетики на профиль безопасности и эффективности апиксабана и ривароксабана с учетом тренда системного подхода к оптимизации антикоагулянтной терапии прямыми оральными антикоагулянтами на основании фармакокинетических, фармакогенетических биомаркеров.

Ключевые слова: ПОАК, фармакогенетика, *ABCB1*, межлекарственные взаимодействия, апиксабан, ривароксабан.

Для цитирования: Федина Л.В., Сычев И.Н., Растворова Т.Д., Стригункова Е.В., Качанова А.А., Созаева Ж.А., Бочков П.О., Варданян А.В., Мирзаев К.Б., Сычев Д.А. Влияние носительства гена *ABCB1* и межлекарственных взаимодействий на фармакокинетику апиксабана и ривароксабана и клинические исходы у пациентов с фибрилляцией предсердий и тромбозом глубоких вен. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2022;18(6):624-629. DOI:10.20996/1819-6446-2022-12-02.

Effect of *ABCB1* Gene Carriage and Drug-Drug Interactions on Apixaban and Rivaroxaban Pharmacokinetics and Clinical Outcomes in Patients with Atrial Fibrillation and Deep Vein Thrombosis

Fedina L.V.*, Sychev I.N., Rastvorova T.D., Strigunkova E.V., Kachanova A.A., Sozaeva Z.A., Bochkov P.O., Vardanyan A.V., Mirzayev K.B., Sychev D.A. Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia

Aim. To investigate the effect of *ABCB1* gene carriage and interdrug interactions on apixaban pharmacokinetics and clinical outcomes in patients with atrial fibrillation and deep vein thrombosis.

Material and methods. Patients hospitalized at Yudin State Clinical Hospital participated in the study. A total of 92 patients (50 patients received apixaban and 42 – rivaroxaban) with non-valvular atrial fibrillation and deep vein thrombosis were included. Genotyping was performed by real-time polymerase chain reaction. Direct oral anticoagulants concentrations were measured using an electrospray ionization mass spectrometer in positive ionization mode.

Results. In our study we found that in patients carrying the CT+TT *ABCB1* (rs4148738) C>T genotype encoding the carrier protein (P-gp), the plasma concentration of rivaroxaban was statistically significantly higher $p=0.026$. In addition, we found that patients taking apixaban together with a CYP3A4/P-gp inhibitor were 3.5 times more likely to have hemorrhagic complications than those without inhibitors $p=0.004$.

Conclusion. Our study revealed that the plasma concentration of rivaroxaban was higher in patients carrying the *ABCB1* (rs4148738) C>T polymorphism T allele. And patients taking apixaban together with CYP3A4/P-gp inhibitor had higher risk of hemorrhagic complications in comparison with patients not taking such drugs. Further studies are needed on the influence of pharmacogenetics and pharmacokinetics on the safety and efficacy profile of apixaban and rivaroxaban, taking into account the trend of systemic approach to optimization of anticoagulant therapy of direct oral anticoagulants based on pharmacokinetic, pharmacogenetic biomarkers.

Keywords: DOAC, pharmacogenetics, *ABCB1*, drug interactions, apixaban, rivaroxaban.

For citation: Fedina L.V., Sychev I.N., Rastvorova T.D., Strigunkova E.V., Kachanova A.A., Sozaeva Z.A., Bochkov P.O., Vardanyan A.V., Mirzayev K.B., Sychev D.A. Effect of *ABCB1* gene carriage and drug-drug interactions on apixaban and rivaroxaban pharmacokinetics and clinical outcomes in patients with atrial fibrillation and deep vein thrombosis. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2022;18(6):624-629. DOI:10.20996/1819-6446-2022-12-02.

Received/Поступила: 28.10.2022

Accepted/Принята в печать: 28.11.2022

* Corresponding Author (Автор, ответственный за переписку):
fedina201368@gmail.com

Введение

Прямые оральные антикоагулянты (ПОАК) – современная группа антикоагулянтов, применяющихся у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий (ФП) для профилактики тромбоэмболических осложнений после эндопротезирования коленного и тазобедренного сустава, а также лечения тромбоза глубоких вен нижних конечностей (ТГВ) и тромбоза легочной артерии (ТЭЛА) [1].

Для ривароксабана и апиксабана мишенью действия является активный центр Ха фактора в свободном состоянии и в протромбиназном комплексе (комплекс Ха, Va и Ca^{2+}) [2]. Связывая эти звенья, ПОАК препятствуют образованию фибрина из фибриногена и дальнейшему формированию тромба [2].

Рост потребления ПОАК, имеющих ряд преимуществ по сравнению с варфарином в виде улучшенного профиля эффективности и безопасности ассоциирован с неизбежным ростом серьезных и даже фатальных нежелательных лекарственных реакций при применении данных препаратов – геморрагических осложнений, что подтверждается многочисленными клиническими исследованиями [3]. Во вторичном анализе многоцентровых рандомизированных клинических исследований III фазы было показано, что высокие концентрации ПОАК в плазме коррелируют с большей частотой нежелательных лечебных реакций в виде кровотечений [4-6], и наоборот, недавние наблюдательные исследования выявили взаимосвязь между низкими плазменными уровнями ПОАК, измеренными в первый месяц лечения, и возникновением тромбоэмболических осложнений [7].

В вариабельность фармакологического ответа на ПОАК вносят вклад различные клиническо-демографические (возраст, нарушение функции почек, расовая и этническая принадлежность, пол, курение, межлекарственные взаимодействия, диета и др.) и генетические факторы (полиморфизм генов, кодирующих изоферменты цитохрома P-450 и транспортеры лекарственных средств и др.) [8]. Ривароксабан и апиксабан являются субстратами P-гликопротеина (P-gp), трансмембранного белка-транспортера, который осуществляет эффлюкс антикоагулянтов из просвета желудочно-кишечного тракта, а также участвует в их печеночной и почечной элиминации и кодируется геном *ABCB1* [9]. Кроме того, ривароксабан и апиксабан имеют CYP450-опосредованный метаболизм (ривароксабан, в основном, через CYP3A4 (~18%), с незначительным участием CYP2J2 (~14%), а апиксабан метаболизируется через CYP3A4 (~15%), и в меньшей степени – через CYP2C19, CYP1A2, CYP2C8 и CYP2C9 [10]. Знание фармакокинетики апиксабана и ривароксабана позволяет выделить гены-кандидаты, для оценки взаимосвязи носительства конкретных аллель-

ных вариантов генов с риском нежелательных лечебных реакций на фоне терапии, и прежде всего – кровотечений. Соответственно, можно предположить, что носительство следующих полиморфных маркеров может повлиять на безопасность терапии апиксабаном и ривароксабаном: CYP3A4*22, CYP3A5*3, *ABCB1* rs1045642 (3435C>T) и rs4148738 [11].

Таким образом, для оптимизации клинической эффективности и максимальной безопасности современной антикоагулянтной терапии необходим системный индивидуальный подход на основе фармакокинетических исследований и фармакогенетического тестирования, которые позволят прогнозировать и предотвращать развитие геморрагических осложнений у пациентов, принимающих ПОАК.

Цель исследования – изучить влияние полиморфных маркеров генов CYP3A4*22 (rs35599367) C>T и CYP3A5*3 A>G, кодирующих ферменты, метаболизирующие апиксабан и ривароксабан и *ABCB1* (rs4148738) C>T, *ABCB1* (rs1045642) C>T, кодирующих P-гликопротеин, а также определить влияние ингибиторов CYP3A4 и P-гликопротеина на фармакокинетику апиксабана и ривароксабана у пациентов с ФП и ТГВ, и оценить безопасность применения пероральных антикоагулянтов.

Материал и методы

Дизайн исследования и популяция пациентов

В открытое проспективное наблюдательное исследование было включено 92 пациента (50 пациентов получали апиксабан и 42 – ривароксабан) с неклапанной ФП и ТГВ. В исследовании принимали участие пациенты, госпитализированные в ГКБ им. С.С. Юдина. Критерии включения: подтвержденный диагноз неклапанной ФП (отсутствие искусственных клапанов сердца); подтвержденный диагноз ТГВ; подтвержденный диагноз ТЭЛА и прием апиксабана в рекомендованных дозах. Критерии не включения: повышенная чувствительность к апиксабану или вспомогательным компонентам препарата; подтвержденный диагноз клапанной ФП (наличие искусственных клапанов сердца или митрального стеноза); нарушение функции почек с клиренсом креатинина менее 15 мл/мин или процедура диализа; тяжелая печеночная недостаточность класс В, С по Чайлд-Пью; геморрагический синдром, активное внутреннее кровотечение, внутричерепное кровоизлияние; врожденный дефицит лактазы, непереносимость лактозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция; возраст до 18 лет; беременность или период грудного вскармливания. Все пациенты получали апиксабан (в дозах 2,5 мг 2 р/сут, 5 мг 2 р/сут или 10 мг 2 р/сут) и ривароксабан (в дозах 20 мг 1 р/сут, 15 мг 1 р/сут или 15 мг/ 2 р/сут) в соответствии с инструкцией по применению препарата. Исследование

было одобрено заседанием локального этического комитета ФГБОУ ДПО РМАНПО Российской медицинской академией непрерывного профессионального образования Минздрава России (Протокол № 12 от 20 октября 2021 г.) и проводилось в соответствии с Хельсинкской декларацией, все пациенты дали информированное согласие на участие.

Измерение плазменной концентрации апиксабана и ривароксабана

Взятие плазмы крови для измерения минимальной равновесной концентрации апиксабана и ривароксабана в плазме крови осуществлялся перед очередным приемом ПОАК (на 4-6 день от начала приема ривароксабана или апиксабана) с использованием вакуумных пробирок VACUETTE® (Greiner Bio-One, Австрия) с гепарином натрия. Определение концентрации апиксабана и ривароксабана в крови проводили методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с масс-спектрометрическим детектированием. Пробу анализировали на жидкостном хроматографе Agilent 1200 (в составе четырехканальный насос, дегазатор подвижной фазы, термостат хроматографических колонок). В работе использовалась колонка Agilent Extend-C18 (длина 100 мм; внутренний диаметр 2,1 мм; зернение 3,5 мкм). Разделение проводили при температуре колонки 40°C. Подвижная фаза: раствор «А» (50 мл 0,1 М раствора ацетата аммония и 5 мл муравьиной кислоты разбавляли водой, деионизованной до общего объема 1 л) и раствор «Б» (50 мл 0,1 М раствора ацетата аммония и 5 мл муравьиной кислоты разбавляли ацетонитрилом до общего объема 1 л). Хроматографическое разделение проводили в изократическом режиме элюирования при соотношении компонентов «А»:«Б» 70:30. Скорость потока подвижной фазы составляла 0,3 мл/мин. Объем вводимой пробы – 10 мкл. Анализ проводили в течение 7 мин. В работе использовали масс-спектрометр (тип тройной квадруполь) Agilent Triple Quad LC/MS 6410 с ионизацией электроспреем в режиме положительной ионизации. Регистрацию спектров ривароксабана проводили в режиме множественных молекулярных реакций. Давление газа распылителя 35 psi. Объемная скорость осушающего газа 11 л/мин, температура 350°C. Значение напряжения фрагментации составляло 135 В, напряжения на ячейке соударений – 25 В. Пробоподготовку проводили осаждением белков плазмы крови. Образцы плазмы размораживали при комнатной температуре, далее 100 мкл плазмы переносили в пластиковые пробирки типа Eppendorf, добавляли 250 мкл смеси метанола с 0,1% соляной кислотой в соотношении компонентов 9:1, перемешивали на встряхивателе Vortex, оставляли на 10 мин и перемешивали еще раз. Полученные образцы центрифугировали со скоростью вращения 10000

об/мин в течение 10 мин. Надосадочный слой переносили в хроматографические вials и помещали на автосемплер хроматографа.

Генотипирование

Для отбора генов-кандидатов в исследование использовали данные по фармакокинетике и фармакодинамике из инструкции по применению препарата и базу данных PharmGKB [11]. Для генотипирования использовали венозную кровь, собранную в вакуумные пробирки VACUETTE® (Greiner Bio-One, Австрия) с этилендиаминтетраацетатом. Носительство полиморфных маркеров генов *CYP3A4**22 (rs35599367) C>T, *CYP3A5**3 A>G, *ABCB1* (rs4148738) C>T и *ABCB1* (rs1045642) C>T определяли методом полимеразной цепной реакции в реальном времени (Real-Time PCR) с помощью коммерческих наборов (ЗАО «Синтол», Россия; Thermo Fisher Scientific, США) на амплификаторе Real-Time CFX96 Touch (Bio-Rad Laboratories, Inc., США).

Статистическая обработка

Статистический анализ результатов проводился с помощью программы IBM SPSS Statistics 20.0. Все количественные переменные были проверены на нормальное распределение по критерию Шапиро-Уилка, что показало аномальное распределение данных ($Z < 1,0$; $p < 0,0001$). Для последующего анализа количественных переменных между подгруппами применялся непараметрический критерий Манна-Уитни, сравнение частот категориальных переменных проводилось с помощью критерия хи-квадрат Пирсона. Для подтверждения независимого распределения аллелей оценивали соответствие закону Харди-Вайнберга с использованием онлайн-калькулятора [12].

Результаты

Базовая характеристика демографических, клинических и лабораторных признаков представлена в табл. 1. Группы были сопоставимы по полу и возрасту.

Полученные результаты популяционного исследования соответствовали закону Харди-Вайнберга при значении $p > 0,05$ (табл. 2).

*CYP3A4**22 (rs35599367) C>T был исключен из анализа, так как среди пациентов, принимающих апиксабан, было обнаружено всего 3 носителя аллели T, а среди пациентов, принимающих ривароксабан – лишь 2 носителя. Аналогично этому были исключены из анализа *CYP3A5**3 A>G и *ABCB1* (rs1045642) C>T.

Пациенты с полиморфизмом гена *ABCB1* (rs4148738) C>T были разделены на две группы: CC (n=10) и CT+TT (n=40) для апиксабана и CC (n=15) и CT+TT (n=27) для ривароксабана. При оценке сопоставимости сравниваемых групп пациентов статистически значимые различия по факторам, которые

Table 1. Baseline clinical and demographic characteristics of patients with AF and DVT

Таблица 1. Исходные клинико-демографические характеристики пациентов с ФП и ТГВ

Признак	Апиксабан (n=50)	Ривароксабан (n=42)
Возраст, в годах	71 (62;80)	70 (61;77)
Мужчины, n (%)	22 (44)	21 (50)
СКФ, мл/мин/1,73м ²	51,4 (39,0;78,0)	64,8 (52,0;79,0)
HAS-BLEED, баллы	2 (2;3)	2 (2;3)
Гемоглобин, г/л	125 (113;138)	128,5 (107;147)
Тромбоциты, × 10 ⁹ /л	220,5 (175,0;303,0)	235,0 (186,0;297,0)
Протромбиновое время, с	16,6 (14,0;20,0)	15,4 (14,0;21,0)
АЧТВ, с	28,9 (26,0;32,0)	30,5 (27,0;35,0)
ФП, n (%)	40 (80)	28 (66,7)
ТГВ, n (%)	10 (20)	14 (33,3)
Доза ПОАК, мг/сут	5 (5;5)	15 (15;20)
Концентрация ПОАК, нг/мл	78,1 (48,0;168,0)	62,1 (29,0;90,0)

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

АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время, ПОАК – прямые оральные антикоагулянты, СКФ – скорость клубочковой фильтрации, ФП – фибрилляция предсердий, ТГВ – тромбоз глубоких вен

могут повлиять на основные и вторичные исходы, не обнаружены. При анализе Манна-Уитни не было обнаружено ассоциаций между носительством полиморфизма *ABCB1* (rs4148738) C>T и остаточной равновесной концентрацией апиксабана ($p=0,297$). У пациентов носителей аллели Т статистически значимо концентрация ривароксабана была выше ($p=0,026$; табл. 3), при этом не было выявлено увеличения частоты кровотечений у носителей этого полиморфизма ($p=0,666$).

При оценке фармакокинетики апиксабана и ривароксабана в группах пациентов, принимавших и не принимавших препараты, которые являлись ингибиторами CYP3A4/P-gp (верапамил, амиодарон, дилтиазем), статистически значимых различий выявлено не было, хотя у пациентов, принимавших ривароксабан совместно с ингибиторами CYP3A4/P-gp, отмечалась тенденция к повышению уровня равновесной концентрации [102,6 (44;165) против 60,9 (25;80); $p=0,065$; табл. 4].

После статистической обработки результатов у пациентов на фоне приема апиксабана совместно с ин-

Table 2. Distribution of genotype frequencies of the studied polymorphic variants with the results of Hardy-Weinberg distribution matching analysis

Таблица 2. Распределение частот генотипов изученных полиморфных вариантов с результатами анализа на соответствие распределению по Харди-Вайнбергу

Полиморфизм гена	Генотип	n	%	Chi-Square
CYP3A4*22 (rs35599367) C>T	CC	87	93,5	0,96
	CT	5	6,5	
CYP3A5*3 A>G	GG	84	91,3	0,91
	AG	8	8,7	
ABCB1 (rs4148738) C>T	CC	25	27,2	0,98
	CT	45	48,9	
	TT	22	23,9	
ABCB1 (rs1045642) C>T	CC	10	10,9	0,15
	CT	53	57,6	
	TT	29	31,5	

гибитором CYP3A4/P-gp в 3,5 раза чаще встречались геморрагические осложнения, чем у тех, которые ингибиторы не принимали (57,1 % против 16,7%; $p=0,004$). При этом у пациентов, получавших ривароксабан совместно с ингибиторами CYP3A4/P-gp, отсутствовали ассоциации с увеличением частоты кровотечений по сравнению с пациентами, которые получали ривароксабан без ингибиторов CYP3A4/P-gp (табл. 5).

Обсуждение

Персонализация терапии ПОАК, в том числе, апиксабана и ривароксабана, является ведущей задачей для обеспечения эффективности и безопасности применения этих препаратов. Важную роль в вариабельности фармакокинетики играют полиморфизмы генов ферментов биотрансформации (CYP3A4/5) а также белков-переносчиков (P-gp) [13]. На данный момент больших исследований в области фармакогенетики ПОАК не так много.

В нашем исследовании мы обнаружили, что у пациентов носителей генотипа CT+TT *ABCB1* (rs4148738) C>T, кодирующего белок-переносчик (P-gp), статистически значимо концентрация ривароксабана в плазме крови была выше ($p=0,026$). По данным систематического обзора и метаанализа, проведенного Q. Xie и соавт., показано, что максимальная равновесная

Table 3. Association of *ABCB1* gene polymorphism carriage with equilibrium concentration of apixaban and rivaroxaban
Таблица 3. Ассоциация носительства полиморфизма гена *ABCB1* с равновесной концентрацией апиксабана и ривароксабана

<i>ABCB1</i> (rs4148738) C>T	Апиксабан		P	Ривароксабан		P
	CC (n=10)	CT+TT (n=40)		CC (n=15)	CT+TT (n=27)	
Остаточная равновесная концентрация, нг/мл	53,3 (42;163)	89,8 (56;198)	0,297	85,3 (56;146)	51,5 (29;77)	0,026

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

Table 4. Effect of CYP3A4/P-gp inhibitors on the pharmacokinetics of apixaban and rivaroxaban

Таблица 4. Влияние приема ингибиторов CYP3A4/P-gp на фармакокинетику аликсабана и ривароксабана

Остаточная равновесная концентрация	ПОАК + Ингибитор CYP 3A4/P-gp (n)	Контроль (n)	p
Аликсабан, нг/мл	87,9 (57;165) (n=14)	76,0 (43;161) (n=36)	0,210
Ривароксабан, нг/мл	102,6 (44;165) (n=8)	60,9 (25;80) (n=34)	0,065

Ингибитор CYP 3A4/P-gp: верапамил, амиодарон, дилтиазем
ПОАК – прямой оральный антикоагулянт

Table 5. Effect of CYP3A4/P-gp inhibitors on the incidence of hemorrhagic complications

Таблица 5. Влияние приема ингибиторов CYP3A4/P-gp на частоту развития геморрагических осложнений

Исход	Аликсабан		p	Ривароксабан		p
	ПОАК + Ингибитор CYP 3A4/P-gp (n=14)	Контроль (n=36)		ПОАК + Ингибитор CYP 3A4/P-gp (n=8)	Контроль (n=34)	
Кровотечения, n (%)	8 (57,1)	6 (16,7)	0,004	1 (12,5)	6 (17,6)	0,725

Ингибитор CYP 3A4/P-gp: верапамил, амиодарон, дилтиазем
Кровотечения: синяки, носовые кровотечения, гематурия

концентрация ниже у носителей *ABCB1* rs1045642 CC, чем у носителей TT, и у носителей rs2032582 GG, чем у носителей аллеля A/T, а AUC 0-∞ ниже у носителей rs1045642 CC, чем у носителей TT [14]. В исследовании I. Gouin-Thibault и соавт. два аллельных варианта гена *ABCB1* rs2032582 и rs1045642 не показали значительного увеличения пиковых концентраций ривароксабана в когорте здоровых добровольцев [15]. Авторы считают, что полиморфизмы гена *ABCB1* нельзя рассматривать, как значимую детерминанту индивидуальной вариабельности фармакокинетики ривароксабана [15]. В исследованиях, проведенных Д.А. Сычевым и соавт., также не было обнаружено существенной разницы в пиковой равновесной концентрации ривароксабана между мутантными гаплотипами и дикими гаплотипами [16,17].

В нашем исследовании не обнаружено ассоциаций между носительством полиморфизма *ABCB1* (rs4148738) C>T и остаточной равновесной концентрацией аликсабана (p=0,297), однако носители аллельного варианта CT+TT *ABCB1* (rs4148738) C>T имели более высокие пиковые концентрации. В 2016 г. С. Dimatteo и соавт. продемонстрировали связь между интронным вариантом *ABCB1* rs4148738 и увеличением пиковой концентрации аликсабана (p<0,05) [18]. В исследовании A.V. Kryukov и соавт. на выборке из 17 пациентов, получавших аликсабан в дозе 10 мг/сут, не было показано значимого влияния *ABCB1* rs4148738 на фармакокинетику аликсабана [19].

Аликсабан взаимодействует с препаратами, которые индуцируют или ингибируют CYP3A4 или P-gp [20]. Фармакокинетический анализ сообщает о значительном снижении AUC∞ аликсабана с рифампицином, комбинированным индуктором P-gp и сильным индуктором CYP3A4. Снижение экспозиции препарата может привести к повышению риска тромботических

исходов и снижению эффективности [21], и наоборот, комбинированные ингибиторы P-gp и сильные ингибиторы CYP3A4 повышают максимальную концентрацию и AUC∞ аликсабана, что повышает риск кровотечения [22,23]. В нашем исследовании у пациентов на фоне приема аликсабана совместно с ингибитором CYP 3A4/P-gp в 3,5 раза чаще встречались геморрагические осложнения, чем при приеме препарата без ингибиторов (p=0,004).

Ривароксабан имеет такой же профиль межлекарственного взаимодействия, как и аликсабан, поскольку он метаболизируется ферментами CYP3A4/A5 и 2J2 и также является субстратом P-gp [23]. Известно, что умеренные ингибиторы CYP3A4 и P-gp повышают концентрацию ривароксабана в плазме крови, хотя это не коррелирует с повышенным риском кровотечения у пациентов с нормальной функцией почек [24-26]. В нашем исследовании у пациентов, принимавших ривароксабан совместно с ингибиторами CYP3A4/P-gp, отмечалась тенденция к повышению уровня остаточной равновесной концентрации (p=0,065), но при этом не увеличивалась частота развития кровотечений.

Вероятно, следует избегать сочетания аликсабана и ривароксабана с сильным ингибитором CYP3A4 и P-gp, а если комбинация с сильными ингибиторами CYP3A4 неизбежна, можно обсудить возможность снижения дозы аликсабана и ривароксабана на 50% [27]. Эмпирическое снижение стандартных доз ПОАК не рекомендуется при совместном приеме с умеренными ингибиторами CYP3A4 [27].

Закключение

В результате проведенного нами исследования выявлено, что у пациентов – носителей аллели T полиморфизма *ABCB1* (rs4148738) C>T остаточная концентрация ривароксабана в плазме крови была выше, а у пациентов, принимающих аликсабан совместно с

ингибитором CYP 3A4/P-gp, был выше риск геморрагических осложнений в отличие от пациентов, не принимающих такие препараты. Необходимы дальнейшие исследования влияния фармакогенетики и фармакокинетики на профиль безопасности и эффективности апиксабана и ривароксабана с учетом системного подхода к оптимизации антикоагулянтной терапии ПОАК на основании фармакокинетических, фармакогенетических биомаркеров.

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

Финансирование исследования. Работа выполнена при поддержке гранта Российского научного фонда 22-15-00251 №122060600001-4, «Персона-

лизированное применение прямых пероральных антикоагулянтов на основе фармакогеномного подхода». Авторы не имеют других соответствующих связей или финансового участия с какой-либо организацией или предприятием, имеющим финансовый интерес или финансовый конфликт с предметом или материалами, обсуждаемыми в рукописи, кроме тех, которые были раскрыты.

Funding. This work was supported by Russian Science Foundation grant 22-15-00251 №122060600001-4, "Personalized Use of Direct Oral Anticoagulants Based on a Pharmacogenomic Approach". The authors have no other relevant affiliations or financial involvement with any organization or enterprise that has a financial interest or financial conflict with the subject matter or materials discussed in the manuscript, other than those disclosed.

References / Литература

1. Kruger PC, Eikelboom JW, Douketis JD, et al. Deep vein thrombosis: update on diagnosis and management. *Med J Aust.* 2019;210(11):516-24. DOI:10.5694/mja2.50201.
2. Brighton T. New oral anticoagulant drugs - mechanisms of action. *Aust Prescr.* 2010;33:38-41. DOI:10.18773/austprescr.2010.017.
3. Benamouzig R, Guenoun M, Deutsch D, et al. Review Article: Gastrointestinal Bleeding Risk with Direct Oral Anticoagulants. *Cardiovasc Drugs Ther.* 2022;36(5):973-89. DOI:10.1007/s10557-021-07211-0
4. Southworth MR, Reichman ME, Unger EF. Dabigatran and postmarketing reports of bleeding. *N Engl J Med.* 2013;368(14):1272-74. DOI:10.1056/NEJMp1302834.
5. Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E, et al. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2013;369(22):2093-104. DOI:10.1056/NEJMoA1310907.
6. Lip GYH, Keshishian A, Li X, et al. Effectiveness and Safety of Oral Anticoagulants Among Nonvalvular Atrial Fibrillation Patients. *Stroke.* 2018;49(12):2933-44. DOI:10.1161/STROKEAHA.118.020232.
7. Overvad TF, Larsen TB, Albertsen IE, et al. Balancing bleeding and thrombotic risk with new oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. *Expert Rev Cardiovasc Ther.* 2013;11(12):1619-29. DOI:10.1586/14779072.2013.839214.
8. Skripka AI, Kogay VV, Listratov AI, et al. Personalized approach for direct oral anticoagulant prescription: from theory to practice. *Ter Arkhiv.* 2019;91(7):111-20 (In Russ.) [Скрипка А.И., Когай В.В., Листратов А.И. и др. Персонализированный подход к назначению прямых оральных антикоагулянтов: от теории к практике. *Тер Архив.* 2019;91(7):111-20]. DOI:10.26442/00403660.2019.07.000045.
9. Byon W, Garonzik S, Boyd RA, et al. Apixaban: A Clinical Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Review. *Clin Pharmacokinet.* 2019;58(10):1265-79. DOI:10.1007/s40262-019-00775-z.
10. Wiggins BS, Dixon DL, Neyens RR, et al. Select Drug-Drug Interactions With Direct Oral Anticoagulants: JACC Review Topic of the Week. *J Am Coll Cardiol.* 2020;75(11):1341-50. DOI:10.1016/j.jacc.2019.12.068.
11. PharmGKB [cited 2022 Oct 13]. Available from: <https://www.pharmgkb.org/>.
12. Online Calculator of Hardy-Weinberg equilibrium. WpCalc. [cited 2022 Oct 2]. Available from: <https://wpcalc.com/en/equilibrium-hardy-weinberg/>.
13. Raymond J, Imbert L, Cousin T, et al. Pharmacogenetics of Direct Oral Anticoagulants: A Systematic Review. *J Pers Med.* 2021;11(1):37. DOI:10.3390/jpm11010037.
14. Xie Q, Xiang Q, Mu G, et al. Effect of ABCB1 Genotypes on the Pharmacokinetics and Clinical Outcomes of New Oral Anticoagulants: A Systematic Review and Meta-analysis. *Curr Pharm Des.* 2018;24(30):3558-65. DOI:10.2174/1381612824666181018153641.
15. Gouin-Thibault I, Delavenne X, Blanchard A, et al. Interindividual variability in dabigatran and rivaroxaban exposure: contribution of ABCB1 genetic polymorphisms and interaction with clarithromycin. *J Thromb Haemost.* 2017;15(2):273-83. DOI:10.1111/jth.13577.
16. Sychev D, Minnigulov R, Bochkov P, et al. Effect of CYP3A4, CYP3A5, ABCB1 Gene Polymorphisms on Rivaroxaban Pharmacokinetics in Patients Undergoing Total Hip and Knee Replacement Surgery. *High Blood Press Cardiovasc Prev.* 2019;26(5):413-20. DOI:10.1007/s40292-019-00342-4.
17. Sychev D, Ostroumova O, Cherniaeva M, et al. The Influence of ABCB1 (rs1045642 and rs4148738) Gene Polymorphisms on Rivaroxaban Pharmacokinetics in Patients Aged 80 Years and Older with Nonvalvular Atrial Fibrillation. *High Blood Press Cardiovasc Prev.* 2022;29(5):469-80. DOI:10.1007/s40292-022-00536-3.
18. Dimatteo C, D'Andrea G, Vecchione G, et al. ABCB1 SNP rs4148738 modulation of apixaban interindividual variability. *Thromb Res.* 2016;145:24-6. DOI:10.1016/j.thromres.2016.07.005.
19. Kryukov AV, Sychev DA, Andreev DA, et al. Influence of ABCB1 and CYP3A5 gene polymorphisms on pharmacokinetics of apixaban in patients with atrial fibrillation and acute stroke. *Pharmacogenomics Pers Med.* 2018;11:43-9. DOI:10.2147/PGPM.S157111.
20. Terrier J, Gaspar F, Fontana P, et al. Drug-Drug Interactions with Direct Oral Anticoagulants: Practical Recommendations for Clinicians. *Am J Med.* 2021;134(8):939-42. DOI:10.1016/j.amjmed.2021.04.003.
21. Vakkalagadda B, Frost C, Byon W, et al. Effect of Rifampin on the Pharmacokinetics of Apixaban, an Oral Direct Inhibitor of Factor Xa. *Am J Cardiovasc Drugs.* 2016;16(2):119-27. DOI:10.1007/s40256-015-0157-9.
22. Frost CE, Byon W, Song Y, et al. Effect of ketoconazole and diltiazem on the pharmacokinetics of apixaban, an oral direct factor Xa inhibitor. *Br J Clin Pharmacol.* 2015;79(5):838-46. DOI:10.1111/bcp.12541.
23. Mikus G, Foerster KI, Schaumaeker M, et al. Application of a microdosed cocktail of 3 oral factor Xa inhibitors to study drug-drug interactions with different perpetrator drugs. *Br J Clin Pharmacol.* 2020;86(8):1632-41. DOI:10.1111/bcp.14277.
24. Mueck W, Kubitz D, Becka M. Co-administration of rivaroxaban with drugs that share its elimination pathways: pharmacokinetic effects in healthy subjects. *Br J Clin Pharmacol.* 2013;76(3):455-66. DOI:10.1111/bcp.12075.
25. Bartlett JW, Renner E, Moulard E, et al. Clinical Safety Outcomes in Patients With Nonvalvular Atrial Fibrillation on Rivaroxaban and Diltiazem. *Ann Pharmacother.* 2019;53(1):21-7. DOI:10.1177/1060028018795140.
26. Pham P, Schmidt S, Lesko L, et al. Association of Oral Anticoagulants and Verapamil or Diltiazem With Adverse Bleeding Events in Patients With Nonvalvular Atrial Fibrillation and Normal Kidney Function. *JAMA Netw Open.* 2020;3(4):e203593. DOI:10.1001/jamanetworkopen.2020.3593.
27. Mar PL, Gopinathannair R, Gengler BE, et al. Drug Interactions Affecting Oral Anticoagulant Use. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2022;15(6):e007956. DOI:10.1161/CIRCEP.121.007956.

Сведения об Авторах/About the Authors:

Федина Людмила Владимировна [Lyudmila V. Fedina]
eLibrary SPIN1961-7486, ORCID 0000-0002-6417-9535

Сычев Игорь Николаевич [Igor N. Sychev]
eLibrary SPIN 7282-6014, ORCID 0000-0002-2970-3442
Растворова Татьяна Дмитриевна [Tatiana D. Rastvorova]
ORCID 0000-0002-4606-4507

Стригункова Евгения Владимировна [Evgenia V. Strigunkova]
ORCID 0000-0003-4431-248X

Качанова Анастасия Алексеевна [Anastasia A. Kachanova]
eLibrary SPIN1214-8156, ORCID 0000-0003-3194-4410

Созаева Жаннет Алимовна [Zhannet A. Sozaeva]
eLibrary SPIN 4138-4466, ORCID 0000-0001-5166-7903

Бочков Павел Олегович [Pavel O. Bochkov]
eLibrary SPIN5576-8174, ORCID 0000-0001-8555-5969
Варданян Аршак Варданович [Arshak V. Vardanyan]
ORCID 0000-0002-0893-3740

Мирзаев Карин Бадавинович [Karin B. Mirzayev]
eLibrary SPIN 8308-7599, ORCID 0000-0002-9307-4994

Сычев Дмитрий Алексеевич [Dmitry A. Sychev]
eLibrary SPIN4525-7556, ORCID 0000-0002-4496-3680

Оценка маркеров фиброза, как потенциального метода диагностики необструктивного поражения коронарных артерий у больных стабильной ишемической болезнью сердца

Пахтусов Н.Н.*, Юсупова А.О., Жбанов К.А., Щендрыгина А.А.,
Привалова Е.В., Беленков Ю.Н.

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

Цель. Изучить уровни маркеров фиброза у пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца (ИБС) и различными вариантами поражения коронарных артерий (КА) (обструктивное и необструктивное), выявить возможные различия для диагностики степени обструкции коронарного русла.

Материал и методы. В наблюдательное исследование были включены три группы пациентов: с необструктивной (основная группа, стеноз КА <50%; n=20) и обструктивной (группа сравнения, гемодинамически значимый стеноз КА по результатам коронарографии; n=20) ИБС и здоровые добровольцы (контрольная группа, n=40). Уровни трансформирующего фактора роста бета 1 (TGF-β1) и матричной металлопротеиназы 9 (MMP-9) измеряли в плазме крови с помощью иммуноферментного анализа. По результатам эхокардиографии все пациенты, включенные в исследование, были разделены на четыре группы в зависимости от типа ремоделирования миокарда.

Результаты. Уровни TGF-β1 были значимо выше у пациентов с обструктивной ИБС (p=0,008), чем у пациентов с необструктивной ИБС и у здоровых добровольцев (p<0,001). Значимых различий между основной и контрольной группами не было (p>0,05). Статистически значимые различия уровней TGF-β1 в зависимости от типа ремоделирования левого желудочка отсутствовали (p=0,139). Максимальный уровень MMP-9 был в группе с обструктивным поражением коронарного русла и значимо отличался от основной группы (p<0,001) и группы контроля (p=0,04).

Заключение. Максимальные уровни TGF-β1 и MMP-9 были выявлены в группе с обструктивным поражением КА. Уровни этих биомаркеров в основной группе статистически отличались от значений, полученных в группе контроля. Таким образом, учитывая патогенез развития необструктивной ИБС, использование маркеров фиброза TGF-β1 и MMP-9 может являться перспективным для диагностики выраженности обструкции КА.

Ключевые слова: необструктивная ишемическая болезнь сердца, трансформирующий фактор роста β, ремоделирование сердца, металлопротеиназа 9, воспаление.

Для цитирования: Пахтусов Н.Н., Юсупова А.О., Жбанов К.А., Щендрыгина А.А., Привалова Е.В., Беленков Ю.Н. Оценка маркеров фиброза, как потенциального метода диагностики необструктивного поражения коронарных артерий у больных стабильной ишемической болезнью сердца. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2022;18(6):630-637. DOI:10.20996/1819-6446-2022-11-01.

Evaluation of Fibrosis Markers as a Potential Method for Diagnosing Non-Obstructive Coronary Artery Disease in Patients with Stable Coronary Artery Disease

Pakhtusov N.N.*, Yusupova A.O., Zhdanov K.A., Shchedrygina A.A., Privalova E.V., Belenkov Yu.N.
I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

Aim. To study the levels of fibrosis markers in patients with stable coronary artery disease (CAD) and various types of coronary artery (CA) lesions (obstructive and non-obstructive), to identify possible differences for diagnosing the types of coronary obstruction.

Material and methods. The observational study included three groups of patients: with non-obstructive (main group, coronary artery stenosis <50%; n=20) and obstructive (comparison group, hemodynamically significant coronary artery stenosis according to the results of coronary angiography; n=20) CAD and healthy volunteers (control group; n=40). Transforming growth factor beta 1 (TGF-β1) and matrix metalloproteinase 9 (MMP-9) levels were measured in plasma by enzyme immunoassay. According to the results of echocardiography, all patients included in the study were divided into four groups depending on the type of myocardial remodeling.

Results. TGF-β1 levels were significantly higher in patients with obstructive CAD (p=0.008) than in patients with non-obstructive CAD and healthy volunteers (p<0.001). There were no significant differences between the main and control groups (p>0.05). There were no statistically significant differences in TGF-β1 levels depending on the type of left ventricular remodeling (p=0.139). The maximum level of MMP-9 was in the group with obstructive coronary disease and significantly differed from the main group (p<0.001) and the control group (p=0.04).

Conclusio. The maximum levels of TGF-β1 and MMP-9 were found in the group with obstructive coronary artery disease. The levels of these biomarkers in the main group were statistically different from the values obtained in the control group. Thus, considering the pathogenesis of the development of non-obstructive CAD, the use of fibrosis markers TGF-β1 and MMP-9 may be promising for diagnosing the severity of CA obstruction.

For citation: Pakhtusov N.N., Yusupova A.O., Zhdanov K.A., Shchedrygina A.A., Privalova E.V., Belenkov Yu.N. Evaluation of Fibrosis Markers as a Potential Method for Diagnosing Non-Obstructive Coronary Artery Disease in Patients with Stable Coronary Artery Disease. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2022;18(6):630-637. DOI:10.20996/1819-6446-2022-11-01.

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

Received/Поступила: 07.11.2022

Accepted/Принята в печать: 27.11.2022

Введение

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются одной из основных причин смертности во всем мире [1]. Распространенность ишемической болезни сердца (ИБС), значительные экономические затраты и связанный с этим риск инвазивных вмешательств требуют разработки новых алгоритмов ее диагностики и лечения.

Проект «Геном человека», завершившийся в 2003 г., позволил по новому взглянуть на патогенез заболеваний [2]. Так, полногеномные ассоциативные исследования (GWAS) выявили связь между ИБС и полиморфизмами генов, кодирующих сигнальный путь трансформирующего фактора роста- β (TGF- β) [3]. Сбой передачи сигнала в этом сигнальном пути типичен для многих заболеваний человека. Все этапы и задействованные биомолекулы хорошо изучены, однако до сих пор неясно, что вызывает различные многочисленные биологические эффекты при его активации [4].

TGF- β 1 – один из 33 известных полипептидов семейства TGF- β человека [5]. Белки семейства TGF- β играют важную роль в контроле пролиферации и дифференцировки клеток, заживлении ран и активации иммунной системы, а также участвуют в патофизиологии ССЗ и злокачественных новообразований. Одним из активаторов TGF- β 1 является металлопротеиназа 9 [6]. В настоящее время выявлена ассоциация между сигнальным путем TGF- β и интерлейкином-6 (ИЛ-6). Так, ИЛ-6 активирует продукцию белков TGF- β сердечными фибробластами [7], процессы фиброгенеза и в конечном итоге приводит к ремоделированию сердца [8].

Наименее изученными являются больные с неструктурным поражением коронарных артерий (ноИБС), у которых имеются типичная стенокардия, инструментально верифицированные признаки ишемии миокарда (стресс-эхокардиография, сцинтиграфия миокарда и стресс-магнитно-резонансная томография) и отсутствуют гемодинамически значимые стенозы (стеноз <50%) коронарных артерий (КА). По результатам коронароангиографии (КАГ) в эту категорию относят пациентов с интактными КА (стеноз отсутствует), легкими (<30%) и умеренными ($\geq$ 30% и <50%) атеросклеротическими поражениями. Распространенность ноИБС может достигать 20% при остром и 50% при хроническом коронарных синдромах [9]. Хотя у этих пациентов нет значимого атеросклероза КА, у них также развиваются неблагоприятные сердечно-сосудистые события, в частности, инфаркт миокарда (ИМ) без обструкции КА (ИМбоКА). Частота ИМбоКА у пациентов с этой формой ИБС колеблется от 2,2 до 21,8% [10]. Как правило, ИМбоКА возникает преимущественно у пациентов женского пола, более молодого возраста, с меньшей вероятностью выявления сахарного диабета, артериальной гипертензии, дис-

липидемии, что свидетельствует о ведущей роли в патогенезе неатеросклеротических поражения КА таких факторов, как инсулинорезистентность, воспаление и психосоциальные аспекты [11].

Цель исследования – изучить уровни маркеров фиброза у пациентов со стабильной ИБС и различными вариантами поражения КА (обструктивное и неструктурное), а также выявить возможные различия для диагностики степени обструкции коронарного русла.

Материал и методы

Проводимое наблюдательное исследование одобрено локальным этическим комитетом в соответствии с Хельсинкской декларацией. В исследовании участвовало три группы: больные с неструктурной ИБС составили основную группу (n=20), с обструктивной ИБС – группу сравнения (n=20), и здоровые добровольцы – контрольную группу (n=40). Критерии включения в основную группу: инструментально подтвержденная ишемия миокарда, отсутствие выраженного стеноза КА (<50%) по данным КАГ, отсутствие реваскуляризации миокарда в анамнезе (шунтирование КА, баллонная ангиопластика и/или стентирование КА). В группу сравнения вошли пациенты с обструктивной ИБС по результатам КАГ и реваскуляризацией миокарда (в анамнезе у 50% из них). Критерии исключения: острый коронарный синдром, хроническая сердечная недостаточность (III-IV ФК по NYHA), гемодинамически значимые пороки сердца, инсульт в течение 6 мес, предшествующих исследованию, хроническая болезнь почек со скоростью клубочковой фильтрации <30 мл/мин, заболевания перикарда, аутоиммунные и онкологические заболевания. В контрольную группу вошли здоровые добровольцы без хронических заболеваний (рис. 1). Клинико-демографические данные представлены в табл. 1.

Всем больным проводилось стандартное лабораторно-инструментальное обследование: клинический анализ крови (гематологический анализатор XP 300, производителя Sysmex®), биохимический анализ крови [общий холестерин (ОХС), липопротеины низкой (ЛНП) и высокой плотности (ЛВП) колориметрическим методом, с помощью реагентов ADVIA® Chemistry Cholesterol Reagent, ADVIA® Chemistry Direct LDL Cholesterol Reagents, ADVIA® Chemistry Direct HDL Cholesterol Reagents, мочевиная кислота (колориметрическим методом, с помощью реагента ADVIA® Chemistry Uric Acid Reagents), креатинин (кинетическим методом (метод Яффе) с помощью реагента ADVIA® Chemistry Creatinine Reagents), глюкоза венозной плазмы натощак (гексокиназным методом с помощью реагента ADVIA® Chemistry Glucose Hexokinase II Reagents)], суточное мониторирование артериального давления (БиПиЛАБ, Россия), холтеровское мониторирование (medilogAR®,

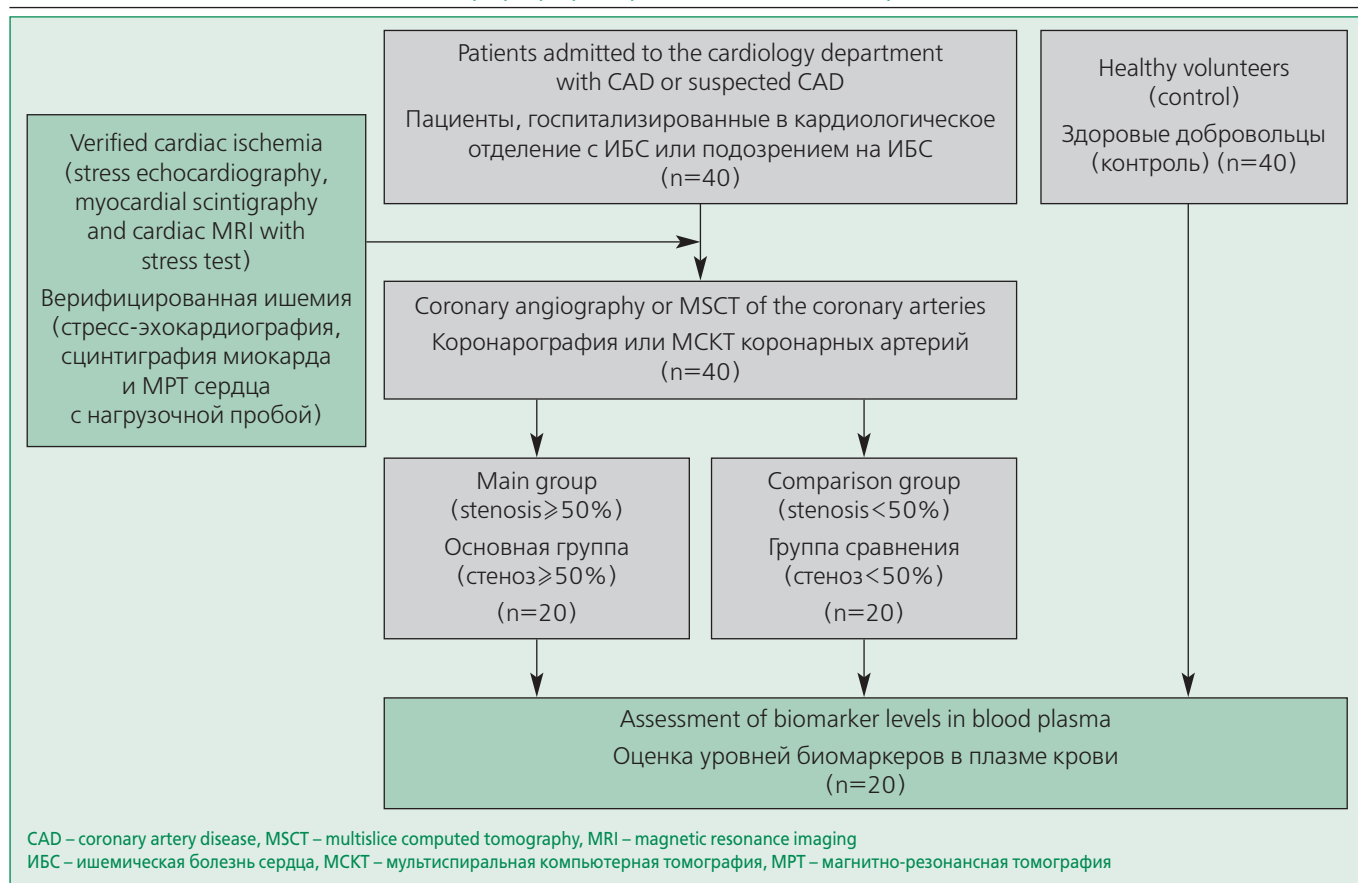


Figure 1. Study Design

Рисунок 1. Дизайн исследования

Shiller, Швейцария), Эхокардиография (Vivid 7, GE Healthcare, США), рентгеновское исследование органов грудной клетки (УнивеРС-МТ, Россия), велоэргометрия (ERG 911 S/L, Shiller, Швейцария) и КАГ (Siemens Artis Zee, производитель Siemens Healthineers GmbH, Германия). Все диагнозы установлены на основании актуальных российских рекомендаций с учетом данных анамнеза пациентов. Участники контрольной группы медикаментозную терапию не получали, поэтому уровни общего холестерина значимо различались между больными с ИБС и группой контроля (табл. 2).

Образцы крови после центрифугирования были заморожены в криопробирках при температуре -80°C . Для оценки уровней TGF- $\beta 1$ и MMP-9 использовали иммуноферментный анализ (ИФА) (набор реагентов для иммуноферментного анализа TGF- $\beta 1$ человека BMS249-4: Invitrogen, США; коэффициент вариации 4,9% и 3,2%; MMP9 Human ELISA Kit, Invitrogen, США, коэффициент вариации 10,2% и 7,3%).

Для дополнительной оценки степени выраженности фиброза проводилось определение типа ремоделирования миокарда. По результатам эхокардиографии все пациенты, включенные в исследование, были разделены на четыре группы по типу ремоделирования миокарда [12] с учетом индекса массы миокарда левого желудочка (ЛЖ) и относительной толщины его

стенки. В зависимости от результатов расчетов были сформированы следующие группы пациентов: пациенты с нормальной геометрией сердца, концентрическим ремоделированием, концентрической и эксцентрической гипертрофией ЛЖ.

Статистический анализ проводился с помощью SPSS 23 (IBM, США). Для оценки значимости различий полученных данных был проведен апостериорный анализ с использованием программы G*Powerver 3.1.9.6 (Германия) [13]. Нормальное распределение количественных параметров оценивали с помощью критерия Шапиро-Уилка ($n < 50$) или Колмогорова-Смирнова ($n > 50$). В случае ненормального распределения мы описывали данные с использованием медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей (25%; 75%). Категориальные данные были описаны с абсолютными значениями и процентами. Две группы сравнивали по количественному показателю с ненормальным распределением с помощью U-критерия Манна-Уитни. Три и более группы сравнивали по количественному показателю с ненормальным распределением с помощью теста Краскела-Уоллиса; апостериорные сравнения были сделаны с помощью критерия Данна, с поправкой Бонферрони. Процентные значения сравнивались при анализе кросс-таблиц по нескольким полям с использованием критерия хи-квадрат Пирсона. Ди-

Table 1. Clinical and demographic characteristics of patients

Таблица 1. Клинико-демографическая характеристика пациентов

Параметр	ноИБС (n=20)	ИБС (n=20)	Контроль (n=40)	p
Мужчины, n (%)	2 (10,0)	11 (55,0)	19 (47,5)	0,006* Р _{ноИБС-ИБС} =0,007 [†] Р _{ноИБС-контроль} =0,008 [†]
Возраст, лет	70±7	65±8	57±7	<0,001* Р _{ИБС-Контроль} =0,001 [†] Р _{ноИБС-Контроль} =0,001 [†]
Вес, кг	74 (68; 77)	82 (69; 90)	74 (66; 82)	0,083*
Рост, м	1,63±0,06	1,66±0,11	1,68±0,09	0,162*
ИМТ, кг/м ²	27,9 (26,3; 28,5)	28,3 (27,1; 31,5)	26,0 (23,9; 28,6)	0,037* Р _{ИБС-Контроль} =0,031 [†]
АГ, n (%)	20 (100)	15 (75)	–	0,047 [†]
СД 2 типа, n (%)	3 (15)	7 (35)	–	0,273 [†]
ФП/ТП, n (%)	1 (5)	0	–	1,000 [†]
Инфаркт миокарда, n (%)	4 (20)	10 (50)	–	0,048 [†]
Ишемический инсульт/ТИА, n (%)	2 (10)	3 (15)	–	0,661 [†]
Атеросклероз периферических артерий (брахиоцефальные артерии, почечные или артерий нижних конечностей), n (%)	10 (50)	8 (40)	–	0,751 [†]
ИММ ЛЖ, г/м ²	86±18	127±32	77±18	<0,001* Р _{ноИБС-ИБС} <0,001 [†] Р _{ИБС-Контроль} <0,001 [†]
ОТС ЛЖ	0,45 (0,41; 0,50)	0,40 (0,40; 0,50)	0,38 (0,36; 0,41)	<0,001* Р _{ноИБС-Контроль} <0,001 [†] Р _{ИБС-Контроль} =0,007 [†]
иАПФ	6 (30)	13 (65)	–	0,056 [†]
БРА II	6 (30)	3 (15)	–	0,451 [†]
Бета-адреноблокаторы	18 (90)	17 (85)	–	1,000 [†]
Блокаторы кальциевых каналов	12 (60)	9 (45)	–	0,527 [†]
Антиагреганты	18 (90)	19 (90)	–	1,000 [†]
Нитраты	0	0	–	–
Антикоагулянты	1 (5)	0	–	1,000 [†]
Сахароснижающие препараты	3 (15)	7 (35)	–	0,273 [†]
Статины	18 (90)	20 (100)	–	0,231 [†]

Данные представлены как Me (25%; 75%) или M±SD

* – тест Краскела-Уоллиса/ANOVA (различия между всеми группами), [†] – U-критерий Манна-Уитни / t-критерия Стьюдента (межгрупповые различия)

АГ – артериальная гипертензия, СД – сахарный диабет, ФП – фибрилляция предсердий, ТП – трепетание предсердий, ИМТ – индекс массы тела, ТИА – транзиторная ишемическая атака, ИММ – индекс массы миокарда, ОТС – относительная толщина стенок, ЛЖ – левый желудочек, иАПФ – ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента, БРА II – антагонисты рецепторов ангиотензина II, ИБС – ишемическая болезнь сердца, ноИБС – необструктивная ишемическая болезнь сердца

агностическую значимость количественных признаков в прогнозе исхода определяли с помощью анализа ROC-кривой. Точка отсечки в разделяющем значении качественного признака рассчитывалась по наибольшему значению индекса Юдена.

Результаты

Результаты ИФА показали, что уровни TGF-β1 были значимо выше у больных с обструктивной ИБС (p=0,008), нежели у больных с необструктивной ИБС

и контрольной группой (p<0,001). Значимых различий между основной и контрольной группами не выявлено (рис. 2).

Построенная ROC-кривая отображает вероятность наличия необструктивной ИБС среди пациентов с верифицированной ИБС в зависимости от уровня TGF-β1 (рис. 3). Площадь под ROC-кривой составила 0,753±0,078 при 95% доверительном интервале 0,599-0,906. Модель статистически значима (p=0,007). Пороговое значение уровня TGF-β1, соответствующее

Table 2. Laboratory data in groups
Таблица 2. Лабораторные данные в группах

Параметр	Группы			p
	ноИБС	ИБС	Контроль	
Гемоглобин, г/л	140±10	140±8	138±14	0,654*
Глюкоза, ммоль/л	5,30 (5,00; 5,90)	5,60 (5,17; 6,20)	5,10 (4,80; 5,90)	0,065*
Креатинин, мкмоль/л	90,8 (80,6; 93,1)	82,0 (77,1; 91,7)	89,0 (78,2; 99,1)	0,641*
Общий холестерин, ммоль/л	5,03 (4,23; 6,41)	4,69 (4,04; 5,37)	5,63 (5,13; 6,19)	0,025*
ЛНП, ммоль/л	3,23±1,17	3,01±1,01	3,79±0,94	0,052* $p_{\text{ИБС-контроль}} = 0,027^{\dagger}$
ЛВП, ммоль/л	1,32 (1,19; 1,59)	0,86 (0,70; 1,52)	1,29 (1,10; 1,60)	0,071*
Мочевая кислота, мкмоль/л	315±62	359±69	310±67	0,069*

Данные представлены как Me (25%; 75%) или M±SD

* – тест Краскела-Уоллиса/ANOVA (различия между всеми группами), † – U-критерий Манна-Уитни / t-критерия Стьюдента (межгрупповые различия)

ЛНП – липопротеины низкой плотности, ЛВП – липопротеины высокой плотности, ИБС – ишемическая болезнь сердца, ноИБС – не obstructивная ишемическая болезнь сердца

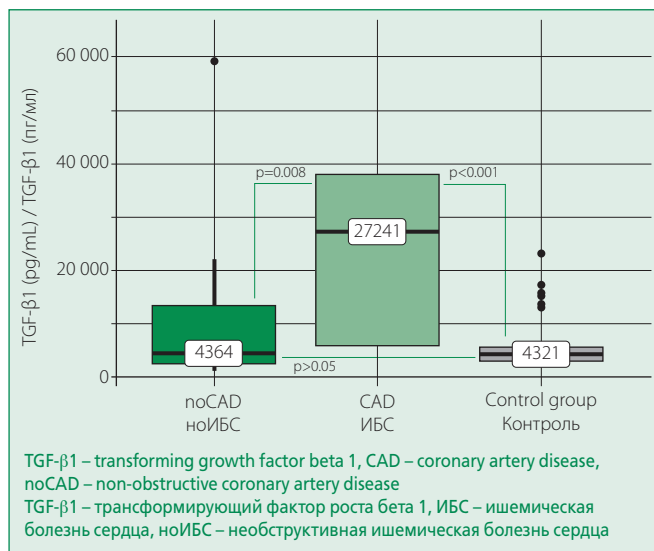


Figure 2. TGF-β1 levels in groups
Рисунок 2. Уровни TGF-β1 в группах

максимальному значению индекса Юдена, составило 20269 пг/мл. Не obstructивная ИБС прогнозировалась, когда уровень TGF-β1 был ниже или равен этому значению. Чувствительность и специфичность модели составили 89,5% и 70,0% соответственно.

Также сравнивали уровни TGF-β1 в зависимости от типа ремоделирования левого желудочка. Значимых различий ($p=0,069$) между группами выявлено не было, но следует подчеркнуть, что у пациентов с нормальной геометрией левого желудочка уровень TGF-β1 был минимальным. Необходимо отметить, что больных с эксцентрической гипертрофией в основной группе (с не obstructивной ИБС) не было. Кроме того, в этой группе было больше пациентов с нормальной геометрией сердца, чем в группе сравнения (с obstructивной ИБС) (рис. 4).

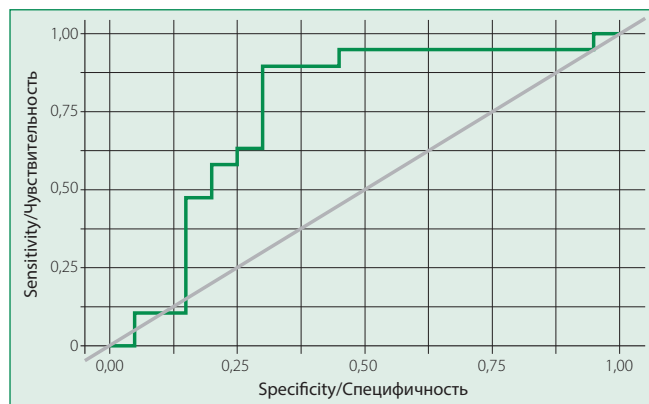


Figure 3. Probability of having a non-obstructive lesion from the level of TGF-β1 in patients with verified coronary artery disease

Рисунок 3. Вероятность наличия не obstructивного поражения от уровня TGF-β1 у больных с верифицированной ИБС

Различались и уровни MMP-9, у пациентов с obstructивной ИБС он был максимальным, основная группа значимо отличалась от группы сравнения и контроля (рис. 5)

Зависимость уровня MMP-9 от TGF-β1 (рис. 6) оценивали методом линейной регрессии, учитывались такие показатели, как пол, возраст и ИМТ. Полученная регрессионная модель характеризовалась коэффициентом корреляции $r=0,719$, что соответствует высокой корреляции по шкале Чеддока. Модель была статистически значимой ($p<0,001$).

Обсуждение

Имеются противоречивые данные об уровне белков, участвующих в сигнальном пути TGF-β у пациентов с obstructивной ИБС [14–16]. Изучение пенных клеток

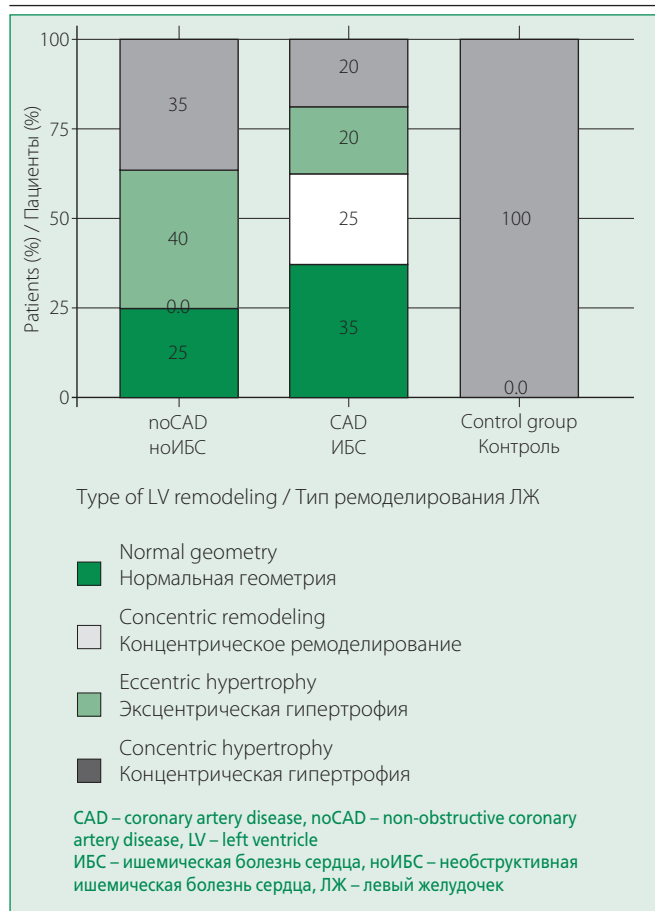


Figure 4. Type of left ventricular myocardial remodeling depending on the group

Рисунок 4. Тип ремоделирования миокарда ЛЖ в зависимости от группы

в атеросклеротических бляшках у больных атеросклерозом свидетельствует об активации этого сигнального пути и повышении экспрессии белка TGF- β 1 макрофагами в стенке артерий [17]. С другой стороны, имеются данные и о защитном действии TGF- β 1 [18,19], поскольку эффекты активации сигнального пути TGF- β зависят от типа клеток и стадии атеросклероза [3]. Кардиопротекция может быть обеспечена ингибированием фактора некроза опухоли- α и активных форм кислорода [20].

MMP-9 был выбран в качестве одного из активаторов TGF- β . Уровни MMP-9 у здоровых добровольцев и пациентов с не obstructивной ИБС различались, что также могло косвенно свидетельствовать об активации TGF- β 1 в стенках КА. Анализ представленной ROC-кривой был использован для оценки вероятности наличия гемодинамически незначимого стеноза у больных с верифицированной ИБС по уровням активации процессов фиброза и ремоделирования миокарда за счет повышения концентрации TGF- β 1. Однако эта модель не включает такие факторы, как пол, возраст и сопутствующие заболевания. TGF- β 1 является одним из ос-

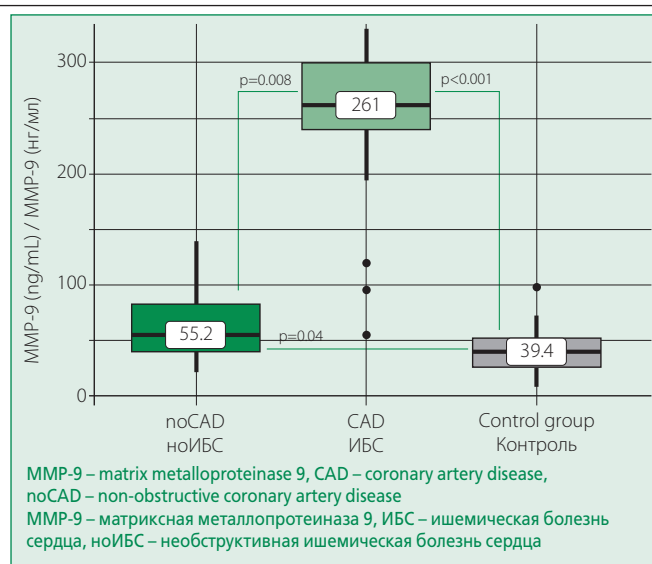


Figure 5. MMP-9 levels in groups

Рисунок 5. Уровень MMP-9 в группах

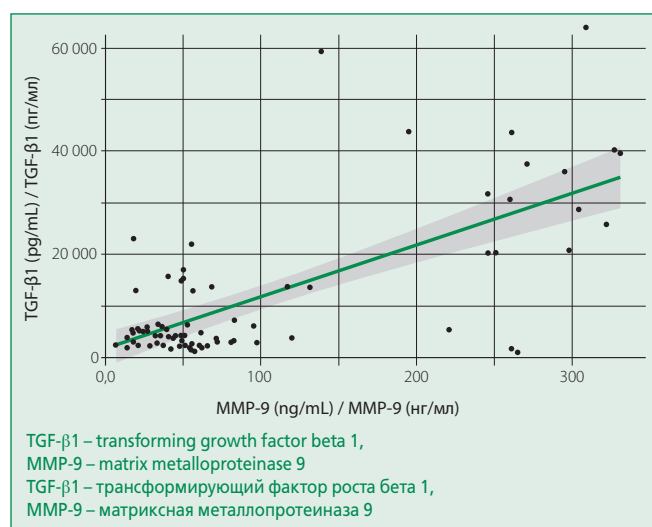


Figure 6. Plot of the regression function characterizing the dependence of TGF- β 1 on MMP-9

Рисунок 6. График регрессионной функции, характеризующий зависимость TGF- β 1 от MMP-9

новных стимуляторов процесса развития фиброза тканей [21], его экспрессия приводит к гипертрофии и ремоделированию сердца [22]. Анализ зависимости между данными эхокардиографии и биологическими маркерами показал наиболее высокие уровни TGF- β 1 и MMP-9 у больных с эксцентрической гипертрофией миокарда ЛЖ. Этот тип ремоделирования наблюдался только у больных с гемодинамически значимым стенозом КА. Эксцентрическая гипертрофия ЛЖ возникает в результате перегрузки давлением и ишемии миокарда, что объясняет высокие уровни TGF- β 1 в группе с обструкцией коронарного русла [23], это может быть обусловлено активацией сигнального пути TGF- β [24,25].

Полученные данные могут свидетельствовать об активации TGF- β 1 и MMP-9 у пациентов с обструктивной ИБС, что указывает на активацию процессов фиброза. В основной группе таких изменений не выявлено, учитывая различия в уровнях биомаркеров, вероятнее всего, изменения в сосудистой стенке у пациентов с необструктивным поражением КА начинаются с активации воспаления. Теория воспаления в патогенезе ССЗ обсуждается уже много лет. Ежегодно проводятся масштабные исследования, подтверждающие гипотезу о роли воспаления в патогенезе ИБС. В исследовании CANTOS (Canakinumab Antiinflammatory Thrombosis Outcomes Study) показано, что интерлейкины (в частности, интерлейкин-1 β) играют важную роль в патогенезе ИБС [26]. Исследования с колхицином COLCOT (Colchicine Cardiovascular Outcomes Trial) и LoDoCo 2 (Low Dose Colchicine 2) также подтверждают воспалительную теорию атеросклероза [27]. На животных моделях необструктивной ИБС описана активация высвобождения лептина, резистина, ИЛ-6 и фактора некроза опухоли- α [28]. Таким образом, предполагается, что необходимы лизаты тканей КА для верификации наличия воспаления в стенках сосудов у больных с ИБС и гемодинамически незначимым стенозом, что требует проведения инвазивных процедур. Применение нового метода – коронарной компьютерной томографической ангиографии (ККА) у больных с гемодинамически незначимым стенозом позволило визуализировать воспаление в стенках эпикардальных артерий сердца путем анализа измененного сигнала от периваскулярной жировой ткани [29].

Ограничения исследования. Исследование имеет некоторые ограничения. Во-первых, для более точных выводов требуется больше пациентов с необструктивной ИБС. Во-вторых, достаточно сложно подобрать однородные по возрасту группы контроля и пациентов. В российской популяции трудно найти здоровых лиц без сердечно-сосудистых заболеваний сопоставимого возраста с пациентами. Кроме того, на уровень TGF- β 1 в группе больных ИБС может влиять артериальная

гипертензия и гипертрофическое ремоделирование, вызванное перегрузкой объемом.

Заключение

В исследовании представлены данные об уровне TGF- β 1 и MMP-9 у пациентов с обструктивной и не-обструктивной формами ИБС. Выявлены значимые различия между исследуемой группой (ноИБС) и группой сравнения (обструктивной ИБС), однако различия со здоровыми добровольцами обнаружены только для MMP-9. TGF- β 1 и MMP-9 ассоциированы с коронарным атеросклерозом. Матриксные металлопротеиназы в будущем могут стать терапевтической мишенью, а также биомаркером в диагностике ИБС. В настоящее время применяют препараты с механизмом действия, основанным на ингибировании TGF- β . Вероятно, в будущем разработают новые препараты, блокирующие этот сигнальный путь, которые будут рекомендованы пациентам с различными типами ИБС.

Отношения и Деятельность. Нет.

Relationships and Activities. None.

Финансирование. Исследование выполнено при финансовой поддержке Российского научного фонда в виде научного проекта № 22-15-00424, научного гранта «Роль активации сигнального каскада WNT, процессов его эпигенетической регуляции и иммуноопосредованного воспаления в прогрессировании атеросклероза и возможности влияния на него методом терапевтического неоангиогенеза у пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца».

Funding. The study was financially supported by the Russian Science Foundation in the form of scientific project No. 22-15-00424, scientific grant "The role of activation of the WNT signaling cascade, the processes of its epigenetic regulation and immune-mediated inflammation in the progression of atherosclerosis and the possibility of influencing it by therapeutic neoangiogenesis in patients with stable ischemic heart disease."

References / Литература

1. The top 10 causes of death [cited 2022 Jan 12]. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death>.
2. Gibbs RA. The Human Genome Project changed everything. *Nat Rev Genet.* 2020;21(10):575-6. DOI:10.1038/s41576-020-0275-3.
3. Low EL, Baker AH, Bradshaw AC. TGF β smooth muscle cells and coronary artery disease: a review. *Cell Signal.* 2019;53:90-101. DOI:10.1016/j.celsig.2018.09.004
4. Hata A, Chen YG. TGF- β signaling from receptors to smads. *Cold Spring Harb Perspect Biol.* 2016;8(9):a022061. DOI:10.1101/cshperspect.a022061.
5. Morikawa M, Derynck R, Miyazono K. TGF- β and the TGF- β family: Context-dependent roles in cell and tissue physiology. *Cold Spring Harb Perspect Biol.* 2016;8(5):a021873. DOI:10.1101/cshperspect.a021873.
6. Dobaczewski M, Chen W, Frangogiannis NG. Transforming growth factor (TGF)- β signaling in cardiac remodeling. *J Mol Cell Cardiol.* 2011;51(4):600-6. DOI:10.1016/j.jmcc.2010.10.033.
7. Wang JH, Zhao L, Pan X, et al. Hypoxia-stimulated cardiac fibroblast production of IL-6 promotes myocardial fibrosis via the TGF- β 1 signaling pathway. *Lab Invest [Internet].* 2016;96(8):839-52. DOI:10.1038/abinvest.2016.65.
8. Hu HH, Chen DQ, Wang YN, et al. New insights into TGF- β /Smad signaling in tissue fibrosis. *Chem Biol Interact.* 2018;292:76-83. DOI:10.1016/j.cbi.2018.07.008.
9. Knuuti J, Wijns W, Achenbach S, et al. 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.
10. Jespersen L, Hvelplund A, Abildstrøm SZ, et al. Stable angina pectoris with no obstructive coronary artery disease is associated with increased risks of major adverse cardiovascular events. *Eur Heart J.* 2012;33(6):734-44. DOI:10.1093/eurheartj/ehz331.
11. Safdar B, Spatz ES, Dreyer RP, et al. Presentation, clinical profile, and prognosis of young patients with myocardial infarction with nonobstructive coronary arteries (MINOCA): Results from the VIRGO study. *J Am Heart Assoc.* 2018;7(13):e009174. DOI:10.1161/JAHA.118.009174.
12. Faul F, Erdfelder E, Buchner A, Lang AG. Statistical power analyses using G*Power 3.1: Tests for correlation and regression analyses. *Behav Res Methods.* 2009;41(4):1149-60. DOI:10.3758/BRM.41.4.1149.
13. Lang RM, Bierig M, Devereux RB, et al. Recommendations for chamber quantification. *Eur J Echocardiogr.* 2006;7(2):79-108. DOI:10.1016/j.euje.2005.12.014.
14. Grainger DJ, Kemp PR, Metcalfe JC, et al. The serum concentration of active transforming growth factor-beta is severely depressed in advanced atherosclerosis. *Nat Med.* 1995;1(1):74-9. DOI:10.1038/nm0195-74.
15. Erren M, Reinecke H, Junker R, et al. Systemic inflammatory parameters in patients with atherosclerosis of the coronary and peripheral arteries. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1999;19(10):2355-63. DOI:10.1161/01.atv.19.10.2355.
16. Wang XL, Liu SX, Wilcken DEL. Circulating transforming growth factor beta1 and coronary artery disease. *Cardiovasc Res.* 1997;34(2):404-10. DOI:10.1016/s0008-6363(97)00033-3.
17. van Dijk RA, Engels CC, Schaapherder AF, et al. Visualizing TGF- β and BMP signaling in human atherosclerosis: a histological evaluation based on Smad activation. *Histol Histopathol.* 2012;27(3):387-96. DOI:10.14670/HH-27.387.
18. Grainger DJ. TGF-beta and atherosclerosis in man. *Cardiovasc Res.* 2007;74(2):213-22. DOI:10.1016/j.cardiores.2007.02.022.
19. Rodriguez-Vita J, Sánchez-Galán E, Santamaría B, et al. Essential role of TGF- β /Smad pathway on statin dependent vascular smooth muscle cell regulation. *PLoS One.* 2008;3(12):e3959. DOI:10.1371/journal.pone.0003959.
20. Lefer AM, Tsao P, Aoki N, Palladino MA. Mediation of cardioprotection by transforming growth factor-beta. *Science.* 1990;249(4964):61-4. DOI:10.1126/science.2164258.
21. Border WA, Noble NA. Transformation growth factor β in tissue fibrosis. *N Engl J Med.* 1994;331(19):153-8. DOI:10.1056/NEJM19941103311907.
22. Kuwahara F, Kai H, Tokuda K, et al. Transforming growth factor- β function blocking prevents myocardial fibrosis and diastolic dysfunction in pressure-overloaded rats. *Circulation.* 2002;106(1):130-5. DOI:10.1161/01.CIR.0000020689.12472.E0.
23. Li JM, Brooks G. Differential protein expression and subcellular distribution of TGF β 1, β 2, and β 3 in cardiomyocytes during pressure overload-induced hypertrophy. *J Mol Cell Cardiol.* 1997;29(8):2213-24. DOI:10.1006/jmcc.1997.0457.
24. Bujak M, Ren G, Kweon HJ, et al. Essential role of Smad3 in infarct healing and in the pathogenesis of cardiac remodeling. *Circulation.* 2007;116(19):2127-38. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.107.704197.
25. Xia Y, Lee K, Li N, D. et al. Characterization of the inflammatory and fibrotic response in a mouse model of cardiac pressure overload. *Histochem Cell Biol.* 2009;131(4):471-81. DOI:10.1007/s00418-008-0541-5.
26. Ali M, Girgis S, Hassan A, et al. Inflammation and coronary artery disease: From pathophysiology to Canakinumab Anti-Inflammatory Thrombosis Outcomes Study (CANTOS). *Coron Artery Dis.* 2018;29(5):429-37. DOI:10.1097/MCA.0000000000000625.
27. Nidorf SM, Fiolet ATL, Eikelboom JW, et al. The effect of low-dose colchicine in patients with stable coronary artery disease: The LoDoCo2 trial rationale, design, and baseline characteristics. *Am Heart J.* 2019;218:46-56. DOI:10.1016/j.ahj.2019.09.011.
28. Bagi Z, Feher A, Cassuto J. Microvascular responsiveness in obesity: Implications for therapeutic intervention. *Br J Pharmacol.* 2012;165(3):544-60. DOI:10.1111/j.1476-5381.2011.01606.x.
29. Pasqualetto MC, Tuttolomondo D, Cutruzzola A, et al. Human coronary inflammation by computed tomography: Relationship with coronary microvascular dysfunction. *Int J Cardiol.* 2021;336:8-13. DOI:10.1016/j.ijcard.2021.05.040.

Сведения об Авторах/About the Authors

Пахтусов Николай Николаевич [Nikolay N. Pakhtusov]

ORCID 0000-0003-0113-8768

Юсупова Альфия Оскаровна [Alfia O. Yusupova]

ORCID 0000-0002-9744-9183

Жбанов Константин Александрович [Konstantin A. Zhdanov]

ORCID 0000-0002-1574-3881

Щендрыгина Анастасия Александровна

[Anastasia A. Shchendrygina]

ORCID 0000-0002-8220-0350

Привалова Елена Витальевна [Elena V. Privalova]

ORCID 0000-0001-6675-7557

Беленков Юрий Никитич [Yuri N. Belenkov]

ORCID 0000-0002-3014-6129

Клиническая эффективность и переносимость антигипертензивной терапии фиксированными комбинациями телмисартана у пациентов с артериальной гипертензией в клинической практике по данным наблюдательного исследования ON TIME

Агеев Ф.Т., Смирнова М.Д.*

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

Цель. Оценить клинические исходы и переносимость антигипертензивной терапии фиксированными комбинациями (ФК) амлодипин+телмисартан и гидрохлоротиазид+телмисартан в клинической практике.

Материал и методы. В наблюдательное многоцентровое исследование были включены 13647 пациентов (57,6% женщин; $59,3 \pm 11,4$ лет) с артериальной гипертензией (АГ) 1-3 степени, которые получали терапию ФК амлодипин+телмисартан или гидрохлоротиазид+телмисартан. В ходе наблюдения проводился сбор жалоб, анамнеза, в том числе данных о ранее получаемой терапии и о перенесенной в течение предшествующего года новой коронавирусной инфекции (COVID-19), измерение роста, массы тела, окружности талии (ОТ) и бедер (ОБ). Также трижды с интервалом 4 нед проводилось измерение офисного АД, заполнялись опросники удовлетворенности терапией по шкале Лайкерта. Приверженность терапии оценивалась со слов пациента.

Результаты. Отмечено статистически значимое снижение систолического (САД) и диастолического артериального давления (ДАД) от визита к визиту как в целом по группе, так и при раздельном анализе для каждой степени АГ ($p < 0,001$ между визитами во всех случаях). Степень снижения АД зависела от исходных цифр АД. К 3 визиту для 1 степени АГ среднее снижение САД/ДАД составило – 24,5/14,6 мм рт.ст., для 2 степени АГ – 34,4/16,8 мм рт.ст., для 3 степени АГ – 49,6/22,1 мм рт.ст. ($p < 0,001$ между группами). Достигли целевого уровня, соответствующего 1 шагу: САД (≤ 140 мм рт.ст.) и ДАД (≤ 90 мм рт.ст.) 95,3% и 98,1% пациентов соответственно. Целевого уровня САД, соответствующего 2 шагу (≤ 130 мм рт.ст.), достигли 74,9% пациентов, ДАД (≤ 80 мм рт.ст.) – 78,2%. ОТ снизился на 0,5%; ОБ – на 1,5%; масса тела – на 0,42% ($p < 0,001$ во всех случаях). Показатели больных, перенесших COVID-19, не отличались от показателей лиц его не перенесших. К 3 визиту у 94% пациентов практически не было нарушения режима терапии. Подавляющее большинство врачей и пациентов были «удовлетворены» или «полностью удовлетворены» клиническим эффектом, удобством и переносимостью терапии. Нежелательные явления наблюдались всего у 1,35% пациентов.

Заключение. Терапия ФК амлодипин+телмисартан или гидрохлоротиазид+телмисартан в условиях клинической практики обладала высокой антигипертензивной эффективностью и имела оптимальный профиль безопасности. Эффективность терапии не зависела от исходной степени АГ, а также перенесенной инфекции COVID-19. Результаты исследования ON TIME подтверждают целесообразность применения препаратов ФК амлодипин+телмисартан и гидрохлоротиазид+телмисартан для широкого круга пациентов с АГ.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, фиксированная комбинация, телмисартан, амлодипин, гидрохлоротиазид.

Для цитирования: Агеев Ф.Т., Смирнова М.Д. Клиническая эффективность и переносимость антигипертензивной терапии фиксированными комбинациями телмисартана у пациентов с артериальной гипертензией в клинической практике по данным наблюдательного исследования ON TIME. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2022;18(6):638-647. DOI:10.20996/1819-6446-2022-12-01.

Clinical Efficacy and Tolerability of Antihypertensive Therapy with Single Pill Combinations of Telmisartan in Patients with Arterial Hypertension in Clinical Practice According to the ON TIME Observational Study

Ageev F.T., Smirnova M.D.*

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

Aim. To assess the clinical outcomes and tolerability of antihypertensive therapy with single pill combinations (SPC) amlodipine + telmisartan and hydrochlorothiazide + telmisartan in clinical practice.

Material and methods. Patients with hypertension of grade 1-3 ($n=13647$; 57.6% women; age 59.3 ± 11.4 years) who received therapy with SPC amlodipine + telmisartan or hydrochlorothiazide + telmisartan were included in an observational multicenter study. Information on complaints, history, previous therapy, history of novel coronavirus infection (COVID-19) during the previous year was obtained. Also, measurement of height, body weight, waist circumference (WC) and hips (HC), office blood pressure (BP) three times with an interval of 4 weeks, completion of questionnaires of satisfaction with therapy using the Likert scale, and assessment of adherence to therapy according to the patient's opinion was performed.

Results. A statistically significant decrease in systolic (SBP) and diastolic blood pressure (DBP) was found both in all patients and in the analysis of subgroups according to the grade of hypertension ($p < 0.001$ between visits in all cases). The degree of BP reduction depended on baseline BP levels. The average decrease in SBP/DBP at the 3rd visit for the grade 1 hypertension was 24.5/14.6 mm Hg, for the grade 2 hypertension – 34.4/16.8 mmHg, for the grade 3 hypertension – 49.6/22.1 mmHg ($p < 0.001$ between groups). Target levels of SBP (≤ 140 mmHg) and DBP (≤ 90 mmHg) were achieved in 95.3% and 98.1% of patients, respectively. Target levels of SBP (≤ 130 mmHg) and DBP (≤ 80 mmHg) were achieved in 74.9% and 78.2% of patients, respectively. WC decreased by 0.5%; HC – by 1.5%; body weight – by 0.42% ($p < 0.001$ in all cases). Scores in patients with a history of COVID-19 did not differ from those in individuals without a history of COVID-19. There were no violations of the therapy regimen during the observation period in 94% of patients. Most doctors and patients were "satisfied" or "completely satisfied" with the clinical effect, convenience and tolerability of therapy. Adverse events occurred in 1.35% of patients.

Conclusion. Therapy with SPC amlodipine + telmisartan or hydrochlorothiazide + telmisartan in clinical practice had a high antihypertensive efficacy and had an optimal safety profile. The efficacy of therapy did not depend on the initial grade of hypertension, as well as the past infection with COVID-19. The results of the ON TIME study confirm the feasibility of using the SPC amlodipine + telmisartan and hydrochlorothiazide + telmisartan for a wide range of hypertensive patients.

Key words: arterial hypertension, single pill combination, telmisartan, amlodipine, hydrochlorothiazide.

For citation: Ageev F.T., Smirnova M.D. Clinical Efficacy and Tolerability of Antihypertensive Therapy with Single Pill Combinations of Telmisartan in Patients with Arterial Hypertension in Clinical Practice According to the ON TIME Observational Study. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2022;18(6):638-647. DOI:10.20996/1819-6446-2022-12-01.

*Corresponding Author (Автор, ответственный за переписку): naliya1@yandex.ru

Received/Поступила: 24.11.2022

Accepted/Принята в печать: 30.11.2022

Введение

В 2018 г. увидели свет новые рекомендации по диагностике и лечению артериальной гипертензии (АГ) Европейского общества кардиологов и Европейского общества по АГ [1]. В 2020 г. научно-практическим советом Минздрава Российской Федерации (РФ) были одобрены обновленные клинические рекомендации «Артериальная гипертензия у взрослых» [2], основные положения которых были согласованы с актуальными Европейскими рекомендациями [1]. Однако «контроль АД остается неадекватным во всем мире, и далеко не удовлетворителен в Европейских странах» [1]. В РФ по данным исследования ЭПОХА-АГ [3] с 1998 по 2017 гг. распространенность АГ увеличилась с 35,5 до 43,3%. И, хотя число пациентов, не получающих антигипертензивную терапию (АГТ) значительно снизилось – с 59,6 до 17,5%, а группа эффективно леченных больных выросла с 4,7 до 30,8% [3], проблема еще далека от решения. При этом важнейшей причиной неадекватного контроля артериального давления (АД) является низкая приверженность терапии [1]. Переносимость лечения – ведущая причина «удержания» на терапии или отказа от нее, именно это вывело блокаторы рецепторов к ангиотензину II (БРА) на первое место по удержанию пациентов на терапии [4]. Лидирующая позиция этих препаратов связана не столько с их высокой эффективностью, сколько с простотой приема и благоприятным спектром плеiotропных эффектов, а также профилем безопасности, сопоставимым с плацебо [4]. Одним из представителей класса БРА является телмисартан – препарат с уникальными фармакологическими свойствами, способный, помимо выраженной антигипертензивной активности, эффективно снижать сердечно-сосудистый риск, что доказано в одном из самых крупномасштабных исследований по изучению АГТ «The Ongoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial» (ONTARGET) [5,6]. Телмисартан не уступал в предотвращении риска сердечно-сосудистой смерти, инфаркта миокарда, инсульта и госпитализации в связи с сердечной недостаточностью «золотому стандарту» в этой области – рамиприлу. Телмисартан показал лучший профиль переносимости, в клинической практике это означает лучшую привер-

женность к терапии, а значит – большую эффективность и лучший прогноз для получающих этот препарат пациентов. В исследовании ONTARGET также была доказана возможность профилактики развития дебюта сахарного диабета 2 типа или нарушения толерантности к глюкозе на фоне лечения телмисартаном. Телмисартан обладает дополнительным свойством – частичным агонизмом к рецепторам активатора пролиферации пероксисом (peroxisome proliferator-activated receptors: PPAR- γ и PPAR- δ), что позволяет ему обеспечивать высокий уровень органопroteкции, благоприятно влиять на углеводный и липидный обмен [7-12]. На сегодняшний день созданы новые фиксированные комбинации (ФК) амлодипин+телмисартан и гидрохлоротиазид+телмисартан, полностью соответствующие требованиям и принципам, изложенным в современных рекомендациях по АГ [1,2]. Отдельные антигипертензивные средства, входящие в состав данных ФК, хорошо изучены во множестве рандомизированных контролируемых исследований и имеют длительный опыт применения у пациентов с АГ. Ожидается, что их комбинации в форме одной таблетки также будут демонстрировать высокую эффективность, но, тем не менее, требуются исследования, особенно в клинической практике, подтверждающие эту гипотезу. Такие работы есть, но в недостаточном количестве [11-15].

В октябре-ноябре 2021 г. в РФ при поддержке компании КРКА было проведено «Пострегистрационное наблюдательное исследование по оценке клинических исходов и переносимости антигипертензивной терапии фиксированными комбинациями Телмиста® АМ и Телмиста® Н у пациентов с эссенциальной АГ в реальной клинической практике (ON TIME)».

Цель исследования – оценить клинические исходы и переносимость антигипертензивной терапии фиксированными комбинациями телмисартан+амлодипин и гидрохлоротиазид+телмисартан у пациентов с АГ в клинической практике.

Материал и методы

Неинтервенционное проспективное многоцентровое наблюдательное исследование было проведено в медицинских учреждениях РФ.

Критерии включения: возраст от 18 до 80 лет; диагноз АГ 1-3 степени; прием ФК гидрохлоротиазид+телмисартан (Телмиста® Н) или амлодипин+телмисартан (Телмиста® АМ); подписанное добровольное информированное согласие на участие в исследовании, передачу и обработку деперсонифицированных медицинских данных.

Критерии невключения: повышенная чувствительность к действующим и вспомогательным веществам, входящим в состав препаратов амлодипин+телмисартан/ гидрохлоротиазид+телмисартан, либо состояния, препятствующие применению препаратов в соответствии с противопоказаниями, мерами предосторожности и специальными предупреждениями, в том числе, и о взаимодействии с другими лекарственными средствами, указанными в инструкции по медицинскому применению изучаемых ФК.

Исследуемые лекарственные средства пациенты получали в виде ФК в стандартном режиме и в соответствии с утвержденной инструкцией по медицинскому применению. Для каждого участника исследования дозы исследуемых препаратов и их режимы дозирования были выбраны в соответствии с требованиями зарегистрированной инструкции по медицинскому применению на каждый из назначаемых препаратов. Решение о назначении пациенту телмисартана в комбинации с гидрохлоротиазидом или амлодипином принималось врачом-исследователем до включения пациента в наблюдательное исследование.

Проводился сбор жалоб, анамнеза, демографических данных, данных о ранее получаемой терапии (более чем за 1 мес до визита включения), о терапии на момент визита, наличии коморбидных состояний, перенесенной в течение предшествующего года новой коронавирусной инфекции (COVID-19), измерение роста, веса, окружности талии (ОТ) и бедер (ОБ), измерение офисного АД (согласно актуальным рекомендациям [1]). Пациенты и врачи заполняли опросники удовлетворенности терапией по шкале Лайкерта (вопросы касались удовлетворенности эффективностью и безопасностью терапии). Также проводился опрос пациентов по удобству использования маркированного днями недели блистера. Соответствие баллам: 1 балл – полностью не удовлетворен(а); 2 балла – не удовлетворен(а); 3 балла – не полностью удовлетворен(а); 4 балла – удовлетворен(а); 5 баллов – полностью удовлетворен(а). Приверженность терапии оценивалась со слов пациента. Сбор данных для последующего анализа проводился с использованием специально разработанной электронной анкеты.

В рамках исследования было запланировано 3 визита: 1-й визит включения (не ранее 1 мес после назначения изучаемых ФК), 2-й визит – через 4 нед

после первого и 3-й визит – через 4 нед после второго. На визитах проводилась оценка клинических исходов – динамики и частоты достижения целевых уровней АД. При необходимости врачом-исследователем проводилась коррекция терапии. К пациентам не применялись никакие дополнительные диагностические или контрольные процедуры, кроме применяемых в рутинной клинической практике.

Статистический анализ осуществляли с помощью пакета прикладной программы IBM SPSS Statistics версия 24.0.0.1 (IBM, США). Проверку нормальности распределения количественных признаков проводили при помощи теста Колмогорова-Смирнова с коррекцией значимости Лиллиефорса. Для описания признаков с нормальным распределением использовали среднее значение с указанием 95% доверительного интервала (ДИ), для признаков с отличным от нормального распределения – медиану (Me) с указанием межквартильного диапазона (25%; 75%). Данные из совокупностей с нормальным распределением сравнивали с помощью t-критерия Стьюдента для независимых выборок. Данные из совокупностей с распределением, отличающимся от нормального, сравнивали с применением критерия Манна-Уитни. Сравнение качественных – с использованием таблиц сопряженности по критерию хи-квадрат Пирсона и точному критерию Фишера. Различия расценивались как статистически значимые при $p < 0,05$.

Результаты

Клинико-демографическая характеристика пациентов

В исследовании приняли участие 13647 пациентов (57,6% женщин и 42,4% мужчин, средний возраст $59,3 \pm 11,4$ лет). Старше 45 лет было 89,9% пациентов, причем, 8,38% – старше 75 лет. Курили или бросили курить менее 5 лет назад 32% пациентов. АГ 1 степени диагностирована у 24,9%, 2 степени – у 59,9%, 3 степени – у 15%. Высокий и очень высокий риск осложнений АГ был диагностирован у 2/3 пациентов, включенных в исследование (рис. 1).

Подавляющее большинство пациентов имели одну или несколько сопутствующих патологий: дислипидемию (72,5%), ожирение (48,4%), ишемическую болезнь сердца (32,3%), сахарный диабет (24,7%), заболевание периферических артерий (23,0%), хроническую болезнь почек (17,7%).

В течение последнего года 19,7% ($n=2687$) включенных пациентов перенесли COVID-19. Большинство из них (72,1%) лечились амбулаторно, однако 693 пациентам (25,8%) потребовалась госпитализация, а еще 57 (2,1%) – искусственная вентиляция легких.

До начала приема изучаемых препаратов 36,0% пациентов либо вообще не получали АГТ, либо при-

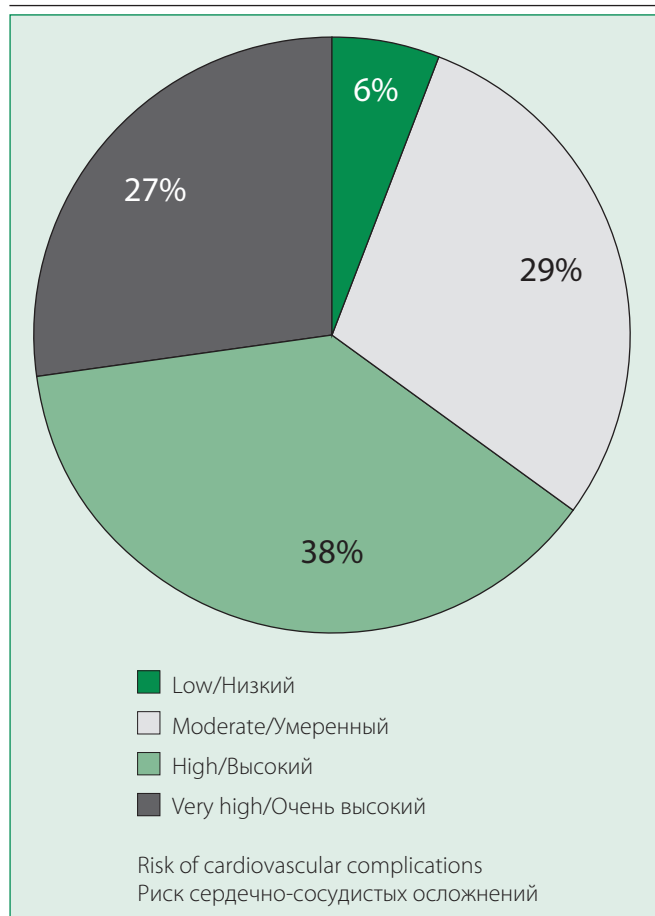


Figure 1. The risk of cardiovascular complications in patients included in the study (n=13647)

Рисунок 1. Риск сердечно-сосудистых осложнений у пациентов, включенных в исследование (n=13647)

нимали препараты эпизодически (рис. 2). Остальные пациенты получали препараты различных групп (рис. 3). Из иАПФ периодически принимались преимущественно эналаприл или лизиноприл, из БРА – лозартан.

Структура получаемой на 1 визите терапии представлена в табл. 1. Две трети пациентов получали ФК амлодипин+телмисартан в различных дозах (66,8%), одна треть – ФК гидрохлоротиазид+телмисартан.

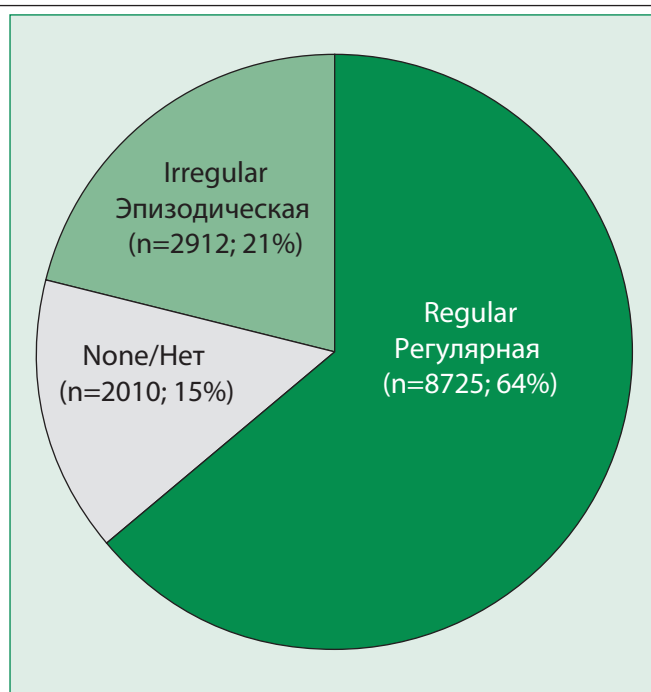


Figure 2. Previous antihypertensive therapy (n=13647)
Рисунок 2. Предшествующая АГ терапия (n=13647)

Причиной для замены получаемой терапии на 1 визите были: ее недостаточная эффективность (n=716), развитие гипотензии (n=134), прочие нежелательные реакции (n=3), другие причины (n=139).

К окончанию исследования 66,8% больных получали терапию Телмиста® АМ, 33,2% – Телмиста® Н (см. табл 1).

Коррекция доз ФК амлодипин+телмисартан потребовалась на 1 визите у 21,8%, на визите 2 – у 25,7%, на визите 3 – у 5,7%, а ФК гидрохлоротиазид+телмисартан – у 12,0%, 15,5% и 2,7% пациентов соответственно (см. табл 1).

К концу исследования всего 179 пациентов не достигли целевых значений, что послужило поводом для коррекции терапии. Нежелательные реакции на препарат как причина замены указывались очень редко: в 0,3%, 2,0% и 5,3% случаев на 1, 2 и 3 визитах соответственно.

Table 1. Therapy received by patients at visits

Таблица 1. Терапия, получаемая на визитах

Фиксированная комбинация	Частота приема, n (%)		Потребность в коррекции доз (%)		
	Визит 1	Визит 3	Визит 1	Визит 2	Визит 3
Амлодипин 5 мг +телмисартан 40 мг, %	22,4	21,2	9,6	8,5	1,1
Амлодипин 5 мг +телмисартан 80 мг, %	25,0	24,9	9,5	11,2	2,4
Амлодипин 10 мг +телмисартан 80 мг, %	19,2	20,7	2,7	6,0	2,2
Гидрохлоротиазид 12,5 мг +телмисартан 40 мг, %	19,3	18,4	7,6	8,7	1,3
Гидрохлоротиазид 12,5 мг +телмисартан 80 мг, %	14,1	14,8	4,4	6,8	1,4

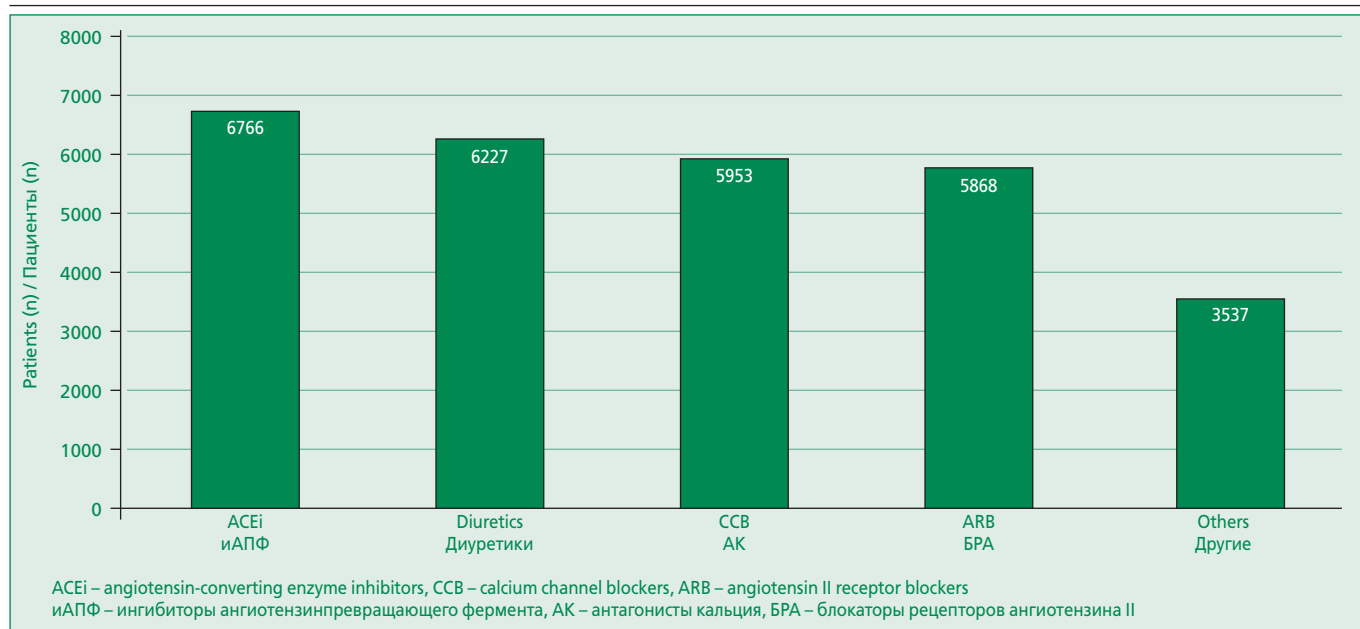


Figure 3. Prior antihypertensive therapy

Рисунок 3. АГТ, получаемая до включения в исследование

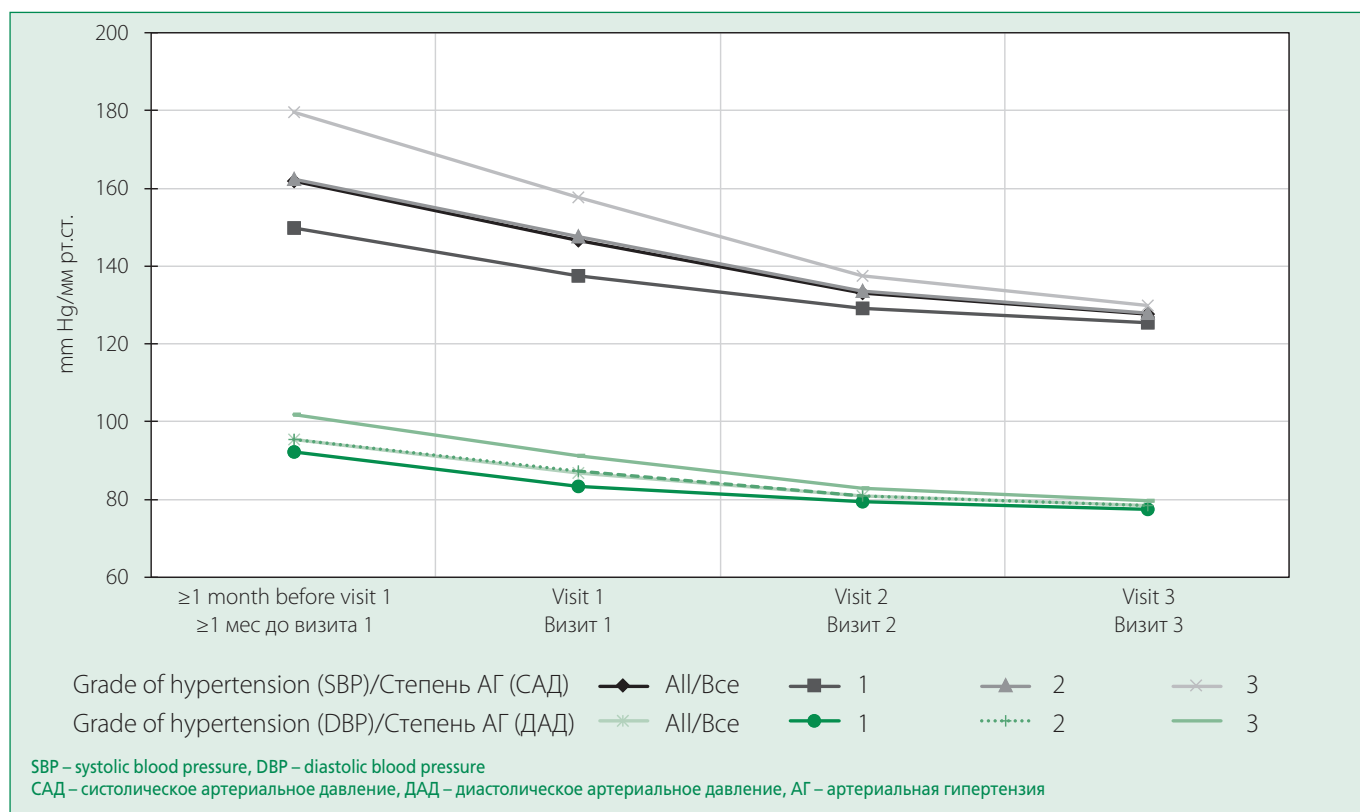


Figure 4. Change in blood pressure during follow-up

Рисунок 4. Динамика АД за время наблюдения

Динамика АД в ходе наблюдательного исследования

Динамика АД от визита к визиту (от включения в исследование до визита 3) представлена на рис. 4. Представлены как значения АД для всей группы, так и

отдельно для каждой степени АГ (степень определялась по показателям АД до начала терапии). Отмечено статистически значимое снижение систолического (САД) и диастолического артериального давления (ДАД) от визита к визиту как в целом по группе, так и при

Table 2. Frequency of achieving target blood pressure at visits

Таблица 2. Частота достижения целевого АД на визитах

Параметры	Целевое значение, мм рт.ст.	Исходно (0)	Визит 1 (1)	P ₀₋₁	Визит 2 (2)	P ₀₋₂	Визит 3 (3)	P ₀₋₃
САД, n (%)	≤140	583 (4,3)	5956 (43,6)	<0,001	11142 (81,6)	<0,001	13008 (95,3)	<0,001
	≤130	0	3132 (23,0)	-	7026 (51,5)	<0,001	10226 (74,9)	<0,001
ДАД, n (%)	≤90	6615 (48,5)	10348 (75,8)	<0,001	12989 (95,2)	<0,001	13391 (98,1)	<0,001
	≤80	0	4898 (35,9)	-	8590 (62,9)	<0,001	10672 (78,2)	<0,001

САД – систолическое артериальное давление, ДАД – диастолическое артериальное давление

Table 3. Frequency of achieving target blood pressure levels depending on single pill combinations

Таблица 3. Частота достижения целевых уровней АД в зависимости от принимаемых ФК

Целевые уровни АД	ФК амлодипин +телмисартан			ФК гидрохлоротиазид +телмисартан		
	Исходно	Визит 3	p	Исходно	Визит 3	p
САД≤140 мм рт.ст., n (%)	319 (3,6)	8557 (95,2)	<0,001	259 (5,9)	4248 (96,0)	<0,001
САД≤130 мм рт.ст., n (%)	0	6673 (74,3)	-	0	3414 (77,1)	-
ДАД≤90 мм рт.ст., n (%)	4129 (46,0)	8816 (98,1)	<0,001	2389 (54,0)	4353 (98,3)	<0,001
ДАД≤80 мм рт.ст., n (%)	0	6967 (77,5)	-	0	3548 (80,1)	-

АД – артериальное давление, САД – систолическое артериальное давление, ДАД – диастолическое артериальное давление, ФК – фиксированные комбинации

анализе подгрупп с различным исходным уровнем АД ($p<0,001$ между визитами во всех случаях). Исходно за 1 мес до включения в исследование САД было $161,8\pm12,7$ мм рт.ст., ДАД $95,4\pm6,9$ мм рт.ст., на момент 3 визита – САД $127,6\pm8,8$ мм рт.ст., ДАД $78,4\pm6,7$ мм рт.ст. ($p<0,001$ в обоих случаях).

Степень снижения АД зависела от исходных уровней АД. Для 1 степени АГ среднее снижение САД/ДАД составило 24,5/14,6 мм рт.ст., для 2 степени АГ – 34,4/16,8 мм рт.ст., для 3 степени АГ – 49,6/22,1 мм рт.ст. ($p<0,001$ между группами). Независимо от степени АГ и сопутствующей патологии достигли целевого уровня, соответствующего 1 шагу: САД (≤ 140 мм рт.ст.) и ДАД (≤ 90 мм рт.ст.) 95,3% и 98,1% пациентов соответственно. Оптимального уровня САД, соответствующего 2 шагу (≤ 130 мм рт.ст.), достигли 74,9% пациентов, ДАД (≤ 80 мм рт.ст.) – 78,2% (табл. 2).

ЧСС у пациентов за время наблюдения снизилась с $77,0\pm10,2$ исходно до $70,2\pm6,5$ уд/мин к третьему визиту ($p<0,001$).

Данные о доле больных, достигших целевых уровней АД для шага 1 и шага 2 к 3 визиту на фоне приема комбинаций Телмиста® АМ и Телмиста® Н, приведены в табл. 3.

Динамика массы, окружности талии и бедер в ходе наблюдения

В ходе наблюдения (12 нед) было зафиксировано статистически значимое уменьшение массы тела (с $82,7\pm14,1$ до $82,4\pm14,0$ кг; $\Delta 0,35\pm0,05$ кг/-0,42%; $p<0,001$), ОТ (с $93,2\pm13,9$ до $92,7\pm13,8$

см; $\Delta 0,5\pm0,07$ см/-0,5%; $p<0,001$) и ОБ (с $103,8\pm12,9$ до $102,2\pm12,9$ см; $\Delta 1,56\pm0,07$ см/-1,5%; $p<0,001$).

В группе больных, принимающих ФК амлодипин+телмисартан, отмечалось снижение веса на 0,96 (0,80;1,14), ОТ на 0,59 (0,41; 0,76) см, ОБ на 1,55 (1,41; 1,70) см. У больных, принимающих ФК гидрохлоротиазид+телмисартан, вес снизился на 0,92 (0,69;1,16) кг, ОТ на 0,40 (0,20;0,62), ОБ на 1,60 (1,38; 1,80) см.

Переносимость терапии

За время наблюдения нежелательные реакции были выявлены у 1,35% пациентов: 0,15% - на 1 визите, 0,7% - на 2 визите и 0,5% на 3 визите.

Удовлетворенность врачей терапией

Средний балл удовлетворенности врача клиническим эффектом терапии на момент визита 3 – 4,70, средний балл удовлетворенности переносимостью терапии на момент визита 3 – 4,75 по максимальной пятибалльной шкале.

«Полностью удовлетворены» эффективностью терапии были 59% врачей, участвующих в исследовании, еще 33% - «удовлетворены». Переносимостью терапии были «полностью удовлетворены» 66%, «удовлетворены» - 31%. Этот достаточно высокий показатель стал еще выше на 3 визите. Доля врачей «полностью удовлетворенных» и «удовлетворенных» эффективностью терапии – 73% и 24%, переносимостью

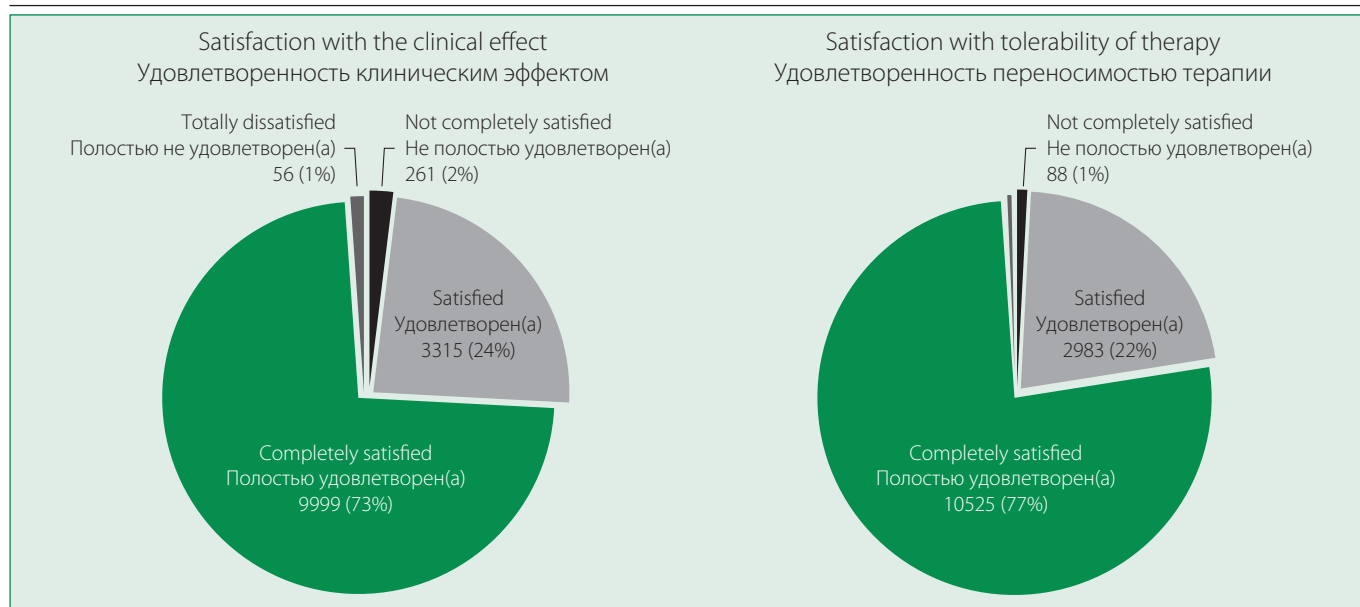


Figure 5. Physician satisfaction with therapy according to the Likert scale
Рисунок 5. Степень удовлетворенности врачей терапией по шкале Лайкерта

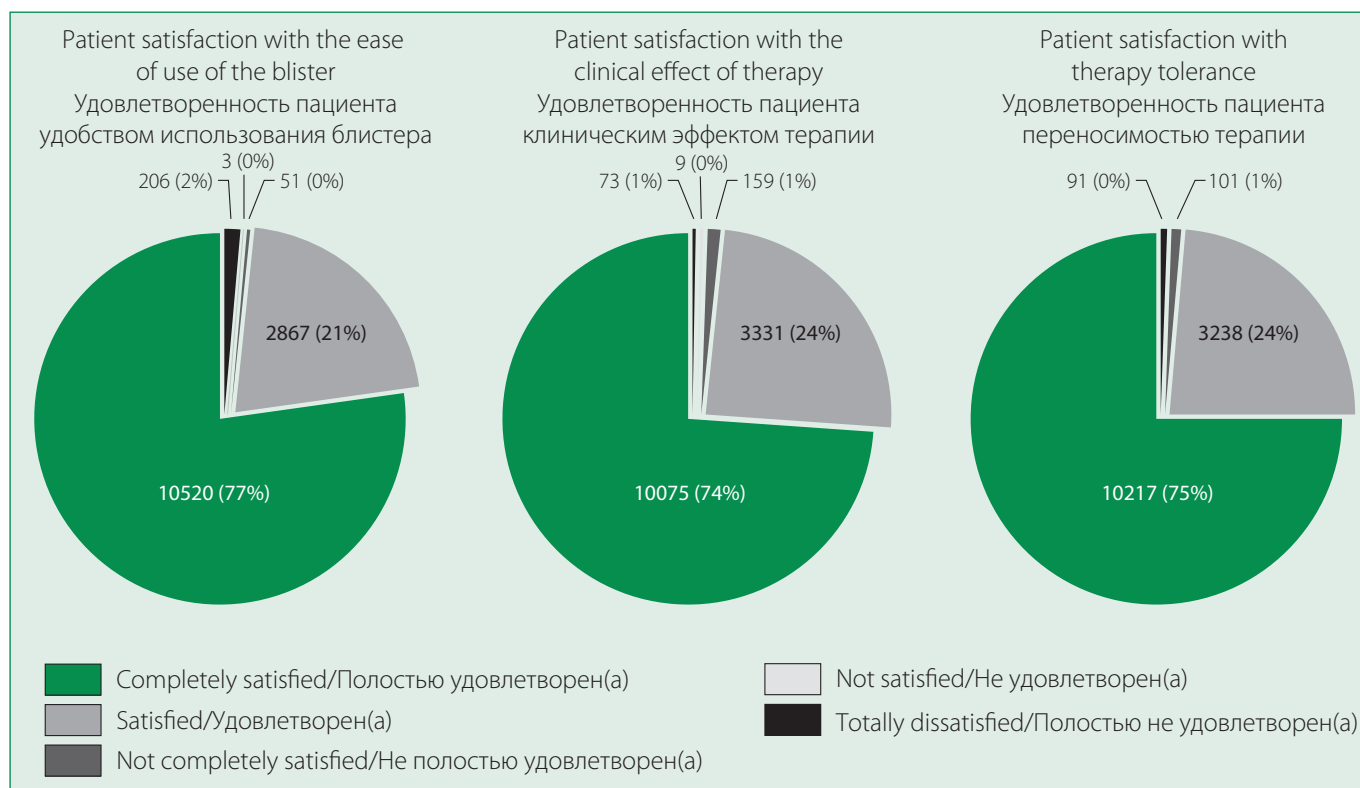


Figure 6. Patient satisfaction with therapy according to the Likert scale
Рисунок 6. Степень удовлетворенности пациентов терапией по шкале Лайкерта

терапии – 76% и 24% (рис. 5). Таким образом, 97% врачей были удовлетворены клиническим эффектом терапии, 99% врачей переносимостью терапии.

Удовлетворенность пациентов терапией

Средний балл удовлетворенности удобством использования блистера на момент визита 3 – 4,72,

средний балл удовлетворенности клиническим эффектом терапии на момент визита 3 – 4,71, средний балл удовлетворенности переносимостью терапии на момент визита 3 – 4,72 по шкале Лайкерта, который оценивался по пятибалльной шкале. Подавляющее большинство пациентов (98%) были «удовлетворены» или «полностью удовлетворены» клиническим эф-

фектом, удобством и переносимостью терапии (рис. 6).

Эффективность терапии у пациентов, перенесших COVID-19 в течении 1 года до даты включения в исследование

Доля пациентов, достигших целевых значений САД (≤ 140 мм рт.ст.) и ДАД (≤ 90 мм рт.ст.) к 3 визиту среди перенесших COVID-19 в легкой форме была 94,9% для САД и 98,0% для ДАД. 95,7% пациентов, перенесших COVID-19 и госпитализированных без искусственной вентиляции легких, достигли целевого уровня САД (≤ 140 мм рт.ст.). 97,8% достигли целевого уровня ДАД (≤ 90 мм рт.ст.) к 3 визиту. 94,7% пациентов, перенесших COVID-19 и госпитализированных с искусственной вентиляцией легких, достигли целевого уровня САД (≤ 140 мм рт.ст.) и 100,0% достигли целевого уровня ДАД (≤ 90 мм рт.ст.). Было продемонстрировано, что наличие COVID-19 в анамнезе не влияло на достижение целевых показателей АД. Таким образом, Телмиста® АМ и Телмиста® Н показали практически равную эффективность вне зависимости от наличия COVID-19 в анамнезе.

Обсуждение

Современные клинические рекомендации, четко определяя стратегические цели, задачи и методы лечения АГ, оставляют практическому врачу большую свободу в выборе средств [1,2]. Важно учитывать не только степень АГ, риск сердечно-сосудистых осложнений, сопутствующие патологии, но и гипотензивную «мощность» препаратов, их плейотропные эффекты, безопасность, а также такие малозначимые на первый взгляд моменты, как удобство приема препарата, размеры таблетки и особенности упаковки. Так, блокаторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (иАПФ и БРА), признаны важнейшим компонентом терапии АГ, поскольку повышение ее активности является одним из основных патогенетических механизмов, лежащих в основе сердечно-сосудистой патологии на всех этапах кардиоваскулярного континуума. Но какой именно препарат выбрать в каждом конкретном случае рекомендации оставляют на усмотрение лечащего врача. Практическому врачу при выборе препарата опираться стоит не только на данные больших международных рандомизированных клинических исследований, чей авторитет безусловно бесспорен, но и на наблюдательные исследования, позволяющие оценить эффективность и безопасность того или иного препарата в условиях российской клинической практики. ФК Телмиста® Н и Телмиста® АМ имеют максимальную доказательную базу по применению в клинической практике среди генерических телмисартанов. В исследовании ON TIME участвовало более 13,5 тысяч пациентов из

разных городов РФ. Причем это были не «рафинированные» участники, а реальные пациенты с разнообразной сопутствующей патологией, различного возраста, уровня образования и социального статуса. Большинство из них уже получали АГТ, но без должного эффекта, это именно та популяция, которая, как показало исследование Эпоха-АГ, достигает уровня АД $< 140/90$ мм рт.ст. в 34,9% случаев, даже получая АГТ [3].

Основной целью исследования была оценка клинических исходов по влиянию на уровень АД и переносимости антигипертензивной терапии ФК амлодипин+ телмисартан и гидрохлоротиазид+телмисартан у пациентов с АГ в клинической практике. Было продемонстрировано, что уже в самом начале лечения на фоне приема изучаемых ФК произошло статистически значимое ($p < 0,001$) снижение САД и ДАД относительно исходного уровня, которое стало еще более выраженным на 2 и 3 визитах ($p < 0,001$). 3/4 пациентов достигли целевого уровня АД для 2 шага, что явилось очень высоким показателем. Причем высокая антигипертензивная эффективность получена при использовании обеих изучаемых ФК. Анализируя их по отдельности, мы видим высокую долю больных, достигших целевого АД на каждой из фиксированных комбинаций. Изучаемые препараты были в равной степени эффективны при использовании у больных с разными степенями АД. Мощность гипотензивного ответа варьировалась в зависимости от потребности в ней, она была минимальная при АГ 1 ст. и максимальна при АГ 3 ст. Здесь, конечно, сыграли роль и возможность выбрать таблетку с различной дозировкой лекарственных веществ, и грамотность врачей – участников исследования, позволяющая это сделать максимально точно уже при первом назначении. Благодаря правильно подобранной дозировке и использованию ФК необходимость изменения терапии от визита к визиту была низкой, что, как известно, оказывает позитивный психологический эффект на больного и способствует повышению приверженности терапии. Так, было показано, что если в течение первых 6 мес лечения наблюдалось только одно изменение в терапии, то доля пациентов, не приверженных терапии, в последующие 6 мес составляла лишь 7%. Если терапия изменялась дважды, доля таких пациентов была уже 25% [16].

Еще одним фактором достижения целевых уровней АД явилась высокая приверженность терапии. Подавляющее большинство пациентов (94%) не допускали отклонений от режима приема препарата или отклонения эти были минимальны. Такая высокая приверженность обусловлена, в первую очередь, хорошей переносимостью и удобством использования маркированного днями недели блистера изучаемых препаратов, о чем заявили 98% больных. Использование

маркированных блистеров повышает приверженность терапии на 23%, что было подтверждено в исследовании T.L. Skaer и соавт. [17].

Еще один интересный аспект – небольшое, но статистически значимое снижение массы тела, ОТ и ОБ, этот эффект наблюдался при назначении обоих ФК. Ранее в литературе уже было описано, что замена кандесартана телмисартаном привела не только к значительному снижению САД и ДАД через 12 нед терапии, но и к уменьшению индекса массы тела, гликированного гемоглобина и уровня общего холестерина [18]. Плейотропные эффекты телмисартана, позволяющие ему благотворно влиять на углеводный и жировой обмен при назначении в стандартных терапевтических дозировках [19-21], связаны с его родством к PPAR-γ рецепторам, самым высоким среди всех БРА. Способность сартанов активировать PPAR-γ рецепторы проявляется при использовании их в различных дозах: низких (телмисартан), средних (ирбесартан) или очень высоких (лозартан), что соотносится со степенью липофильности препаратов [20,21]. PPAR-γ рецепторы отвечают за функционирование и дифференцировку жировой ткани, создании запаса липидов в белой жировой ткани и усилении расхода энергии в бурой. Они повышают чувствительность тканей к инсулину и играют роль связующего звена между метаболизмом углеводов и липидов [20]. В клиническом исследовании B. Rinaldi и соавт. отмечено положительное влияние телмисартана на уровень адипонектина у пациентов с АГ, инсулинорезистентностью, ожирением, сахарным диабетом 2 типа [22]. Таким образом, телмисартан можно считать препаратом выбора у таких больных.

Еще одной задачей исследования была оценка антигипертензивной эффективности изучаемых ФК у больных, перенесших в течение предшествующего года COVID-19. Лабильность АД, дестабилизация АГ даже на подобранной ранее эффективной терапии – частое проявление постковидного синдрома. Постковидный синдром – следствие новой коронавирусной инфекции, при котором до 20% людей, перенесших заболевание, страдают от долгосрочных симптомов,

длящихся до 12 нед, а в 2,3% случаев и дольше. Механизм этих симптомов неясен, существует ряд гипотез, в том числе – нейротоксичность вируса и психогенные факторы. Как показало наше исследование, перенесенная COVID-19, вопреки опасениям, не снижала эффективность терапии изучаемыми ФК.

Заклучение

Таким образом, исследование ON TIME еще раз доказало, что АГТ, основанная на телмисартане с гидрохлоротиазидом или амлодипином в условиях клинической практики обладает высокой антигипертензивной эффективностью и имеет оптимальный профиль безопасности. Эффективность терапии не зависела от исходной степени АГ, а также от перенесенной COVID-19 различной степени тяжести. Отмечены положительные метаболические эффекты терапии, которые подтверждают достоверное снижение ИМТ, ОБ и ОТ за 3 мес исследования. Благодаря правильно первично рекомендованной дозировке и использованию ФК отмечался низкий процент изменения дозировки терапии от визита к визиту, что, наряду с хорошей переносимостью и удобством использования, могло способствовать повышению приверженности терапии. Результаты исследования ON TIME подтверждают обоснованность применения препаратов Телмиста® АМ и Телмиста® Н для широкого круга пациентов с АГ, в том числе, с коморбидными состояниями, а также с COVID-19 в анамнезе.

Отношение и Деятельность. Публикация статьи поддержана компанией КРКА.

Relationships and Activities. The publication of the article was supported by KRKA.

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.

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.
- Arterial hypertension in adults. Clinical recommendations [cited by 2022 July 29]. Available from: <http://cr.rosminzdrav.ru/#/recomend/687> (In Russ.) [Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации [цитировано 29.07.2022]. Доступно на: <http://cr.rosminzdrav.ru/#/recomend/687>].
- Badin YuV, Fomin IV, Belenkov YuN, et al. ЕРОЧА-АГ 1998-2017. Dynamics of prevalence, awareness of arterial hypertension, treatment coverage, and effective control of blood pressure in the European part of the Russian Federation. Kardiologiya. 2019;59(15):34-42 (In Russ.) [Бадин Ю.В., Фомин И.В., Беленков Ю.Н., и др. ЕРОЧА-АГ 1998-2017 гг.: динамика распространенности, информированности об артериальной гипертензии, охвате терапией и эффективного контроля артериального давления в Европейской части РФ. Кардиология. 2019;59(15):34-42]. DOI:10.18087/cardio.2445.
- Mancia G, Seravalle G, Grassi G. Tolerability and treatment compliance with angiotensin II receptor antagonists. Am J Hypertens. 2003;16(12):1066-73. DOI:10.1016/J.AMJHYP.2003.07.012.
- Teo K, Yusuf S, Sleight P, et al. Rationale, design, and baseline characteristics of 2 large, simple, randomized trials evaluating telmisartan, ramipril, and their combination in high-risk patients: the Ongoing Telmisartan Alone and in Combination with Ramipril Global Endpoint Trial/Telmisartan Randomized Assessment Study in ACE Intolerant Subjects with Cardiovascular Disease (ONTAR-GET/TRANSCEND) trials. Am Heart J. 2004;148(1):52-61. DOI:10.1016/j.ahj.2004.03.020.
- Yusuf S, Teo KK, Pogue J, et al.; ONTARGET Investigators. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. N Engl J Med. 2008;358(15):1547-59. DOI:10.1056/NEJMoa0801317.
- Vitale C, Mercurio G, Castiglioni C, et al. Metabolic effect of telmisartan and losartan in hypertensive patients with metabolic syndrome. Cardiovasc Diabetol. 2005;4(6). DOI:10.1186/1475-2840-4-6.
- Miura Y, Yamamoto N, Tsunekawa S, et al. Replacement of valsartan and candesartan by telmisartan in hypertensive patients with type 2 diabetes: metabolic and antiatherogenic consequences. Diabetes Care. 2005;28(3):757-8. DOI:10.2337/diacare.28.3.757.
- Derosa G, Cicero AF, D'Angelo A, et al. Telmisartan and irbesartan therapy in type 2 diabetic patients treated with rosiglitazone: effects on insulin-resistance, leptin and tumor necrosis factor- α . Hypertens Res. 2006;29(11):849-56. DOI:10.1291/hypres.29.849.
- Derosa G, Cicero AF, Bertone G, et al. Comparison of the effects of telmisartan and nifedipine gastrointestinal therapeutic system on blood pressure control, glucose metabolism, and the lipid profile in patients with type 2 diabetes mellitus and mild hypertension: a 12-month, randomized, double-blind study. Clin Ther. 2004;26(8):1228-36. DOI:10.1016/S0149-2918(04)80049-3.
- Deneka IE, Rodionov AV, Fomin VV. Treatment of hypertension in obese patients: focus on telmisartan. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2018;17(6):69-76. (In Russ.) [Денека И.Э., Родионов А.В., Фомин В.В. Лечение артериальной гипертензии у пациентов с ожирением: фокус-на-телмисартан. Кардиоваскулярная Терапия и Профилактика. 2018;17(6):69-76]. DOI:10.15829/1728-8800-2018-6-69-76.
- Sharma A, Bagchi A, Kinagi SB, et al. Results of a comparative, phase III, 12-week, multicenter, prospective, randomized, double-blind assessment of the efficacy and tolerability of a fixed-dose combination of telmisartan and amlodipine versus amlodipine monotherapy in Indian adults with stage II hypertension. Clin Ther. 2007;29(12):2667-76. DOI:10.1016/j.clinthera.2007.12.017.
- Goyal J, Khan ZY, Upadhyaya P, et al. Comparative study of high dose mono-therapy of amlodipine or telmisartan, and their low dose combination in mild to moderate hypertension. J Clin Diagn Res. 2014;8(6):HC08-11. DOI:10.7860/JCDR/2014/9352.4500.
- Littlejohn TW 3rd, Majul CR, Olvera R, et al. Results of treatment with telmisartan-amlodipine in hypertensive patients. J Clin Hypertens (Greenwich). 2009;11(4):207-13. DOI:10.1111/j.1751-7176.2009.00098.x.
- Neutel JM, Mancia G, Black HR, et al. Single-pill combination of telmisartan/amlodipine in patients with severe hypertension: results from the TEAMSTA severe HTN study. J Clin Hypertens (Greenwich). 2012;14(4):206-15. DOI:10.1111/j.1751-7176.2012.00595.
- Jokasalo E, Enlund H, Halonen P, et al. Factors related to poor control of blood pressure with antihypertensive therapy. Blood Press. 2002;12(1):22-7.
- Skaer TL, Sclar DA, Markowski DJ, Won JK. Effect of value-added utilities on prescription refill compliance and health care expenditures for hypertension. J Hum Hypertens. 1993;7(5):515-8.
- Bekki H, Yamamoto K, Sone M, et al. Efficacy of Combination Therapy with Telmisartan Plus Amlodipine in Patients with Poorly Controlled Hypertension Oxid Med Cell Longev. 2010;3(5):342-6. DOI:10.4161/oxim.3.5.13199.
- Mychka VB, Dushivshi DE, Mamyrbaeva KM, etc. The place of telmisartan in the treatment of metabolic syndrome. Ter Arkhiv. 2006;78(8):63-7 (In Russ.) [Мычка В.Б., Душивши Д.Э., Мамырбаева К.М. и др. Место телмисартана в лечении метаболического синдрома. Тер Архив. 2006;78(8):63-7].
- Kovaleva ON, Vinogradova SV. Mechanisms of metabolic effects of telmisartan (Pritora®). Rational Pharmacotherapy. 2009;2(11):37-41 (In Russ.) [Ковалева О.Н., Виноградова С.В. Механизмы метаболических эффектов телмисартана (Прайтора®). Рациональная Фармакотерапия. 2009;2(11):37-41].
- Vitale C, Mercurio G, Castiglioni C, et al. Metabolic effect of telmisartan and losartan in hypertensive patients with metabolic syndrome. Cardiovasc Diabetol. 2005;4(6-11). DOI:10.1186/1475-2840-4-6.
- Rinaldi B, Di Filippo C, Capuano A, et al. Adiponectin elevation by telmisartan ameliorates ischaemic myocardium in Zucker diabetic fatty rats with metabolic syndrome. Diabetes Obes Metab. 2012;14(4):320-8 DOI:10.1111/j.1463-1326.2011.01527.x.

Сведения об Авторах/About the Authors:

Агеев Файль Тайпович [Fai T. Ageev]

eLibrary SPIN 7719-4414, ORCID 0000-0003-4369-1393

Смирнова Мария Дмитриевна [Maria D. Smirnova]

eLibrary SPIN 2623-0606, ORCID 0000-0001-6515-3882

Взаимосвязь выраженности эффекта белого халата с конечными точками и некоторыми прогностическими показателями у пациентов с артериальной гипертензией, получавших регулярную антигипертензивную терапию

Андреева Г.Ф.*, Смирнова М.И., Горбунов В. М., Курехян А.С., Кошеляевская Я.Н.

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

Цель. Оценить в условиях рутинной клинической практики кардиолога взаимосвязи уровня эффекта белого халата (ЭБХ) у больных артериальной гипертензией (АГ), которые получали регулярную антигипертензивную терапию с комбинированной первичной, вторичной, третичной конечными точками, а также с некоторыми прогностическими показателями.

Материал и методы. Были проанализированы данные проспективного когортного исследования, в котором приняли участие 125 больных с АГ, которые получали регулярную антигипертензивную терапию. Исследование состояло из трех визитов (0, 6 и 12 мес) и периода сбора данных об исходах (30,1±7,6 мес наблюдения после третьего визита). На первом и третьем визитах проводили клинические измерения АД, суточное мониторирование (СМАД), эхокардиографическое исследование (ЭхоКГ), клинический и биохимический анализы крови, на втором визите выполнялось клиническое измерение АД и при необходимости коррекция доз принимаемых препаратов. ЭБХ оценивался как разность между клиническим уровнем АД и средним дневным амбулаторным АД, анализировались уровни ЭБХ первого и третьего визитов (239 наблюдений). Комбинированная первичная конечная точка (ПКТ) включала сердечно-сосудистые осложнения, реваскуляризации и смерть, вторичная КТ (ВКТ) – вызовы бригады скорой медицинской помощи, госпитализации, временную нетрудоспособность, третичная КТ – ухудшение течения АГ (повышение АД без криза), острые заболевания, не связанные с ПКТ и ВКТ. Кроме того, оценивались взаимосвязи между ЭБХ и данными ЭхоКГ: индекс массы миокарда левого желудочка (ИММ ЛЖ). Степень ночного снижения АД (СНС) рассчитывалась по формуле: $SNC = 100\% \times (AD_{\text{день}} - AD_{\text{ночь}}) / (AD_{\text{день}})$.

Результаты. В исследовании приняли участие 125 больных: 28 мужчин (22%), 97 женщин (78%), средний возраст составил 62,6±0,8 лет, продолжительность АГ 11,6±0,8 лет, рост 163,6±0,7 см, масса тела 83,1±1,4 кг. Средние дневные амбулаторные показатели для систолического АД (САД) составили 125,1±0,9, для диастолического АД (ДАД) 76,2±0,7 мм рт. ст., средние суточные САД и ДАД – 122,0±0,9 и 73,1±0,6 мм рт. ст. соответственно, уровень ЭБХ для САД был 16,5±1,4, для ДАД – 10,9±0,7 мм рт. ст., клиническое САД – 141,6±1,48, ДАД – 87,2±0,83, мм рт. ст. Уровень систолического ЭБХ (СЭБХ) коррелировал: 1) с показателями третичной конечной точки ($F=4,7$, $p<0,031$); 2) с ИММ ЛЖ ($r=0,160$, $p<0,017$). Кроме того, были обнаружены негативные ассоциации ЭБХ с СНС АД.

Заключение. Для СЭБХ были обнаружены взаимосвязи с показателями третичной конечной точки, и с ИММ ЛЖ. Кроме того, уровень ЭБХ негативно коррелировал со СНС АД.

Для цитирования: Андреева Г. Ф., Смирнова М. И., Горбунов В. М., Курехян А.С., Кошеляевская Я.Н. Взаимосвязь выраженности эффекта белого халата с конечными точками и некоторыми прогностическими показателями у пациентов с артериальной гипертензией, получавших регулярную антигипертензивную терапию. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2022;18(6):648-655. DOI:10.20996/1819-6446-2022-12-03.

Relationship of the White Coat Effect with Endpoints and Several Prognostic Indicators in Hypertensive Patients Treated with Regular Antihypertensive Therapy

Andreeva G.F.*, Smirnova M.I., Gorbunov V.M., Kurekhyan A.S., Koshelyaevskaya Y.N.

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

Aim of the study was to evaluate in a prospective cohort study the relationship between the severity of the white coat effect (WHE) in patients with hypertension, who treated with regular antihypertensive therapy, and the composite endpoint, several prognostic indicators, in a routine clinical practice.

Material and Methods. We analyzed the data of a prospective cohort study, which included 125 patients with hypertension who received regular antihypertensive therapy. The study consisted of three visits (baseline, 6 and 12 months) and an outcome data collection period (30.1±7.6 months of follow-up after the third visit). This study included three visits every 3 months: 1 visit – screening, ambulatory blood pressure monitoring (ABPM) session, Echo; 2 – assessment of the patient's status and the therapy effectiveness; 3- assessment of the patient's status, ABPM session, Echo (the total number of ABPM was 239, Echo - 240). The primary composite endpoint included death for any reason angina pectoris, transient ischemic attack, development of chronic heart failure, arterial revascularization, frequent ventricular extrasystoles, atrial fibrillation, secondary - deterioration of the cardiovascular diseases course and tertiary endpoint – deterioration of the arterial hypertension, concomitant diseases course.

Results. The study involved 125 patients: 28 men (22%), 97 women (78%), mean age was 62.6±0.8 years, duration of hypertension 11.6±0.8 years, height 163.6±0.7 cm, body weight 83.1±1.4 kg. The baseline mean daytime systolic BP (SBP) was 125.1±9.8 and diastolic (DBP) – 76.1±7.0 mm Hg, age was 62.8±9.0 years, the WCE level for SBP was 16.5±1.4, for DBP 10.9±0.7 mm Hg. We identified a positive correlation between tertiary composite endpoint data and WCE: for systolic WCE (SWCE) ($F = 4.7$, $p<0.031$). We found correlations between WCE and Echo parameters: 1) SWCE level had with LVMI ($r = 0.16$, $p<0.017$); 2) diastolic WCE (DWCE) had negative relationship with LV contractility parameters.

Conclusions. Thus, only systolic WCE level had correlation with composite endpoint data and LVMI. DWCE level had negative associations with echocardiography LV contractility parameters.

For citation: Andreeva G.F., Smirnova M.I., Gorbunov V.M., Kurekhyan A.S., Koshelyaevskaya Y.N. Relationship of the White Coat Effect with Endpoints and Several Prognostic Indicators in Hypertensive Patients Treated with Regular Antihypertensive Therapy. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2022;18(6):648-655. DOI:10.20996/1819-6446-2022-12-03.

Received/Поступила: 20.09.2022

Accepted/Принята в печать: 28.11.2022

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

Введение

Общеизвестно, что артериальная гипертензия (АГ) является одним из основных факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний. Во всем мире 7,6 млн. смертей ежегодно связана с повышенным артериальным давлением (АД) [1], распространенность АГ в России составляет 44% [2]. Вместе с тем, в большом количестве исследований было показано, что существуют различия между уровнями артериального давления (АД), полученными в клинических (офисных) и амбулаторных условиях [3,4]. Превышение офисных уровней АД над амбулаторными как у лечившихся, так и у не принимавших антигипертензивные препараты пациентов получило название «эффекта белого халата» (ЭБХ) [3-5]. Повышение АД на визите у врача в большей степени связан с тревожной реакцией пациентов на измерения АД врачом и симпатическим пресорным ответом сердечно-сосудистой системы [6-8].

Во многих работах было показано, что у значительного числа пациентов с АГ клинические уровни АД превышают амбулаторные [9,10]. Наличие ЭБХ у больных с АГ следует учитывать по нескольким причинам. Во-первых, повышение АД на визите у врача у пациентов с АГ, получающих лечение, особенно выраженное у пожилых пациентов [11], может привести к ошибочному диагнозу рефрактерной гипертензии, что может стать причиной дополнительного назначения антигипертензивных препаратов, увеличению затрат и усилению вероятности появления побочных эффектов от лекарственных средств [4,12,13]. Во-вторых, у некоторых групп пациентов наличие ЭБХ/гипертония белого халата (ГБХ) связано с ухудшением прогноза и течения уже существующих сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) [12,14-16].

Необходимо пояснить, что существуют различные мнения исследователей о прогностической значимости ЭБХ (в некоторых исследованиях ГБХ, как частного случая ЭБХ). Существует группа работ, в которых авторы не обнаружили влияния ЭБХ на прогноз и течение ССЗ. Verdecchia P. и соавт. (исследование PIUMA) показали, что выраженность ЭБХ не влияла на прогноз пациентов с АГ [17]. Кроме того, S.S. Franklin и соавт. обнаружили, что ГБХ не была связана с риском возникновения сердечно-сосудистых заболеваний [18]. Некоторые авторы выявили, что пациенты с ГБХ и нормотонией обладают сходным риском развития сердечно-сосудистых осложнений [19]. Вместе с тем, существуют другие группы исследований, в которых авторы обнаружили взаимосвязи ЭБХ/ГБХ у некоторых групп пациентов с худшим прогнозом заболеваемости и смертности в отношении сердечно-сосудистых заболеваний. В работе G. Mancía [14] у пациентов с ГБХ без поражения органов мишеней было выявлено усиление риска смертности по сравнению с лицами с

нормотонией. В ряде исследований показано увеличение сердечно-сосудистого риска у пациентов, не получавших антигипертензивную терапию, а также в смешанной группе лиц с ГБХ, по сравнению с лечившимися больными с ГБХ [20,21]. Кроме того, у пациентов с резистентной АГ наличие ЭБХ связано с большей распространенностью ишемии миокарда, микроальбуминурии [22].

Цель исследования – оценить в условиях рутинной клинической практики кардиолога взаимосвязи уровня ЭБХ у больных с АГ, которые получали регулярную антигипертензивную терапию с комбинированной первичной, вторичной, третичной конечными точками, а также с некоторыми прогностическими показателями.

Материал и методы

Исследование было наблюдательным, когортным, проспективным. Протокол был одобрен этическим комитетом ФГБУ НМИЦ ТПМ. Отбор пациентов с АГ проводился в условиях амбулаторной практики кардиолога государственного бюджетного учреждения здравоохранения. Исходно, при скрининге больных, проводился сбор анамнеза, физикальный осмотр, антропометрия, клинические и амбулаторные измерения АД при помощи суточного мониторирования АД (СМАД). На протяжении всего исследования терапия могла корректироваться так, как это происходит в рутинной практике.

Исследование состояло из двух периодов: (1) длительное наблюдение, состоящее из трех визитов (исходный визит, через 6 и через 12 мес); (2) период сбора данных (очный или заочный опрос пациента или его родственников) об исходах, который проходил через 30,1±7,6 мес после третьего визита. На первом (исходном) и третьем (через 12 мес) визите проводили клинические измерения АД, СМАД, клинический и биохимический анализ крови, спирометрию. На втором визите (через 6 мес) выполнялось клиническое измерение АД и при необходимости могла быть проведена коррекция доз принимаемых препаратов. Следует напомнить, что терапия могла корректироваться на протяжении всего периода исследования в любое время, любым специалистом (терапевтом, кардиологом, пульмонологом и др.), как это обычно происходит в условиях городской поликлиники, а не только на визитах.

Критерии включения: 1) наличие информированного согласия больного на участие в исследовании; 2) возраст от 30 до 79 лет; 3) АГ 1-2 степени, ГБ I-III стадии, риск 1-3; 4) наличие стабильной АГ и регулярной антигипертензивной терапии в течение не менее 2 нед перед включением в исследование 5) наличие у пациента ЭБХ.

Критерии исключения: 1) состояния, препятствующие проведению СМАД (например, плохая перено-

симось СМАД, выраженные нарушения ритма сердца, психические заболевания и др.); 2) ночной режим работы; 3) разовые значения САД ≥ 180 мм рт. ст. или ДАД ≥ 115 мм рт. ст. при клиническом измерении АД, проведении СМАД или самоконтроле АД; 4) обострение или декомпенсация сопутствующих хронических заболеваний; 5) беременность.

Клиническое АД измерялось трижды в положении пациента сидя после 15-минутного отдыха. СМАД проводилось при помощи прибора Microlife Wath BP 03 (Швейцария). Измерение АД в дневное время (07.00-23.00) проводилось каждые 15 мин, в ночное время (23.00-07.00) – каждые 30 мин. Степень ночного снижения АД (ЧНС) рассчитывалось по следующей формуле: $ЧНС = 100\% \times (АД_{\text{день}} - АД_{\text{ночь}}) / (АД_{\text{день}})$. Результаты проведения СМАД считались валидными в случае: 1) если продолжительность мониторинга была не менее 23 ч; 2) наличия 56 успешных измерений; 3) отсутствия «пробелов» в записи результатов СМАД длительностью более 1 ч. ЭБХ оценивалось как разность между клиническим уровнем АД и средним дневным амбулаторным АД.

Эхокардиографическое исследование (ЭхоКГ) проводилось на аппарате Vivid 3 (GE, Израиль). Оценивались следующие показатели: индекс массы миокарда левого желудочка (ИММ ЛЖ), конечный диастолический (КДР ЛЖ) и систолический (КСР ЛЖ) размеры ЛЖ, толщина задней стенки (ТЗС ЛЖ) и фракция выброса ЛЖ по Тейхольцу (ФВ ЛЖ). Для изучения взаимосвязей между выраженностью ЭБХ и показателями, характеризующими конечные точки, проводилось проспективное наблюдение за пациентами в течение $30,1 \pm 7,6$ мес после окончания исследования.

К первичной комбинированной конечной точке были отнесены следующие состояния: смерть по любой причине, острое нарушение мозгового кровообращения, транзиторная ишемическая атака, реваскуляризация артерий, развитие хронической сердечной недостаточности, развитие фибрилляции предсердий. Компонентами вторичной комбинированной конечной точки были: гипертонический криз, госпитализации, связанные с ССЗ, госпитализации, связанные с бронхолегочными заболеваниями, вызов скорой помощи по поводу ССЗ и бронхолегочных заболеваний, обострения бронхолегочных заболеваний, пневмония, развитие или усиление хронической дыхательной недостаточности.

Составляющие третичной комбинированной конечной точки (исходы, не вошедшие в первичную и вторичную комбинированные точки) были следующие: ухудшение течения АГ (повышение АД, не сопровождавшееся кризами и требовавшее коррекции терапии), ухудшение течения бронхолегочных заболеваний, бронхит, гипергликемическая кома, госпитализация

по поводу дивертикулеза, кровотечение из пептической язвы, вертебро-базилярная недостаточность, рак молочной железы, обострение желудочно-кишечных заболеваний. Анализировались данные 1-3 визитов (12 мес) у 125 пациентов, всего было 239 наблюдений.

Для того, чтобы выявить вероятность влияния других факторов, помимо ЭБХ, на третичные конечные точки, были сопоставлены исходные данные в группе пациентов, в которых произошли события, относящиеся к третичной конечной точке ($n=55$, I группа) с данными больных, в которой не случились эти события (II группа, $n=70$).

Статистический анализ. В представленной статье использовалась описательная статистика: анализ средних величин, ошибок средних величин, оценка частот изучаемых показателей. Данные представлены в виде средних величин (M) с ошибкой средней арифметической величины (m). Для количественных переменных проводился анализ соответствия распределения нормальному закону.

При расчетах значимости различий количественных переменных использовался дисперсионный анализ (ANOVA) (определение критерия Фишера, F). Для параметрических и непараметрических переменных проводился корреляционный анализ (корреляции Пирсона, r). Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$. Обработка данных проводилась с помощью программы SPSS 21 (IBM Inc., США).

Результаты

Исходные характеристики пациентов

Для участия в исследовании было отобрано 125 больных (22% мужчин и 78% женщин; средний возраст $62,6 \pm 0,8$ лет; табл. 1).

Из антигипертензивных средств участники исследования чаще принимали блокаторы рецепторов ангиотензина II, при этом лишь 29% пациентов с АГ получали монотерапию (табл. 2).

Уровни амбулаторного АД (по результатам проведенных СМАД), на фоне регулярно принимаемой антигипертензивной терапии а также данные ЭхоКГ представлены в табл. 3.

Оценка взаимосвязей между выраженностью ЭБХ и комбинированной конечной точкой

В конце исследования у части пациентов были зарегистрированы исходы, включенные в первичную комбинированную конечную точку: смерть ($n=2$; 1,6%), транзиторная ишемическая атака ($n=1$; 0,8%), реваскуляризация артерий ($n=4$; 3,2%), частая желудочковая экстрасистолия ($n=3$; 2,4%), фибрилляция предсердий ($n=8$; 6,4%), стенокардия ($n=3$; 2,4%).

У ряда пациентов были зафиксированы компоненты вторичной конечной точки: гипертонический криз

Table 1. Initial socio-demographic data of patients (n=125)
Таблица 1. Исходные социально-демографические данные пациентов (n=125)

Параметр	Исходный показатель
Женский пол, n (%)	97 (78)
Возраст, лет	62,2±0,8
Рост, см	163,6±0,7
Масса тела, кг	83,1±1,4
ИМТ, кг/м ²	31,0±0,4
Длительность АГ, лет	11,6±0,8
Курение, n (%)	
• никогда не курил	73 (58)
• курил, но бросил	29 (23)
• продолжает курить	19 (15)
• другое	4 (4)
Семейное положение:	
(Женат, замужем/ другое), n (%)	74 (59)/51 (41)
Образование, n (%)	
• среднее	74 (59)
• незаконченное высшее	9 (7)
• высшее	39 (31)
• другое	3 (3)
Количество сопутствующих заболеваний, n (%)	27 (22)/
0/1/≥2	40(32)/58 (46)
Эндокринные заболевания (в том числе СД), n (%)	22 (18)
ОНМК + ТИА, n (%)	7 (6)
ИБС, n (%)	16 (13)
Реваскуляризация, n (%)	9 (7)
Данные представлены в виде М±m, если не указано иное	
АГ – артериальная гипертензия, ИБС – ишемическая болезнь сердца, ИМТ – индекс массы тела, ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения в анамнезе, ТИА – транзиторная ишемическая атака, СД – сахарный диабет	

Table 2. Analysis of initial therapy in patients who participated in the study (n=125)

Таблица 2. Анализ исходной терапии у пациентов, принявших участие в исследовании (n=125)

Параметр	Значение
Количество антигипертензивных ЛС:	36 (29)/
1/2/≥3, n (%)	39(31)/50 (40)
Блокаторы рецепторов ангиотензина II, n (%)	59 (47)
Бета-адреноблокаторы, n (%)	56 (45)
Диуретики, n (%)	56 (45)
Антагонисты кальция, n (%)	51 (41)
Ингибиторы АПФ, n (%)	45 (36)
Статины, n (%)	31 (25)
Антитромботические средства, n (%)	69 (55)
Прочая сопутствующая терапия:	49 (39)/
0/1/≥2 ЛС, n (%)	43 (34)/33 (27)
АПФ – ангиотензинпревращающий фермент, ЛС – лекарственное средство	

Table 3. Main hemodynamic parameters at inclusion visit (n=125)

Таблица 3. Основные гемодинамические показатели и данные ЭхоКГ на визите включения (n=125)

Параметр	Значение
САД клиническое, мм рт.ст.	141,6±1,48
ДАД клиническое, мм рт.ст.	87,2±0,83
ЧСС клиническая, уд/мин	74,0±0,99
Показатели СМАД	
САД _{24ч} , мм рт.ст.	122,0±0,9
ДАД _{24ч} , мм рт.ст.	73,1±0,6
САД _{день} , мм рт.ст.	125,1±0,9
ДАД _{день} , мм рт.ст.	76,2±0,7
САД _{ночь} , мм рт.ст.	110,3±1,1
ДАД _{ночь} , мм рт.ст.	62,7±0,7
СНС для САД (%)	17,5±0,7
СНС для ДАД (%)	11,6±0,6
ЭБХ для САД, мм рт.ст.	16,5±1,4
ЭБХ для ДАД, мм рт.ст.	10,9±0,7
Показатели ЭхоКГ	
КДР ЛЖ, см	4,9±0,05
КСР ЛЖ, см	3,2±0,04
ФВ ЛЖ, %	63,6±0,6
ТЗС ЛЖ, см	1,1±0,02
ИММЛЖ, г/м ²	122,0±3,3
Данные представлены в виде М±m, если не указано иное	
САД – систолическое артериальное давление, ДАД – диастолическое артериальное давление, ЧСС – частота сердечных сокращений, СМАД – суточное мониторирование артериального давления, 24ч – среднесуточный показатель АД, день – средний дневной уровень АД, ночь – средний ночной уровень АД, СНС – степень ночного снижения АД, ЭБХ – эффект белого халата, КДР ЛЖ – конечный диастолический размер левого желудочка, КСР ЛЖ – конечный систолический размер левого желудочка, ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка, ТЗС ЛЖ – толщина задней стенки левого желудочка, ИММ ЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка	

(n=17; 13,6%), госпитализации связанные с ССЗ (n=8; 6,4%), госпитализации связанные с бронхолегочными заболеваниями (n=1; 0,8%), вызов скорой помощи по поводу ССЗ (n=8; 6,4%) и бронхолегочных заболеваний (n=1; 0,8%), обострения бронхолегочных заболеваний (n=7; 5,6%), пневмония (n=1; 0,8%), развитие или усиление хронической дыхательной недостаточности (n=4; 3,2%).

Кроме того, были зарегистрированы составляющие третичной конечной точки: ухудшение течения АГ (n=28; 22,4%), ухудшение течения бронхолегочных заболеваний (n=21; 16,8%), бронхит (n=6; 4,8%), гипергликемическая кома (n=1; 0,8%), госпитализация в связи с дивертикулезом (n=1; 0,8%), язвенная болезнь желудка, осложненная кровотечением (n=1; 0,8%), вертебро-базилярная недостаточность (n=2;

Table 4. Relationships between the severity of the white coat effect and indicators characterizing the combined primary, secondary, tertiary endpoint (n=125)

Таблица 4. Взаимосвязи между выраженностью ЭБХ и показателями, характеризующими комбинированную первичную, вторичную, третичную конечную точку (n=125)

Показатели	ЭБХ для САД	ЭБХ для ДАД
Корреляции ЭБХ с комбинированными конечными точками		
Первичная конечная точка	p>0,05	p>0,05
Вторичная конечная точки	p>0,05	p>0,05
Третичная конечная точки	F=4,7; p<0,03	p>0,05
Корреляции с ЭБХ с отдельными компонентами третичной конечной точки		
Ухудшение течения АГ	F=9,1; p<0,003	p>0,05
Ухудшение течения бронхолегочных заболеваний	p>0,05	p>0,05
Остальные компоненты третичной конечной точки	p>0,05	p>0,05
Корреляции между увеличением уровня ЭБХ ≥ 5 мм рт.ст. от 1 к 3 визиту и конечными точками (n=29)		
Первичная конечная точка	p>0,05	p>0,05
Вторичная конечная точки	p>0,05	p>0,05
Третичная конечная точки	F=4,3; p<0,04	p>0,05
F – критерий Фишера, ЭБХ – эффект белого халата, САД – систолическое артериальное давление, ДАД – диастолическое артериальное давление, АГ – артериальная гипертензия		

1,6%), онкологическое заболевание молочной железы (n=3; 2,4%), обострение желудочно-кишечных заболеваний (n=1; 0,8%).

Было показано, что ЭБХ для САД (СЭБХ) был связан с показателями, характеризующими третичную конечную точку в целом и в большей степени с таким ее компонентом, как «ухудшение течения АГ» (табл. 4). Вместе с тем, с остальными составляющими третичной конечной точки корреляций не было выявлено. Усиление выраженности ЭБХ (одновременно для САД и для ДАД) от 1 к 3 визиту ≥ 5 мм рт.ст. (n=58) также было связано с третичными конечными точками, но только для СЭБХ.

Оценка вероятности влияния других факторов на третичные конечные точки

Основные исходные данные не отличались в группах пациентов I и II (табл. 5-8). Вместе с тем, показатели, характеризующие СЭБХ, клинический уровень САД, лечение блокатором рецепторов ангиотензина II были выше в I группе, а прием алкоголя был более интенсивным в группе II.

Table 5. Comparison of baseline socio-demographic data in two groups of patients

Таблица 5. Сравнение исходных социально-демографических данных в двух группах пациентов

Параметр	I группа (n=55)	II группа (n=70)	p
Женский пол, n (%)	24 (44)	37 (53)	>0,05
Возраст, лет	62,8±1,2	62,4±1,1	>0,05
Рост, см	163,6±0,8	163,5±1,1	>0,05
Масса тела, кг	83,7±2,2	82,6±1,7	>0,05
ИМТ, кг/м ²	31,2±5,0	30,7±0,6	>0,05
Длительность АГ, лет	12,8±1,3	10,6±0,7	>0,05
Курение: никогда не курил/ курил но бросил/ продолжает курить/ неизвестно, n	34/13/7/1	39/16/12/3	>0,05
Алкоголь: никогда не употреблял/употребляет/ неизвестно, n	26/27/2	21/48/1	0,040
Семейное положение: (женат, замужем/ другое/ неизвестно), n	32/22/1	42/26/2	>0,05
Образование: среднее/ незаконченное высшее/ высшее/ другое, n	34/5/15/1	40/4/24/2	>0,05
Эндокринные заболевания (в том числе СД), n	10	12	>0,05
ОНМК + ТИА, n	3	4	>0,05
ИБС, n	7	9	>0,05
Реваскуляризация, n	4	5	>0,05
Нарушения ритма сердца, n	2	3	>0,05
Сопутствующие заболевания в целом: 0/1/2 и более, n	7/18/30	8/23/39	>0,05
Данные представлены в виде M±m, если не указано иное			
I группа – пациенты, у которых произошли события, относящиеся к третичной конечной точке; II группа – пациенты, у которых не произошли события, относящиеся к третичной конечной точке; АГ – артериальная гипертензия, ИБС – ишемическая болезнь сердца, ИМТ – индекс массы тела, ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения в анамнезе, ТИА – транзиторная ишемическая атака, СД – сахарный диабет, ЖКТ – желудочно-кишечного тракта			

Оценка корреляций между выраженностью ЭБХ с данными ЭхоКГ и некоторыми прогностическими показателями

Уровень СЭБХ коррелировал с ИММ ЛЖ, по данным ЭхоКГ (r=0,160; p=0,017). ДЭБХ негативно связан с показателями, характеризующими сократительную функцию ЛЖ: КДР (r=-0,181; p=0,007), КСР (r=-0,187; p=0,005), ФВ (r=-0,176; p=0,008), а также с ТЗС (r=-0,142; p=0,033).

Уровень СЭБХ негативно коррелировал со степенью СНС для САД (r=-0,250; p<0,001) и для ДАД (r=-0,150; p<0,02). ДЭБХ также характеризовался об-

Table 6. Comparison of initial therapy in two groups of patients

Таблица 6. Сравнение исходной терапии в двух группах пациентов

Параметр	I группа (n=55)	II группа (n=70)	p
Количество антигипертензивных ЛС: 1/2/≥3, n	16/16/22	20/23/27	>0,05
Блокаторы рецепторов ангиотензина II, n	32	27	0,029
Антагонисты кальция, n	20	31	>0,05
Бета-адреноблокаторы, n	23	33	>0,05
ингибиторы АПФ, n	17	28	>0,05
Диуретики, n	31	25	>0,05
Статины, n	11	20	>0,05
Антикоагулянты или антиагреганты, n	29	40	>0,05
Другая сопутствующая терапия: 0/1/2 и более ЛС, n	22/21/12	27/22/21	>0,05

I группа – пациенты, у которых произошли события, относящиеся к третичной конечной точке; II группа – пациенты, у которых не произошли события, относящиеся к третичной конечной точке; АПФ – ангиотензинпревращающий фермент, ЛС – лекарственное средство

Таблица 7. Сравнение исходных лабораторно-инструментальных параметров в двух группах пациентов

Таблица 7. Сравнение исходных лабораторно-инструментальных параметров в двух группах пациентов

Параметр	I группа (n=55)	II группа (n=70)	p
Глюкоза, ммоль/л	5,3±0,01	5,0±0,09	>0,05
Na, ммоль/л	145,8±1,5	146,4±1,3	>0,05
K, ммоль/л	4,2±0,1	4,3±0,1	>0,05
ХС ЛНП, ммоль/л	3,1±0,2	3,6±0,2	>0,05
ХС ЛВП, ммоль/л	1,3±0,5	1,3±0,4	>0,05
Триглицериды, ммоль/л	1,7±0,9	1,7±0,9	>0,05
Гемоглобин, г/л	138,6±1,5	138,2±1,6	>0,05
Эритроциты, ×10 ¹² /л	4,7±0,05	4,7±0,05	>0,05
Тромбоциты, ×10 ⁹ /л	240,8±8,6	253,9±7,2	>0,05
КДР ЛЖ, см	5,0±0,1	4,9±0,05	>0,05
КСР ЛЖ, см	3,1±0,04	3,2±0,04	>0,05
ФВ ЛЖ, %	63,5±0,9	63,7±0,9	>0,05
ТЗС ЛЖ, см	1,2±0,02	1,1±0,03	>0,05
ИММЛЖ, г/м ²	124,7±4,9	119,8±4,5	>0,05

Данные представлены в виде М±m, если не указано иное.

I группа – пациенты, у которых произошли события, относящиеся к третичной конечной точке; II группа – пациенты, у которых не произошли события, относящиеся к третичной конечной точке; ХС ЛНП – холестерин липопротеидов низкой плотности, ХС ЛВП – холестерин липопротеидов высокой плотности, КДР ЛЖ – конечный диастолический размер левого желудочка, КСР ЛЖ – конечный систолический размер левого желудочка, ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка, ТЗС ЛЖ – толщина задней стенки левого желудочка, ИММЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка

Table 8. Comparison of baseline main hemodynamic parameters at the inclusion visit in two groups of patients

Таблица 8. Сравнение исходных основных гемодинамических показателей на визите включения в двух группах пациентов

Параметр	I группа (n=55)	II группа (n=70)	p
Уровни клинического АД и ЧСС			
САД, мм рт.ст.	144,9±2,1	138,9±2,0	0,040
ДАД, мм рт.ст.	87,9±1,2	86,5±1,0	>0,05
ЧСС, уд. в мин.	75,1±1,6	73,1±1,0	>0,05
Показатели СМАД			
САД _{24ч} , мм рт.ст.	122,6±1,3	121,5±1,2	>0,05
ДАД _{24ч} , мм рт.ст.	72,7±0,9	73,5±0,8	>0,05
САД _{день} , мм рт.ст.	125,2±1,3	125,1±1,3	>0,05
ДАД _{день} , мм рт.ст.	75,4±1,0	76,8±0,8	>0,05
САД _{ночь} , мм рт.ст.	111,8±1,4	109,0±1,5	>0,05
ДАД _{ночь} , мм рт.ст.	62,8±1,0	62,5±0,9	>0,05
СНС для САД, %	16,5±1,0	18,3±1,0	>0,05
СНС для ДАД, %	10,5±0,9	12,7±0,9	>0,05
Уровни ЭБХ			
ЭБХ для САД, мм рт.ст.	19,7±1,8	13,4±1,9	0,030
ЭБХ для ДАД, мм рт.ст.	12,5±1,0	9,8±1,0	>0,05

Данные представлены в виде М±m, если не указано иное.

I группа – пациенты, у которых произошли события, относящиеся к третичной конечной точке; II группа – пациенты, у которых не произошли события, относящиеся к третичной конечной точке; САД – систолическое артериальное давление, ДАД – диастолическое артериальное давление, ЧСС – частота сердечных сокращений, СМАД – суточное мониторирование АД, АД_{24ч} – среднесуточный уровень артериального давления, АД_{день} – средний дневной уровень артериального давления, АД_{ночь} – средний ночной уровень артериального давления, ЭБХ – эффект белого халата

ратными корреляционными связями со степенью СНС для САД ($r=-0,187$; $p<0,001$) и для ДАД ($r=-0,300$; $p<0,001$).

Обсуждение

Эффект превышения клинических уровней АД над амбулаторными у не леченых и леченых пациентов получило название «эффекта белого халата» [3-5]. В ряде исследований было показано, что у значительного числа пациентов с АГ клинические уровни АД превышают амбулаторные [9,10,12]. Важно учитывать наличие ЭБХ у пациентов с АГ при назначении антигипертензивной терапии [4,12,13], у пожилых пациентов [11] и при оценке прогноза [12,14-16].

Напомним, что в представленном исследовании было показано, что у амбулаторных пациентов с АГ, наблюдающихся у врача-кардиолога городской поликлиники и получающих регулярную антигипертензивную и другую сопутствующую терапию, ЭБХ не был связан с жесткими конечными точками. Вместе с тем, ЭБХ коррелировал с показателями, характеризующими

третичную конечную точку и в большей степени с таким ее компонентом, как «ухудшение течения АГ». В некоторых исследованиях было показано, у больных, получавших антигипертензивную терапию с контролируемой АГ и у пациентов с ГБХ, прогноз в отношении ССЗ и их осложнений сопоставим [23-25]. У лиц с выраженной ЭБХ (> 30 мм рт. ст.) смертность значимо выше, чем у нормотоников [16]. Некоторые исследования показали увеличение сердечно-сосудистого риска у пациентов с ГБХ, не принимавших антигипертензивные препараты, по сравнению с лечившимися больными с ГБХ [20, 21]. У субъектов, не принимавших антигипертензивную терапию, ЭБХ был фактором ССС риска [26]. Mancía G. и соавт. выявили, что у пациентов без поражения органов-мишеней, наличие ГБХ коррелирует со смертностью [14].

В нашем исследовании были выявлены обратные взаимосвязи между СНС и ЭБХ. Vochud M. и соавт. также обнаружили корреляции между ЭБХ и отсутствием снижения АД в ночное время и с ЧСС, что может быть связано с влиянием симпатической нервной системы [27]. В представленном исследовании СЭБХ был взаимосвязан с ИММЛЖ, который характеризует прогноз пациентов. Mulè G. и соавт. при регрессионном анализе выявили корреляции между выраженностью амбулаторного ЭБХ и ИММЛЖ [28]. При анализе данных пациентов, участвовавших в исследовании PAMELA, была обнаружена корреляция между ГБХ и ИММЛЖ [29].

Ограничения исследования. В исследовании приняло участие небольшое количество пациентов, ко-

нечные точки фиксировались лишь в течение 2,5 лет после окончания исследования.

Заключение

Таким образом, только для СЭБХ были обнаружены позитивные корреляции с ИММЛЖ а также с показателями третичной конечной точки и в большей степени с таким ее компонентом, как «ухудшение течения АГ». Усиление выраженности ЭБХ ≥ 5 мм рт.ст. в течение трех визитов было связано с третичными конечными точками, также только для СЭБХ. При оценке прогноза пациентов с АГ, получающих регулярную антигипертензивную терапию и находящихся под наблюдением врача городской поликлиники, следует проанализировать выраженность СЭБХ, а также динамику этого показателя на протяжении нескольких визитов к врачу. Кроме того, уровень ЭБХ негативно коррелировал со СНС АД, что вероятно связано с активацией симпатической нервной системы у этой группы больных.

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

Финансирование. Исследование проведено при поддержке Национального медицинского исследовательского центра терапии и профилактической медицины.

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

References / Литература

1. Lawes CM, Vander Hoorn S, Rodgers A; International Society of Hypertension. Global burden of blood-pressure-related disease, 2001. *Lancet*. 2008;371(9623):1513-8. DOI:10.1016/S0140-6736(08)60655-8.
2. Balanova YA, Shalnova SA, Imaeva AE, et al. Prevalence, Awareness, Treatment and Control of Hypertension in Russian Federation (Data of Observational ESSERF-2 Study). *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2019;15(4):450-66 (In Russ.) [Баланова Ю.А., Шальнова С.А., Имаева А.Э. и др. Распространенность артериальной гипертензии, охват лечением и его эффективность в Российской Федерации (данные наблюдательного исследования ЭССЕ-РФ-2). *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2019;15(4):450-66]. DOI:10.20996/1819-6446-2019-15-4-450-466.
3. Mancia G. White coat effect. Innocuous or adverse phenomenon? *Eur Heart J*. 2000;21(20):1647-48. DOI:10.1053/eurh.2000.2337.
4. Parati G, Mancia G. Assessing the white-coat effect: which blood pressure measurement should be considered? *J Hypertens*. 2006;24(1):29-31. DOI:10.1097/01.hjh.0000198041.47128.05.
5. Williams B, Mancia 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.
6. Hong D, Su H, Li J, et al. The effect of physician presence on blood pressure. *Blood Press Monit*. 2012;17(4):145-8. DOI:10.1097/mbp.0b013e328355fe14.
7. Lantelme P, Milon H, Buttard P, et al. Reactivity of "white coat" type is associated with reactivity to mental stress. *Arch Mal Coeur Vaiss*. 1997;90(8):1093-6.
8. Spruill TM, Pickering TG, Schwartz JE, et al. The impact of perceived hypertension status on anxiety and the white coat effect. *Ann Behav Med*. 2007;34(1):1-9. DOI:10.1007/BF02879915.PMID:17688391.
9. Verberk WJ, Kroon AA, Thien T, et al. Prevalence of the white-coat effect at multiple visits before and during treatment. *J Hypertens*. 2006;24(12):2357-63. DOI:10.1097/01.hjh.0000251894.17132.54.
10. Verberk WJ, Kroon AA, Thien T, et al. Prevalence of the white-coat effect at multiple visits before and during treatment. *Hypertens*. 2006;24(12):2357-63. DOI:10.1097/01.hjh.0000251894.17132.54.
11. Thomas O, Shipman KE, Day K, et al. Prevalence and determinants of white coat effect in a large UK hypertension clinic population. *J Hum Hypertens*. 2016;30(6):386-91. DOI:10.1038/jhh.2015.95.
12. Amado P, Vasconcelos N, Santos I, et al. Arterial hypertension difficult to control in the elderly patient. The significance of the "white coat effect". *Rev Port Cardiol*. 1999;18(10):897-906.
13. Ramli A, Halmey N, Teng C. White coat effect and white coat hypertension: one and the same? *Malays Fam Physician*. 2008;3(3):158-61.
14. Mancia G, Facchetti R, Vanoli J, et al. White-Coat Hypertension Without Organ Damage: Impact on Long-Term Mortality, New Hypertension, and New Organ Damage. *Hypertension*. 2022;79(5):1057-66. DOI:10.1161/HYPERTENSIONAHA.121.18792.
15. Mancia G, Facchetti R, Bombelli M, et al. White-Coat Hypertension: Pathophysiological and Clinical Aspects: Excellence Award for Hypertension Research 2020. *Hypertension*. 2021;78(6):1677-88. DOI:10.1161/HYPERTENSIONAHA.121.16489.
16. Strandberg TE and Salomaa V. White coat effect, blood pressure and mortality in men: prospective cohort study. *Eur Heart J*. 2000;21(20):1714-8. DOI:10.1053/eurh.1999.2042.
17. Verdecchia P, Schillaci G, Borgioni C, et al. Prognostic significance of the white coat effect. *Hypertension*. 1997;29(6):1218-24. DOI:10.1161/01.hyp.29.6.1218.
18. Franklin SS, Thijs L, Asayama K, et al. The Cardiovascular Risk of White-Coat Hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2016;68(19):2033-2043. DOI:10.1016/j.jacc.2016.08.035.
19. Faria J, Mesquita-Bastos J, Bertoquini S, et al. Long-term cardiovascular risk of white-coat hypertension with normal night-time blood pressure values. *Blood Press Monit*. 2019;24(2):59-66. DOI:10.1097/MBP.0000000000000364.
20. Abolbashari M. White Coat Hypertension and Cardiovascular Diseases: Innocent or Guilty. *Curr Cardiol Rep*. 2018;20(4):25. DOI:10.1007/s11886-018-0964-0.
21. Huang Y, Huang W, Mai W, et al. White-coat hypertension is a risk factor for cardiovascular diseases and total mortality. *J Hypertens*. 2017;35(4):677-88. DOI:10.1097/HJH.0000000000001226.
22. Modolo R, Ruggeri Barbaro N, de Faria AP, et al. The white-coat effect is an independent predictor of myocardial ischemia in resistant hypertension. *Blood Press*. 2014;23(5):276-80. DOI:10.3109/08037051.2014.883194.
23. Pierdomenico SD, Pierdomenico AM, Coccia F, Porreca E. Prognosis of Masked and White Coat Uncontrolled Hypertension Detected by Ambulatory Blood Pressure Monitoring in Elderly Treated Hypertensive Patients. *Am J Hypertens*. 2017;30(11):1106-11. DOI:10.1093/ajh/hpx104.
24. Spannella F, Filipponi A, Giulietti F, et al. Prognostic role of masked and white-coat hypertension: 10-Year mortality in treated elderly hypertensives. *J Hum Hypertens*. 2019;33(10):741-7. DOI:10.1038/s41371-018-0140-4.
25. Coccia F, Pierdomenico AM, Pizzicannella J, et al. Risk of Atrial Fibrillation in Masked and White Coat Uncontrolled Hypertension. *Am J Hypertens*. 2021;34(5):504-10. DOI:10.1093/ajh/hpaa185.
26. Stergiou GS, Asayama K, Thijs L. Prognosis of white-coat and masked hypertension: International Database of Home blood pressure in relation to Cardiovascular Outcome. *Hypertension*. 2014;63(4):675-82. DOI:10.1161/HYPERTENSIONAHA.113.02741.
27. Bochud M, Bovet P, Vollenweider P, et al. Association between white-coat effect and blunted dipping of nocturnal blood pressure. *Am J Hypertens*. 2009;22(10):1054-61. DOI:10.1038/ajh.2009.133.
28. Mulè G, Nardi E, Cottone S, et al. Relationships between ambulatory white coat effect and left ventricular mass in arterial hypertension. *Am J Hypertens*. 2003;16(6):498-501. DOI:10.1016/s0895-7061(03)00843-4.
29. Segà R, Trocino G, Lanzarotti A, et al. Alterations of cardiac structure in patients with isolated office, ambulatory, or home hypertension: data from the general population (Pressione Arteriose Monitorate E Loro Associazioni [PAMELA] study). *Circulation*. 2001;104(12):1385-92. DOI:10.1161/hc3701.096100.

Сведения об Авторах/About the Authors

Андреева Галия Фатиховна [Galiya F. Andreeva]
eLibrary SPIN 5401-4631, ORCID 0000-0001-6104-0135
Смирнова Марина Игоревна [Marina I. Smirnova]
eLibrary SPIN 3925-6137, ORCID 0000-0002-6208-3038
Горбунов Владимир Михайлович [Vladimir M. Gorbunov]
eLibrary SPIN 5111-1303, ORCID 0000-0001-5195-8997

Курехян Армине Сарибековна [Kurekhyan A. Saribekovna]
eLibrary SPIN 3708-5999, ORCID 0000-0001-5187-6190
Кошеляевская Яна Николаевна [Yana N. Koshelyaevskaya]
eLibrary SPIN 8660-0502, ORCID 0000-0001-5187-6190

Натрийурез как способ оценки эффективности диуретической терапии острой декомпенсированной сердечной недостаточности: данные пилотного исследования

Чарая К.В.^{1*}, Щекочихин Д.Ю.¹, Тарасенко С.Н.², Ананичева Н.А.², Советова С.А.², Соболева Т.В.¹, Дикур О.Н.¹, Боренштейн А.И.¹, Андреев Д.А.¹

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

²Городская клиническая больница имени С.С. Юдина, Москва, Россия

Цель. Проанализировать клиническое значение уровня натрия в разовом анализе мочи, полученном через 2 ч после введения первой дозы петлевого диуретика, у пациентов с острой декомпенсацией хронической сердечной недостаточности (ОДСН).

Материал и методы. Обсервационное исследование проведено на базе скорпомощной больницы. Оценивались концентрация натрия в анализе мочи, полученном через 2 ч после внутривенного введения первой дозы петлевого диуретика, и натрийурез за первые сутки госпитализации. За первичную конечную точку было принято развитие резистентности к диуретикам (необходимость увеличения суточной дозы фуросемида более чем в 2 раза по сравнению с исходной или же добавления другого класса диуретических препаратов).

Результаты. Было включено 25 пациентов с ОДСН (средний возраст $69,0 \pm 14,8$ лет; 16 (64%) мужчин). Средняя фракция выброса левого желудочка (ФВЛЖ) равнялась $49,0 \pm 13,5\%$. Медиана уровня N-концевого фрагмента мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) составила $3416 (2128; 5781)$ пг/мл. Средняя концентрация натрия в анализе мочи, полученном через 2 ч от начала лечения, равнялась $100,6 \pm 41,0$ ммоль/л, а концентрация натрия мочи за первые сутки – $102,2 \pm 39,0$ ммоль/л. Спустя 2 часа от начала лечения концентрация натрия в разовом анализе мочи была менее 50 ммоль/л у 5 (20%) пациентов. При дальнейшем наблюдении олигоанурия (определяемая как диурез <400 мл в течение 24 ч) развилась у 2 них. Олигоанурии не было выявлено среди пациентов, у которых концентрация натрия была >50 ммоль/л. Необходимость эскалации (любого увеличения дозы петлевого диуретика и/или добавления другого класса диуретических препаратов) возникла у 7 (28%) пациентов; при этом у 5 (20%) из них нами было диагностировано развитие резистентности к диуретикам. Резистентность к диуретикам чаще встречалась среди пациентов с концентрацией натрия в разовом анализе мочи, полученном через 2 ч от начала введения фуросемида, менее 50 ммоль/л ($p=0,037$); при разделении набранной популяции пациентов на подгруппы с концентрацией натрия в разовом анализе мочи ≥ 50 ммоль/л и <50 ммоль/л не было выявлено значимого различия в необходимости любой эскалации диуретической терапии [3 (60%) против 4 (20%), $p=0,07$].

Заключение. Резистентность к диуретикам чаще встречается среди пациентов с концентрацией натрия в разовом анализе мочи, полученном через 2 ч после введения первой дозы фуросемида, <50 ммоль/л. Оценка натрийуреза позволяет уже в начале лечения выявить недостаточную эффективность диуретической терапии.

Ключевые слова: острая декомпенсация сердечной недостаточности, диурез, натрийурез, фуросемид, фармакология, сердечно-сосудистые заболевания.

Для цитирования: Чарая К.В., Щекочихин Д.Ю., Тарасенко С.Н., Ананичева Н.А., Советова С.А., Соболева Т.В., Дикур О.Н., Боренштейн А.И., Андреев Д.А. Натрийурез как способ оценки эффективности диуретической терапии острой декомпенсированной сердечной недостаточности: данные пилотного исследования. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2022;18(6):656-661. DOI:10.20996/1819-6446-2022-12-13.

Natriuresis as a Way to Assess the Effectiveness of Diuretic Therapy for Acute Decompensated Heart Failure: Data from a Pilot Study

Charaya K.V.^{1*}, Shchekochikhin D.Yu.¹, Tarasenko S.N.², Sovetova S.A.², Ananicheva N.A.², Soboleva T.V.¹, Dikur O.N.¹, Borenstein A.I.¹, Andreev D.A.¹

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

²S.S.Yudin City Clinical Hospital, Moscow, Russia

Aim. To analyze the clinical significance of the sodium level in a single urine test obtained 2 hours after the first dose of a loop diuretic was administered in patients with acute decompensation of chronic heart failure (ADHF).

Material and methods. An observational study was conducted on the basis of a rapid-care hospital. The concentration of sodium in urine analysis obtained 2 hours after intravenous administration of the first dose of loop diuretic and natriuresis for the first day of hospitalization were evaluated. The development of resistance to diuretics was taken as the primary endpoint (the need to increase the daily dose of furosemide by more than 2 times compared to the initial one or the addition of another class of diuretic drugs).

Results. 25 patients with ADHF were included. The average age of patients was 69.0 ± 14.8 years, 16 (64%) of them were men. The average left ventricular ejection fraction was $49.0 \pm 13.5\%$. The level of the N-terminal fragment of the brain natriuretic peptide (NT-proBNP) was $3416 (2128; 5781)$ pg/ml. The average sodium concentration in the urine analysis obtained 2 hours after the start of treatment was 100.6 ± 41.0 mmol / l. The concentration of sodium in urine for the first day was 102.2 ± 39.0 mmol/l. 2 hours after the start of treatment, the sodium concentration in a single urine test was less than 50 mmol/l in 5 (20%) patients. Upon further observation, oligoanuria (defined as diuresis of less than 400 ml within 24 hours) developed in 2 of them. Oligoanuria was not detected among patients whose sodium concentration was more than 50 mmol/l. The need for escalation (any increase in the dose of a loop diuretic and/or the addition of another class of diuretic drugs) arose in 7 (28%) patients; at the same time, we diagnosed the development of resistance to diuretics in 5 (20%) of them. Resistance to diuretics was more common among patients with a sodium concentration in a single urine test obtained 2 hours after the start of furosemide administration, less than 50 mmol/l ($p=0.037$); when dividing the recruited patient population into subgroups with a sodium concentration in a single urine test ≥ 50 mmol/l and <50 mmol/l there was no significant difference in the need for any escalation of diuretic therapy [3 (60%) vs 4 (20%), $p=0.07$].

Conclusion. Resistance to diuretics is more common among patients with a sodium concentration in a single urine test obtained 2 hours after the first dose of furosemide, less than 50 mmol / l. Evaluation of natriuresis allows to identify insufficient effectiveness of diuretic therapy already at the beginning of treatment.

Keywords: acute decompensation of heart failure, diuresis, natriuresis, furosemide, pharmacology, cardiovascular diseases.

For citation: Charaya K.V., Shchekochikhin D.Yu., Tarasenko S.N., Sovetova S.A., Ananicheva N.A., Soboleva T.V., Dikur O.N., Borenstein A.I., Andreev D.A. Natriuresis as a way to assess the effectiveness of diuretic therapy for acute decompensated heart failure: data from a pilot study. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2022;18(6):656-661. DOI:10.20996/1819-6446-2022-12-13.

*Corresponding Author (Автор, ответственный за переписку): charaya9716@gmail.com

Received/Поступила: 14.08.2022

Accepted/Принята в печать: 14.10.2022

Введение

Острая декомпенсация хронической сердечной недостаточности (ОДСН) является одной из ведущих причин госпитализаций и характеризуется неблагоприятным прогнозом [1]. У большинства пациентов клиническая манифестация ОДСН проявляется симптомами перегрузки объемом [2], что определяет достижение зуволемии как основную цель лечения ОДСН [3].

История применения петлевых диуретиков началась в 60-х гг. XX века, и с тех пор данная группа препаратов остается краеугольным камнем лечения перегрузки объемом при сердечной недостаточности (СН) [4]. Европейским обществом кардиологов (ЕОК) был предложен алгоритм, определяющий начальную дозу петлевого диуретика [5], однако общепринятая схема дозирования до сих пор отсутствует [6]. Распространенной проблемой остается оценка эффективности диуретической терапии [7], поскольку применяемые в клинической практике методы признаны неспецифичными и слабо коррелируют друг с другом [8]. Раннее выявление резистентности к диуретикам и своевременная коррекция доз могли бы улучшить прогноз у пациентов с ОДСН [9].

Прямая корреляция экскреции натрия и эффективности диуретической терапии была продемонстрирована ранее в ряде исследований [10-12]. В недавно опубликованных рекомендациях ЕОК в качестве одной из целей диуретической терапии предложена концентрация натрия в анализе мочи, полученном через 2 ч после внутривенного введения первой дозы петлевого диуретика. Концентрация натрия 50 ммоль/л была признана пороговой для определения адекватности ответа на проводимую терапию [13].

До сих пор не проведено проспективных исследований, подтверждающих целесообразность внедрения данного протокола в клиническую практику [8].

Цель исследования – определить клиническое значение уровня натрия в разовом анализе мочи, полученном через 2 ч после введения первой дозы петлевого диуретика, у пациентов с ОДСН.

Материал и методы

Открытое обсервационное исследование проведено на базе скорпомощной больницы. Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом Сеченовского Университета (выписка № 33-20).

Пациенты

Исследование включало пациентов старше 18 лет, госпитализированных с диагнозом ОДСН и нуждающихся во внутривенном введении петлевых диуретиков. Диагноз ОДСН ставился на основании актуальных рекомендаций [5].

Критерии включения: госпитализация по поводу ОДСН с по крайней мере одним признаком перегрузки объемом (периферическим отеком, асцитом или плевральным выпотом); использование ≥ 40 мг фуросемида или эквивалентной дозы другого петлевого диуретика в течение > 1 мес до настоящей госпитализации; N-концевой фрагмент мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) > 1000 пг/л.

Критерии исключения: кардиогенный шок (снижение систолического давления (САД) < 90 мм рт.ст., среднее артериальное давление < 65 мм рт.ст. в течение более 30 мин или необходимость в вазопрессорах для поддержания систолического давления ≥ 90 мм рт.ст.; признаки критической гипоперфузии органов – измененный психический статус, холодные, мраморные кожные покровы, снижение темпа диуреза менее 30 мл/час, уровень лактата крови $> 2,0$ ммоль/л); заместительная почечная терапия или ультрафильтрация; использование внутривенных инотропных препаратов (допамина, добутамина, левосимендана, милринона или адреналина); скорость клубочковой фильтрации (СКФ СКД EPI) < 30 мл/мин [14].

Протокол исследования

Скрининг и включение в исследование проводились в течение первых 2 ч госпитализации. Пациенты включались в исследование после подписания добровольного информированного согласия.

Первую внутривенную дозу фуросемида пациенты получали после опорожнения мочевого пузыря путем самостоятельного мочеиспускания. Основой лечения пациентов, согласно актуальным клиническим рекомендациями [5], являлось внутривенное введение петлевых диуретиков, однако режим и дозировки препаратов оставались на усмотрение лечащего врача. С момента введения первой дозы фуросемида начинался сбор суточной мочи. Через 2 ч у пациентов также брался разовый анализ мочи.

По истечении 24 ч от начала лечения сбор суточной мочи прекращался и после измерения объема суточного диуреза из всего объема суточной мочи брался образец в объеме 30 мл.

В собранных образцах мочи (разовом, полученном через 2 ч от начала терапии, и среднесуточном) проводился биохимический анализ с целью оценки концентрации натрия. Моча поступала в местную клиническую лабораторию в день взятия образца. Концентрация натрия определялась с помощью ионоселективного электрода в течение двух часов с момента поступления анализов в лабораторию.

За время наблюдения оценивались динамика веса пациентов (вес измерялся при поступлении, затем каждое утро натощак), объема суточного диуреза, клинического состояния (наличие хрипов в легких при аускультации, периферических отеков, плеврального выпота, набухания яремных вен, гепатомегалии) и биохимических показателей крови (уровень сывороточного креатинина, мочевины, калия, натрия, хлора).

В качестве первичной конечной точки были приняты случаи развития резистентности к диуретикам (необходимость увеличения суточной дозы петлевых диуретиков более чем в 2 раза по сравнению с исходной или же добавления другого класса диуретических препаратов [15]). Начальной считалась суточная доза петлевых диуретиков, используемая в первые сутки госпитализации.

Статистический анализ

Нормальность распределения определяли с помощью критерия Шапиро-Уилка. Переменные с нормальным распределением описывались средним значением и стандартным отклонением ($M \pm SD$). Переменные с ненормальным распределением описывались медианой (Me) и межквартильным диапазоном (25%; 75%) и сравнивались при помощи непараметрических тестов. Для сравнения групп по количественным переменным использовался t -критерий Стьюдента (при условии нормального распределения) или критерий Манна-Уитни (при ненормальном распределении). Категориальные переменные были представлены в виде абсолютных и относительных значений, для их

сравнения, в зависимости от ситуации, использовались критерий хи-квадрат или точный критерий Фишера. Для определения связи между концентрацией натрия мочи и объемом диуреза использованы многомерная и логистическая регрессионная модель, непараметрический метод ранговой корреляции Спирмена. Вычисления проводили с использованием программного обеспечения SPSS Statistics 24 (IBM, США). Различия считались достоверными при значениях $p < 0,05$.

Результаты

В исследование было включено 25 пациентов с ОДСН (Табл. 1П; приложение). Средний возраст пациентов составил $69,0 \pm 14,8$ лет, 16 (64%) из них были мужчины. По данным эхокардиографии (ЭХОКГ) средняя фракция выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) равнялась $49,0 \pm 13,5$ %, у 15 (60%) пациентов ФВЛЖ была сохранена. Ишемический генез СН отмечался у 11 (44%) пациентов. Средняя СКФ равнялась 62 ± 21 ммоль/л, медиана уровня NT-proBNP – 3416 (2128; 5781) пг/мл.

Дозы петлевых диуретиков, принимаемые пациентами в течение месяца до настоящей госпитализации, равнялись 40 (40; 65) мг (Табл. 2П; приложение); в течение первых двух часов с момента поступления в среднем пациентам было назначено $113,6 \pm 36,4$ мг фуросемида внутривенно. Средняя концентрация натрия в разовом анализе, полученном через 2 ч от начала лечения, равнялась $100,6 \pm 41,0$ ммоль / л; концентрация натрия мочи за первые сутки составила $102,2 \pm 39,0$ ммоль/л.

В первые сутки госпитализации пациентам не назначались тиазидные и тиазидоподобные диуретики, ингибиторы карбоангидразы, ангиотензиновых рецепторов и неприлизина ингибиторы (АПНИ), натрийуретические дозы антагонистов минералокортикоидных рецепторов и ингибиторы натрий-глюкозного ко-транспортера 2-го типа.

Нами была выявлена сильная положительная корреляция концентрации натрия в разовом анализе мочи с объемом диуретического ответа за первые сутки ($r=0,72$; $p<0,01$;) (рис. 1) и концентрацией натрия мочи за первые сутки госпитализации ($r=0,85$; $p<0,01$;) (рис. 2).

Спустя 2 ч от начала лечения концентрация натрия в разовом анализе мочи была <50 ммоль/л у 5 (20%) пациентов. При дальнейшем наблюдении олигоанурия (определяемая как диурез <400 мл в течение 24 ч [16]) развилась у 2 из них. Олигоанурии не было выявлено среди пациентов с концентрацией натрия ≥ 50 ммоль/л.

Необходимость эскалации (любого увеличения дозы петлевого диуретика и/или добавления другого класса диуретических препаратов) возникла у 7 (28%)

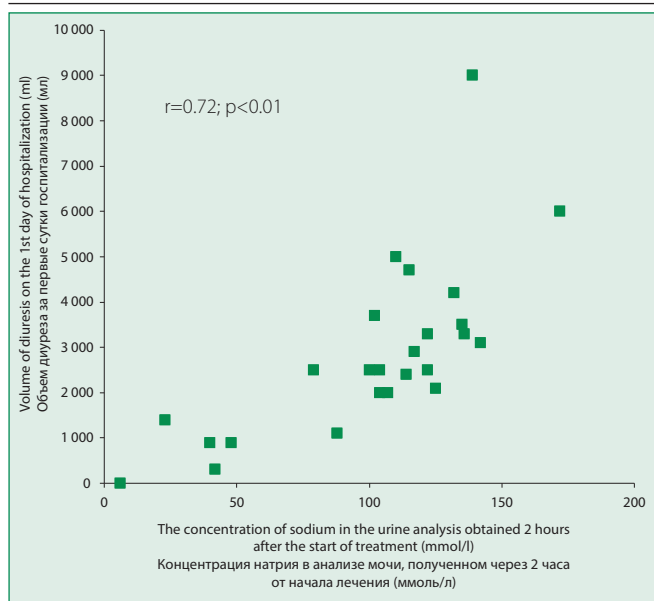


Figure 1. Correlation of sodium concentration in urine analysis obtained 2 hours after administration of the first dose of loop diuretic with the volume of diuresis during on the first day of hospitalization

Рисунок 1. Корреляция концентрации натрия в анализе мочи, полученном через 2 ч от введения первой дозы петлевого диуретика, с объемом диуреза за первые сутки госпитализации

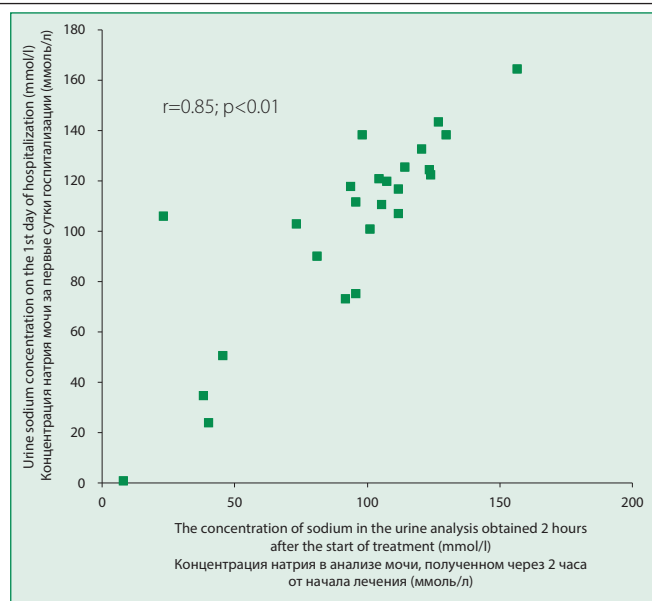


Figure 2. Correlation of sodium concentration in urine analysis obtained 2 hours after administration of the first dose of loop diuretic with urine sodium concentration for the first day of hospitalization

Рисунок 2. Корреляция концентрации натрия в анализе мочи, полученном через 2 часа от введения первой дозы петлевого диуретика, с концентрацией натрия мочи за первые сутки госпитализации

пациентов; при этом у 5 (20%) из них нами было диагностировано развитие резистентности к диуретикам. У 2 из описанных пациентов (Пациенты 13 и 16) добавление ацетазоламида было связано с сопутствующим синдромом обструктивного апноэ сна, в связи с чем коррекция лечения не была расценена как проявление резистентности к диуретикам.

У 4 (16%) дозы фуросемида были уменьшены (Пациенты 6, 9, 22, 23). Резистентность к диуретикам чаще встречалась среди пациентов с концентрацией натрия в разовом анализе мочи <50 ммоль/л [3 (60%) против 2 (10%), $p=0,038$]; при разделении набранной популяции пациентов на подгруппы с концентрацией натрия в разовом анализе мочи ≥ 50 ммоль/л и <50 ммоль/л не было выявлено значимой разницы в необходимости любой эскалации диуретической терапии [3 (60%) против 4 (20%), $p=0,07$]. Относительный риск (ОР) возникновения резистентности к диуретикам среди пациентов с концентрацией натрия мочи <50 ммоль/л составил 6,000 (1,343; 26,809).

Обсуждение

В перечисленных нами клинических примерах показана связь экскреции натрия с эффективностью диуретической терапии ОДСН.

Впервые роль натрия мочи была продемонстрирована D. Singh и соавт. [17], в исследовании которого концентрация натрия <50 ммоль/л в суточной моче у пациентов с ОДСН была связана со сниженным ответом на диуретики.

Полученные результаты поставили вопрос о возможности использования концентрации натрия мочи как ранний маркер эффективности диуретической терапии. Testani J.M и соавт. [18] было показано, что концентрация натрия <60 ммоль/л в разовой порции мочи, полученной через 2 ч после введения первой внутривенной дозы фуросемида, может быть предиктором недостаточного диуретического ответа в течение 6 часов от начала лечения. В дальнейшем корреляция концентрации натрия с объемом диуреза была подтверждена в ряде клинических исследований [19]. Руководствуясь перечисленными результатами, ЕОК добавило концентрацию натрия в анализе мочи, полученном через 2 ч после начала лечения, в недавно опубликованные рекомендации [5].

При лечении ОДСН исключительно важно, чтобы начальная доза диуретика оказалась эффективной. Известно, что для успешного лечения необходим как можно более ранний регресс застойных явлений, неотъемлемым условием которого является адекватный ответ на диуретическую терапию [20]. Так, в одном

исследовании [21] было показано, что ответ на диуретики за первые 6 ч лечения имеет не меньшее прогностическое значение, чем за 48 ч. Однако доступные в настоящее время качественные и количественные методы плохо коррелируют друг с другом [7, 22] и не позволяют провести раннюю (в течение нескольких часов) оценку эффективности лечения [3, 7].

Концентрация натрия в первом анализе мочи, полученном через 2 ч от начала лечения, определяла ответ на диуретическую терапию и в нашем исследовании. Об этом говорит высокая положительная корреляция концентрации натрия с объемом диуреза за первые сутки госпитализации ($r=0,72$; $p<0,01$). Таким образом, мы показали, что уже через 2 ч после введения первой дозы петлевого диуретика можно судить об эффективности лечения и проводить коррекцию терапии.

Натрий определяет объем внеклеточной жидкости, а СН в целом характеризуется увеличением его реабсорбции в почках. Соответственно, именно экскреция натрия является целью лечения перегрузки объемом при СН [20, 23]. В исследовании ROSE-AHF (Renal Optimization Strategies Evaluation in Acute Heart Failure) прогноз пациентов после выписки определялся натрийурезом, а не объемом диуреза [24]. Косвенным свидетельством определяющей роли именно натрийуреза являются результаты применения препаратов из группы антагонистов антидиуретического гормона, или ваптанов, при ОДСН. В многочисленных исследованиях не было продемонстрировано, что ваптаны улучшают прогноз при ОДСН, несмотря на значимое увеличение объема диуреза [25]. В нашем исследовании концентрация натрия в анализе мочи, полученном через 2 ч от начала лечения, коррелировала как с концентрацией натрия мочи за первые сутки госпитализации, так и с соответствующим объемом диуреза, что ещё раз подчеркивает целесообразность её использования с целью прогноза эффективности лечения.

Даже при подборе адекватной начальной дозы петлевого диуретика могут возникнуть сложности, связанные с индивидуальными особенностями ответа пациента на проводимую терапию. Уменьшение ответа на диуретики, возникшее в процессе лечения, может быть следствием так называемого феномена ускользания, в результате которого объем диуреза уменьшается, несмотря на адекватный режим диуретической терапии и персистирование застойных явлений [23]. Резистентность к диуретикам является распространенной проблемой и характеризуется неблагоприятным прогнозом [15]. Пациент, госпитализированный в связи с ОДСН, должен быть выписан без застойных явлений [3], недостаточный регресс которых связан с худшим прогнозом и увеличением смертности от всех причин.

Однако известно, что 20-30% пациентов выписываются с остаточным застоем [26]. В настоящее время отсутствуют инструменты, позволяющие осуществлять раннее (в течение первых часов) выявление резистентности к диуретикам [9]. В нашем исследовании резистентность (определяемая как необходимость увеличения суточной дозы петлевых диуретиков более чем в 2 раза по сравнению с исходной или же необходимость добавления другого класса диуретических препаратов [15]) к диуретикам чаще встречалась среди пациентов с концентрацией натрия в образце мочи, полученном через 2 часа от начала лечения, <50 ммоль/л. ОР, равный 6,0, также говорит более высокой вероятности развития резистентности к лечению с подгруппе пациентов с концентрацией натрия мочи <50 ммоль/л. Таким образом, простой анализ дает возможность проводить своевременную коррекцию проводимой терапии.

Ограничения исследования. Небольшое число пациентов ограничивает мощность исследования. Поскольку в исследование не включались пациенты с СКФ <30 мл/мин, а также требующие внутривенного применения инотропных и сосудорасширяющих препаратов, результаты не могут быть применены к общей популяции пациентов с ОДСН. Участники не были ослеплены. Нами не учитывались другие факторы, способные повлиять на концентрацию натрия мочи (например, принимаемые амбулаторно лекарственные препараты и особенности диеты пациентов). Включенные в исследование пациенты не получали терапию в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии, что также ограничивает возможность применения наших результатов к общей популяции пациентов с ОДСН. Набранная популяция имеет некоторые специфические особенности, связанные с амбулаторным этапом лечения (несмотря на то, что у 6 пациентов ФВ ЛЖ была $<40\%$, ни один из них не принимал АРНИ). Также стоит подчеркнуть отсутствие пациентов с имплантируемыми кардиовертерами-дефибрилляторами и кардиоресинхронизирующей терапией. У нас нет данных о динамике веса пациентов за время госпитализации, так как это не входило в задачи исследования.

Из-за отсутствия стандартизированного протокола лечения решение о дозировках и режимах назначения диуретических препаратов было оставлено на усмотрение лечащего врача, что также могло повлиять на полученные результаты.

Заключение

Резистентность к диуретикам чаще встречалась среди пациентов с концентрацией натрия в разовом анализе мочи, полученном через 2 ч после введения первой дозы фуросемида, <50 ммоль/л. Оценку нат-

рийуреза является легко воспроизводимым, недорогим и простым в интерпретации методом, позволяющим уже в начале лечения выявить сниженный ответ на диуретики. Для подтверждения наших данных необходимы дальнейшие исследования натрийуреза на более широкой выборке пациентов с ОДСН.

Отношения и Деятельность. Нет.

Relationships and Activities. None.

Финансирование. Исследование проведено при поддержке Сеченовского Университета.

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

Благодарности. Мы выражаем благодарность за возможность публикации полученных результатов коллективу авторов международного многоцентрового исследования ENACT-HF (The Efficacy of a Standardized Diuretic Protocol in Acute Heart Failure), в рамках которого была выполнена работа.

Acknowledgment. We are grateful for the opportunity to publish the results to the team of authors of the international multicenter study ENACT-HF (The Effectiveness of a Standardized Diuretic Protocol in Acute Heart Failure), within which the work was carried out.

References / Литература

1. Savarese G, Lund LH. Global Public Health Burden of Heart Failure. *Card Fail Rev.* 2017;3(1):7-11. DOI:10.15420/cfr.2016.25:2.
2. Rubio-Gracia J, Demissei BG, Ter Maaten JM, et al. Prevalence, predictors and clinical outcome of residual congestion in acute decompensated heart failure. *Int J Cardiol.* 2018;1(258):185-91. DOI:10.1016/j.ijcard.2018.01.067.
3. Galluzzo A, Frea S, Boretto P, et al. Spot urinary sodium in acute decompensation of advanced heart failure and dilutional hyponatremia: insights from DRAIN trial. *Clin Res Cardiol.* 2020;109(10):1251-9. DOI:10.1007/s00392-020-01617-w.
4. Ter Maaten JM, Damman K. Down the road from challenges in acute heart failure trials. *Eur J Heart Fail.* 2019;21(11):1423-5. DOI:10.1002/ehf.1571.
5. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J.* 2021;42(36):3599-726. DOI:10.1093/eurheartj/ehab368.
6. Verbrugge FH, Damman K, Tang WHW. Diuretics in cardiorenal syndrome: what's new? *Intensive Care Med.* 2018;44(3):359-62. DOI:10.1007/s00134-017-4834-9.
7. Verbrugge FH. Editor's Choice-Diuretic resistance in acute heart failure. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care.* 2018;7(4):379-89. DOI:10.1177/2048872618768488.
8. Dauw J, Lelonek M, Zegri-Reiz I, et al. Rationale and Design of the Efficacy of a Standardized Diuretic Protocol in Acute Heart Failure Study. *ESC Heart Fail.* 2021;8(6):4685-92. DOI:10.1002/ehf2.13666.
9. Cunningham JW, Sun JL, Mc Causland FR, et al. Lower urine sodium predicts longer length of stay in acute heart failure patients: Insights from the ROSE AHF trial. *Clin Cardiol.* 2020;43(1):43-9. DOI:10.1002/clc.23286.
10. Damman K, Ter Maaten JM, Coster JE, et al. Clinical importance of urinary sodium excretion in acute heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2020;22(8):1438-47. DOI:10.1002/ehf.1753.
11. Tersalvi G, Dauw J, Gasperetti A, et al. The value of urinary sodium assessment in acute heart failure. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care.* 2021;10(2):216-23. DOI:10.1093/ehjacc/zuaa006.
12. Ellison DH, Felker GM. Diuretic Treatment in Heart Failure [published correction appears in *N Engl J Med.* 2018 Feb 1;378(5):492]. *N Engl J Med.* 2017;377(20):1964-1975. DOI:10.1056/NEJMr1703100.
13. Mullens W, Damman K, Harjola VP, et al. The use of diuretics in heart failure with congestion - a position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail.* 2019;21(2):137-55. DOI:10.1002/ehf.1369.
14. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate [published correction appears in *Ann Intern Med.* 2011 Sep 20;155(6):408]. *Ann Intern Med.* 2009;150(9):604-612. DOI:10.7326/0003-4819-150-9-200905050-00006.
15. Vaduganathan M, Kumar V, Voors AA, Butler J. Unsolved challenges in diuretic therapy for acute heart failure: a focus on diuretic response. *Expert Rev Cardiovasc Ther.* 2015;13(10):1075-8. DOI:10.1586/14779072.2015.1087313.
16. Howitt SH, Oakley J, Caiado C, et al. A Novel Patient-Specific Model for Predicting Severe Oliguria; Development and Comparison With Kidney Disease: Improving Global Outcomes Acute Kidney Injury Classification. *Crit Care Med.* 2020;48(1):e18-e25. DOI:10.1097/CCM.0000000000004074.
17. Singh D, Shrestha K, Testani JM, et al. Insufficient natriuretic response to continuous intravenous furosemide is associated with poor long-term outcomes in acute decompensated heart failure. *J Card Fail.* 2014;20(6):392-9. DOI:10.1016/j.cardfail.2014.03.006.
18. Testani JM, Hanberg JS, Cheng S, et al. Rapid and Highly Accurate Prediction of Poor Loop Diuretic Natriuretic Response in Patients With Heart Failure. *Circ Heart Fail.* 2016;9(1):e002370. DOI:10.1161/CIRCHEARTFAILURE.115.002370.
19. Biegus J, Zymliński R, Sokolski M, et al. Serial assessment of spot urine sodium predicts effectiveness of decongestion and outcome in patients with acute heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2019;21(5):624-33. DOI:10.1002/ehf.1428.
20. Verbrugge FH. Utility of Urine Biomarkers and Electrolytes for the Management of Heart Failure. *Curr Heart Fail Rep.* 2019;16(6):240-9. DOI:10.1007/s11897-019-00444-z.
21. Kuroda S, Damman K, Ter Maaten JM, et al. Very Early Diuretic Response After Admission for Acute Heart Failure. *J Card Fail.* 2019;25(1):12-9. DOI:10.1016/j.cardfail.2018.09.004.
22. Kobalava JD, Kohan LV, Safonova AF, et al. Modern instrumental possibilities of detection and monitoring of asymptomatic congestion in patients with heart failure. *Russian Journal of Cardiology.* 2021;(1):186-92 (In Russ.) [Кобалава Ж.Д., Кохан Л.В., Сафарова А.Ф., и др. Современные инструментальные возможности выявления и мониторинга бессимптомного застоя у пациентов с сердечной недостаточностью. *Российский Кардиологический Журнал.* 2021;(1):186-92].
23. Verbrugge FH, Dupont M, Steels P, et al. The kidney in congestive heart failure: 'are natriuresis, sodium, and diuretics really the good, the bad and the ugly?'. *Eur J Heart Fail.* 2014;16(2):133-42. DOI:10.1002/ehf.35.
24. Hodson DZ, Griffin M, Mahoney D, et al. Natriuretic Response Is Highly Variable and Associated With 6-Month Survival: Insights From the ROSE-AHF Trial. *JACC Heart Fail.* 2019;7(5):383-91. DOI:10.1016/j.jchf.2019.01.007.
25. Verbrugge FH. Decongestion: more than meets the eye! *Eur J Heart Fail.* 2016;18(2):192-4. DOI:10.1002/ehf.475.
26. Rubio-Gracia J, Demissei BG, Ter Maaten JM, et al. Prevalence, predictors and clinical outcome of residual congestion in acute decompensated heart failure. *Int J Cardiol.* 2018;258:185-91. DOI:10.1016/j.ijcard.2018.01.067.

Сведения об Авторах/About the Authors

Чарая Кристина Вахтанговна [Kristina V. Charaya]

ORCID 0000-0002-7071-5752

Щекочихин Дмитрий Юрьевич [Dmitri Yu. Shchekochikhin]

ORCID 0000-0002-8209-2791

Тарасенко Светлана Николаевна [Svetlana N. Tarasenko]

ORCID 0000-0002-8099-1494

Советова Софья Андреевна [Sofia A. Sovetova]

ORCID 0000-0001-6311-1996

Ананicheva Наталия Александровна [Natalia A. Ananicheva]

ORCID 0000-0002-3142-619X

Соболева Татьяна Владимировна [Tatiana V. Soboleva]

ORCID 0000-0003-4509-1068

Дикур Оксана Николаевна [Oksana N. Dikur]

ORCID 0000-0002-4442-6447

Боренштейн Александра Ильинична [Alexandra I. Borenstein]

ORCID 0000-0003-0994-8255

Андреев Денис Анатольевич [Denis A. Andreev]

ORCID 0000-0002-0276-7374

Влияние ингибиторов ангиотензиновых рецепторов и неприлизина на качество жизни у пациентов с сердечной недостаточностью со сниженной фракцией выброса и функциональной митральной регургитацией

Рязанов А.С.¹, Ших Е.В.¹, Кечина О.В.², Макаровская М.В.^{2*}, Кудрявцев А.А.¹

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

² Клинико-диагностический центр № 4 Департамента здравоохранения Москвы, Москва, Россия

Цель. Выявить изменение показателей качества жизни (КЖ) и основных клинико-инструментальных параметров у пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) и функциональной митральной регургитацией (МР) под влиянием сакубитрила/валсартана по сравнению с валсартаном в амбулаторно-поликлинических условиях.

Материал и методы. В исследование было включено 90 пациентов с хронической функциональной МР, наблюдали которых в течение 12 мес. Они получали сакубитрил/валсартан или валсартан. Критериями эффективности являлись: разница между группами в баллах по Канзасскому опроснику для больных кардиомиопатией; параметры степени МР (изменение эффективной площади отверстия регургитации, ширины vena contracta, объема МР и фракции МР); показатели выраженности ремоделирования миокарда [фракция выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ); уровень N-терминального мозгового натрийуретического пропептида (NT-proBNP)], толерантность к физической нагрузке на основе теста 6-минутной ходьбы, изменение функционального класса ХСН по NYHA.

Результаты. В анализе эффективности лечения уровень КЖ, по Канзасскому опроснику, повысился на 17 баллов в группе сакубитрила/валсартана и на 5,6 балла в группе валсартана ($p < 0,001$). Фракция выброса левого желудочка, толерантность к физической нагрузке, число пациентов, перешедших из III во II функциональный класс ХСН по NYHA увеличились в группе сакубитрила/валсартана ($p < 0,05$). Также, в данной группе более выражено снизились эффективная площадь отверстия регургитации, ширина vena contracta, объем регургитации, фракция регургитации и уровень NT-proBNP ($p < 0,05$).

Заключение. По сравнению с валсартаном, лечение сакубитрилом/валсартаном приводит к существенному улучшению уровня КЖ у пациентов с функциональной МР и ХСН со сниженной ФВ ЛЖ, что в значительной степени связано с изменением NT-proBNP, эхокардиографических характеристик выраженности МР и степени ремоделирования миокарда.

Ключевые слова: сердечная недостаточность, качество жизни, неприлизин, блокаторы рецепторов ангиотензина.

Для цитирования: Рязанов А.С., Ших Е.В., Кечина О.В., Макаровская М.В., Кудрявцев А.А. Влияние ингибиторов ангиотензиновых рецепторов и неприлизина на качество жизни у пациентов с сердечной недостаточностью со сниженной фракцией выброса и функциональной митральной регургитацией. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2022;18(6):662-668. DOI: 10.20996/1819-6446-2022-12-05.

The Effect of Angiotensin Receptor and Neprilysin Inhibitors on Quality of Life in Patients with Heart Failure with Reduced Ejection Fraction and Functional Mitral Regurgitation

Ryazanov A.S.¹, Shikh E.V.¹, Kechina O.V.², Makarovskaya M.V.^{2*}, Kudryavtsev A.A.¹

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

² Clinical and diagnostic center №4 of the Moscow Department of Health, Moscow, Russia

Aim. To compare the change in quality of life indicators and the main clinical and instrumental parameters in patients with chronic heart failure (CHF) and functional mitral regurgitation (FMR) under the influence of sacubitril/valsartan compared with valsartan in an outpatient practice.

Material and Methods. The study included 90 patients with chronic FMR, who were observed for 12 months. They received sacubitril/valsartan or valsartan. Efficiency criteria were: the difference between groups in scores according to the Kansas questionnaire for patients with cardiomyopathy; MR degree parameters (change in effective regurgitation orifice area, vena contracta width, MR volume and MR fraction); indicators of the severity of myocardial remodeling (left ventricular EF; the level of N-terminal brain natriuretic propeptide), exercise tolerance based on a 6-minute walk test, a change in the functional class of heart failure according to NYHA.

Results. In a treatment efficacy analysis, the Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire—Overall Summary Score improved by 22.1 points in the sacubitril/valsartan group and by 4.5 points in the valsartan group ($p < 0.001$). EF, exercise tolerance, and the number of patients transitioning from NYHA functional class III to II increased in the sacubitril/valsartan group ($p < 0.05$). Also, in this group, the effective area of the regurgitation opening, the width of the vena contracta, the volume of regurgitation, the fraction of regurgitation, and the level of N-terminal brain natriuretic propeptide ($p < 0.05$) decreased more pronouncedly ($p < 0.05$).

Conclusion. Compared with valsartan, treatment with sacubitril/valsartan leads to a significant improvement in the quality of life in patients with FMR and HF with reduced EF, which is largely associated with a change in NT-proBNP, echocardiographic characteristics of the severity of MR and the degree of myocardial remodeling.

Keywords: heart failure, quality of life, neprilysin, angiotensin receptor blockers

For citation: Ryazanov A.S., Shikh E.V., Kechina O.V., Makarovskaya M.V., Kudryavtsev A.A. The effect of angiotensin receptor inhibitors and neprilysin on quality of life in patients with heart failure with reduced ejection fraction and functional mitral regurgitation. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2022;18(5):662-668. DOI: 10.20996/1819-6446-2022-12-05.

Received/Поступила: 13.04.2022

Accepted/Принята в печать: 14.06.2022

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

Введение

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) – одна из глобальных проблем современного здравоохранения. Распространенность ХСН среди населения продолжает расти [1]. В России за 16 лет распространенность ХСН увеличилась с 4,9% в 1998 г. до 10,2% в 2014 г [2]. по данным эпидемиологических исследований (ЭПОХА-ХСН, ЭПОХА-Госпиталь-ХСН и ЭПОХА-Декомпенсация-ХСН) [3]. Повышение качества жизни (КЖ) пациентов с ХСН является одной из важнейших задач проводимого лекарственного и немедикаментозного лечения, а также значимым критерием эффективности терапии [4].

Вторичная (функциональная) митральная недостаточность (ФМР) сопутствует ХСН примерно в одной трети случаев и способствует ухудшению клинического состояния, прогрессированию ХСН и неблагоприятным исходам [5].

Традиционные исследования лекарств, ресинхронизирующих устройств, транскатетерных методов [6] обычно сосредоточены на серьезных событиях, таких как госпитализация и смертность, часто относят к вторичным конечным точкам эффективности. Однако, учет опыта пациентов может помочь в принятии клинических решений [7,8]. Канзасский опросник для больных кардиомиопатией (Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire; KCCQ) – один из наиболее часто используемых пациентами и врачами инструментов в исследованиях КЖ [9,10].

Оценка состояния здоровья, полученная непосредственно от пациентов, является не только более надежной и достоверной оценкой симптомов пациента, но и более четко прогнозирующей возможность госпитализации и смерти от ХСН [11].

Среди пациентов с сердечной недостаточностью и сниженной фракцией выброса (СНнФВ), включенных в PARADIGM-HF для определения влияния на общую смертность и заболеваемость [12], лечение сакубитрилом/валсартаном было связано с большим, но умеренным улучшением сводных показателей KCCQ по сравнению с лечением эналаприлом [13]. Несмотря на острую необходимость в новых медицинских методах лечения ХСН с ФМР, в настоящее время нет эффективных фармакологических методов лечения, и ингибиторы ангиотензиновых рецепторов и неприлизина могут быть полезными для лечения ФМР.

Цель исследования – выявить изменение показателей качества жизни и основных клинико-инструментальных параметров у пациентов с ХСН и ФМР под влиянием сакубитрила/валсартана по сравнению с валсартаном в амбулаторно-поликлинических условиях.

Материал и методы

Было выполнено открытое нерандомизированное исследование, которое проводилось на базе ГБУЗ КДЦ № 4 ДЗМ с февраля 2019 г. по февраль 2020 г. включительно [14].

Обследовано 90 пациентов с СНнФВ и ФМР. Средний возраст пациентов составил $61,5 \pm 5,3$ года (табл. 1).

Критерии включения: возраст ≥ 40 лет, стабильная ХСН с симптомами II или III класса Нью-Йоркской ассоциации сердца (NYHA), фракция выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) от 35% до $< 40\%$ и длительность значимой ФМР более 6 мес. Значительная ФМР соответствовала следующим критериям: нормальные створки и хорды митрального клапана, региональные или глобальные аномалии движения стенки ЛЖ с фиксацией створки и митральная регургитация (МР), чья эффективная площадь отверстия регургитации (ЭПОР) была $> 0,1$ см², продолжительностью более 6 мес, несмотря на лечение бета-адреноблокаторами (БАБ) и ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) или блокаторами рецепторов ангиотензина (БРА). Пациенты должны были принимать стабильную дозу БАБ и иАПФ/БРА в течение по крайней мере 4 нед перед скринингом (но была обязательная отмена иАПФ/БРА не менее, чем за 36 ч до назначения сакубитрила/валсартана).

Критерии исключения: систолическое артериальное давление < 100 мм рт.ст., скорость клубочковой фильтрации < 30 мл/мин/1,73 м², уровень калия в сыворотке $> 5,0$ ммоль/л или ангионевротический отек в анамнезе, наличие каких-либо признаков структурного заболевания митрального клапана; симптомы NYHA IV ФК; предшествующее клапанное вмешательство.

Все пациенты находились на стандартной медикаментозной терапии: принимали иАПФ/БРА до регистрации, БАБ (бисопролол 5 мг/сут), диуретики (гидрохлоротиазид 100 мг/сут или индапамид 5 мг/сут), антагонист альдостерона (эплеренон 50 мг/сут), дигоксин 0,5 мг/сут, статины, ривароксабан 15-20 мг/сут или ацетилсалициловую кислоту 100 мг/сут.

Размер выборки определялся с помощью онлайн-калькулятора статистической обработки данных медицинских исследований (<https://medstatistic.ru>). Пациенты были произвольно разделены исследователем на две группы, сопоставимые по половозрастной структуре и степени заболевания. Валсартан принимали 46 человек, сакубитрил/валсартан – 44 (препарат вводили через 36 ч после последней дозы иАПФ). Пациенты начинали прием валсартана от 40 до 80 мг 2 р/сут или сакубитрил/валсартан от 24,3+25,7 до 48,6+51,4 мг 2 р/сут и титровали как переносимые с 4-недельными интервалами до максимальной дозы валсартана 160 мг или сакубитрил/валсартан 97,2+102,8 мг 2

Table 1. Baseline data of patients included in the study

Таблица 1. Исходные данные пациентов, включенных в исследование

Параметр	Валсартан (n=46)	Сакубитрил/ валсартан(n=44)	p
Возраст, лет	60,7±5,0	62,30±5,50	0,090
Мужской пол, n (%)	33 (71,7)	30 (68,2)	0,460
Индекс массы тела, кг/м ²	23,3±1,4	24,48±1,49	0,270
Артериальная гипертензия, n (%)	24 (52,2)	24 (54,5)	0,490
Сахарный диабет, n (%)	15 (32,6)	14 (31,8)	0,880
Госпитализация по поводу ХСН а анамнезе, n (%)	27 (58,7)	26 (59,1)	0,450
Инфаркт миокарда в анамнезе, n (%)	9 (19,6)	10 (22,7)	0,510
ЧКВ в анамнезе, n (%)	10 (22,2)	7 (15,9)	0,270
Инсульт в анамнезе, n (%)	2 (4,3)	4 (9,1)	0,330
Фибрилляция предсердий, n (%)	12 (26,1)	13 (29,5)	0,150
Креатинин, ммоль/л	89,43±13,32	91,86±13,34	0,450
Калий, ммоль/л	4,124±0,241	4,214±0,310	0,530
Курение, n (%)	10 (21,7)	12 (27,3)	0,360
ХСН II ФК (NYHA), n (%)	40 (87,0)	37 (84,1)	0,340
ХСН III ФК (NYHA), n (%)	6 (13)	7 (15,9)	0,280
Причина функциональной МР, n (%)			
• Ишемическая	16 (34,8)	17 (38,6)	0,420
• Неишемическая	30 (65,2)	27 (61,4)	0,350
NTproBNP, пг/мл	569 (525; 603)	546 (503; 572)	0,290
КССQ-OS, баллы	62,28±6,67	61,59±7,87	0,410
ЭПОР, см ²	0,23 [0,20 – 0,26]	0,22 [0,21 – 0,23]	0,330
Ширина vena contracta, см	0,33±0,01	0,32±0,01	0,400
Объем МР, мл	35,1±0,21	37,3±0,27	0,180
ФР, %	34,3±0,33	36,2±0,41	0,220
ФВ ЛЖ, %	38,0 (34,3; 40,0)	38,5 (34,8; 40,0)	0,310
ТШХ, м	279 (254; 296)	306 (293; 323)	0,240

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

ХСН – хроническая сердечная недостаточность, ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство, ЧСС – частота сердечных сокращений, NYHA – Нью-Йоркская ассоциация сердца, ФК – функциональный класс, МР – митральная регургитация, NTproBNP – N-терминальный мозговой натрийуретический пропептид, КССQ-OS – Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire – Overall Summary Score, ЭПОР – эффективная площадь отверстия регургитации, ТШХ – тест с 6-минутной ходьбой, ФК – функциональный класс, ФР – фракция регургитации, ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка.

р/сут. Прием всех остальных лекарственных препаратов был продолжен. Пациенты получали данную терапию в течение 12 мес. Все препараты пациенты приобретали самостоятельно.

Причина ФМР была ишемической у 33 (36,7%) пациентов и неишемической у 57 (63,3%), фибрилляция предсердий присутствовала у 25 (27,8%) пациентов (см. табл. 1). Неишемическая ФМР была обусловлена длительной артериальной гипертензией (80%) или дилатационной кардиомиопатией (20%). Средняя ФВ ЛЖ составила 37,1±2,2%.

Критерием эффективности было изменение суммарного балла по КССQ через 12 мес от начала приема сакубитрила/валсартана или валсартана. Суммарный балл по КССQ вычислялся с учетом функционального статуса и доменов качества жизни и социального ограничения. КССQ является одним из валидизиро-

ванных инструментов оценки КЖ у больных ХСН, предоставляющий наиболее достоверную информацию при клиническом изучении КЖ (как болезнь-специфический опросник). В целом заполнение анкеты занимало 10-15 мин. Баллы для КССQ варьировались от 0 до 100, причем более высокие баллы указывали на лучшее КЖ.

Также, был проведен сравнительный анализ показателей ФК ХСН по NYHA и изменения толерантности к физической нагрузке на основе теста 6-минутной ходьбы до и через 12 мес приема вышеуказанных препаратов, что также могло повлиять на КЖ пациентов. Оценка выраженности МР осуществлялась на основании изменения стандартных эхокардиографических критериев: ЭПОР, ширины vena contracta, объема МР и фракции МР. Структурно-функциональные характеристики миокарда ЛЖ у данных больных изучались на

основе изменения ФВ ЛЖ, изменения уровня N-терминального мозгового натрийуретического пропептида (NT-proBNP).

Всем пациентам проводили клиническое обследование. ЭхоКГ-обследование проводили в стандартных проекциях на ультразвуковых аппаратах Logiq 500 и Vivid 3 Expert (GE, США) в серошкальном, M-, B- режимах; использовались цветовые, непрерывные и импульсно-волновые доплеровские способы количественной и качественной оценки функциональных и органических изменений сердца и магистральных сосудов. Использовался стандартный протокол для ЭхоКГ. ФВ ЛЖ рассчитывали по двухплоскостному методу Симпсона. ЭПОР определяли путем деления скорости потока регургитации, рассчитанной как $2\pi r^2 \times$ предел Найквиста, где r — радиус площади проксимальной изоскоростной поверхности, на пиковую скорость потока регургитации. Значительное изменение степени тяжести МР предварительно определяли как абсолютное значение изменения ЭПОР более $0,1 \text{ см}^2$ или процентное изменение ЭПОР к базовой более 50%. Объем регургитации оценивали как ЭПОР, умноженную на интеграл скорости от струи МР. Определение концентрации сердечного биомаркера NT-proBNP в сыворотке крови выполнялось твердофазным хемилюминесцентным иммуноферментным методом (принцип «сэндвича») на анализаторе IMMULITE 2000 (производитель: Siemens Healthcare Diagnostics, Германия) с помощью коммерческих наборов NT-proBNP (IMMULITE).

Протокол исследования был одобрен совместным этическим комитетом ГБУЗ КДЦ № 4 ДЗМ — Сеченовского Университета (№15/19 от 14.02.2019 г.). До включения в исследование у всех участников было получено письменное информированное согласие. Исследование проводилось в соответствии с принципами надлежащей клинической практики и Хельсинкской декларации.

Статистический анализ проводился с использованием программы StatTech v. 2.5.5 (ООО Статтех, Россия). КЖ пациентов, клинический биомаркер и данные эхокардиограммы были проанализированы с использованием соответствующих шкале показателей для категориальных переменных (например, количество, проценты) и интервальных переменных — среднее (M) и стандартное отклонение (SD). В случае отсутствия нормального распределения количественные данные описывались с помощью медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей (25%; 75%). Использовался парный критерий Стьюдента или критерий Вилкоксона (в случае ненормального распределения). Направление и теснота корреляционной связи между двумя количественными показателями оценивались с помощью коэффициента ранговой корреляции Спирмена (при распределении показателей, отличном от нормального).

Прогностическая модель, характеризующая зависимость количественной переменной от факторов, разрабатывалась с помощью метода линейной регрессии. Значение $p \leq 0,05$ считалось статистически значимым.

Результаты

Всего было 3 визита (визит включения, визиты через 1 и 12 мес). На запланированные визиты через 1 мес пришли 90 человек, через 12 мес — 84 пациента. В анализ эффективности было включено 90 пациентов, из них 44 принимали сакубитрил/валсартан и 46 — валсартан.

В группе сакубитрила/валсартана через 12 мес только 40 пациентов принимали препарат в дозе 102,8 мг+97,2 мг дважды в день. Остальные принимали в меньшей дозе по причине развившейся симптоматической гипотензии или гиперкалиемии. В группе валсартана на третьем визите 44 достигли дозы 160 мг в день; остальные принимали в меньшей дозе по причине развившегося головокружения. Базовая терапия за время наблюдения не изменялась.

Динамика показателей КЖ представлена на рис. 1, клинко-инструментальных параметров — в табл. 2. За время наблюдения показатели значительно изменились в обеих группах, но более выраженной динамика была в группе сакубитрила/валсартана.

В группе сакубитрила/валсартана снижение уровня NT-proBNP значимо коррелировало с улучшением показателей систолической функции ЛЖ через 12 мес и снижением ЭПОР (рис. 2).

В группе валсартана при отборе предикторов для модели прогнозирования статистически значимые связи установлены не были. Снижение уровня NT-proBNP коррелировало с общим улучшением показателей КЖ.

Через 12 мес в группе сакубитрил/валсартан число пациентов с III ФК ХСН (NYHA) (т.е. пациенты перешли в группу со II ФК ХСН по NYHA) уменьшилось на 11%, в группе валсартана — на 4% (рис. 3).

Обсуждение

Ремоделирование миокарда является центральным в прогрессировании СНнФВ и происходит в ответ на повреждение, гемодинамические изменения или нейрогормональную активацию. Ремоделирование состоит из изменений геометрии, функции сердца или того и другого, что отражается снижением ФВЛЖ.

На основе сравнительного анализа морфофункциональных параметров миокарда было выявлено, что у пациентов группы сакубитрила/валсартана отмечается улучшение состояния здоровья (благодаря выявленному значимому снижению степени МР, уменьшению ремоделирования ЛЖ и значимому повышению уровня КЖ, определяемого с помощью КССQ). В нашем

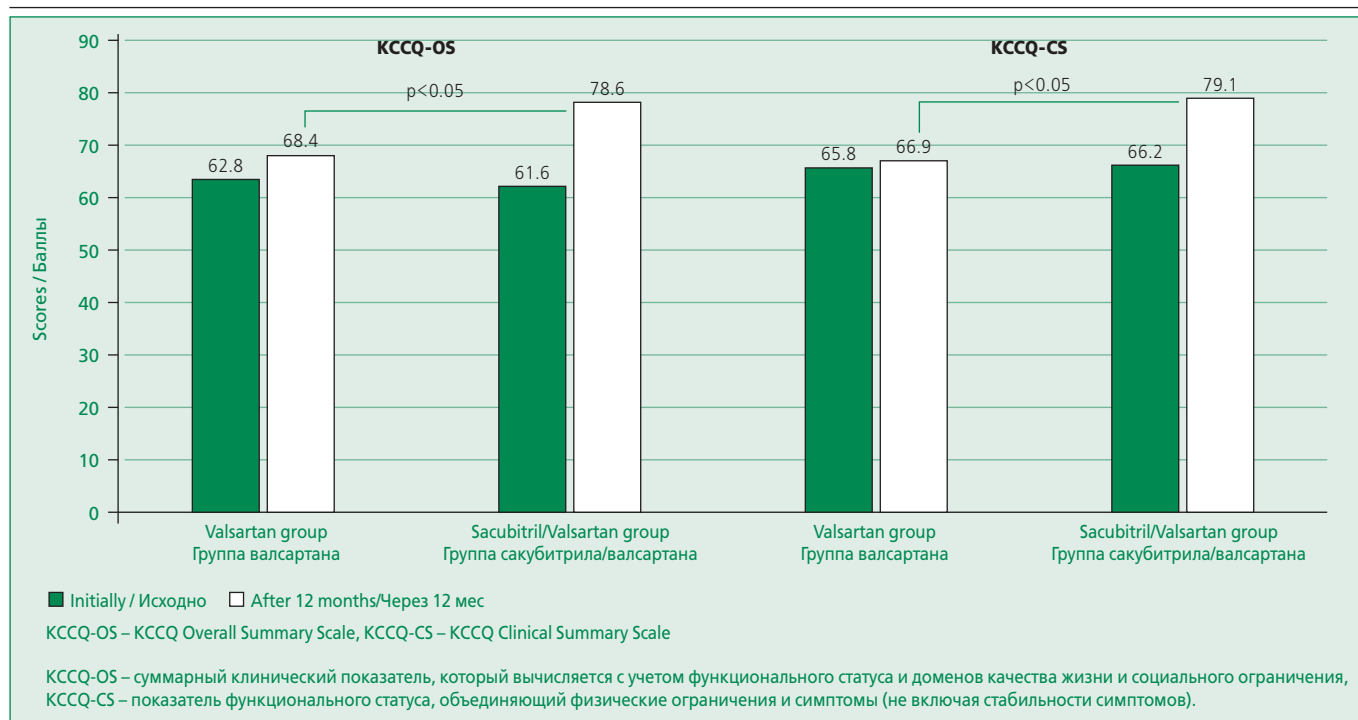


Figure 1. Change in quality of life according to KCCQ in the valsartan and sacubitril/valsartan groups

Рисунок 1. Динамика показателей KCCQ в группах валсартана и сакубитрила/валсартана

исследовании выявлена обратная корреляция KCCQ-OS с уровнем NT-proBNP (как показателя степени ремоделирования миокарда). Значимое повышение КЖ у пациентов группы сакубитрила/валсартана коррелировало с уменьшением степени митральной регургитации (по данным ЭПОР, ширины vena contracta, объема МР, фракции регургитации) и торможением ремоделирования миокарда левого желудочка (по данным концентраций NT-proBNP, значения ФВ ЛЖ как сократительной способности миокарда) [15]. В исследовании J.L. Januzzi и соавт. снижение уровня NT-proBNP после начала приема сакубитрила/валсартана, также коррелировало с улучшением объемных размеров и систолической функции ЛЖ через 12 мес

[16]. Выявленное снижение степени МР на фоне терапии сакубитрилом/валсартаном отмечалось и в исследовании PRIME [17].

Нами выявлена прямая корреляция между большим количеством баллов по KCCQ и увеличением пройденной дистанции в тесте 6-минутной ходьбы. Также, большие баллы по KCCQ соответствовали большему количеству пациентов, перешедших из III во II ФК ХСН по NYHA.

Повышение показателей KCCQ также отмечалось в исследовании PROVE-HF [18]. Показатели КЖ в сравнении с эналаприлом оценивались в исследованиях PARADIGM-HF [19], EVALUATE-HF [20]. В обоих исследованиях отмечался положительный эффект от лечения

Table 2. Changes in clinical and instrumental parameters and quality of life of patients

Таблица 2. Динамика клиническо-инструментальных параметров и КЖ пациентов

Параметр	Валсартан (n=46)	Сакубитрил/валсартан (n=44)	p
KCCQ-OS, Δ баллы	5,6	17	<0,001
NTproBNP, Δ пг/мл	-67	-205	0,004
ЭПОР, Δ см ²	-0,03	-0,05	0,009
Ширина vena contracta, Δ см	-0,05	-0,08	0,002
Объем МР, Δ мл	-2,9	-8,2	0,044
ФР, Δ %	-4	-7,8	0,032
ФВ ЛЖ, Δ %	3	7,5	0,005
ТШХ, Δ м	29,5	96	0,019

МР – митральная регургитация, NTproBNP – N-терминальный мозговой натрийуретический пропептид, KCCQ-OS – Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire–Overall Summary Score, ЭПОР – эффективная площадь отверстия регургитации, ТШХ – тест с 6-минутной ходьбой, ФК – функциональный класс, ФР – фракция регургитации, ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка.

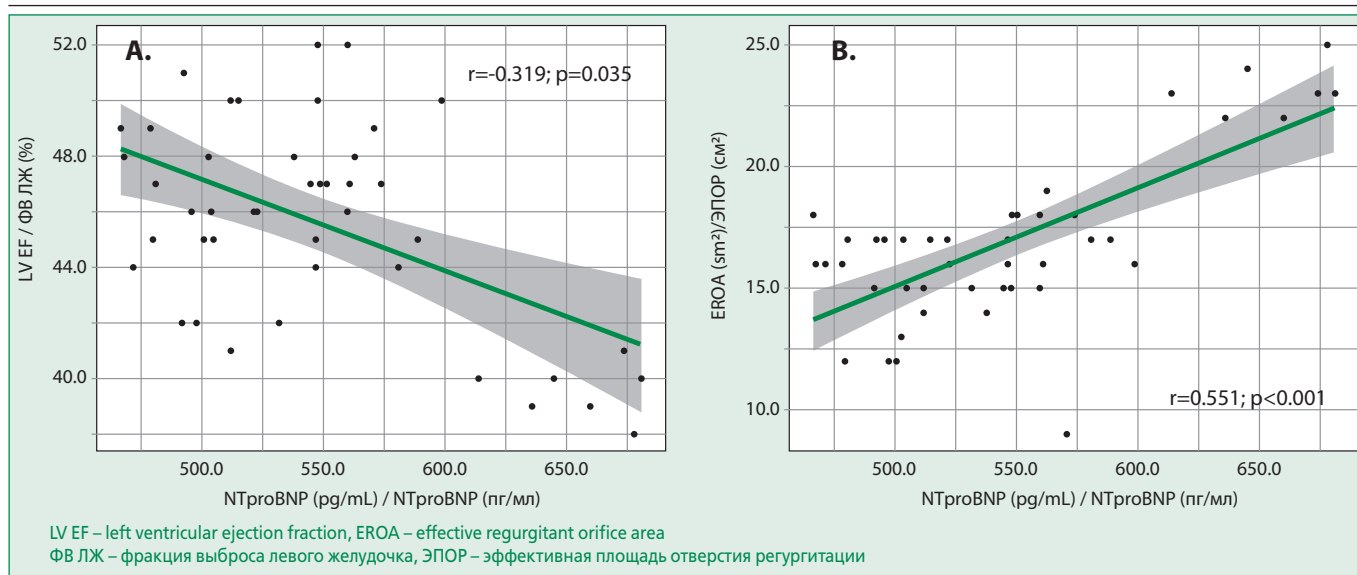


Figure 2. Plot of the regression function characterizing the dependence of ejection fraction on NTproBNP in the sacubitril/valsartan group (A) and dependence of effective regurgitation orifice area on NTproBNP (B).
Рисунок 2. График регрессионной функции, характеризующий зависимость фракции выброса от NTproBNP в группе сакубитрила/валсартана (A) и зависимость ЭПОР от NTproBNP (B).



Figure 3. Change in the distribution of patients with chronic heart failure by NYHA class during the follow-up
Рисунок 3. Динамика распределения пациентов с ХСН по ФК (NYHA) за время наблюдения

сакубитрилом/валсартаном [21]. Исследование СНАМР-HF также подтверждает полученные нами данные в отношении динамики КЖ [22].

Наши результаты демонстрируют значимое повышение показателей КССК у пациентов с СНснФВ и ФМР в условиях амбулаторно-поликлинической практики. Также мы рассмотрели взаимосвязь между полученными данными КССК и степенью ремоделирования ЛЖ, степенью выраженности МР.

Ограничения исследования. Наше исследование включало пациентов с ХСН и ФМР, поэтому неизвестно, обобщаются ли эти данные на пациентов с первичной (т. е. дегенеративной) МР или на пациентов с СН и большей степенью МР. Наши результаты применимы только к амбулаторным пациентам с СНснФВ с ФМР, и преимущества сакубитрила/валсартана для других исходов и в других популяциях сердечной недостаточности требуют дальнейшего исследования. При ин-

терпретации полученных необходимо также учитывать нерандомизированный характер исследования.

Заключение

Лечение СННФВ сакубитрилом/валсартаном связано с быстрым и выраженным улучшением показателей КССQ, что было значимо связано с изменением уровня NT-proBNP, эхокардиографических характеристик выраженности МР и степени ремоделирования миокарда. Среди пациентов с СННФВ и ФМР лечение сакубит-

рилом/валсартаном, по сравнению с валсартаном, приводило к значимому улучшению КЖ.

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

Финансирование: Исследование проведено при поддержке Сеченовского Университета.

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

References / Литература

- Vinogradova NG, Polyakov DS, Fomin IV. Analysis of mortality in patients with CHF after decompensation during long-term follow-up in specialized medical care and in real clinical practice. *Kardiologia*. 2020;60(4):91-100 (In Russ.) [Виноградова Н.Г., Поляков Д.С., Фомин И.В. Анализ смертности у пациентов с ХСН после декомпенсации при длительном наблюдении в условиях специализированной медицинской помощи и в реальной клинической практике. *Кардиология*. 2020;60(4):91-100]. DOI: 10.18087/cardio.2020.4.n1014.
- Fomin IV. Chronic heart failure in Russian Federation: what do we know and what to do. *Russian Journal of Cardiology*. 2016;(8):7-13 (In Russ.) [Фомин И.В. Хроническая сердечная недостаточность в Российской Федерации: что сегодня мы знаем и что должны делать. *Российский Кардиологический Журнал*. 2016;(8):7-13]. DOI: 10.15829/1560-4071-2016-8-7-13.
- Polyakov DS, Fomin IV, Belenkov YuN, et al. Chronic heart failure in the Russian Federation: what has changed over 20 years of follow-up? Results of the EPOCH-CHF study. *Kardiologia*. 2021;61(4):4-14 (In Russ.) [Поляков Д.С., Фомин И.В., Беленков Ю.Н. и др. Хроническая сердечная недостаточность в Российской Федерации: что изменилось за 20 лет наблюдения? Результаты исследования ЭПОХА-ХСН. *Кардиология*. 2021;61(4):4-14]. DOI:10.18087/cardio.2021.4.n1628.
- Mareev VYu, Fomin IV, Ageev FT, et al. Heart failure: chronic (CHF) and acute decompensated (ADHF). Diagnosis, prevention and treatment. *Kardiologia*. 2018;58(65):8-164 (In Russ.) [Мареєв В.Ю., Фомин И.В., Агеев Ф.Т. и др. Клинические рекомендации ОССН - ПКО - PHMOT. Сердечная недостаточность: хроническая и острая декомпенсированная. Диагностика, профилактика и лечение. *Кардиология*. 2018;58(65):8-164]. DOI:10.18087/cardio.2475.
- Dzadzko V, Clavel MA, Dzadzko M, et al. Outcome and undertreatment of mitral regurgitation: a community cohort study. *Lancet*. 2018;391(10124):960-9. DOI:10.1016/S0140-6736(18)30473-2.
- Imaev TE, Komlev AE, Kuchin IV, et al. Transcatheter methods in the treatment of mitral valve pathology: current state of the problem. Part 1. *Cardiology Bulletin*. 2020;(1):4-13 (In Russ.) [Имаев Т.Э., Комлев А.Е., Кучин И.В. и др. Транскатетерные методы в лечении патологии митрального клапана: современное состояние проблемы. Часть 1. *Кардиологический Вестник*. 2020;(1):4-13]. DOI:10.36396/MS.2020.16.1.001.
- Hurlburt A. CMS proposes patient-centered outcome measure for the SNFs in 2018 [cited 2022 Feb 20]. Available from: <https://www.healthleadersmedia.com/clinical-care/cms-proposes-patient-reported-outcome-measure-snfs-2018>.
- FDA Medical Device Development Tool (MDDT) Qualification Decision Summary For Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire (KCCQ) [cited 2022 Feb 20]. Available from: <https://www.fda.gov/media/108301/download>.
- Khariton Y, Fonarow GC, Arnold SV, et al. Association between sacubitril/valsartan initiation and health status outcomes in heart failure with reduced ejection fraction. *J Am Coll Cardiol*. 2019;7(11):942-4. DOI:10.1016/j.jchf.2019.05.016.
- Arutyunov GP, Evzerikhina AV, Rylova AK, et al. Clinical effectiveness of different forms of continuous education of patients suffering from chronic heart failure. *Cardio Somatics*. 2013;4(1):55-62 (In Russ.) [Арутюнов Г.П., Евзерихина А.В., Рылова А.К. и др. Клиническая эффективность разных форм непрерывного образования пациентов, страдающих хронической сердечной недостаточностью. *Кардио Соматика*. 2013;4(1):55-62].
- Kovalenko VN, Voronkov LG. The problem of quality of life in chronic heart failure. *Eurasian Heart Journal*. 2012;(1):49-56 (In Russ.) [Коваленко В.Н., Воронков Л.Г. Проблема качества жизни при хронической сердечной недостаточности. *Евразийский Кардиологический Журнал*. 2012;(1):49-56]. DOI: 10.38109/2225-1685-2012-1-49-56.
- Mc Murray JJ, Packer M, Desai AS, et al. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N Engl J Med*. 2014;371(11):993-1004. DOI:10.1056/NEJMoa1409077.
- Lewis EF, Claggett BL, McMurray JJV, et al. Health-related quality of life outcomes in PARADIGM-HF. *Circ Heart Fail*. 2017;10(8):e003430. DOI:10.1161/CIRCHEARTFAILURE.116.003430.
- Ryazanov AS, Kapitonov KI, Makarovskaya MV, et al. The results of the use of angiotensin receptor inhibitors and neprilysin in secondary functional mitral regurgitation in outpatient practice. *Bulletin of RAMN*. 2020;75(5):514-22 (In Russ.) [Рязанов А.С., Капитонов К.И., Макаровская М.В. и др. Результаты использования ингибиторов ангиотензиновых рецепторов и неприлизина при вторичной функциональной митральной регургитации в условиях амбулаторно - поликлинической практики. *Вестник РАМН*. 2020;75(5):514-22]. DOI:10.15690/vramn1462.
- Sergeeva LI. Mitral regurgitation and myocardial remodeling. *Heartfailure*. 2007;4:191-192 (In Russ.) [Сергеева Л.И. Митральная регургитация и ремоделирование миокарда. *Сердечная Недостаточность*. 2007;4:191-2].
- Januzzi JL, Prescott MF, Butler J, et al. Association of Change in N-Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide Following Initiation of Sacubitril-Valsartan Treatment With Cardiac Structure and Function in Patients With Heart Failure With Reduced Ejection Fraction. *JAMA*. 2019;322(11):1085-95. DOI:10.1001/jama.2019.12821.
- Kang DH, Park SJ, Shin SH, et al. Angiotensin Receptor Neprilysin Inhibitor for Functional Mitral Regurgitation. *PRIME Study*. *Circulation*. 2019;139:1354-65. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.118.037077.
- Januzzi JL, Butler CJ, Fomby E, et al. Rationale and methods of the Prospective Study of Biomarkers, Symptom Improvement, and Ventricular Remodeling During Sacubitril/Valsartan Therapy for Heart Failure (PROVE-HF) Am Heart J. 2018;199:130-6. DOI:10.1016/j.ahj.2017.12.021.
- Lewis EF, Claggett BL, McMurray JJV, et al. Health-related quality of life outcomes in PARADIGM-HF. *Circ Heart Fail*. 2017;10(8):e003430. DOI:10.1161/CIRCHEARTFAILURE.116.003430.
- Desai AS, Solomon SD, Shah AM, et al. Effect of Sacubitril-Valsartan vs Enalapril on Aortic Stiffness in Patients With Heart Failure and Reduced Ejection Fraction: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2019;322(11):1077-84. DOI:10.1001/jama.2019.12843.
- Piña IL, Camacho A, Ibrahim NE, et al. Improvement of Health Status Following Initiation of Sacubitril/Valsartan in Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *J Am Coll Cardiol HF*. 2021;(1)42-51. DOI:10.1016/j.jchf.2020.09.012.
- Thomas M, Khariton Y, Fonarow GC, et al. Association of Changes in Heart Failure Treatment With Patients' Health Status: Real-World Evidence From CHAMP. *JACC Heart Fail*. 2019;7(7):615-25. DOI:10.1016/j.jchf.2019.03.020.

Сведения об Авторах/About the Authors

Рязанов Алексей Сергеевич [Alexey S. Ryazanov]
eLibrary SPIN 5273-4570, ORCID 0000-0001-9574-6021
Ших Евгения Валерьевна [Evgenia V. Shikh]
eLibrary SPIN 2397-8414, ORCID 0000-0001-6589-7654
Кечина Ольга Владимировна [Olga V. Kechina]
ORCID 0000-0003-2731-3149

Макаровская Мария Владимировна [Mairya V. Makarovskaiya]
eLibrary SPIN 4937-9454, ORCID 0000-0002-2313-2159
Кудрявцев Алексей Афанасьевич [Alexey A. Kudryavtsev]
eLibrary SPIN 4403-2229, ORCID 0000-0001-8294-5136

Острый коронарный синдром у пациентов, перенесших чрескожное коронарное вмешательство: современное состояние проблемы и данные клинической практики

Егорова И.С.*, Везикова Н.Н.

Петрозаводский государственный университет, Петрозаводск, Россия

Цель. Изучить распространенность, клинические и эндоваскулярные предикторы, причины и сроки развития острого коронарного синдрома (ОКС) у пациентов, перенесших ранее чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ), а также клинические особенности заболевания и показатели липидного спектра.

Материал и методы. В исследование включено 768 пациентов, последовательно госпитализированных с 01.01.2019 по 01.01.2020 в Региональный сосудистый центр по поводу ОКС, перенесших ранее urgentную коронароангиографию (КАГ)

Результаты. В исследуемую группу вошли 768 пациентов, которым была выполнена urgentная КАГ по поводу ОКС, из них ранее переносили ЧКВ 90 человек (11,7%). Преобладали мужчины (66,7%), средний возраст 62 года. ОКС в течение года после коронарного стентирования развился у 25,5% пациентов, среднее время от ЧКВ до ОКС – 43 месяца. Преобладал вариант ОКС без элевации ST (80%). Результаты ретроспективного анализа первого ЧКВ продемонстрировали, что в 89,7% случаев выполнено вмешательство по срочным показаниям, 77,8% пациентов установлены голометаллические стенты. 67,1% больных имплантирован 1 стент, средний диаметр 3,2 мм, средняя длина 22 мм. В 12% случаев была выполнена тромбоаспирация, в 25% – предилатация и в 41,3% случаев – NC постдилатация. Осложнения ЧКВ выявлены у 9% пациентов. Рентгеноморфологическим субстратом ОКС при повторной КАГ в 7,8% случаев оказался тромбоз стента, в 35,6% – значимый рестеноз. Повторное стентирование по поводу ОКС было выполнено 64,4% пациентов, из которых 74,6% имплантирован 1 стент; средний диаметр 3,4 мм, средняя длина – 24,0 мм. В 39,8% проведена бифуркационная пластика, в 6,9% – вмешательство на стволе левой коронарной артерии. В 52,9% случаев выполнена предилатация, в 41,2% – тромбоаспирация и в 86,7% случаев – NC постдилатация стентированного сегмента. Осложнения ЧКВ развились у 10%. Кроме того, у 99% пациентов при повторном ОКС выявлена значимая дислипидемия. Средний уровень холестерина составил 4,91 ммоль/л, средний уровень липопротеидов низкой плотности – 2,94 ммоль/л.

Заключение. Пациенты с предустановленными стентами составляют 12% среди всех больных с ОКС в клинической практике Регионального сосудистого центра. Наиболее распространенным эндоваскулярным предиктором развития повторного атеротромботического события является имплантация голометаллических стентов. Среди клинических причин неэффективности вторичной профилактики следует отметить недостижение целевых показателей липидного спектра.

Ключевые слова: острый коронарный синдром, чрескожное коронарное вмешательство, вторичная профилактика, стентирование, дислипидемия.

Для цитирования: Егорова И.С., Везикова Н.Н. Острый коронарный синдром у пациентов, перенесших стентирование: современное состояние проблемы и данные клинической практики. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2022;18(6):669-675. DOI:10.20996/1819-6446-2022-12-04.

Acute Coronary Syndrome after Percutaneous Coronary Intervention: State of the Problem and Clinical Practice Data

Egorova I.S.*, Vezikova N.N.

Petrozavodsk State University, Petrozavodsk, Russia

Aim. To study the prevalence, clinical and endovascular predictors, causes and timing of the development of acute coronary syndrome (ACS) in patients who had previously undergone percutaneous coronary intervention (PCI), as well as the clinical features of the disease and lipid spectrum parameters.

Material and methods. The prospective study included 768 patients successively hospitalized from 01.01.2019 to 01.01.2020 in the Regional cardiovascular center, undergoing to emergency coronary angiography.

Results. The main group included 768 patients who underwent emergency coronary angiography for ACS. 90 of them had previously undergone PCI (11.7%). Men prevailed (66.7%), the average age was 62 years. 25.5% of patients underwent ACS within a year after coronary stenting, the mean time from PCI to ACS was 43 months. Most often, there was ACS without ST segment elevation (80%). The results of a retrospective analysis of the first PCI showed that 89.7% of patients underwent urgent PCI, 77.8% of patients received bare metal stents. In 67.1% of patients, 1 stent was implanted, the average diameter was 3.2 mm, the average length was 22 mm. Thromboaspiration was performed in 12% of cases, predilatation in 25%, and NC postdilatation in 41.3% of cases. Complications of PCI developed in 9% of patients. Stent thrombosis was diagnosed in 7.8% of cases, significant restenosis in 35.6%. Repeated stenting due to ACS was performed in 64.4% of patients, of which 74.6% received 1 stent; average diameter 3.4 mm, average length 24.0 mm. Predilatation was performed in 52.9% of cases, thromboaspiration – in 41.2%, and NC-postdilatation – in 86.7% of cases. Complications of PCI developed in 10%. In addition, 99% of patients had significant dyslipidemia. The average cholesterol level was 4.91 mmol/L, the average low-density lipoprotein level was 2.94 mmol/L.

Conclusion. Patients after PCI are 12% of group with ACS in clinical practice of the Regional Vascular Center. The most common predictor of recurrent atherothrombotic events is bare metal stent implantation as well as dyslipidemia.

Key words: acute coronary syndrome, percutaneous coronary intervention, secondary prevention, stenting, dyslipidemia.

For citation: Egorova I.S., Vezikova N.N. Acute Coronary Syndrome after Percutaneous Coronary Intervention: State of the Problem and Clinical Practice Data. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2022;18(6):669-675. DOI:10.20996/1819-6446-2022-12-04.

*Corresponding Author (Автор ответственный за переписку): ingas@karelia.ru

Received/Поступила: 02.12.2020

Accepted/Принята в печать: 02.07.2021

Введение

Актуальность болезней системы кровообращения (БСК) очевидна и определяется лидирующими показателями смертности взрослого населения как в Российской Федерации (РФ), так и в Европейском регионе. В нашей стране сердечно-сосудистые заболевания возглавляют структуру смертности и составляют 46,3% среди всех причин [1]. Несмотря на положительную тенденцию снижения данного показателя в последние годы, коэффициент смертности от БСК остается одним из самых высоких в Европе [2].

Одной из важнейших форм, приводящих к инвалидизации и смерти пациентов, является острый коронарный синдром (ОКС). В РФ регистрируется около 520 тыс. случаев ОКС в год. При этом отмечается тенденция к увеличению числа пациентов с этой патологией. Так, по данным Минздрава РФ с 2012 по 2017 г. заболеваемость ОИМ возросла с 130,6 до 135,3 случая на 100 тыс. населения [2]. Следует отметить, что лечение БСК связано со значительными затратами со стороны государства: в 2009 г. прямые затраты, связанные с лечением ОКС, составили 20,9 млрд рублей, а не прямые – 53,5 млрд рублей [1]. Эти цифры убедительно демонстрируют социально-экономический ущерб, который вносит данная патология в масштабах страны.

В то же время привлечение значительных экономических и медицинских ресурсов, направленных на лечение пациентов с ОКС, позволяет оптимизировать тактику ведения при БСК и улучшить прогноз [2]. В частности, широкое внедрение современных методов своевременной реперфузии позволило снизить показатели госпитальной летальности. Однако наряду с непосредственным клиническим успехом наблюдается рост числа пациентов, переносивших сосудистые катастрофы и подвергшихся оперативным вмешательствам в коронарном бассейне [3], что определяет необходимость оценки отдаленных результатов лечения и рисков развития повторных событий с целью повышения эффективности вторичной профилактики. В то же время данные реальной российской клинической практики, позволяющие оценить клинические особенности течения заболевания у пациентов, ранее подвергшихся коронарной интервенции, в настоящее время ограничены, что обуславливает высокую актуальность проведенного исследования.

В РФ ежегодно выполняется свыше 200 тыс. стентирований, из которых на долю коронарных вмешательств приходится около 30%. Объемы коронарной интервенции, а следовательно, и когорты пациентов с имплантированными стентами ежегодно увеличиваются. Это определяет необходимость изучения особенностей клинического течения ишемической болезни сердца у пациентов, перенесших чрескожное коро-

нарное вмешательство (ЧКВ), рисков развития в зоне стентирования осложнений, в том числе поздних, с целью оптимизации дальнейшего ведения и подбора эффективной персонализированной медикаментозной терапии.

Известно, что в течение первого года после эндоваскулярной реваскуляризации миокарда риск тромбоза стента достигает 1%, а в последующем он снижается и составляет 0,2–0,4% в год. Частота развития значимых рестенозов в среднем около 5%, однако, по данным некоторых регистров, после имплантации стентов с лекарственным покрытием новых поколений она может достигать 10% [4], вероятно, вследствие активизации процессов неоатеросклероза [5].

Таким образом, учитывая ежегодные объемы вмешательств, формируется большая группа пациентов с клинически значимыми осложнениями зоны стентирования, которые, в свою очередь, ассоциированы с высоким риском развития инфаркта миокарда и смерти [6].

Предикторы рестенозов и тромбозов стентов изучены в различных исследованиях. К ним относят особенности ЧКВ (имплантация > 2 стентов, протяженная длинна металлокаркаса, применение голометаллических стентов), клинические данные (возраст старше 50 лет, женский пол, уровень гемоглобина, креатинина), а также объем фармакотерапии [7,8].

В клинической практике большинство из этих факторов являются весьма распространенными и зачастую немодифицируемыми, что обуславливает необходимость выделения категорий риска с целью оптимизации и персонализации последующего ведения таких пациентов для предотвращения повторных атеротромботических событий. Несмотря на очевидные преимущества имплантации стентов с лекарственным покрытием новых поколений, в реальной практике нашей страны нередко по-прежнему преобладает имплантация голометаллических стентов, что делает проблему осложнений зоны стентирования особенно актуальной.

В то же время известные клинические и эндоваскулярные предикторы риска повторных атеротромботических событий встречаются нередко, однако их наличие приводит к развитию осложнений не у всех пациентов. Вследствие этого, помимо рутинных клинико-хирургических предикторов, активно изучаются дополнительные факторы риска развития осложнений в зоне стентирования с целью повышения прогностической ценности риск-стратификации. Так, продемонстрирована взаимосвязь между повышенным уровнем высокочувствительного С-реактивного белка с развитием рестеноза стента [9], и таких факторов, как уровень гемоглобина, креатинина, низкая фракция выброса левого желудочка и остаточная реактивность

тромбоцитов и повторными атеротромботическими событиями [10], что можно дополнительно учитывать при персонализированной оценке риска.

Цель исследования – изучить распространенность, клинические и эндоваскулярные предикторы, причины и сроки развития ОКС у пациентов, переносивших ранее чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ), а также клинические особенности заболевания и показатели липидного спектра.

Материал и методы

В исследование включено 768 пациентов, последовательно госпитализированных с 01.01.2019 г. по 01.01.2020 г. в Региональный сосудистый центр по поводу ОКС, перенесших urgentную коронароангиографию (КАГ). Диагноз ОКС выставлялся на основании стандартных диагностических критериев [11].

Все пациенты подписали добровольное информированное согласие на участие в исследовании. Протокол исследования был оформлен локальным этическим комитетом.

Была определена группа пациентов, ранее переносивших стентирование, проведен анализ рентгенанатомии коронарного русла и особенностей ЧКВ, сроков развития повторного атеротромботического события, распространенность коморбидной патологии и показателей липидного спектра.

Статистический анализ проводился при помощи программы Statistica 10 (Statsoft Inc., США). Для качественных переменных определяли абсолютное число наблюдений и частоты, сопоставление которых проводилось с помощью непараметрического метода хи-квадрат. Статистически значимый уровень отличия определяли как $p < 0,05$.

Результаты

Из включенных в исследование 768 пациентов (66,7% мужчин; средний возраст $62 \pm 11,5$ года) ранее переносили ЧКВ 90 (11,7%) человек. ОКС в течение года после ЧКВ развился у 23 (25,5%) пациентов, среднее время от ЧКВ до повторного ОКС в исследуемой группе составило $43 \pm 38,5$ мес. Инфаркт миокарда с подъемом ST развился у 18 (20%) пациентов, без элевации ST – у 72 (80%). Ранее инфаркт миокарда перенесли 48 (53,3%) пациентов, стенокардию имели 23 (25,5%) больных, сахарный диабет – 15 (16,7%), фибрилляцию предсердий – 11 (12,2%), онкологические заболевания – 5 (5,6%), бронхиальная астма была у 2 пациентов (2,2%), саркоидоз – 1 (1,1%).

Оценка особенностей первого ЧКВ

Ретроспективный анализ данных предшествовавшего ЧКВ выявил преобладание вмешательств по срочным показаниям (89,7%), тогда как плановое ЧКВ было

выполнено 10,3% пациентов. Большинству больных были имплантированы голометаллические стенты (77,8%), стенты с лекарственным покрытием – только 8,9% пациентов, в 4,4% случаев одномоментно были установлены оба типа. 8 пациентам стентирование проведено в других клиниках, в связи с чем вид установленного стента на момент повторного вмешательства был неизвестен.

Стентирование передней нисходящей артерии выполнено в 46,7% случаев, огибающей артерии – 22,7%, правой коронарной артерии – 25,3%, 2 пациентам выполнено стентирование более чем в 1 бассейне, у 1 пациента выполнено ЧКВ на стволе левой коронарной артерии и у 1 – стентирование интермедиарной артерии.

Количественная оценка имплантированных стентов продемонстрировала, что 67,1% пациентов установлен 1 стент, в трети случаев (32,9%) потребовалась установка не менее 2 стентов (максимально 4); среднее количество стентов на пациента – 1,4. Результаты анализа размерных параметров предустановленного металлокаркаса оказались следующими: средний диаметр оставил 3,2 мм, средняя протяженность – 22 мм.

Среди особенностей ЧКВ следует отметить, что в 12% случаев была выполнена тромбоаспирация, в 25% – предилатация и в 41,3% случаев – постдилатация некомплаентным баллоном высокого давления (NC). Осложнения ЧКВ развивались нечасто: в 8% вмешательств выявлена диссекция коронарной артерии, и у 1 пациента отмечена дистальная эмболизация с развитием синдрома no-reflow.

Особенности повторного ЧКВ

При повторной госпитализации пациентов по поводу ОКС актуальной представлялась оценка состояния предустановленного металлокаркаса. По результатам КАГ установлено, что в исследуемой группе у 7 больных (7,8%) развился тромбоз ранее предустановленного стента, у 32 пациентов (35,6%) – значимый рестеноз, в остальных случаях (56,6%) рентгенморфологическим субстратом было поражение *denovo*.

Повторное стентирование по поводу ОКС было выполнено 64,4% пациентов, из которых 74,6% имплантирован 1 стент, 25,4% – 2 и более. Следует отметить, что в 25% случаев повторное ЧКВ не проводилось (чаще всего, вследствие верификации многососудистого поражения коронарного русла по результатам КАГ); в 8% выполнена только баллонная ангиопластика (БАП) без имплантации стента. Средний диаметр стента составил 3,41 мм, средняя длина – 23,96 мм.

Из особенностей ЧКВ следует отметить, что в 39,8% случаев проведена бифуркационная пластика, в 6,9% – вмешательство на стволе левой коронарной артерии.

В 52,9% вмешательств оператором выполнена преддилатация, в 41,2% – тромбоспирация, и в 86,7% случаев – NC постдилатация стентированного сегмента. Среди осложнений ЧКВ у 6,7% пациентов выявлена диссекция коронарной артерии, у 3,3% констатирован феномен no-reflow.

Анализ особенностей первого и повторного эндоваскулярных вмешательств продемонстрировал, что при повторной интервенции большинству больных имплантирован 1 стент, а операторы значимо чаще прибегали к таким техническим манипуляциям, как тромбоспирация, преддилатация и постдилатация. По частоте непосредственных осложнений манипуляции (диссекция, дистальная эмболизация) значимых различий выявлено не было. Результаты сравнения особенностей первого и повторного ЧКВ представлены на рис. 1.

Показатели липидного спектра

Учитывая явные ангиографические критерии прогрессии коронарного атеросклероза у большинства пациентов исследуемой группы, проведена оценка показателей липидного спектра, которая продемонстрировала следующие результаты: средний уровень общего холестерина (ОХС) составил $4,91 \pm 1,43$ ммоль/л, липопротеидов низкой плотности (ЛНП) – $2,94 \pm 1,19$ ммоль/л, липопротеидов высокой плотности (ЛВП) – $1,18 \pm 0,40$ ммоль/л, триглицеридов (ТГ) – $1,8 \pm 0,96$ ммоль/л. Целевой уровень липидного спектра имел лишь 1 пациент, еще у 7 (7,8%) пациентов выявлен уровень ОХС < 4,0 ммоль/л, у 4 (4,4%) па-

циентов – уровень ЛНП < 1,4 ммоль/л. При этом 81,8% больных принимали статины на амбулаторном этапе.

Обсуждение

Наращивание объемов инвазивных манипуляций с целью улучшения непосредственных результатов лечения ОКС приводит к неуклонному росту количества пациентов с имплантированными стентами [3,12]. Эта когорта больных представляет особый интерес из-за очень высокого риска развития повторных атеротромботических событий и необходимости проведения максимально эффективной вторичной профилактики с целью улучшения прогноза. Кроме того, пациенты с предустановленными стентами в случае развития ОКС представляют более сложную группу как с позиции выбора оптимальной терапевтической тактики, так и при проведении повторного ЧКВ.

По результатам нашего исследования в реальной клинической практике Регионального сосудистого центра пациенты с предустановленным коронарным стентом составляют около 12% среди всех больных с ОКС, при этом в данной группе значительно чаще развивается ОКС без подъема сегмента ST (80%), что необходимо учитывать при диагностике.

Следует отметить, что для пациентов с ОКС и стентированием в анамнезе характерна полиморбидность. Среди коморбидных состояний чаще встречались сахарный диабет (16,7%) и фибрилляция предсердий (12,2%), 53% пациентов ранее перенесли инфаркт миокарда, 25% страдали стенокардией напряжения.

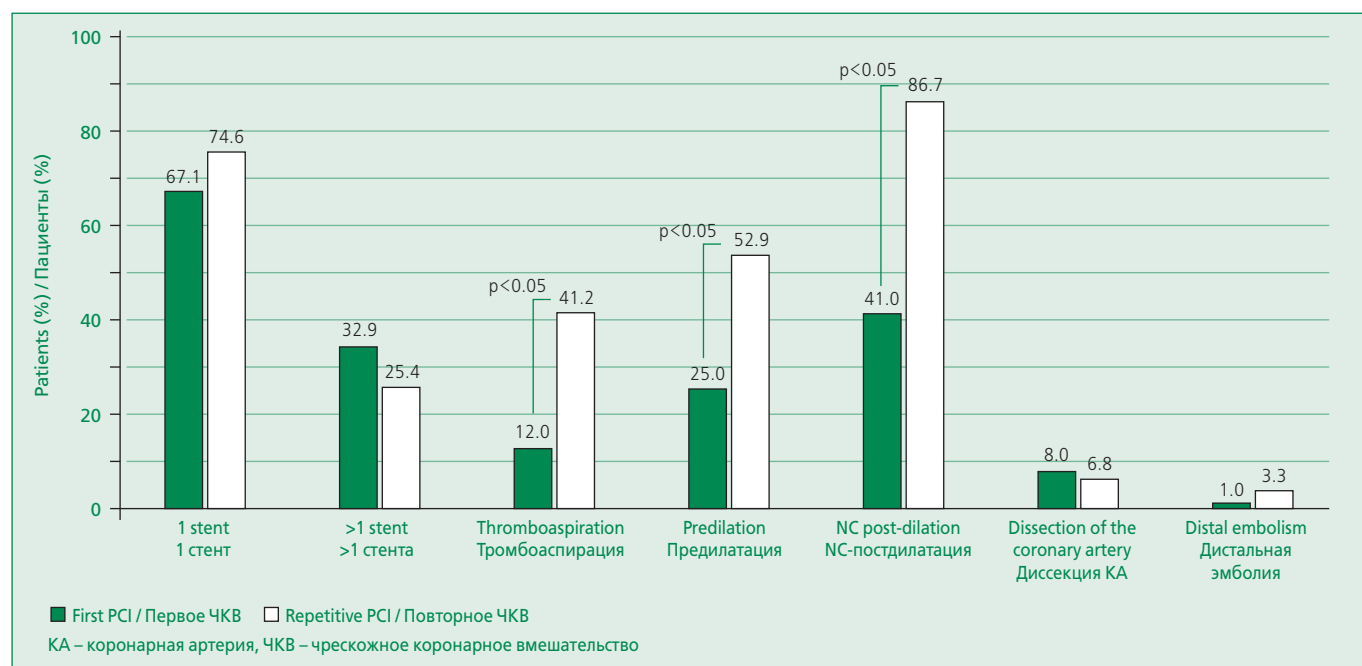


Figure 1. Features of the first and repeated percutaneous coronary intervention (n=90)

Рисунок 1. Особенности первого и повторного ЧКВ (n=90)

Важно помнить, что полиморбидность не только определяет больший объем терапии и повышает некардиальные риски, но ассоциирована с увеличением продолжительности лечения и более высокой госпитальной летальностью (5-13,9% против 2,6-9,1%) при ОКС [13]. Но, несмотря на это, по данным ряда исследований пациентам со значимой коморбидной патологией реже выполняются процедуры реваскуляризации миокарда (9-14% против 39-42%) [13].

Особенности ЧКВ в реальной клинической практике

Своевременная реперфузия и реваскуляризация миокарда являются одним из важных факторов, ассоциированных с улучшением как непосредственного, так и отдаленного прогноза при ОКС, что учитывают в реальной клинической практике при определении тактики ведения пациентов [14,15], а также при риск-стратификации в ряде современных шкал. В частности, в шкале «Рекорд-6», невыполнение ЧКВ расценивается как фактор, ассоциированный с повышением риска 6-месячной летальности [16].

В то же время имплантация стента в коронарные артерии может привести к развитию специфических осложнений непосредственно во время манипуляции (диссекция, перфорация, дистальная эмболизация и др.), а также в отдаленном периоде (рестенозы и тромбозы стента) [17,18]. Следует понимать, что особенности первого ЧКВ во многом определяют дальнейшее состояние коронарного русла и могут привести к развитию отдаленных последствий, в том числе, атеротромботических эпизодов. Выделяют эндоваскулярные предикторы, определяющие повышенный риск рестенозов и/или тромбозов стентов, к ним относят протяженную длину металлокаркаса, тип устройства, имплантацию более 1 стента, развитие интраоперационных диссекций и пр. [10,19,20]. Среди анатомических предикторов клинически значимого прогрессирования коронарного атеросклероза в первую очередь выделяют многососудистое поражение коронарного русла [20,21].

В нашем исследовании при первом ЧКВ чаще устанавливали голометаллические стенты (77,8%), вмешательства преимущественно (90%) проводились по срочным показаниям. При этом в подавляющем большинстве случаев (95%) было выполнено однососудистое стентирование, в 67% был установлен 1 стент. Осложнения манипуляции были выявлены у 9% пациентов, наиболее частым из них (8%) оказалась неокклюзирующая диссекция коронарной артерии. Таким образом, одним из самых распространенных эндоваскулярных предикторов отдаленных последствий ЧКВ в реальной практике является имплантация голометаллических стентов.

ОКС у стентированных пациентов чаще протекает в варианте без стойкого подъема сегмента ST (80%), что важно учитывать при клинической диагностике. По данным повторной КАГ рентгенанатомическим субстратом развития атеротромботического события у 43,4% было поражение в зоне предустановленного металлокаркаса (рестеноз или тромбоз), что соответствует результатам других исследований [18], тогда как у 56,6% пациентов клинико-определяющим оказалось поражение de novo. При выполнении ЧКВ в 75% случаев имплантирован 1 стент, при этом размеры стентов оказались несколько большими в сравнении с первым ЧКВ.

Безусловно, повторное вмешательство в коронарном бассейне зачастую технически более сложно и нередко требует применения ряда специфических манипуляций [15]. Это отражают и данные нашего исследования, по результатам которого при повторном ЧКВ операторы значимо чаще выполняли тромбоаспирацию, предилатацию и NC-постдилатацию. Однако, несмотря на технические сложности, частота непосредственных осложнений манипуляции оказалась сопоставимой (9,0% против 10,1%, $p>0,05$).

Параметры липидного спектра у пациентов с ОКС, перенесших стентирование

Развитие ОКС у пациента, переносившего стентирование, свидетельствует о неэффективности вторичной профилактики, основные принципы которой базируются на коррекции модифицируемых факторов риска, поскольку они обуславливают до 60% смертности от БСК [2]. Роль дислипидемии в прогрессировании атеросклероза и развитии атеротромботических событий определена в крупных исследованиях, и в настоящее время не вызывает сомнений. Современные данные доказательной медицины уверенно демонстрируют позитивный эффект снижения общего холестерина и ЛНП в улучшении прогноза [22]. Это отражают клинические рекомендации, в современных версиях которых указываются все более жесткие цели коррекции дислипидемии у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Так, в настоящее время рекомендованный уровень ОХС для пациента с симптомным атеросклерозом составляет $<4,0$ ммоль/л, ЛНП $<1,4$ ммоль/л (либо снижение $>50\%$ от исходного) [1]. Кроме того, выделена важная категория пациентов, имеющих экстремальный риск развития сердечно-сосудистых осложнений, у которых следует достигать целевого уровня ЛНП $<1,0$ ммоль/л [23]. В нашем исследовании у 25% пациентов ОКС развился в течение года после стентирования, что соответствует критериям экстремального риска.

При этом в исследуемой группе уровень ОХС составил 4,91 ммоль/л, ЛНП – 2,94 ммоль/л, а целевые

уровни липидного спектра были достигнуты лишь у 1 пациента. Полученные данные сопоставимы с результатами других российских исследований. Так, по данным Д.А. Швеца с соавт. средний уровень ОХС у пациентов с осложненной ишемической болезнью сердца составил 5,4% [14].

Оптимальная медикаментозная терапия у пациентов с ишемической болезнью сердца позволяет снизить риск повторных атеротромботических событий и улучшить прогноз [24]. Следует отметить, что в исследуемой группе 81,8% больных принимали статины на амбулаторном этапе, что сопоставимо с оценкой приверженности в других регионах [25,26]. Недостижение целевых параметров липидного спектра в клинической практике связано, в первую очередь, с применением недостаточных доз статинов, использованием препаратов с невысокой гиполипидемической активностью и/или генерических производных [14], тогда как применение статинов высокой мощности в безтитрационной схеме позволяет достичь целевых уровней общего ХС и ЛПНП через 12 мес у 73,9% и 56,3% пациентов [27].

Ограничения исследования. Ограничением работы является ее описательный характер, а также участие только одного сосудистого центра.

Заключение

Исследование демонстрирует особенности течения ишемической болезни сердца, клинические и эндо-

васкулярные причины неэффективности вторичной профилактики у пациентов с ОКС, переносивших ранее коронарное стентирование. У четверти больных ОКС развивается в течение года после ЧКВ. Следует учитывать, что в реальной клинической практике пациенты с предустановленными стентами составляют около 12% среди всех больных с ОКС, направляемых на КАГ, при этом у четверти больных атеротромботическое событие развивается в течение года. Согласно ангиографическим данным в 56,6% случаев причиной развития ОКС является поражение *de novo*. Среди эндоваскулярных предикторов отдаленных последствий наиболее распространенным является имплантация голометаллических стентов. Еще одной значимой причиной развития повторного атеротромботического события можно считать недостижение целевых показателей липидного спектра, что требует дальнейших усилий по оптимизации вторичной профилактики.

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

Финансирование: Исследование выполнено при финансовой поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации в рамках Соглашения № 075-15-2021-665

Funding: This research was financially supported by the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation Theme № 075-15-2021-665.

References / Литература

1. Acute coronary syndrome without ST segment elevation electrocardiogram. Clinical guidelines. [cited 2020 Jul 18]. Available from: https://scardio.ru/content/Guidelines/2020/Clinic_rekom_OKS_bST-unlocked.pdf (In Russ.) [Острый коронарный синдром без подъема сегмента ST электрокардиограммы. Клинические рекомендации. [цитировано 18.07.2020]. Доступно из: https://scardio.ru/content/Guidelines/2020/Clinic_rekom_OKS_bST-unlocked.pdf].
2. Boytsov SA, Demkina AE, Oshchepkova EV, et al. Progress and Problems of Practical Cardiology in Russia at the Present Stage. *Kardiologiya*. 2019;59(3):53-9 (In Russ.) [Бойцов С.А., Демкина А.Е., Ощепкова Е.В. с соавт. Достижения и проблемы практической кардиологии в России на современном этапе. *Кардиология*. 2019;59(3):53-9. DOI:10.18087/cardio.2019.3.10242.
3. Erlikh AD. Changes of Treatment of Patients With Non-ST Elevation Acute Coronary Syndrome in Clinical Practice During Recent Several Years (Data From a Series of the Russian RECORD Registries). *Kardiologiya*. 2018;58(12):13-21 (In Russ.) [Эрлих А.Д. Изменения в лечении пациентов с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST в клинической практике за последние несколько лет (данные серии российских регистров РЕКОРД). *Кардиология*. 2018;58(12):13-21. DOI:10.18087/cardio.2018.12.10189.
4. Byrne RA, Joner M, Kastrati A. Stent thrombosis and restenosis: what have we learned and where are we going? The Andreas Gruntzig Lecture ESC 2014. *Eur Heart J*. 2015;36(47):3320-31. DOI:10.1093/eurheartj/ehv511.
5. Borovac JA, D'Amario D, Niccoli G. Neointimal hyperplasia and Late Thrombosis After Percutaneous Coronary Intervention: Translational Cardiology and Comparative Medicine from Bench to Bed-side. *Yale J Biol Med*. 2017;90(3):463-70.
6. Thaysen P, Jensen LO, Lassen JF, et al. Euro Intervention. The risk and prognostic impact of definite stent thrombosis or in-stent restenosis after coronary stent implantation. *EuroIntervention*. 2012;8(5):591-8. DOI:10.4244/EIJV8I5A91.
7. Tang L, Cui QW, Liu DP, et al. The number of stents was an independent risk of stent restenosis in patients undergoing percutaneous coronary intervention. *Medicine (Baltimore)*. 2019;98(50):e18312. DOI:10.1097/MD.00000000000018312.
8. Borovac JA, D'Amario D, Vergallo R, et al. Neointimal hyperplasia after drug-eluting stent implantation: a novel clinical and therapeutic challenge. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother*. 2019;5(2):105-16. DOI:10.1093/ehjcvp/pty036.
9. Filatova AY, Shlevkova GV, Potekhina AV, et al. The prognostic value of high-sensitivity C-reactive protein blood level after coronary stenting for the development of stent restenosis. *Kardiologiya*. 2020;60(7):64-71 (In Russ.) [Филатова А.Ю., Шлевкова Г.В., Потехина А.В. с соавт. Прогностическая значимость динамики содержания высокочувствительного С-реактивного белка в крови после планового коронарного стентирования в отношении развития рестеноза стента. *Кардиология*. 2020;60(7):64-71. DOI:10.18087/cardio.2020.7.1030.
10. Mansurova JA, Karazhanova LK. Independent Predictors of Adverse Cardiovascular Events in Patients With Acute Coronary Syndrome After Percutaneous Coronary Intervention During Hospitalization. *Kardiologiya*. 2018;58(12):22-9 (In Russ.) [Мансурова Д.А., Каражанова Л.К. Независимые предикторы сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с острым коронарным синдромом после чрескожного коронарного вмешательства на госпитальном этапе. *Кардиология*. 2018;58(12):22-9. DOI:10.18087/cardio.2018.12.10205.
11. Ibanez B, James S, Agewall S, et al. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2018;39(2):119-77. DOI:10.1093/eurheartj/ehx393.
12. Erlikh AD. How "Real Life" Treatment of Patients With ST-Elevation Acute Coronary Syndrome Has Changed During Recent Several Years (Data From a Series of the Russian RECORD Registries). *Kardiologiya*. 2018;58(7):23-31 (In Russ.) [Эрлих А.Д. Как за последние несколько лет изменилось лечение пациентов с острым коронарным синдромом с подъемом сегмента ST в клинической практике (данные серии российских регистров «РЕКОРД»). *Кардиология*. 2018;58(7):23-31. DOI:10.18087/cardio.2018.7.10140.
13. Breen K, Finnegan L, Vuckovic K, et al. Multimorbidity in Patients With Acute Coronary Syndrome Is Associated With Greater Mortality, Higher Readmission Rates, and Increased Length of Stay: A Systematic Review. *J Cardiovasc Nurs*. 2020;35(6):E99-110. DOI:10.1097/JCN.0000000000000748.
14. Shvets DA, Povetkin SV, Karasev AY, Vishnevsky VI. Assessment of the effectiveness of treatment in patients after acute coronary syndrome. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(2):340 (In Russ.) [Швец Д.А., Поветкин С.В., Карасев А.Ю., и др. Оценка эффективности лечения больных после перенесенного острого коронарного синдрома. *Российский Кардиологический Журнал*. 2020;25(2):340-348. DOI:10.15829/1560-4071-2020-2-3405.

15. Karjalainen PP, Niemelä M, Laine M, et al. Usefulness of Post-coronary Dilation to Prevent Re-current Myocardial Infarction in Patients Treated With Percutaneous Coronary Intervention for Acute Coronary Syndrome (from the BASE ACS Trial). *Am J Cardiol*. 2017;119(3):345-50. DOI:10.1016/j.amjcard.2016.09.057.
16. Erikh AD. Novel score for mortality risk prediction 6 months after acute coronary syndrome. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(2):3416 (In Russ.) [Эрлих А.Д. Новая шкала прогнозирования смертельных исходов через 6 месяцев после острого коронарного синдрома. *Российский Кардиологический Журнал*. 2020;25(2):3416]. DOI:10.15829/1560-4071-2020-2-3416.
17. Ciofani JL, Allahwala UK, Scarsini R, et al. No-reflow phenomenon in ST-segment elevation myocardial infarction: still the Achilles' heel of the interventionalist. *Future Cardiol*. 2020;17(2):383-97. DOI:10.2217/fca-2020-0077.
18. Porkhanov VA, Kosmacheva DE, Kruberg LK, et al. Three years experience of catheter treatment of patients with acute coronary syndrome in conditions of 24-hour work of endovascular service. *Kardiologiya*. 2011;51(11):22-7 (In Russ.) [Порханов В.А., Космачева Е.Д., Крюберг Л.К., и др. Трехлетний опыт эндоваскулярного лечения острого коронарного синдрома в круглосуточном режиме. *Кардиология*. 2011;51(11):22-7].
19. Korotaeva ES, Koroleva LY, Nosov VP, et al. Multifactorial Prognostication of the Development of Stent Thrombosis in Patients with Acute Coronary Syndrome after Percutaneous Coronary Intervention on the background of Dual Antiplatelet Therapy. *Kardiologiya*. 2019;59(11):5-13 (In Russ.) [Коротаева Е.С., Королева Л.Ю., Носов В.П., и др. Многофакторное прогнозирование развития тромбоза стента у пациентов с острым коронарным синдромом после чрескожного коронарного вмешательства на фоне двойной антитромбоцитарной терапии. *Кардиология*. 2019;59(11):5-13]. DOI:10.18087/cardio.2019.11.n343.
20. Eerlikh AD. Relationship Between Degree of Coronary Vascular Bed Involvement and Characteristics of Stenting With Short-Term and Long-Term Outcomes in Patients With Acute Coronary Syndrome (Data of the RECORD-3 Registry). *Kardiologiya*. 2018;58(5):5-12 (In Russ.) [Эрлих А.Д. Связь степени поражения коронарного русла и особенностей стентирования с краткосрочными и отдаленными исходами у пациентов с острым коронарным синдромом (данные регистра РЕ-КОРД-3). *Кардиология*. 2018;58(5):5-12]. DOI:10.18087/cardio.2018.5.10109.
21. Gimbel ME, Willemsen LM, Daggelders MC, et al. Long-term follow-up after bypass surgery or coronary stenting in elderly with multivessel disease. *Neth Heart J*. 2020;28(9):467-477. DOI:10.1007/s12471-020-01415-z.
22. Xie G, Sun Yi, Kyaw PK, et al. Six-month adherence to Statin use and subsequent risk of major adverse cardiovascular events (MACE) in patients discharged with acute coronary syndromes. *Lipids Health Dis*. 2017;16(1):155. DOI:10.1186/s12944-017-0544-0.
23. Mach F, Baigen C, Catapano AL, et al. 2019 ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias: Lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Atherosclerosis*. 2019;290:140-205. DOI:10.1016/j.atherosclerosis.2019.08.014.
24. Latifi AN, Akram A, Dingle S, et al. Use of Guideline-Directed Medical Therapy in Patients With ST-Elevation Myocardial Infarction. *Cureus*. 2020;12(7):e9398. DOI:10.7759/cureus.9398.
25. Kuzmina NM, Maximov NI. Adherence to Medical Treatment in Patients who Have Experienced Acute Coronary Syndrome and Percutaneous Coronary Intervention. *Kardiologiya*. 2019;59(1):36-8 (In Russ.) [Кузьмина Н.М., Максимов Н.И. Приверженность к медикаментозному лечению у пациентов, перенесших острый коронарный синдром и чрескожное коронарное вмешательство. *Кардиология*. 2019;59(1):36-8]. DOI:10.18087/cardio.2019.1.10223.
26. Khaisheva LA, Glova SE, Suroedov VA, et al. Evaluation of Drug Therapy and Adherence to It in Patients after Acute Coronary Syndrome in Real Clinical Practice (Results of One Year Observation). *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2018;14(6):852-7 (In Russ.) [Хаишева Л.А., Глова С.Е., Суроедов В.А., и др. Оценка медикаментозной терапии и приверженности к ней у пациентов после острого коронарного синдрома в реальной клинической практике (результаты годового наблюдения). *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2018;14(6):852-7]. DOI:10.20996/1819-6446-2018-14-6-852-857.
27. Nebieridze DV, Akhmedzhanov NM, Davitashvili SA, et al. Studying the Possibility of Optimizing the Statin Therapy Algorithm in Outpatient Practice. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2020;16(4):528-35 (In Russ.) [Небиеридзе Д.В., Ахмеджанов Н.М., Давиташвили С.А., и др. Изучение возможности оптимизации алгоритма терапии статинами в амбулаторной практике. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2020;16(4):528-35]. DOI:10.20996/1819-6446-2020-08-04.

Сведения об Авторах / About the Authors:

Егорова Инга Сергеевна [Inga S. Egorova]
ORCID 0000-0002-5157-5547

Везикова Наталья Николаевна [Natalia N. Vezikova]
ORCID 0000-0002-8901-3363

Клинический случай дифференциальной диагностики причин тяжелого поражения клапанного аппарата сердца (артериит Такаясу, инфекционный эндокардит и миксоматозная дегенерация) и роль гистологического и ПЦР-исследования

Писарюк А.С.^{1,2*}, Котова Е.О.^{1,2}, Агеев П.В.¹, Моисеева А.Ю.¹, Поваляев Н.М.¹, Домонова Э.А.³, Сильвейстрова О.Ю.³, Цимбалист Н.С.¹, Бабухина Ю.И.⁴, Мерай И.А.^{1,2}, Кахкцян П.В.⁴, Мешков А.Д.⁵, Сафарова А.Ф.^{1,2}, Кобалава Ж.Д.^{1,2}

¹ Российский Университет Дружбы Народов (РУДН), Медицинский институт, Москва, Россия

² Городская клиническая больница им. В.В. Виноградова, Москва, Россия;

³ Центральный Научно-исследовательский институт эпидемиологии Роспотребнадзора, Москва, Россия

⁴ Национальный медицинский исследовательский центр сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева, Москва, Россия

⁵ Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Российский геронтологический научно-клинический центр, лаборатория заболеваний костно-мышечной системы, Москва, Россия

Поражение аортального клапана является частой патологией, однако причины могут быть крайне разнообразны – от дегенеративных, врожденных и инфекционных заболеваний до аутоиммунной патологии. Представлено редкое наблюдение молодой пациентки с артериитом Такаясу и тяжелым поражением сердца в рамках миксоматозной дегенерации створок аортального и митрального клапанов с возможным развитием инфекционного эндокардита (ИЭ) обоих клапанов, осложненного фистулой, перфорацией клапанов и рецидивирующей острой декомпенсацией сердечной недостаточности. Комплексное патогистологическое и ПЦР-исследование тканей клапанов имели решающее значение для дифференциальной диагностики клапанных поражений, определив ведущую причину развития структурной патологии сердца. По мнению авторов в данном клиническом наблюдении наличие артериита Такаясу играло косвенную роль, способствуя развитию иммуносупрессивного состояния для развития бактериемии.

Ключевые слова: инфекционный эндокардит, артериит Такаясу, аортальная недостаточность, ПЦР-исследование, миксоматозная дегенерация, гистологическое исследование.

Для цитирования: Писарюк А.С., Котова Е.О., Агеев П.В., Моисеева А.Ю., Поваляев Н.М., Домонова Э.А., Сильвейстрова О.Ю., Цимбалист Н.С., Бабухина Ю.И., Мерай И.А., Кахкцян П.В., Мешков А.Д., Сафарова А.Ф., Кобалава Ж.Д. Клинический случай дифференциальной диагностики причин тяжелого поражения клапанного аппарата сердца (артериит Такаясу, инфекционный эндокардит и миксоматозная дегенерация) и роль гистологического и ПЦР-исследования. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2022;18(6):676-683. DOI:10.20996/1819-6446-2022-12-06.

A Case Report of Differential Diagnosis of Causes of Severe Valvular Heart Disease (Takayasu's Arteritis, Infective Endocarditis and Myxomatous Degeneration) with the Key Role of Histological and PCR Examination

Pisaryuk A.S.^{1,2*}, Kotova E.O.^{1,2}, Ageev P.V.¹, Moiseeva A.Yu.¹, Povalyaev N.M.¹, Domonova E.A.³, Silvestrova O.Yu.³, Tsimbalist N.S.¹, Kakhktsyan P.V.⁴, Meray I.A.^{1,2}, Meshkov A.D.⁵, Safarova A.F.^{1,2}, Kobalava Zh.D.^{1,2}

¹ Peoples' Friendship University of Russia (RUDN), Moscow, Russia

² City Hospital named after V.V. Vinogradov, Moscow, Russia

³ Federal Budget Institution of Science "Central Research Institute of Epidemiology" of The Federal Service on Customers' Rights Protection and Human Well-being Surveillance, Moscow, Russia

⁴ Federal State Budget Institution «A.N. Bakulev National Medical Research Center of Cardiovascular Surgery» of the Ministry of Health of the Russian Federation (A.N. Bakulev NMRCVS), Moscow, Russia

⁵ Russian Gerontology Research and Clinical Centre, Moscow, Russia

Aortic valve lesion is a common and may have diverse causes, from degenerative, congenital and infectious diseases to autoimmune conditions. We present a rare case of Takayasu arteritis and severe heart lesion due to the myxomatous degeneration of the aortic and mitral valves associated with development of infective endocarditis (IE) complicated by abscess, fistula, valve perforation and recurrent acute decompensated heart failure in a young female patient. A combined use of histopathological and PCR analyses of valve tissues was critically important for differential diagnosis of the valve lesions, as it made it possible to identify the true cause of the disease. The presence of Takayasu arteritis has played an indirect role by creating conditions for the development of immunosuppression and determining the disease severity and its progression.

Keywords: infective endocarditis, Takayasu arteritis, aortic insufficiency, PCR-test, myxomatous degeneration, histopathologic examination.

For citation: Pisaryuk A.S., Kotova E.O., Ageev P.V., Moiseeva A.Yu., Povalyaev N.M., Domonova E.A., Silvestrova O.Yu., Tsimbalist N.S., Kakhktsyan P.V., Meray I.A., Meshkov A.D., Safarova A.F., Kobalava Zh.D. A Case Report of Differential Diagnosis of Causes of Severe Valvular Heart Disease (Takayasu's Arteritis, Infective Endocarditis and Myxomatous Degeneration) with the Key Role of Histological and PCR Examination. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2022;18(6):676-683. DOI:10.20996/1819-6446-2022-12-06.

Received/Поступила: 17.08.2022

Accepted/Принята в печать: 30.11.2022

* Corresponding Author (Автор, ответственный за переписку):
pisaryuk_as@pfur.ru

Введение

Артериит Такаясу (АТ) представляет собой воспалительное заболевание неизвестной этиологии, поражающее аорту, ее ветви и легочные артерии. Вовлекая корень аорты и клапаны сердца, артериит может приводить к развитию аортальной регургитации. Возможные причины недостаточности аортального клапана (АК) включают: расширение корня аорты, рецидивирующее воспаление и формирование порока АК. В литературе описаны случаи, где АТ может быть ошибочно диагностирован как инфекционный эндокардит (ИЭ) [1]. Также АТ с длительной иммуносупрессивной терапией может быть предрасполагающим фактором для ИЭ [2]. Нам не встретилось ни одного описанного случая сочетания ИЭ и АТ.

ИЭ остается серьезным заболеванием с высоким уровнем летальности, способным приводить к тяжелому повреждению клапанов сердца [3,4]. Несмотря на снижение в развитых странах таких факторов риска, как хронические ревматические и врожденные некорригированные заболевания сердца, возрастает количество ИЭ, связанного с применением внутрисер-

дечных устройств, оказанием медицинской помощи и гемодиализом, а также на фоне приобретенных изменений клапанов сердца [3,4]. Среди последних к развитию ИЭ наиболее часто предрасполагает кальциноз створок клапана, несколько реже – миксоматозная дегенерация створок клапана [3,4].

Цель публикации – представить клиническое наблюдение пациентки с АТ и вероятно перенесенным ИЭ на фоне дегенеративного порока сердца с демонстрацией роли гистологического и ПЦР-исследований в дифференциальной диагностике генеза поражения клапанов.

Клинический случай

Женщина 22 лет, азиатка, без вредных привычек. В 16 лет впервые выявлено отсутствие пульса на левой руке без дальнейшего дообследования и лечения (рис. 1). В феврале 2019 г. (21 год) перенесла острый тонзиллит, получала антибактериальную терапию (АБТ; амоксициллин/клавуланат калия 875/125 мг 2 р/сут). В мае 2019 г. появилась субфебрильная лихорадка, жалобы на затрудненное болезненное мочеиспускание

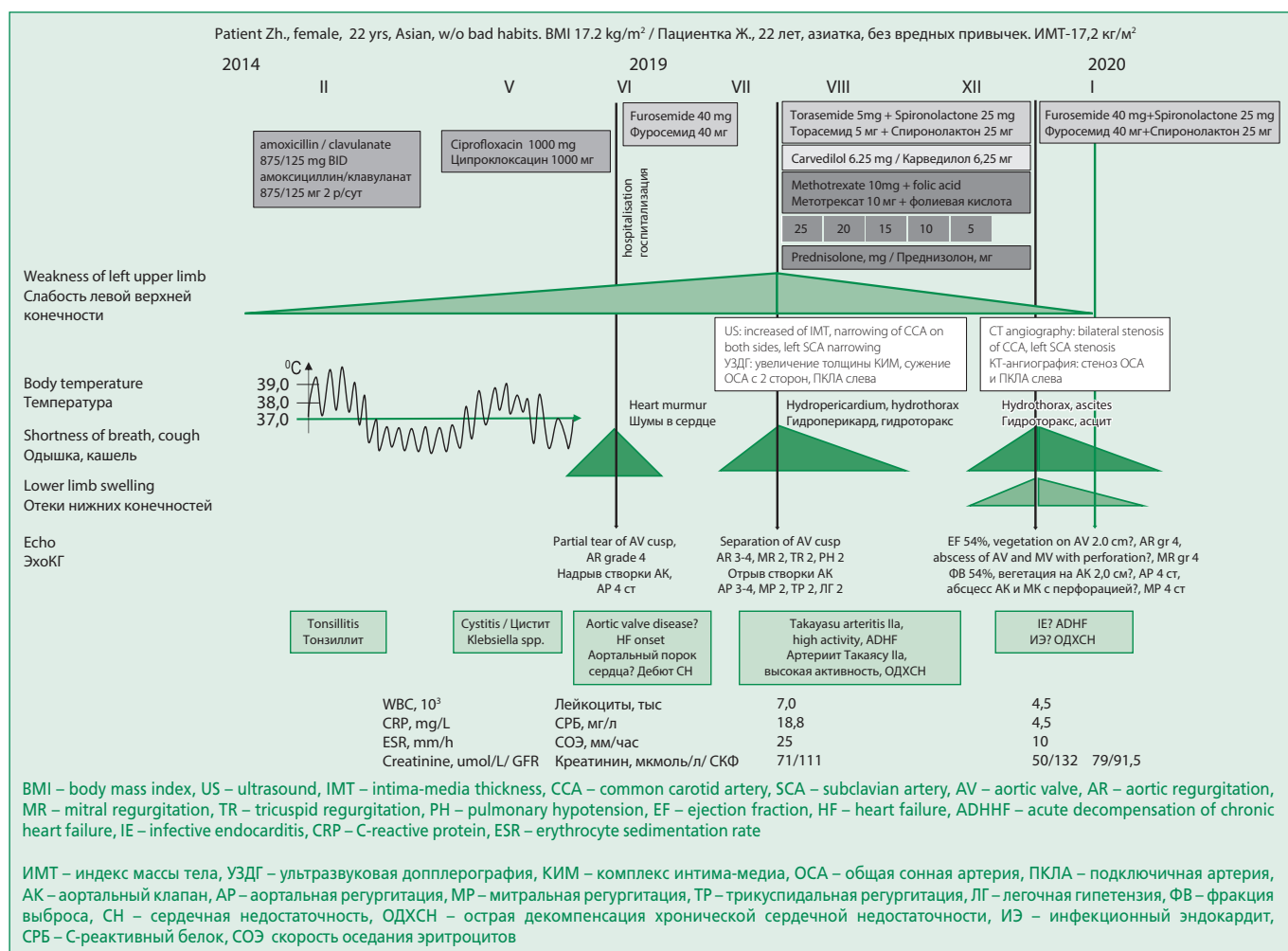


Figure 1. Medical history of the patient

Рисунок 1. Анамнез заболевания пациентки

(в моче рост *Klebsiella spp.*), получала АБТ (ципрофлоксацин 1000 мг/сут). С начала июня 2019 г. стали беспокоить одышка и кашель, снижение толерантности к физической нагрузке. При компьютерной томографии (КТ) органов грудной клетки патологических изменений не выявлено, при эхокардиографии (ЭхоКГ) диагностирован надрыв правой коронарной створки АК с тяжелой аортальной регургитацией. От предложенного оперативного лечения пациентка отказалась. В июле 2019 г. при повторной ЭхоКГ помимо отрыва правой коронарной створки АК выявлена умеренная недостаточность митрального клапана (МК), дилатация левых отделов сердца и правого предсердия, легочная гипертензия, плевральный и перикардиальный выпот. При ультразвуковом исследовании экстракраниальных отделов брахиоцефальных артерий отмечено значительное увеличение толщины комплекса интима-медиа с сужением просвета общей сонной артерии с обеих сторон, подключичной артерии слева. При исследовании крови имелись признаки умеренной воспалительной реакции (лейкоциты $7,0 \times 10^9/\text{л}$, С-реактивный белок 18,8 мг/л, СОЭ 25 мм/ч) и анемия легкой степени (гемоглобин 111 г/л). Биохимический анализ крови, коагулограмма и анализы мочи были без особенностей.

Основной диагностической концепцией тогда стало поражение клапанного аппарата сердца в рамках АТ IIa анатомического типа с развитием сердечной недостаточности. Ей были назначены: метотрексат 10 мг/нед, фолиевая кислота 3 мг/нед, преднизолон 25 мг/сут, карведилол 6,25 мг/сут, ацетилсалициловая кислота 75 мг/сут, торасемид 5 мг/сут, спиронолактон 25 мг/сут. На фоне проводимой терапии отмечалась положительная динамика: уменьшилась одышка, увеличилась толерантность к физическим нагрузкам. Далее доза преднизолона была снижена вплоть до полной отмены.

С декабря 2019 г. возобновление симптомов сердечной недостаточности с прогрессированием, в связи с чем в начале января 2020 г. пациентка была госпитализирована с жалобами на тяжелую одышку при минимальной физической нагрузке, увеличение в объеме живота, отеки нижних конечностей.

При осмотре: состояние тяжелое, кожные покровы и видимые слизистые бледные с желтоватым оттенком, положение – ортопноэ, отеки симметричные на уровне стоп и голеней (2+). Притупление перкуторного звука с обеих сторон ниже 6-7 ребра. При аускультации дыхание жесткое, диффузные влажные незвучные мелкопузырчатые хрипы в нижних отделах легких. ЧДД 29 в мин. SpO_2 90% при дыхании атмосферным воздухом. Границы сердца расширены влево, выслушивается систолический шум на верхушке с проведением в подмышечную область и диастолический шум над

аортой. Пульс 120 уд/мин, ритмичный, слева практически не определяется. АД 96/62 мм рт.ст. Живот увеличен в объеме за счет асцита. Размеры печени по Курлову 12/3×11×9 см.

При исследовании крови отмечались отсутствие признаков воспаления (лейкоциты $4,5 \times 10^9/\text{л}$, С-реактивный белок 4,5 мг/л, СОЭ 10 мм/ч), признаки гипокоагуляции [протромбиновое время 24,1 сек (в норме 9,4-12,5), протромбиновый индекс 35% (в норме 70-140), МНО 2,17 МЕ/мл (в норме 0,9-1,3)], анемия легкой степени тяжести (гемоглобин 101 г/л), повышение уровня D-димера [447 нг/мл (в норме 0-250)], гипербилирубинемия [общий билирубин 44 мкмоль/л (в норме 3-21), прямой билирубин 23 мкмоль/л (в норме 0-3,4)], гипоальбуминемия [30 г/л (в норме 35-52)], лабильная фильтрационная функция почек [креатинин сыворотки 50-79 мкмоль/л (в норме 45-84), скорость клубочковой фильтрации CKD-EPI 132-91,85 мл/мин (в норме 90-140)].

Электрокардиограмма: отклонение электрической оси сердца вправо, синусовая тахикардия с ЧСС 120 уд/мин, сегмент ST на изолинии. ЭхоКГ: фракция выброса левого желудочка 54%, образование на створке АК 1,2×2,0 см (рис. 2), тяжелая недостаточность АК, фистула между корнем аорты и выходным трактом правого желудочка (см. рис. 2), перфорация передней створки МК, тяжелая недостаточность МК (см. рис. 2). Расширение левого и правого предсердия, умеренная недостаточность трикуспидального клапана, легочная гипертензия 2 степени, жидкость в обеих плевральных полостях.

Триплексное сканирование магистральных сосудов головы и шеи: концентрическое утолщение комплекса интима-медиа левой общей сонной артерии с гемодинамически значимым ускорением линейной скорости кровотока (рис. 3), стеноз дистального отдела левой подключичной артерии, признаки венозной дисциркуляции внутренней яремной вены. При КТ-ангиографии аорты с магистральными ветвями выявлены аналогичные изменения (рис. 4). Активность АТ составила 1 балл по шкале BVAS, что не требовало проведения специфического лечения перед проведением кардиохирургического вмешательства.

Проведено лечение: оксигенотерапия, фуросемид 40 мг/сут внутривенно, спиронолактон 25 мг/сут, эноксапарин натрия 4000 анти-Ха МЕ/0,4 мл/сут подкожно, железа сульфат 150 мг/сут. На фоне терапии отмечена положительная динамика в виде регресса симптомов и признаков сердечной недостаточности.

На 4-е сутки пациентка переведена в кардиохирургический стационар, где выполнено оперативное лечение клапанного порока сердца и интраоперационно впервые выявлены миксоматозно измененные створки АК и МК, подтверждена фистула между корнем аорты

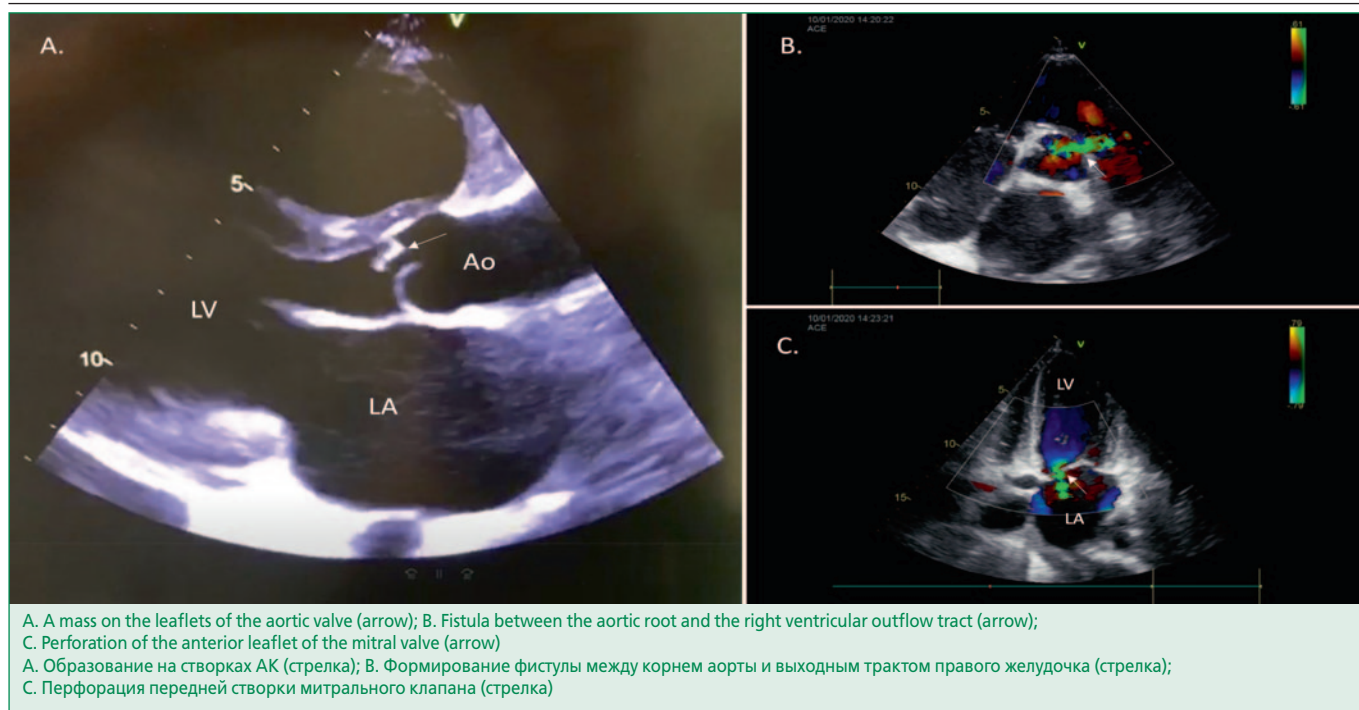


Figure 2. Echocardiography of the patient.

Рисунок 2. Эхокардиография пациентки.



Figure 3. Concentric thickening of the intima-media complex of the left common carotid artery

Рисунок 3. Концентрическое утолщение комплекса интима-медиа левой общей сонной артерии



Figure 4. CT angiography: stenosis of the left common carotid and subclavian arteries (arrows)

Рисунок 4. КТ-ангиография: стеноз общей сонной и подключичной артерий слева (стрелки)

и выходным трактом правого желудочка, перфорация створки МК без признаков активного инфекционного процесса. Проведена многокомпонентная реконструкция МК с транслокацией хорд и аннулопластикой на опорном кольце, протезирование АК механическим протезом Карбоникс № 22 супрааннулярно, пластика трикуспидального клапана по de Vega в условиях искусственного кровообращения, гипотермии и фармакоолодовой кристаллоидной кардиopleгии. Послеоперационный период протекал без осложнений с проведением АБТ (цефтриаксон 2 г/сут 8 дней в стационаре и цефиксим 400 мг/сут 7 дней амбулаторно).

При микробиологическом исследовании измельченной ткани АК и МК роста микроорганизмов не выявлено. Однако параллельное ПЦР-исследование

ткани клапана позволило выявить *Staphylococcus aureus* (MSSA). При гистологическом и микроскопическом исследовании клапана: в створке клапана, состоящей из зрелой соединительной ткани и фибробластов, поверхность которой выстлана эндотелиальными клетками, выявлены базофильные участки поверхности клапана, где на эндотелиальных клетках обнаружены микроорганизмы (Грам+). В толще клапана также отмечено скопление микроорганизмов (Грам+) с выраженной базофилией, вокруг которых имелись миксоматозные изменения соединительной ткани клапана. В аорте отмечено расслоение области интимы и меди и внутримышечного слоя. В области расслоения в мышечном слое также выявлены скопления микроорганизмов и миксоматозные изменения

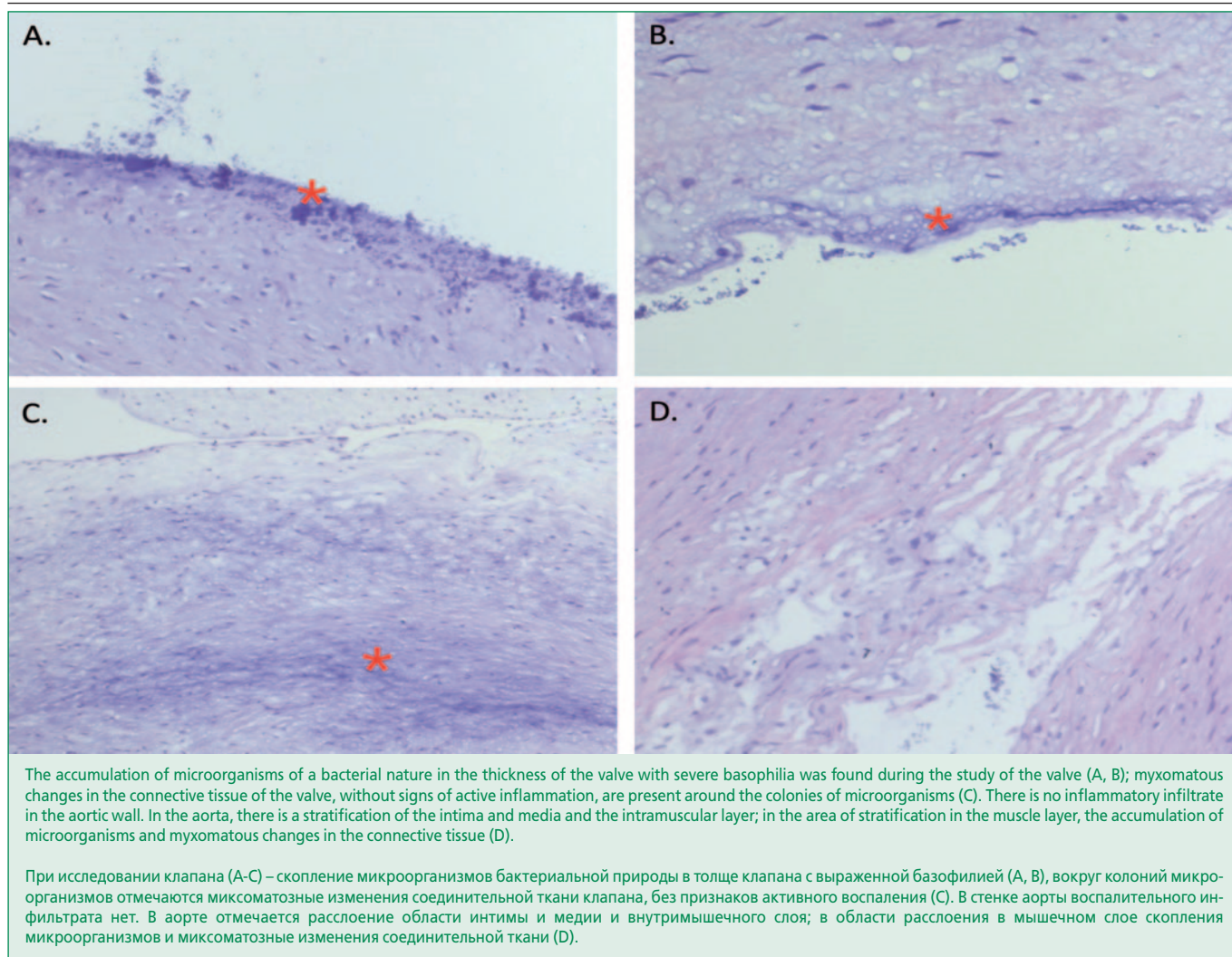


Figure 5. Aortic valve tissue (micrograph; hematoxylin-eosin stain, $\times 200$).

Рисунок 5. Ткань аортального клапана (микрофотография; окраска гематоксилин-эозином, $\times 200$)

соединительной ткани. В стенке аорты имелись vasa vasorum без выраженного воспалительного инфильтрата (рис. 5).

Таким образом, по результатам проведенных исследований не вызывало сомнения наличие АТ без вовлечения клапанов сердца (подтверждено клинически и инструментально, без гистологических признаков активного процесса), также выявлены миксоматозная дегенерация створок АК и МК со скоплениями бактерий без признаков активной инфекции, что было расценено как возможный перенесенный ИЭ [визуализированы микроорганизмы при исследовании тканей иссеченных клапанов и двумя независимыми методами идентифицирован этиологический агент бактериальной природы – микроскопическим (Грам+) и при ПЦР-исследовании (*Staphylococcus aureus* MSSA), без гистологических признаков воспалительного процесса]. Клинические критерии Дюка для диагностики ИЭ не использовались, так как у пациентки не наблюдалось активного заболевания [3,4].

Через 2,5 года после проведенного хирургического лечения при сборе анамнеза состояние пациентки удовлетворительное, симптомов сердечной недостаточности нет, эпизодов повышения температуры не было, по данным ЭхоКГ функция клапанов не нарушена. Пациентка постоянно принимает варфарин, наблюдается у ревматолога, получает лефлуномид 20 мг/сут в качестве иммуносупрессивной терапии по поводу АТ.

Обсуждение

Представленное клиническое наблюдение в первую очередь демонстрирует трудности дифференциально-диагностического поиска по определению возможных механизмов поражения клапанного аппарата. На разных этапах течения болезни обсуждались гетерогенные причины повреждения клапанов: (1) артериит Такаясу – предположение формирования относительной аортальной регургитации в рамках расширения корня аорты в исходе рецидивирующего воспаления аорты и ткани АК (не нашло подтверждения); (2) ин-

фекционный эндокардит – наличие специфичных изменений при ЭхоКГ, предрасполагающих факторов и, в качестве неблагоприятного фона для развития, – иммуносупрессивная терапия (обсуждается, как возможная причина такого выраженного поражения клапанов); (3) болезни соединительной ткани, например миксоматозная дегенерация створок клапанов – тяжелое сочетанное поражение АК и МК, сопровождающееся повреждением хордального аппарата (диагноз подтвержден).

АТ – это хронический, идиопатический и гранулематозный васкулит, поражающий крупные артерии, преимущественно аорту и ее проксимальные ветви. Этиология и предрасполагающие факторы этого заболевания неизвестны, но исследования показали вовлечение иммунологического ответа, запускающего подмножество Т- и В-лимфоцитов и макрофагов, приводящих к острому воспалению и некрозу стенок сосудов с развитием стеноза и аневризм [5]. АТ часто встречается у молодых женщин репродуктивного возраста, особенно в азиатской популяции, с соотношением женщин и мужчин от 4:1 до 9:1 [6], что подтверждено в представленном клиническом наблюдении с выявлением АТ IIa типа. При АТ наиболее часто встречаемым клапанным осложнением является аортальная регургитация (20-44,8%) [2], другие клапаны поражаются реже – частота митральной регургитации (МР) составляет лишь 3% [7]. Аортальная регургитация при АТ связана с повреждением АК, расширением восходящей аорты и аортального кольца. Генетические исследования показали, что HLA-B*52:01 был связан с аортальной регургитацией, а rs6871626 в IL12B связаны с ее развитием и тяжестью [8]. При этом никаких литературных данных о деструктивном поражении клапанов при АТ нет, а также данных о частоте надрывов и отрывов створок АК нам также не встретилось. Аортальная регургитация увеличивает риск как сердечной недостаточности, так и нежелательных явлений у таких пациентов, и требует хирургического лечения.

Основными клиническими симптомами АТ являются слабость, лихорадка, артралгии, артериальная гипертензия, перемежающаяся хромота верхних или нижних конечностей, заболевания сердца (сердечная недостаточность, клапанная или ишемическая болезнь сердца) и нарушение функции почек [9], часть из которых были отчетливо представлены в клиническом наблюдении. На данный момент в клинической практике при постановке диагноза используют критерии Американской коллегии ревматологов (1990), у данной пациентки присутствовало более трех критериев, что позволяло поставить диагноз АТ с высокой специфичностью и чувствительностью. Лабораторные же данные, как правило, неспецифичны. Лечение активного заболевания в первую очередь основывается на глюко-

кортикостероидах (ГКС) [10,11], что также с успехом было проведено пациентке с достижением полной ремиссии по АТ.

АТ может быть ошибочно диагностирован как ИЭ из-за схожих клинических симптомов (сердечный шум, лихорадка) в активную фазу заболевания [1]. Более того сам АТ может являться предрасполагающим фактором для ИЭ [2]. В представленном наблюдении тяжесть поражения АК с сочетанным вовлечением МК и трикуспидального клапана, а также грубыми структурными изменениями (фистула, перфорация АК и МК) не могли быть полностью объяснены наличием АТ, в связи с чем, обсуждался вклад иного заболевания, например ИЭ в поражение сердца. Особенностью данного представления является то, что ИЭ и АТ, по мнению авторов, могли протекать одновременно. В первую очередь, следует обсуждать предрасполагающие факторы для развития ИЭ, такие как иммуносупрессия на фоне приема метотрексата и ГКС, которые, по-видимому, и определили не только развитие ИЭ, вероятнее всего на одном из этапов лечения обострения АТ, но и тяжесть поражения клапанного аппарата.

ИЭ – заболевание с высоким уровнем летальности, способное привести к тяжелому повреждению клапанов сердца [3,4]. Среди предрасполагающих факторов развития современного ИЭ в развитых странах на первое место выходят дегенеративные заболевания клапанов сердца, значительно реже встречаются врожденные некорригированные пороки и хроническая ревматическая болезнь [3,4]. Для подтверждения диагноза ИЭ применяются клинические и патологоанатомические критерии Дюка [3,4], однако в данном клиническом примере у пациентки отсутствовали клинические и лабораторные признаки активного инфекционного процесса, в крови не выявлялся рост микроорганизмов, поэтому использование клинических критериев было невозможно, речь шла только о возможных последствиях перенесенного ИЭ и в таких случаях для подтверждения диагноза может иметь значение патогистологическое исследование тканей иссеченного клапана, позволяющее обнаруживать воспалительную инфильтрацию, оценивать ее клеточный состав, наличие мукоидной дегенерации, отложение фибрина и скопление микроорганизмов [12]. Следует отметить, что для подтверждения диагноза и активности АТ патогистологическое исследование биопсийного материала также имеет важное значение, однако при этом может наблюдаться несоответствие между клинико-лабораторной ремиссией АТ и воспалительными изменениями в артериальной стенке [13].

Тяжелые гемодинамически и клинически значимые изменения клапанного аппарата сердца пациентки определили необходимость оперативного лечения с последующим выполнением патогистологического,

микробиологического и ПЦР-исследования тканей. На основании патогистологического исследования установлено, что ведущей причиной поражения клапанов у данной пациентки была миксоматозная дегенерация АК и МК, без признаков поражения АК аортоартериитом. Кроме того, в ткани обоих клапанов были обнаружены бактерии, обсуждалась их возможная роль в формировании свища корня аорты-правого желудочка и перфорации передней створки МК. Все это в совокупности стало причиной сердечной недостаточности. Таким образом, только гистологическое исследование помогло установить генез поражения клапанов. Наличие миксоматозной дегенерации тканей клапанов сомнения не вызывало, учитывая отсутствие специфических маркеров активного воспаления вокруг скоплений бактерий в ткани клапана, авторы пришли к выводу, что пациентка могла перенести ИЭ на каком-то этапе болезни без признаков активности на момент операции, в связи с чем точной этиологической причины при микробиологическом исследовании ни в крови, ни в тканях резецированного клапана установить не удалось, несмотря на определяющееся скопление бактерий микроскопическим методом.

Учитывая полученные данные, обсуждалась правильная стратегия лечения. Активность АТ считалась низкой, поэтому иммуносупрессивная терапия не проводилась. Что касается полного курса АБТ, который показан всем пациентам с активным ИЭ, в данном случае его назначение вызывало много вопросов. С одной стороны, пациентка ни на одном этапе болезни не получала адекватного курса АБТ, с другой стороны на момент операции не было никаких показаний для назначения курса АБТ – ни клинических, ни лабораторных, ни гистологических. Авторами было решено не назначать полный курс АБТ для лечения ИЭ.

Серии зарубежных публикаций подтверждают диагностическую ценность ПЦР-исследования тканей иссеченного клапана сердца в этиологической диагностике ИЭ [14]. Однако в ряде случаев наличие генетического материала (нуклеиновых кислот) бактерий в тканях клапанов без клинических, лабораторных или ЭхоКГ-признаков активного ИЭ свидетельствует не только о персистенции жизнеспособных бактерий, но и позволяет ретроспективно определить наличие перенесенной инфекции [15]. Поэтому выявление *Staphylococcus aureus* (MSSA) при ПЦР-исследовании в представленном клиническом наблюдении не противоречит концепции о перенесенном ИЭ, но демонстрирует возможности ретроспективного точного определения этиологической принадлежности возбудителя и может указывать на связь такого агрессивного поражения клапанов с ИЭ.

Среди основных терапевтических проблем клинического случая можно выделить: своевременность на-

правления на оперативное лечение пациентки с тяжелым многоклапанным пороком; особенности оперативного лечения на фоне АТ, зависящие от активности болезни; опасность назначения иммуносупрессивной терапии при дегенеративно измененных клапанах.

Пациентка перенесла протезирование АК механическим протезом, при этом хирургическое лечение у пациентов с активным АТ является сложным из-за необходимости манипулировать рыхлыми и воспаленными тканями, что может способствовать развитию параваквулярной фистулы и других осложнений. В связи с указанным выше, лечение пациентов должно быть комплексным – адекватная противовоспалительная терапия, достижение стадии морфологической ремиссии и только затем – реконструктивное вмешательство, что было полностью реализовано в представленном клиническом наблюдении и хирургическое вмешательство было выполнено только после достижения полной ремиссии АТ. Кроме поражения АК в представленном наблюдении трудность ведения пациентки обусловлена наличием тяжелой митральной регургитации, как исхода возможно перенесенного ИЭ миксоматозно измененного МК с формированием перфорации створки, и умеренной ТР, как последствия вовлечения правых отделов сердца на фоне быстро прогрессирующих изменений левых камер. Пациентке помимо протезирования АК механическим протезом выполнена реконструкция МК и пластика трикуспидального клапана, с учетом индивидуальных анатомических возможностей.

Таким образом, у пациентки 22-летнего возраста с не вызывающим сомнения АТ имело место тяжелое поражение сердца в рамках исходной миксоматозной дегенерации створок АК и МК, вероятно осложненных присоединением ИЭ с дальнейшим тяжелейшим поражением клапанов (фистула, перфорация), приведшим к рецидивирующей острой декомпенсации сердечной недостаточности с успешной хирургической коррекцией. Вклад АТ в поражение клапанного аппарата сердца вероятно обусловлен не прямым воздействием на АК, а формированием иммуносупрессивного фона. Временные рамки возможного ИЭ определить крайне сложно. Можно предположить, что пациентка перенесла его на фоне применения метотрексата и ГКС (симптомы заболевания не проявлялись в связи с иммуносупрессией). Однако наиболее тяжелые поражения клапанного аппарата у пациентки возникли уже после отмены ГКС. Тем не менее, это могла быть длительная вялотекущая инфекция, которая была элиминирована после отмены иммуносупрессивной терапии, но привела к тяжелому поражению клапанов сердца за короткий промежуток с момента отмены ГКС и до декомпенсации сердечной недостаточности. Наиболее полную картину поражения сердца можно было уста-

новить только при комплексном патогистологическом и ПЦР-исследовании тканей резецированных клапанов.

Заключение

Поражение АК не относится к редким явлениям, однако причины могут быть крайне разнообразными, от часто встречающихся двустворчатого АК и дегенеративных заболеваний, до поражения в рамках системных аутоиммунных заболеваний. АТ может поражать корень аорты и аортальный клапан, в связи с чем выяснение природы поражения клапанов обычно является сложной диагностической задачей. Описан редкий случай возможного одновременного протекания ИЭ и АТ на фоне миксоматозной дегенерации клапанов. Комплексное патогистологическое и ПЦР-исследование тканей имели наибольшее значение для дифференциальной диагностики клапанных поражений, определив ведущую причину для развития структурной патологии сердца в рамках миксоматозной дегенерации и возможного ИЭ, в то время как наличие АТ играло косвенную роль, но явно ведущую, обусловив развитие иммуносупрессивного состояния для развития бактериемии. Данный комплексный подход позволил при-

близиться к пониманию причины поражения сердца и выбрать оптимальную стратегию лечения с успешным исходом.

Отношение и Деятельность. Нет.

Relationships and Activities. None.

Финансирование. Работа выполнена при поддержке гранта Российского научного фонда (проект № 22-75-10012) с использованием биоматериала человека, собранного и сохраняемого в рамках научной программы. Оборудование для сбора, хранения и транспортировки биоматериала человека, оборудование для обследования пациентов приобретено за счет средств Программы стратегического академического лидерства РУДН.

Funding. The work was supported by a grant from the Russian Science Foundation (project no. 22-75-10012) using human biomaterial collected and preserved as part of a scientific program. Equipment for the collection, storage and transportation of human biomaterial, equipment for examining patients was purchased at the expense of the Strategic Academic Leadership Program of RUDN University.

References / Литература

1. Alcelik A, Karacay S, Hakyemez IN, et al. Takayasu arteritis initially mimicking infective endocarditis. *Mediterr J Hematol Infect Dis.* 2011;3(1):e2011040. DOI:10.4084/MJHID.2011.040.
2. Zhang Y, Yang K, Meng X, et al. Cardiac Valve Involvement in Takayasu Arteritis Is Common: A Retrospective Study of 1,069 Patients Over 25 Years. *Am J Med Sci.* 2018;356(4):357-64. DOI:10.1016/j.amjms.2018.06.021.
3. Habib G, Lancellotti P, Antunes MJ, et al. 2015 ESC guidelines for the management of infective endocarditis: The Task Force for the Management of Infective Endocarditis of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by: European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS), the European Association of Nuclear Medicine (EANM). *Eur Heart J.* 2015;36(44):3075-128. DOI:10.1093/eurheartj/ehv319.
4. Infective endocarditis and infection of intracardiac devices. Clinical guidelines (2021) [cited 2022 Jan 09]. Available from: https://scardio.ru/content/Guidelines/2020/KP_Inf_Endokardit-unlocked.pdf (In Russ.) [Инфекционный эндокардит и инфекция внутрисердечных устройств. Клинические рекомендации (2021). [цитировано 14.08.2022]. Доступно из: https://scardio.ru/content/Guidelines/2020/KP_Inf_Endokardit-unlocked.pdf].
5. Espinoza JL, Ai S, Matsumura I. New Insights on the Pathogenesis of Takayasu Arteritis: Revisiting the Microbial Theory. *Pathogens.* 2018;7(3):73. DOI:10.3390/pathogens7030073.
6. Watanabe Y, Miyata T, Tanemoto K. Current Clinical Features of New Patients With Takayasu Arteritis Observed From Cross-Country Research in Japan: Age and Sex Specificity. *Circulation.* 2015;132(18):1701-9. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.114.012547.
7. Goksedef D, Omeroglu SN, Ipek G. Coronary artery and mitral valve surgery in Takayasu's arteritis: a case report. *Ann Thorac Cardiovasc Surg.* 2012;18(1):68-70. DOI:10.5761/atcs.cr.10.01646.
8. Terao C, Yoshifuji H, Kimura A, et al. Two susceptibility loci to Takayasu arteritis reveal a synergistic role of the IL12B and HLA-B regions in a Japanese population. *Am J Hum Genet.* 2013;93(2):289-97. DOI:10.1016/j.ajhg.2013.05.024.
9. Park MC, Lee SW, Park YB, et al. Clinical characteristics and outcomes of Takayasu's arteritis: analysis of 108 patients using standardized criteria for diagnosis, activity assessment, and angiographic classification. *Scand J Rheumatol.* 2005;34(4):284-92. DOI:10.1080/03009740510026526.
10. Soto ME, Espinola N, Flores-Suarez LF, Reyes PA. Takayasu arteritis: clinical features in 110 Mexican Mestizo patients and cardiovascular impact on survival and prognosis. *Clin Exp Rheumatol.* 2008;26(3):9-15.
11. Comarmond C, Biard L, Lambert M, et al. Long-Term Outcomes and Prognostic Factors of Complications in Takayasu Arteritis: A Multicenter Study of 318 Patients. *Circulation.* 2017;136(12):1114-22. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.116.027094.
12. Ely D, Tan CD, Rodriguez ER, et al. Histological Findings in Infective Endocarditis. *Open Forum Infectious Diseases.* 2016;3(suppl 1):1111. DOI:10.1093/ofid/ofw172.814.
13. Hellmich B, Agueda A, Monti S, et al. 2018 Update of the EULAR recommendations for the management of large vessel vasculitis. *Ann Rheum Dis.* 2020;79(1):19-30. DOI:10.1136/annrheumdis-2019-215672.
14. Halavaara M, Martelius T, Järvinen A, et al. Impact of pre-operative antimicrobial treatment on microbiological findings from endocardial specimens in infective endocarditis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2019;38(3):497-503. DOI:10.1007/s10096-018-03451-5.
15. Röver C, Greub G, Lepidi H, et al. PCR detection of bacteria on cardiac valves of patients with treated bacterial endocarditis. *J Clin Microbiol.* 2005;43(1):163-7. DOI:10.1128/JCM.43.1.163-167.2005.

Сведения об Авторах/About the Authors

Писарюк Александра Сергеевна [Alexandra S. Pisaryuk]
eLibrary SPIN 5602-1059, ORCID 0000-0003-4103-4322
Котова Елизавета Олеговна [Elizaveta O. Kotova]
eLibrary SPIN 6397-6480, ORCID 0000-0002-9643-5089
Агеев Петр Валерьевич [Petr V. Ageev]
eLibrary SPIN 3771-1738, ORCID 0000-0002-0296-0430
Моисеева Александра Юрьевна [Alexandra Yu. Moiseeva]
eLibrary SPIN 1121-0207, ORCID 0000-0003-0718-5258
Поваляев Никита Михайлович [Nikita M. Povalyaev]
eLibrary SPIN 7336-6461, ORCID 0000-0002-0525-0434
Домонова Эльвира Алексеевна [Elvira A. Domonova]
eLibrary SPIN 1781-8807, ORCID 0000-0001-8262-3938
Сильвейстрова Ольга Юрьевна [Olga Yu. Silvestrova]
eLibrary SPIN 8943-4356, ORCID 0000-0001-8412-9765

Цимбалист Наталья Сергеевна [Natalia S. Tsimbalist]
eLibrary SPIN 3998-4149, ORCID 0000-0001-8719-1169
Бабухина Юлия Игоревна [Julia I. Babukhina]
eLibrary SPIN 2000-2010, ORCID 0000-0002-1454-467X
Мерай Имад Ахмадович [Imad A. Merai]
eLibrary SPIN 4477-7559, ORCID 0000-0001-6818-8845
Кахкцян Павел Варздатович [Pavel V. Kakhktsyan]
eLibrary SPIN 9092-1870, ORCID 0000-0002-8781-5012
Мешков Алексей Дмитриевич [Alexey D. Meshkov]
eLibrary SPIN 1646-1011, ORCID 0000-0002-5187-0108
Сафарова Айтен Фуадовна [Ayten F. Safarova]
eLibrary SPIN 2661-6501, ORCID 0000-0003-2412-5986
Кобалава Жанна Давидовна [Zhanna D. Kobalava]
eLibrary SPIN 9828-5409, ORCID 0000-0002-5873-1768

СТРАНИЦЫ НАЦИОНАЛЬНОГО ОБЩЕСТВА ДОКАЗАТЕЛЬНОЙ ФАРМАКОТЕРАПИИ

Приверженность посещению лечебных учреждений и качество терапии после перенесенного острого коронарного синдрома (по данным регистра ЛИС 3)

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

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

² Люберецкая областная больница, Люберцы, Россия

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

Цель. Оценить связи между приверженностью больных посещению поликлиник после перенесенного острого коронарного синдрома (ОКС) и качеством получаемой ими терапии.

Материал и методы. Исследование проведено на базе регистров ЛИС (ЛИС и ЛИС-3) (Люберецкое исследование смертности) в Люберецком районе Московской области. Для выяснения жизненного статуса со всеми больными, выписанными в первые 9 мес 2014 и 2018 гг. из Люберецкой районной больницы 2, был установлен контакт не ранее, чем через 1 год после выписки, а в случае смерти – выяснена ее причина. В ходе телефонного опроса была получена информация о принимаемой терапии, приверженности посещению лечебно-профилактических учреждений (ЛПУ), был проведен учет случаев сердечно-сосудистых событий и инвазивного лечения, госпитализаций по поводу ухудшения течения основного заболевания за период после выписки из стационара. Поиск не ответивших на телефонный звонок больных осуществлялся при помощи изучения архива поликлиник, с помощью статистической базы «Мегаклиника», и данных индивидуальной программы реабилитации инвалида. В ходе телефонного опроса отклик составил 60,5%, поиск оставшихся больных через статистические базы данных, архив поликлиник позволили повысить суммарный отклик до 87,2%.

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

В ходе опроса установлено, что после выписки из стационара наблюдаются 172 пациента, совсем не наблюдаются в ЛПУ после выписки 53 пациента. Не принимали никакие группы лекарственных препаратов (ЛП) на момент опроса 11 (4,9%) человек. В группе пациентов высоко приверженных посещению ЛПУ, отмечена большая частота приема основных ЛП после выписки из стационара по данным опроса: статинов (88,2%; $p < 0,001$), бета-адреноблокаторов (86,4%; $p < 0,001$) и дезагрегантов (90,9%; $p = 0,001$). В обеих группах, приверженных и неприверженных посещению ЛПУ отмечается отрицательная динамика в качестве приема ЛП после выписки из стационара, однако в группе больных, приверженных посещению ЛПУ отмечено, что шанс приема антиагрегантов после выписки был выше в 3,4 раза [отношение шансов (ОШ) 3,449; $p = 0,002$], бета-адреноблокаторов – в 4 раза (ОШ 4,103; $p < 0,001$), статинов в – 4,5 раза (ОШ 4,450; $p < 0,001$), по отношению к группе пациентов, которые не наблюдаются в ЛПУ после выписки из стационара.

Заключение. Через 1-6 лет после выписки из стационара после референсного события качество терапии существенно ухудшалось в обеих группах, в большей степени у неприверженных посещению ЛПУ. Отмечены значимые различия частоты применения ЛП (антиагреганты, статины, бета-адреноблокаторы) в группе приверженных посещению ЛПУ в сравнении с неприверженными посещению ЛПУ. Высокая приверженность посещению ЛПУ после выписки из стационара связана с большей частотой приема ЛП. Несмотря на улучшения качества соблюдения клинических рекомендаций, сохраняется процент пациентов (4,9%), которые самостоятельно отказываются от приема ЛП независимо от посещения ЛПУ после выписки из стационара.

Ключевые слова: острый инфаркт миокарда, острый коронарный синдром, регистр, приверженность, качество терапии, осложнения.

Для цитирования: Золотарева Н.П., Загребельный А.В., Гинзбург М.Л., Марцевич С.Ю., Драпкина О.М. Приверженность посещению лечебных учреждений и качество терапии после перенесенного острого коронарного синдрома (по данным регистра ЛИС 3). *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2022;18(6):684-691. DOI:10.20996/1819-6446-2022-12-07.

Adherence to Visits to Medical Institutions and Quality of Therapy after Acute Coronary Syndrome (according to the LIS Registry 3)

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

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

² Lyubertsy Regional Hospital, Lyubertsy, Russia

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

Aim. The aim of the research is to evaluate the relationship between patients' adherence to visiting polyclinics after acute coronary syndrome (ACS) and the quality of the therapy they receive.

Material and methods. The study was conducted on the basis of the LIS registers (LIS and LIS-3) (Lyubertsy study of mortality) in the Lyubertsy district of the Moscow region. To clarify the vital status of all patients discharged in the first 9 months of 2014 and 2018. from Lyubertsy district

hospital 2, contact was established no earlier than 1 year after discharge, and in case of death, its cause was clarified. In the course of a telephone survey, information was obtained on the therapy taken, adherence to visits to medical institutions, a record of cases of cardiovascular events and invasive treatment, hospitalizations due to worsening of the course of the underlying disease for the period after discharge from the hospital was carried out. The search for patients who did not answer the phone call was carried out by studying the archives of polyclinics, using the Megaclinic statistical database, and the data of the individual rehabilitation program for the disabled. In the course of a telephone survey, the response was 60.5%, the search for the remaining patients through statistical databases, the archive of polyclinics made it possible to increase the total response to 87.2%.

Results. In the LIS-3 registry, out of 104 patients discharged in 2014, the status was determined in 90 (86.5%) patients, out of 223 patients in 2018 – in 195 (87.4%) patients. During the survey, it was found that 172 patients are observed after discharge from the hospital, 53 patients are not observed at all in the medical facility after discharge. 11 (4.9%) people did not take any groups of medications at the time of the survey. In the group of patients who are highly committed to attending a health facility, the best quality of taking essential medications after discharge from the hospital was noted according to the survey: statins (88.2%, $p < 0.001$), beta-blockers (86.4%, $p < 0.001$) and antiplatelets (90.9%, $p = 0.001$). In both groups, committed and not committed to attending a medical facility, there is a negative dynamics in the quality of taking medications after discharge from the hospital, however, in the group of patients committed to attending a medical facility, it was noted that the odds of taking antiplatelet agents after discharge was 3.4 times higher (OR 3.449, $p = 0.002$), beta-blockers – 4 times (OR 4.103, $p < 0.001$), statins – 4.5 times (OR 4.450, $p < 0.001$), in relation to the group of patients who are not observed in the medical facility after discharge from the hospital.

Conclusion. 1-6 years after discharge from the hospital after the reference event, the quality of therapy deteriorated significantly in both groups, mostly in non-adherent patients. Significant differences in the quality of medication intake (antiplatelet agents, statins, β -blockers) were noted in the group of adherents to visiting health care facilities in comparison with those who were not committed to visiting health facilities. It is obvious that high adherence to visits to healthcare facilities after discharge from the hospital is associated with better quality of medication intake. Despite improvements in the quality of adherence to clinical recommendations, the percentage of patients who independently refuse to take drug therapy (4.9%), regardless of visits to healthcare facilities after discharge from the hospital, remains.

Key words: acute myocardial infarction, acute coronary syndrome, registry, adherence, quality of therapy, complications.

For citation: Egorova I.S., Vezikova N.N. Acute Coronary Syndrome after Percutaneous Coronary Intervention: State of the Problem and Clinical Practice Data. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2022;18(6):684-691. DOI:10.20996/1819-6446-2022-12-07.

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

Received/Поступила: 30.11.2022

Accepted/Принята в печать: 09.12.2022

Введение

Инфаркт миокарда (ИМ) вносит существенный вклад в показатели смертности от ишемической болезни сердца, причем как в острую фазу заболевания, так и в отдаленные сроки от его возникновения [1,2]. Было показано, что значительная доля больных, выживших после острого инфаркта миокарда (ОИМ), умирает в первые 5 лет после выписки из стационара [3]. В регистре ЛИС-3 было показано, что за последние 10 лет показатели отдаленной смертности после ОИМ существенно снизились [4]. Это объясняли различными причинами: в первую очередь, улучшением качества лечения больных, улучшением работы поликлиник.

Целью исследования – оценить связь между приверженностью больных посещению поликлиник после перенесенного острого коронарного синдрома (ОКС) и качеством получаемой ими терапии.

Материал и методы

Исследование проведено на базе регистров ЛИС (ЛИС и ЛИС-3) (Люберецкое исследование смертности) в Люберецком районе Московской области. Протокол госпитальной части регистра ЛИС-3 был подробно описан ранее [5]. Схема постгоспитальной части регистра ЛИС-3 также была опубликована [4].

Для выяснения жизненного статуса со всеми больными, выписанными в первые 9 мес 2014 и 2018 гг. из Люберецкой районной больницы №2, был уста-

новлен контакт не ранее, чем через 1 год после выписки, а в случае смерти – выяснена ее причина. Телефонные контакты с больными были закончены в ноябре 2020 г. В ходе телефонного опроса была получена информация о принимаемой терапии, приверженности посещению лечебно-профилактических учреждений, был проведен учет случаев сердечно-сосудистых событий и инвазивного лечения, госпитализаций по поводу ухудшения течения основного заболевания за период после выписки из стационара. Поиск не ответивших на телефонный звонок больных осуществлялся при помощи изучения архива поликлиник, с помощью статистической базы «Мегаклиника», применяемой для ведения учетно-отчетных процессов в более чем 600 медицинских организаций г. Москвы и Московской области, начиная с 2009 г., и данных индивидуальной программы реабилитации инвалида, куда областное бюро медико-социальной экспертизы отправляет справки о смерти населения.

В ходе телефонного опроса отклик составил 60,5%, поиск оставшихся больных через статистические базы данных, архив поликлиник позволили повысить суммарный отклик до 87,2%. За осложнения были приняты следующие фатальные и нефатальные события после выписки: смерть, ИМ, мозговой инсульт, госпитализация по поводу сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), операции (интервенционные вмешательства на сердце и сосудах сердца), коронароангиография.

В анализ по оценке приверженности посещению лечебно-профилактических учреждений (ЛПУ) и приверженности приему лекарственных препаратов (ЛП) терапии на момент опроса не были включены умершие пациенты ($n=59$), так как не было возможности оценить посещаемость ими поликлиник и прием ЛП. Выжившие пациенты ($n=226$) после выписки из стационара ответили на вопросы анкеты больного, которая была разработана в отделе профилактической фармакотерапии. С теми больными, с которыми не удалось связаться, анкета была заполнена при помощи анализа архива поликлиники или статистических баз данных. По результатам опроса пациенты были разделены на 3 группы в зависимости от посещаемости ЛПУ: 1 группа – пациенты высоко приверженные посещению ЛПУ, которые наблюдались у кардиолога или терапевта по поводу ССЗ 1 раз в год и чаще; 2 группа – среднеприверженные посещению ЛПУ, которые наблюдались у кардиолога/терапевта реже 1 раза в год; 3 группа – неприверженные посещению ЛПУ, которые не обращались к терапевту/кардиологу после выписки из стационара.

При обработке полученных данных использовалась статистическая программа SPSS Statistics 23 (IBM, США). Получены данные описательной статистики для групп больных, включенных в регистр ЛИС-3 с различной степенью приверженности посещению ЛПУ и к приему ЛП, определены абсолютные значения и процентные отношения при анализе причин непосещения ЛПУ. При анализе приема групп ЛП у пациентов с различной степенью приверженности посещению ЛПУ и к приему ЛП определялись абсолютные и процентные отношения. Для количественных показателей проводился анализ на нормальность распределения. Сравнение между собой величин с нормальным распределением осуществлялось с помощью t -теста. При сравнении величин с неправильным распределением использовался непараметрический критерий Манна-Уитни (U-критерий). Сравнение дискретных величин проводилось с использованием критерия χ^2 с поправкой на непрерывность по Йетсу. Если число случаев в одной из сравниваемых групп было <5 , использовался двусторонний критерий Фишера (F-критерий). Для выявления связи частоты посещения врача ЛПУ пациентами с факторами риска, сердечно-сосудистыми и сопутствующими заболеваниями в анамнезе использовался критерий согласия Пирсона (хи-квадрат). Различия считались статистически значимыми при значениях двустороннего $p < 0,05$.

Результаты

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

в 2018 г. – у 195 (87,4%) пациентов (79 женщин и 116 мужчин). Пациенты, выписанные из стационара в 2014 и 2018 гг. были объединены в одну группу для дальнейшего анализа, в связи с отсутствием различий по отдаленной смертности.

По данным опроса после выписки умерли 59 (18%) больных [31 женщина (52,5%) и 28 мужчин (47,5%)], средний возраст умерших составил $71,8 \pm 13,0$ лет. Была получена информация по следующим причинам смерти у данных пациентов: внезапная смерть – 2 (3,4%), ИМ – 10 (16,9%), другие болезни сердца – 28 (47,5%), другие причины – 1 (1,7%), заболевания легких – 3 (5,1%), новая коронавирусная инфекция – 1 (1,7%), кровотечения – 2 (3,4%), мозговой инсульт – 1 (1,7%), онкологические заболевания – 5 (8,5%), нет данных – 6 (10,2%).

Были получены данные об осложнениях, после выписки из стационара: ИМ – 16 случаев (8,2%), мозговой инсульт – 5 (2,6%), госпитализации по поводу ССЗ – 104 (53,0%), операции/интервенционные вмешательства на сердце или сосудах сердца – 63 (32,1%), коронароангиография – 8 (4,1%).

В ходе опроса установлено, что после выписки из стационара наблюдаются 172 пациента (102 мужчины и 70 женщин), совсем не наблюдаются в ЛПУ после выписки 53 пациента (39 мужчин и 14 женщин), 1 мужчина – нет данных.

В табл. 1 представлены данные о причинах не посещения ЛПУ: чаще всего это было хорошее самочувствие (13,3%), сложность добраться до ЛПУ (3,1%) и сложность записи к доктору в ЛПУ (3,1%).

Как следует из табл. 2, больные, неприверженные посещению ЛПУ, не различались от больных, посещавших ЛПУ, по социальному статусу, факторам риска, сопутствующим заболеваниям в анамнезе. Отмечены значимые различия по наличию ишемической болезни сердца ($p=0,011$) и ИМ ($p=0,024$) в анамнезе в группе не посещающих ЛПУ после выписки из стационара.

При анализе терапии, назначенной при выписке из стационара (рис. 1) и ее связи с отдаленным прогнозом, было выявлено, что значимо реже при выписке

Table 1. Reasons for non-attendance at health facilities
Таблица 1. Причины непосещения ЛПУ

Причина	n (%)
Долгое время ожидания с момента записи	7 (13,2)
Забывчивость	1 (1,9)
Неверие в получение качественной медицинской помощи	5 (9,4)
Нехватка времени	2 (3,8)
Трудно добраться	7 (13,2)
Хорошее самочувствие	30 (56,6)
Неизвестная причина	1 (1,9)

Table 2. Characteristics of anamnestic patients depending on adherence to visiting the clinic after acute coronary syndrome
Таблица 2. Характеристика анамнестическая больных в зависимости от приверженности посещению поликлиники после ОКС

Параметр	≥1 раз в год (n=110)	<1 раза в год (n=60)	Не посещали (n=53)	Нет данных (n=3)	p
Мужчины, n (%)	65 (59,1)	35 (58,3)	39 (73,6)	3 (100,0)	0,134
Возраст, лет	56,9±11,4	61,1±12,1	55,7±9,1		
Женщины, n (%)	45 (40,9)	25 (41,7)	14 (26,4)	0 (0)	0,134
Возраст, лет	64,5±10,4	64,5±10,8	72,3±9,1		
Работает, n (%)	47 (42,7)	21 (35,0)	25 (47,2)	1 (4,0)	0,891
Курение, n (%)	35 (31,8)	17 (28,3)	16 (23,2)	1 (4,0)	0,742
Низкая физическая активность, n (%)	41 (37,3)	24 (40,0)	22 (41,5)	1 (4,0)	0,972
Наследственность по ССЗ, n (%)	12 (10,9)	7 (11,7)	5 (9,4)	0 (0)	0,172
АГ, n (%)	79 (71,8)	43 (71,7)	36 (22,8)	0 (0)	0,062
СД 2 типа, n (%)	18 (16,4)	8 (13,3)	4 (13,3)	0 (0)	0,410
Дислипидемия, n (%)	0 (0)	4 (6,7)	2 (3,8)	0 (0)	0,070
ИБС, n (%)	25 (22,7)	10 (16,7)	21 (39,6)	2 (66,7)	0,011
Инфаркт миокарда в анамнезе, n (%)	12 (10,9)	8 (13,3)	11 (20,8)	2 (66,7)	0,024
ФП, n (%)	4 (3,6)	2 (3,3)	3 (33,3)	0 (0)	0,893
ОНМК, n (%)	2 (1,8)	4 (6,7)	2 (3,5)	0 (0)	0,425
ХБП, n (%)	3 (2,7)	2 (3,3)	1 (1,9)	3 (100,0)	0,958
Анемия, n (%)	2 (1,8)	1 (1,7)	0 (0)	0 (0)	0,799
Хронические заболевания легких, n (%)	4 (3,6)	3 (5,0)	3 (5,7)	0 (0)	0,910
Заболевания щитовидной железы, n (%)	2 (1,8)	0 (0)	1 (1,9)	3 (100,0)	0,759

АГ – артериальная гипертензия, ИБС – ишемическая болезнь сердца, ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения, СД – сахарный диабет, ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания, ФП – фибрилляция предсердий, ХБП – хроническая болезнь почек

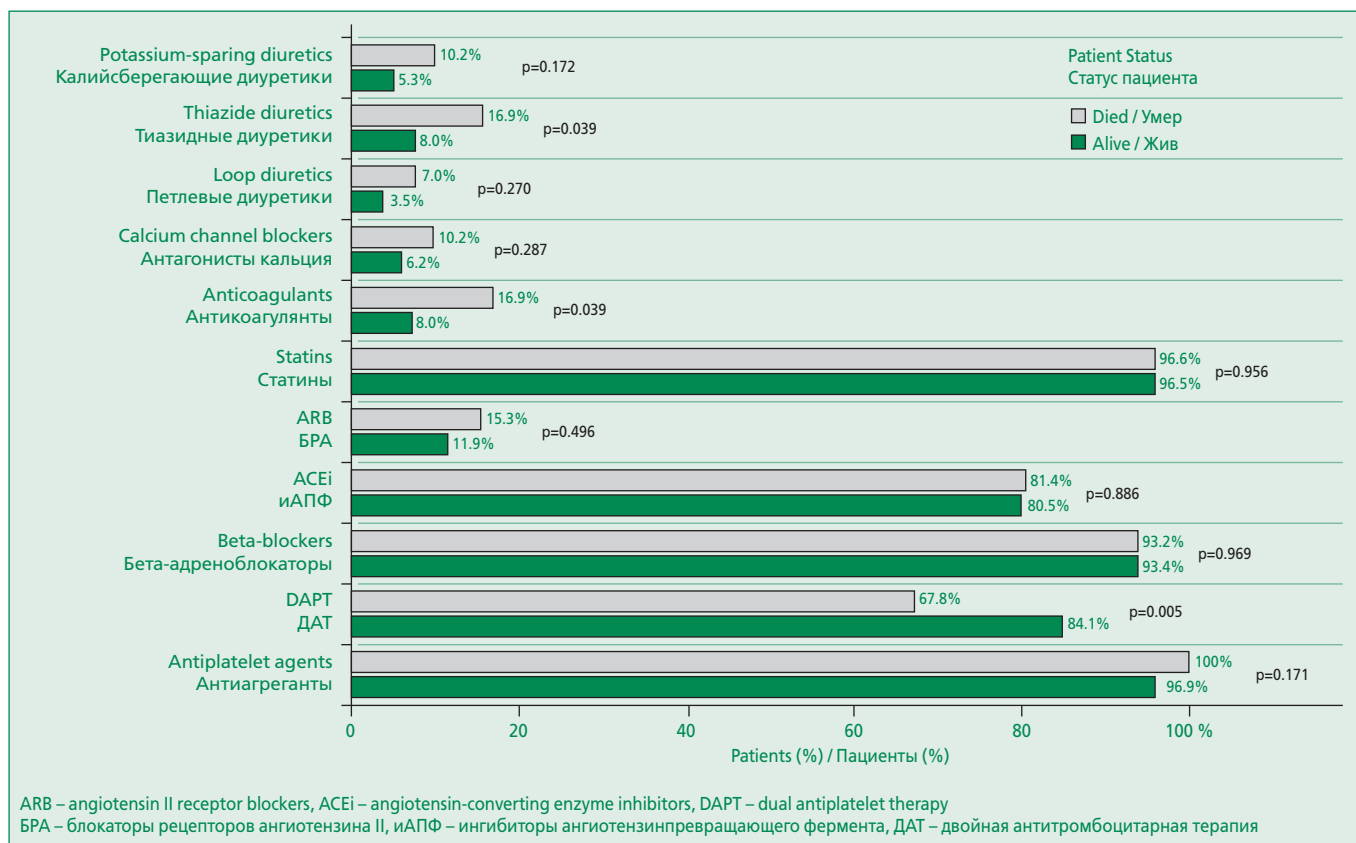


Figure 1. Recommended therapy at discharge from the hospital, depending on the status of the patient at the time of the survey (n=285)

Рисунок 1. Рекомендованная терапия при выписке из стационара в зависимости от статуса пациента на момент опроса (n=285)

Table 3. Gender and age indicators of patients, depending on the degree of adherence to drug therapy

Таблица 3. Гендерно-возрастные показатели пациентов, в зависимости от степени приверженности лекарственной терапии

Пол	Привержены терапии (n=210)	Не привержены терапии (n=11)	Нет данных (n=5)	p
Мужчины, n (%)	131 (58,0)	9 (4,0)	2 (0,9)	0,243*
Возраст, лет	57,4±11,6	59,3±6,9	72,5±9,2	
Женщины, n (%)	79 (35,0)	2 (0,9)	3 (1,3)	
Возраст, лет	65,8±10,8	69,5±6,4	65,0±8,9	

* для пола

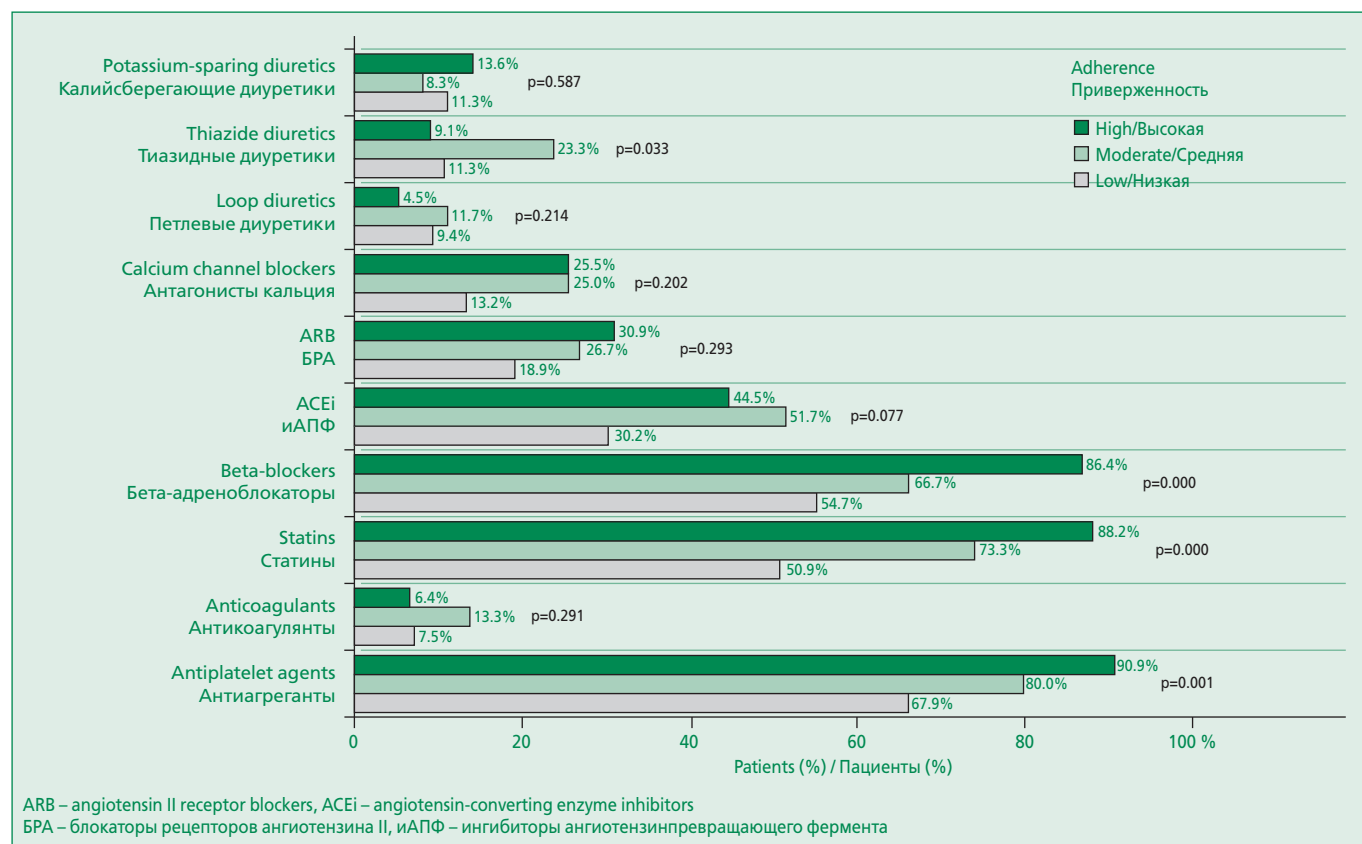
была назначена двойная антиагрегантная терапия в группе пациентов, которые умерли после выписки из стационара ($p=0,005$). У 10 из 59 умерших пациентов были назначены антикоагулянты перед выпиской из стационара, у 3 из них в анамнезе была фибрилляция предсердий (ФП). У 18 из 226 выживших пациентов были назначены антикоагулянты перед выпиской из стационара, у 4 из них в анамнезе была ФП. При опросе установлено, что 19 человек принимали антикоагулянты, у 5 из них в анамнезе ФП. В остальном различий в назначаемой терапии при выписке из стационара в двух группах не отмечалось.

Как видно из табл. 3, не принимали ЛП на момент опроса 11 (4,9%) человек, 8 из них не посещали ЛПУ после выписки из стационара, 2 человека были средне привержены посещению ЛПУ, 1 человек был высоко привержен посещению ЛПУ. Все 11 пациентов самостоятельно отменяли себе терапию после выписки из стационара не зависимо от степени посещения ЛПУ. Среди них после выписки из стационара у 1 (7,1%) пациента произошел ИМ, 2 (18,0%) пациента были госпитализированы в стационар по поводу ССЗ, у 2 (18,2%) пациентов была проведена операция на сердце/сосудах.

Как видно из рис. 2, в группе пациентов высоко приверженных посещению ЛПУ, отмечена большая частота приема основных ЛП после выписки из стационара по данным опроса: статинов (88,2%; $p<0,001$), бета-адреноблокаторов (86,4%; $p<0,001$) и антиагрегантов (90,9%; $p=0,001$).

В группе пациентов, наблюдающихся в ЛПУ после выписки, отмечена отрицательная динамика в приверженности к приему ЛП (рис. 3): прекратили прием антиагрегантов 18 пациентов, двойной антиагрегантной терапии – 122, бета-адреноблокаторов – 24, ингибиторов АПФ – 62, аспирина – 18, статинов – 26, антикоагулянтов – 6 пациентов.

В группе пациентов, не наблюдавшихся в ЛПУ после выписки, отмечено более выраженное ухудшение



Frequency of medicines taking depending on the degree of adherence to health care facilities visits (n=226)

Рисунок 2. Частота применения ЛП в зависимости от степени приверженности посещению ЛПУ (n=226)

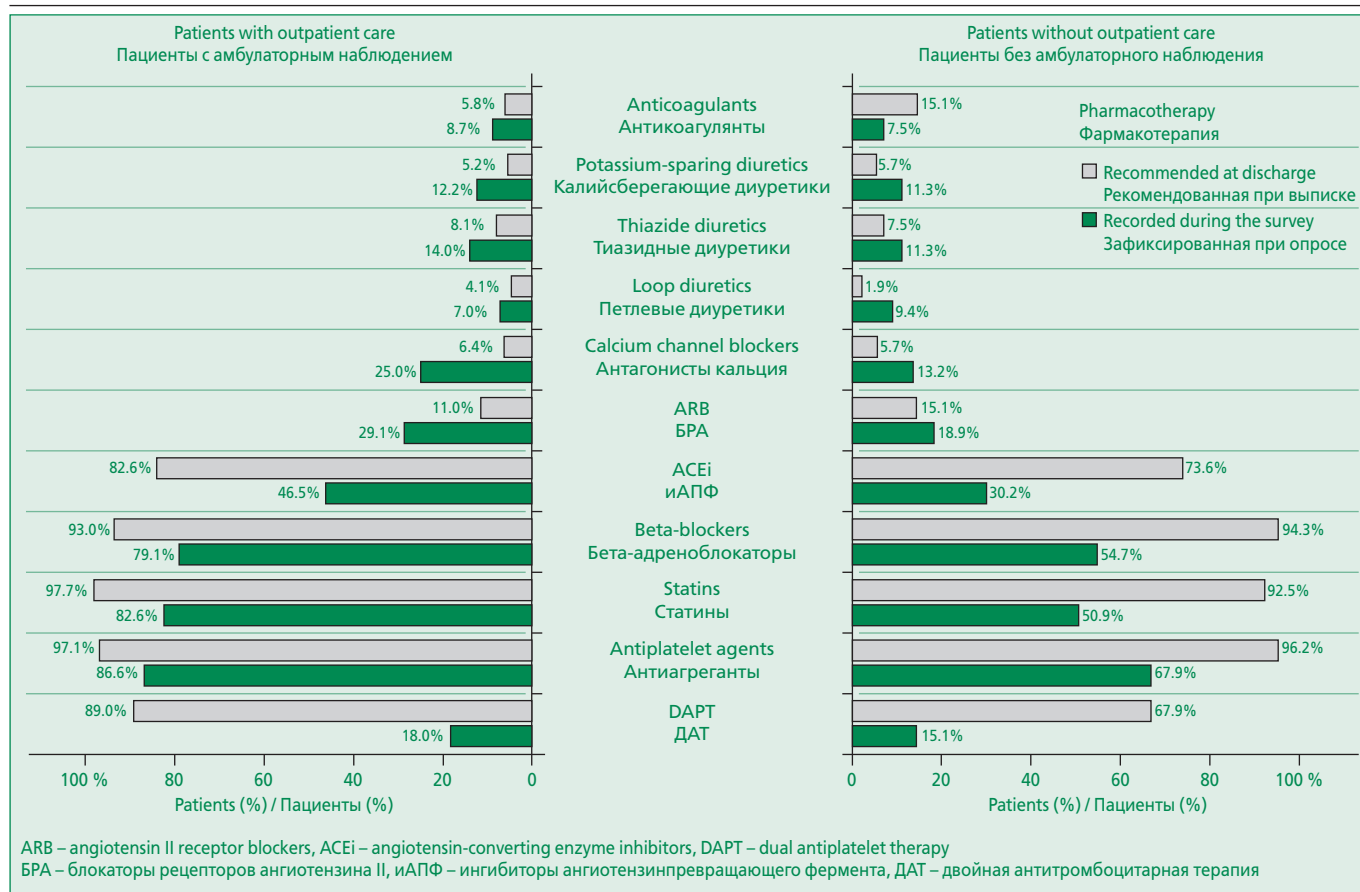


Figure 3. Pharmacotherapy depending on the availability of outpatient care

Рисунок 3. Фармакотерапия в зависимости от наличия амбулаторного наблюдения

приверженности к приему ЛП: прекратили прием антиагрегантов 16 пациентов, двойной антиагрегантной терапии – 28, бета-адреноблокаторов – 21, ингибиторов АПФ – 23, аспирина – 11, других антиагрегантов – 32, статинов – 22, антикоагулянтов – 4 пациента.

Table 4. One-way analysis of treatment with drugs prescribed at hospital discharge (according to the survey data, depending on adherence to observation)

Таблица 4. Однофакторный анализ применения пациентами лекарственных препаратов, назначенных при выписке из стационара (по данным опроса в зависимости от приверженности наблюдения)

Факторы	ОШ	95% ДИ	p
Антикоагулянты	0,667	0,102-4,354	0,672
Статины	4,450	2,207-8,972	<0,001
Ингибиторы АПФ	1,855	0,904-3,807	0,090
Бета-адреноблокаторы	4,103	2,18-8,344	<0,001
Другие антиагреганты	1,075	0,486-2,377	0,858
Аспирин	2,498	1,080-5,779	0,029
Двойная антиагрегантная терапия	0,889	0,369-2,142	0,794
Антиагреганты	3,449	1,558-7,493	0,002

ОШ – отношение шансов, ДИ – доверительный интервал

В обеих группах, приверженных и неприверженных посещению ЛПУ отмечена отрицательная динамика в частоте применения ЛП после выписки из стационара, однако в группе больных, приверженных посещению ЛПУ после выписки из стационара приверженность к приему ЛП ухудшилась в значительно меньшей степени. Наблюдение в ЛПУ после выписки значительно повлияло на частоту применения ЛП, влияющих на исходы болезни после перенесенного ОКС. При сравнении двух групп (табл. 4), отмечено, что шанс приема антиагрегантов в группе пациентов, приверженных посещению ЛПУ, после выписки был выше в 3,4 раза, бета-адреноблокаторов – в 4 раза, статинов – в 4,5 раза, по отношению к группе пациентов, которые не наблюдались в ЛПУ после выписки из стационара.

Обсуждение

Целью данной работы было изучить, каким образом приверженность посещению ЛПУ после выписки из стационара может влиять на качество получаемой терапии. Было показано, что частота применения ЛП напрямую зависела от приверженности посещению ЛПУ после выписки из стационара. Ранее уже было показано, что приверженность к приему ЛП снижается спустя 6 мес после выписки из стационара, однако не

изучались связи с посещением ЛПУ [7]. Снижение приверженности к приему лекарственной терапии, в первую очередь, у не посещавших может говорить о недостаточной осведомленности пациентов о необходимости приема ЛП лечащими врачами в ЛПУ.

Терапия, назначенная при выписке из стационара, соответствует клиническим рекомендациям. Это значительно лучше, чем было в ЛИС-1 [5]. Однако в ЛИС-1 не проводилось сравнения назначаемой терапии перед выпиской из стационара и отдаленной смертностью у пациентов.

Следует отметить, однако, что рекомендованная терапия отражает лишь приверженность врачей к соблюдению клинических рекомендаций и далеко не всегда отражает терапию, которую реально принимали больные после выписки из стационара [11].

Приверженность назначаемой медикаментозной терапии в течение 12 мес после ОКС по данным Ростовского регистра ОКС, куда было включено 327 пациентов, которые находились на стационарном лечении по поводу ОКС: 199 (60,9%) пациентов с нестабильной стенокардией и 128 (39,1%) с ОИМ. Оценивалось назначенное лечение и приверженность к терапии в течение 12 мес после коронарного события. Приверженность была максимальной лечению ингибиторами АПФ/блокаторами рецепторов ангиотензина II (83,6%), двойной атитромбоцитарной терапией (79,9%) и бета-адреноблокаторами (78,1%), минимальной – гиполипидемическими средствами (статины; 61,6%). По данным Ростовского регистра ОКС, также выявлено статистически значимое снижение приверженности к приему препаратов через 6 и 12 мес от начала терапии [7].

В пятом исследовании российской части EUROASPIRE, куда включено 699 пациентов (16208 пациентов в общей популяции исследования), из которых визит-интервью на отдаленном этапе посетили 399 (8261 пациент в исследовании в целом). Также, как и в нашей работе отдельно оценивалась приверженность в отношении приема отдельных ЛП. На отдаленном этапе (≥ 6 мес и < 2 лет) антиагреганты принимали 94,7% российских пациентов и 92,5% всех участников исследования, бета-адреноблокаторы – 83,2% и 81,0%, ингибиторы АПФ – 60,2% и 57,3%, сартаны – 19,3% и 18,4%, антагонисты кальция – 21,1% и 23,0%, нитраты – 9,0% и 18,2%, диуретики – 31,8% и 33,3%, статины – 88,2% и 80,8%, антикоагулянты – 8,8% и 8,2% пациентов соответственно. Высокоинтенсивную гиполипидемическую терапию получали 54,0% пациентов в российских центрах и 60,3% в исследовании в целом [9]. В целом качество приема препаратов после выписки из стационара было сопоставимо с группой наблюдающихся после выписки из стационара в нашей работе. В исследовании EU-

ROASPIRE IV (2012-2013 гг.), по сравнению с EUROASPIRE I, произошло увеличение пациентов, принимающих блокаторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) с 29,5% до 75,1%; бета-адреноблокаторы – с 53,7% до 82,6%, статинов с 18,5% до 85,7% в EUROASPIRE IV, по сравнению с 1995 г [8].

В исследовании EUROASPIRE V оценка приверженности к терапии у российских пациентов практически не отличалась от среднеевропейских показателей, за исключением противодиабетических препаратов, в отношении которых российские участники несколько чаще заявляли о полной приверженности. Среди регистров с доступными данными долгосрочного наблюдения за пациентами, перенесшими острый коронарный синдром, длительность отдаленного этапа исследования EUROASPIRE V была сопоставима с длительностью Хабаровского регистра ОИМ [6], где приверженность оценивалась с помощью опросника Мориски-Грина [включали приверженных пациентов (4 балла) и недостаточно приверженных (3 балла)], она составила через 2,5 года после выписки всего 72% в сравнении с 92,9% в нашем исследовании (общая приверженность к приему ЛП). По данным проспективной части Хабаровского регистра ОИМ из 292 пациентов, выписанных из стационара, через 2,5 года статус удалось определить у 274 пациентов, из которых умерли 45 больных (16,4%) против 59 пациентов (20,7%) в нашей работе. В этом исследовании через 2,5 года после референсного события частота применения аспирина составила 87,8%, статинов – 65,1%, бета-адреноблокаторов – 73,8% (меньше, чем в EUROASPIRE V), а частота приема блокаторов РААС была сопоставима с таковой в нашем исследовании (76,0%). Частота использования высокоинтенсивной терапии статинами (24,0%) оказалась в 2 раза ниже, чем у пациентов в EUROASPIRE V, возможно, за счет региональных особенностей.

В исследование PURE, включались пациенты с 2003-2009 гг. с сердечно-сосудистым заболеванием (ишемическая болезнь сердца или инсульт). Препараты с доказанной эффективностью принимала небольшая часть больных, при этом показатели сильно различались между развитыми и развивающимися странами. Пациенты с сердечно-сосудистыми заболеваниями принимали антиагрегантные препараты в 25,3% случаев, бета-адреноблокаторы – 17,4%, ингибиторы АПФ/блокаторы рецепторов ангиотензина II – 19,5%, статины – 14,6% [10].

По данным телефонных контактов через 14-34 мес в регистре ЛИС-3, среди пациентов, которые были госпитализированы в стационар с 01.11.2013 по 31.07.2015 г. с диагнозом ОКС, приверженность посещению ЛПУ после выписки из стационара значи-

тельно не отличалась от полученной в нашем исследовании: из 243 пациентов после выписки из стационара – 127 пациентов были высоко приверженными посещению ЛПУ, 53 – среднеприверженными и 53 – неприверженными [11].

Заключение

Таким образом, приверженность посещению поликлиники после ОКС не отличалась от приверженности, описанной ранее в регистре ЛИС-3. Через 1-6 лет после выписки из стационара после референсного события качество терапии существенно ухудшилось в обеих группах, в большей степени у неприверженных посещению ЛПУ. Отмечены значимые различия в частоте применения ЛП (антиагреганты, статины, бета-адреноблокаторы) в группе приверженных посещению ЛПУ в сравнении с неприверженными. Очевидно, что

высокая приверженность посещению ЛПУ после выписки из стационара связана с большей частотой приема ЛП. Несмотря на улучшение качества соблюдения клинических рекомендаций, сохраняется доля пациентов (4,9%), которые самостоятельно отказываются от приема ЛП не зависимо от посещения ЛПУ после выписки из стационара.

Отношение и Деятельность. Нет.

Relationships and Activities. None.

Финансирование. Исследование проведено при поддержке Национального медицинского исследовательского центра терапии и профилактической медицины.

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

References / Литература

- Mendis S, Armstrong T, Bettcher D, et al. Global status report on non-communicable diseases 2014. World Health Organization [cited 2022 Nov 10]. Available from: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/148114/1/9789241564854_eng.pdf.
- Nichols M., Townsend N., Luengo-Fernandez R., et al. European cardiovascular disease statistics 2012. European Heart Network, Brussels, European Society of Cardiology, Sophia Antipolis [cited 2022 Nov 10]. Available from: <http://www.ehnheart.org/cvd-statistics.html>.
- Martsevich SYu, Ginzburg ML, Kutishenko NP, et al. A Lyubertsy study of mortality among patients with prior acute myocardial infarction: the first results of the LIS study. Clinician. 2011;5(1):24-7 (In Russ.) [Марцевич С.Ю., Гинзбург М.Л., Кутишенко Н.П., и др. Люберецкое исследование по изучению смертности больных, перенесших острый инфаркт миокарда. Первые результаты исследования «ЛИС». Клиницист. 2011;5(1):24-7]. DOI:10.17650/1818-8338-2011-1-24-27.
- Martsevich SYu, Zolotareva NP, Zagrebelnyy AV, et al. Changes in Long-term Mortality in Patients with Myocardial Infarction History According to the LIS Luberskiy registry. Rational Pharmacotherapy in Cardiology. 2022;18(2):176-82 (In Russ.) [Марцевич С.Ю., Загребельный А.В., Золотарева Н.П., и др. Динамика показателей отдаленной смертности у больных, перенесших инфаркт миокарда по данным люберецкого регистра ЛИС. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2022;18(2):176-82]. DOI:10.20996/1819-6446-2022-04-05.
- Martsevich SYu, Zagrebelnyy AV, Zolotareva NP, et al. LIS-3 Acute Coronary Syndrome Registry: Changes in Clinical and Demographic Characteristics and Tactics of Prehospital and Hospital Treatment of Surviving Patients After Acute Coronary Syndrome Over a 4-Year Period. Rational Pharmacotherapy in Cardiology. 2020;16(2):266-72 (In Russ.) [Марцевич С.Ю., Загребельный А.В., Золотарева Н.П., и др. Регистр острого коронарного синдрома ЛИС-3: динамика клинико-демографических характеристик и тактика догоспитального и госпитального лечения выживших пациентов, перенесших острый коронарный синдром, за 4-летний период. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2020;16(2):266-72]. DOI:10.20996/1819-6446-2020-04-15.
- Davidovich IM, Malay LN, Kutishenko NP. The analysis of long-term outcomes and adherent to treatment in patients after myocardial infarction: Khabarovsk register data. Clinician. 2017;11(1):36-44 (In Russ.) [Давидович И.М., Малай Л.Н., Кутишенко Н.П. Отдаленные результаты и приверженность терапии у пациентов после острого инфаркта миокарда: данные регистра (Хабаровск). Клиницист. 2017;11(1):36-44]. DOI:10.17650/1818-8338-2016-10-4-36-44.
- Khaisheva LA, Glova SE, Suroedov VA, et al. Evaluation of Drug Therapy and Adherence to It in Patients after Acute Coronary Syndrome in Real Clinical Practice (Results of One Year Observation). Rational Pharmacotherapy in Cardiology 2018;14(6):852-7 (In Russ.) [Хаишева Л.А., Глова С.Е., Суроедов В.А., и др. Оценка медикаментозной терапии и приверженности к ней у пациентов после острого коронарного синдрома в реальной клинической практике (результаты годового наблюдения). Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2018;14(6):852-7]. DOI:10.20996/1819-6446-2018-14-6-852-857.
- Kotseva K, Wood D, De Bacquer D, et al. EUROASPIRE IV: a European Society of Cardiology survey on the lifestyle, risk factor and therapeutic management of coronary patients from 24 European countries. Eur J Prev Cardiol. 2016;23(6):636-48. DOI:10.1177/2047487315569401.
- Pogosova NV, Boytsov SA, Ausheva AK, et al. Drug Therapy and Adherence in Patients With Coronary Heart Disease: Results of the Russian Part of the EUROASPIRE V International Multicenter Study. Kardiologiya. 2021;61(8):4-13 (In Russ.) [Погосова Н.В., Бойцов С.А., Аушева А.К., и др. Медикаментозная терапия и приверженность к ней пациентов с ишемической болезнью сердца: результаты российской части международного многоцентрового исследования EUROASPIRE V. Кардиология. 2021;61(8):4-13]. DOI:10.18087/cardio.2021.8.n1650.
- Yusuf S, Islam S, Chow CK, et al. Use of secondary prevention drugs for cardiovascular disease in the community in high-income, middle-income, and low-income countries (the PURE Study): a prospective epidemiological survey. Lancet. 2011;378(9798):1231-43. DOI:10.1016/S0140-6736(11)61215-4.
- Martsevich SYu, Semenova YuV, Kutishenko NP, et al. Assessment of patients compliance for ambulatory institutions visits and its influence on the quality of treatment before development of acute coronary syndrome, by the LIS-3 registry. Russian Journal of Cardiology. 2016;(6):55-60 (In Russ.) [Марцевич С.Ю., Семенова Ю.В., Кутишенко Н.П., и др. Оценка приверженности пациентов посещению лечебно-профилактических учреждений и ее влияния на качество терапии до развития острого коронарного синдрома в рамках регистра ЛИС-3. Российский Кардиологический Журнал. 2016;(6):55-60]. DOI: 10.15829/1560-4071-2016-6-55-60.

Сведения об Авторах / About the Authors

Золотарева Надежда Петровна [Nadezda P. Zolotareva]
ORCID 0000-0003-3059-2345

Загребельный Александр Васильевич [Alexander V. Zagrebelnyy]
ORCID 0000-0003-1493-4544

Гинзбург Моисей Львович [Moisey L. Ginzburg]
ORCID 0000-0001-7359-5015

Марцевич Сергей Юрьевич [Sergey Y. Martsevich]
ORCID 0000-0002-7717-4362

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

Здоровые рационы в популяционных пищевых моделях как компонент профилактики сердечно-сосудистых заболеваний: Японская диета и рацион Окинавы

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

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

Население Японии и Окинавы известно самой высокой продолжительностью жизни, что многие исследователи обоснованно связывают с существующим на данных территориях характером питания. Японская диета и питание жителей Окинавы, наряду с другими традиционными рационами, являются реальными примерами исторически сложившихся устойчивых моделей здорового питания. Азиатские стили питания имеют выраженные отличия от европейских пищевых моделей, которые касаются не только различий в пищевых источниках, но и в традиции приема пищи. В статье представлены исторические, климатические и культурные особенности данных рационов; подробно рассмотрены вопросы продуктового состава, энергетической и пищевой ценности этих моделей питания с анализом существующих между ними отличий; описаны характеристики продуктов, произрастающих преимущественно в Японии, формирующими рацион населения этой страны; а также приводятся результаты научных исследований о протективном влиянии Японской и Окинавской диет на здоровье человека и профилактику заболеваний.

Ключевые слова: Японская диета, питание жителей Окинавы, азиатский стиль питания, японский рацион, японские продукты, рацион Окинавы, здоровое питание, пищевые привычки.

Для цитирования: Швабская О.Б., Карамнова Н.С., Измайлова О.В., Драпкина О.М. Здоровые рационы в популяционных пищевых моделях как компонент профилактики сердечно-сосудистых заболеваний: японская диета и рацион Окинавы. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2022;18(6):692-702. DOI:10.20996/1819-6446-2022-12-08.

Healthy Eating in Population Models of Nutrition: Asian Diet Style Summary

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

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

The population of Japan and Okinawa is known for the longest life expectancy, which many researchers rightly associate with the nature of nutrition existing in these territories. The Japanese diet and Okinawan diet, along with other traditional diets, are real examples of historically established sustainable patterns of healthy eating. Asian eating styles have marked differences from European eating patterns, not only in differences in food sources, but also in eating habits. The article presents the historical, climatic and cultural features of these diets; the issues of food composition, energy and nutritional value of these models of nutrition are considered in detail with an analysis of the differences existing between them; highlights the benefits of products grown mainly in Japan, which are ration-forming for the population of this country; as well as the results of scientific studies on the protective effect of the Japanese and Okinawan diets on human health and disease prevention.

Key words: Japanese diet, Okinawan food, Asian food style, Japanese food, healthy diet, Okinawan diet, healthy eating.

For citation: Shvabskaia O.B., Karamnova N.S., Izmailova O.V., Drapkina O.M. Healthy Eating in Population Models of Nutrition: Asian Diet Style Summary. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2022;18(6):692-702. DOI:10.20996/1819-6446-2022-12-08.

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

Введение

В течение тысячи лет рацион человека формировался под влиянием климатических, географических, культурных факторов, зависел от степени развития сельского хозяйства, промышленных технологий и возможностей логистики. В результате появилось большое количество типов питания.

На сегодняшний день накоплено большое количество научных доказательных данных, позволяющих констатировать, что характер питания и пищевые при-

вычки являются одними из приоритетных факторов, влияющих на здоровье человека. В середине 20 века А. Keys первый предположил, что привычки питания могут влиять на состояние здоровья и, в частности, на распространенность сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). В 1957 г. он инициировал проект, известный как «Исследование сердечно-сосудистых заболеваний в семи странах» (США, Финляндия, Нидерланды, Италия, Югославия, Греция и Япония). Это исследование продемонстрировало связь особенностей пищевых привычек жителей Средиземноморья и Японии с показателями заболеваемости и смертности от ишемической болезни сердца (ИБС) и смертности от всех

Received/Поступила: 21.09.2022

Accepted/Принята в печать: 07.11.2022

причин [1]. Эта тенденция сохраняется и в настоящее время. Жители Японии имеют самую высокую среднюю продолжительность жизни, а ожидаемые продолжительность жизни и продолжительность здоровой жизни у них составляют 84,3 и 74,1 года, соответственно. Особенно высока продолжительность жизни у женщин (87,7 лет) [2]. В Японии отмечаются самые низкие показатели смертности от рака (в частности, рака молочной железы и предстательной железы) и ИБС, тогда как смертность от цереброваскулярных заболеваний относительно высока, однако, сопоставима с показателями других развитых стран [3]. Диетические модели, характеризующиеся низким потреблением красного мяса, высоким потреблением рыбы, растительной пищи и напитков без сахара, связаны с относительно низкой смертностью от рака и ИБС, а также с низкой распространенностью ожирения. Подобные характеристики имеют и пищевые модели, к которым исследователи относят Азиатские диеты.

Многих ученых интересует вопрос: «Что сделало население Японии здоровым? Как Япония достигла самой высокой ожидаемой продолжительности жизни при рождении в мире?» Одна из причин этого – уникальный и своеобразный стиль питания, который сформировался под влиянием культурных, исторических, религиозных факторов, в частности, этому способствовало и своеобразное строение японского архипелага, состоящего из более 3000 островов, и немногочисленные контакты с зарубежными странами в течение длительного времени.

Японский стиль питания

На первом Всемирном продовольственном саммите, состоявшемся в Риме в 1996 г. под эгидой FAO (Food and Agriculture Organization of the United Nations), было признано, что пищевые привычки японцев уникальны. Японцы в основном потребляют небольшие порции свежих сезонных традиционных местных продуктов, практикуя правило «harahachibu», что означает «ешьте, пока не насытитесь на 80 процентов». Один из базовых принципов Японской диеты (ЯпД) – в день надо потреблять не менее 30 разных продуктов для предотвращения дефицита питательных веществ, профилактики болезней и укрепления здоровья. И хотя в последней версии японских рекомендаций по питанию [4] нет конкретного перечня рекомендуемых к потреблению в пищу продуктов, в исследовании JPHC (Japan Public Health Center-based Prospective Study) была продемонстрирована связь разнообразия рациона питания с уровнем общей смертности [5]. Была выявлена обратная связь между разнообразием рациона питания и, в частности, с продуктами переработки сои и показателями смертности у женщин: относительный риск (ОР) 0,81 [95% доверительный интервал

(ДИ) 0,71-0,92; $p=0,002$] и ОР=0,89 [95% ДИ 0,79-1,00; $p=0,004$], соответственно. Разнообразие фруктов ассоциировалось с более низким уровнем смертности у мужчин (ОР=0,87; 95% ДИ 0,79-0,95; $p=0,006$), а продукты мяса и рыбы оказались связаны с более высокими показателями смертности (ОР=1,15; 95% ДИ 1,06-1,25 и ОР=1,12; 95% ДИ 1,02-1,22, соответственно) [5].

Washoku (Васёку)

Традиционная японская кухня и культура питания известны под общим названием Washoku. В 2013 г. Washoku был включен в список нематериального культурного наследия ЮНЕСКО. Традиционный японский стиль питания можно охарактеризовать как здоровое питание точно так же, как диету DASH, Средиземноморскую диету или Скандинавскую диету. При этом следует отметить, что ЯпД имеет принципиальные отличия от Средиземноморской диеты, в частности в том, что углеводы японцы получают преимущественно за счет высокого потребления риса (около 60-65% от общего количества калорий) что превышает рекомендуемую норму в рамках здорового питания. На долю жиров приходится около 20-25%, против 30-40% у жителей Средиземноморья, при этом соотношение ω -6/ ω -3 составляет примерно 2:3. Белки, преимущественно растительного происхождения, составляют примерно 10-15% рациона [6].

Основными компонентами традиционной ЯпД являются рис, мисо-суп, соевые продукты, овощи, фрукты, рыба (вяленая, соленая, нежирная и жирная: сардины, скумбрия, сайра, сельдь, угорь, тунец), морепродукты (кальмары, осьминоги, креветки, моллюски), японские соленья, морские водоросли, грибы и зеленый чай. Отдельно можно выделить кондитерские изделия в японском стиле (wagashi) из красной фасоли адзуки. Для ЯпД характерно низкое потребление мяса и мясосопродуктов. Согласно принципам Washoku, белый рис дополняется разнообразными гарнирами, супами и соленьями. Базовая структура Washoku состоит из супа, вареного риса и трех блюд, приготовленных с бульоном даси. Этот стиль потребления основного продукта питания с взаимозаменяемыми гарнирами уникален для Washoku, создает различные вкусовые комбинации, что в сочетании с небольшими разовыми порциями из-за использования палочек для еды способствует более быстрому насыщению. Имеются данные, свидетельствующие о том, что многократное чередование продуктов снижает суммарный объем потребленной пищи [7], а относительно небольшой размер порций основных блюд и гарниров помогает избежать переизбытка [8]. Частое присутствие в рационе супа у японских мужчин коррелирует с более низким индексом массы тела и окружностью талии [9]. Супы,

обладая эффектом насыщения, вызывают чувство сытости, и способствуют снижению потребления большего количества энергии [10].

Вкус умами

Еще одной уникальной особенностью Washoku является вкус умами, выделенный в самостоятельный, пятый вкус. Умами был открыт в начале прошлого века профессором Токийского университета, химиком Ikeda, который выделил из сушеных водорослей конбу глутамат. Этот вкус описывают как «mouth fullness» или «bloom». Позже были обнаружены 5'-рибонуклеотиды, обладающие вкусом «умами»: инозин выделили из кацуобуси – сушеного ферментированного тунца, гуанилат определили в грибах шиитаке, аденилат – в рыбе и моллюсках. Глутаминовая кислота и рибонуклеотиды присутствуют во многих пищевых продуктах, в том числе в мясе, овощах, фруктах, сыре и грудном молоке [11, 12]. Глутамат и нуклеотиды, присутствующие в одном блюде, обладают вкусовым синергизмом. Чтобы усилить характерный вкус многих ингредиентов, повара в Японии освоили методы извлечения веществ умами из сушеных водорослей и сушеных хлопьев скумбрии в бульоне даси, который лежит в основе многих японских рецептов. Считается, что особый профиль веществ умами не заменяет соленый вкус, а усиливает оригинальный вкус продуктов и делает их более привлекательными для потребления [12]. У овощей, отваренных в даси, повышаются вкусовые качества. Это облегчает включение большего количества овощей в рацион, что, как известно, способствует снижению риска ССЗ и смертности от всех причин [13, 14].

Вода является еще одним важным ингредиентом в традиционной ЯпД. Вода в реках Японии мягкая и не содержит примесей. Мягкая вода не только уменьшает или устраняет горечь, но и эффективно усиливает ощущение умами. Кроме того, основными способами приготовления пищи в Washoku являются приготовление на пару, варка и тушение, что повышает содержание воды в японских блюдах. Такое включение воды в пищу более эффективно, чем просто питьевая вода, с позиции снижения общего потребления калорий во время еды [15].

Особенности структуры ЯпД

Более высокая приверженность к ЯпД в исследовании среди 1458 жителей Японии (781 мужчин, 677 женщин), коррелировала с потреблением многих питательных веществ, в том числе белка за счет включения в рацион большого количества рыбы и бобовых, и обратно коррелировала с насыщенными жирами. С повышением степени приверженности к такому рациону отмечался и рост потребления соли, но, с другой сто-

роны, он положительно коррелировал с потреблением калия [16]. Еще в одном исследовании (471 мужчина и 658 женщин старше 70 лет) было показано, что высокая приверженность к ЯпД положительно связана с потреблением белка, пищевых волокон, витаминов (А, С, Е) и минералов (кальция, железа, калия, магния) и отрицательно – с насыщенными жирами и сахаром. Но, как и в предыдущем исследовании, у приверженцев ЯпД отмечалось более высокое потребление натрия [17], что можно отнести к недостаткам Японского стиля питания [18, 19].

Натрий и калий в структуре ЯпД

Традиционные японские продукты имеют высокое содержание натрия: 2192 мг/100 г в соленой/консервированной рыбе и 1814 мг/100 г в соленьях. В исследовании INTERMAP (the international study of macro-/micronutrients and bloodpressure) отмечено, что среднее потребление натрия из японских продуктов (мисо-суп, соевый соус, паста-мисо) составило 2552 мг/сут, что выше рекомендуемого значения [19]. Другое японское исследование показало, что основными источниками потребления натрия являются соль и/или соевый соус, на долю которых приходится >60% общего потребления натрия [20-22]. С другой стороны, у приверженцев ЯпД отмечается положительная корреляция с потреблением калия [16, 17]. По мнению D.Y. Kwon и соавт. [23], при замене пищевой соли мисо-супом, как делают многие азиатские семьи, в популяции не увеличивается частота солезависимой гипертензии. Одна тарелка супа мисо содержит 1 г соли, однако результаты исследования (527 человек в возрасте 50-81 года) не продемонстрировали положительной корреляции между потреблением мисо-супа и повышением артериального давления (АД) и/или увеличением частоты артериальной гипертензии (АГ) [21]. Также у лиц с высокой частотой потребления мисо-супа чаще фиксировалась низкая частота сердечных сокращений [отношение шансов (ОШ) 0,79; 95% ДИ 0,65-0,97]. Ранее в исследовании на животных отмечалось, что мисо способен ингибировать активность ангиотензинпревращающего фермента, что может ослаблять вызванную солью АГ. Снижение частоты сердечных сокращений может быть результатом изменения вегетативного баланса, что в свою очередь, также может способствовать снижению АД. Но, как отмечают японские коллеги, для выяснения механизмов, лежащих в основе отсутствия связи между потреблением мисо-супа и АД необходимы дальнейшие исследования [21]. Кросс-секционное исследование с использованием данных NHNS (National Health and Nutrition Survey) за 2012-2016 гг. (10 154 мужчины и 15 584 женщины в возрасте ≥20 лет) продемонстрировало, что размеры порций соевого соуса или мисо

не были связаны с уровнем АД и распространенностью АГ среди взрослых японцев [24]. В модели среди женщин большие размеры порций соевого соуса и мисо были связаны с более высокими уровнями АД и распространенностью АГ. Однако после поправки на возраст и диетические факторы (потребление овощей и фруктов) оказалось, что размеры порций соевого соуса и/или мисо не влияли на уровень АД. Средний размер порции традиционных японских приправ соответствует примерно одной чайной ложке соевого соуса (4 г) и двум чайным ложкам пасты мисо (9 г), что соответствует 228 мг и 441 мг натрия, соответственно. Такие размеры порций японских приправ можно считать разумными. Использование соевого соуса и мисо традиционно сопровождается увеличением потребления овощей, которые положительно влияют на уровень АД, что также было отмечено в этом исследовании. Участники с большими порциями соевого соуса и/или мисо потребляют и больше калия, содержащегося в овощах, фруктах и рыбе. Кроме того, соевый соус и мисо, производимые из сои и пшеницы, также содержат большое количество калия (390 мг и 440 мг на 100 г или 15,6 мг и 39,6 мг для средних порций, соответственно) [24].

В проспективном когортном исследовании (40 547 мужчин и женщин в возрасте 40-79 лет, длительность наблюдения 7 лет) приверженность к японской модели питания была связана с более высоким потреблением натрия и более высокой распространенностью АГ. Одновременно, ЯпД была связана со сниженным риском смертности от ССЗ. После коррекции на возраст, пол, статус курения, уровень физической активности, образование ОР смертности от ССЗ по возрастающим квартилям приверженности к ЯпД составили 0,76 (95% ДИ 0,63-0,93), 0,71 (95% ДИ 0,58-0,87) и 0,73 (95% ДИ 0,59-0,90; $p=0,003$). Аналогичные данные были получены для риска смертности от инсульта [ОР 0,70 (95% ДИ 0,54-0,92), 0,66 (95% ДИ 0,50-0,87) и 0,64 (95% ДИ 0,47-0,85); $p=0,003$] [25]. Хотя соль увеличивает риск АГ, другие компоненты ЯпД могут компенсировать этот эффект и способствовать снижению риска ССЗ. Большой интерес с позиции профилактики ССЗ представляют такие уникальные компоненты японского рациона, как соевые бобы, морские водоросли и зеленый чай [25].

Соя и соевые продукты

В ЯпД соя наиболее широко представлена переработанными продуктами: натто (соевые бобы, ферментированные *Bacillus subtilis*), мисо (соевые бобы, ферментированные *Aspergillus oryzae*), тофу (соевый творог) и абура-агэ (жареный тофу). В проспективном исследовании на базе Японского центра общественного здравоохранения, включающем 11 медицинских круп-

ных учреждений и 92 915 участников (42 750 мужчин, 50 165 женщин, 45-74 лет, наблюдение 14,8 лет) изучалась связь между потреблением нескольких видов соевых продуктов и смертностью [26]. Результаты показали, что потребление всех соевых продуктов не было значимо связано со снижением общей смертности, тогда как потребление ферментированных соевых продуктов имело обратную связь с общей смертностью среди участников обоих полов. Риск смертности при самой высокой частоте потребления ферментированной сои, включая натто и мисо, был на 10% ниже, чем при самой низкой частоте (ОР=0,90, 95% ДИ 0,83-0,97, $p=0,05$ у мужчин и ОР=0,89, 95% ДИ 0,80-0,98, $p=0,01$ у женщин). Потребление не ферментированных соевых продуктов не было значимо связано со смертностью от всех причин. Хотя и мисо, и натто являются ферментированными соевыми продуктами, только потребление натто показало значительное снижение смертности от ССЗ, возможно потому, что содержание натрия в натто ниже, чем в мисо [26].

Более высокое потребление сои, богатой изофлавонами, может объяснить низкую смертность от рака молочной железы и простаты в Японии. Потребление соевых продуктов также было обратно связано с риском ССЗ, инсульта и инфаркта миокарда [27]. Соевые бобы также являются основным источником растительного белка. В проспективном исследовании показано, что более высокое потребление растительного белка было связано с более низкой общей смертностью и смертностью от ССЗ, и что замена растительным белком животного лишь в размере 3% суточной калорийности рациона имела обратную связь с общей смертностью (на 10% ниже как у мужчин, так и у женщин) и смертностью от ССЗ (на 11% ниже у мужчин и на 12% – у женщин), а также со смертностью от рака [28]. Соевые бобы и соевые продукты, аналогично орехам в Средиземноморской диете, богаты магнием, который имеет обратную связь с факторами риска ССЗ, такими как ожирение, АГ и гиперхолестеринемия, что показано в исследовании CARDIAC и подтверждает питательную ценность ЯпД для долголетия [29].

Ферментированные продукты

Особое место в традиционном японском рационе занимают ферментированные продукты и напитки. Ферментированные продукты производятся и потребляются с момента развития человеческих цивилизаций. К ним относятся хорошо известные йогурт, сметана, сыр, сухие ферментированные колбасы, квашенная капуста, кимчи, чайный гриб, мисо, вино, пиво и др. Ферментированные пищевые продукты – это продукты или напитки, приготовленные путем контролируемого микробного роста и ферментативного превращения основных и второстепенных пищевых компонентов.

Ферментация обогащает питательные свойства и органолептические качества пищевых продуктов. Ее можно рассматривать как биологический метод сохранения пищевых продуктов, так как ферментация может привести к удалению токсичных или нежелательных пищевых компонентов, таких как фитиновая кислота. Считается, что интерес к ферментированным продуктам возрос из-за веры в то, что микроорганизмы, участвующие в процессе ферментации, не только помогают сохранить нашу пищу, но также могут быть полезны для нашего здоровья.

Ферментированные продукты, обычно содержат жизнеспособные клетки в больших количествах (10^6 – 10^9 в 1 г или мл). Относительно большая часть этих микробов выживает при прохождении через пищеварительный тракт человека и может оказывать влияние на эпителиальные, иммунные и эндокринные клетки кишечника аналогично существующим штаммам пробиотиков. Некоторые ферментированные пищевые продукты также способствуют укреплению здоровья человека способами, не связанными напрямую с исходными пищевыми материалами [30]. Хотя механизмы того, как ферментированные продукты могут приносить пользу для здоровья, в значительной степени неизвестны, недавнее исследование показало, что антибактериальный метаболит, продуцируемый молочнокислыми клетками в некоторых ферментированных продуктах, способен связываться со специфическими рецепторами на поверхности клеток и сигнализировать иммунной системе человека о «неполадках» [31]. Наряду с высокой питательной ценностью ферментированные соевые продукты обладают антидиабетическим, антиоксидантным, противовоспалительным, антиканцерогенным и антигипертензивным эффектами [32].

Мисо

Считается, что мисо производили по крайней мере с 600 г. нашей эры. Традиционное мисо производилось небольшими партиями в частных домах путем ферментации соевых бобов с добавлением необработанной морской соли, содержание которой в пасте в зависимости от сорта составляло 4,5–13%. Различная длительность ферментации (от 1 нед до 3 лет) определяла вкусовые качества пасты. В настоящее время в Японии 90% мисо пасты производится на коммерческой основе, 80% которой составляет рисовое мисо, приготовленное из риса коджи, соевых бобов и соли [33]. Мисо можно считать здоровой пищей благодаря его питательной ценности, высокому содержанию белка, изофлавонов, минералов и пищевых волокон. Мисо содержит от 32% до 42% белка. Специфичные для сои белки глицинин и β -конглицинин при ферментации высвобождают терапевтические биологически активные вещества, которые нейтрализуют липополисахариды,

вызывающие воспаление кишечника [33,34]. Есть данные, что мисо, ферментированное в течение более длительного периода, оказывает больший терапевтический эффект.

Морские водоросли

Морские водоросли являются одним из важных ингредиентов традиционной ЯпД. Основными видами, используемыми для приготовления пищи в Японии, являются бурые водоросли (вакамэ, конбу и хидзики), а также красные и зеленые водоросли (нори). Морские водоросли имеют очень низкую калорийность, богаты белком, фолиевой кислотой, каротиноидами, магнием, железом, кальцием, йодом, содержат растворимые пищевые волокна, такие как альгиновая кислота и каррагинан. Морские водоросли, особенно конбу, являются основным источником потребления йода японцами. Исследование японских мужчин и женщин среднего возраста показало, что частое (почти ежедневное) потребление морских водорослей имеет обратную связь со смертностью от инсульта и ССЗ: ОР=0,70 (95% ДИ 0,49–0,99) и ОР=0,79 (95% ДИ 0,62–1,01), соответственно [35]. В исследованиях на животных было продемонстрировано, что фукоксантин (каротиноид из бурых водорослей) снижает уровни глюкозы крови и инсулина, повышает содержание докозагексановой кислоты в печени, замедляет прибавку массы тела [36,37]. Астаксантин, ксантофилл-каротиноид является мощным антиоксидантом широкого спектра действия и встречается в грибах, растениях, ракообразных и красной рыбе. Астаксантин может модулировать старение за счет прямой антиоксидантной активности и косвенной, связанной с активацией сигнального пути инсулина [38]. Фукоидан – еще один каротиноид, содержащийся в основном в различных видах бурых водорослей, способен подавлять действие свободных радикалов, обладает антиканцерогенными свойствами, может индуцировать апоптоз в клетках лимфомы человека [39,40].

Зеленый чай

Результаты систематического обзора и нескольких мета-анализов показали убедительную связь потребления зеленого чая и снижения смертности от ССЗ, риска возникновения инсульта и инфаркта миокарда [41]. Потребление зеленого чая было обратно связано с риском развития некоторых видов рака: эндометрия (ОР=0,89; 95% ДИ 0,84–0,94), яичников (ОР=0,64; 95% ДИ 0,45–0,90), легких (ОР=0,69; 95% ДИ 0,48–0,82), неходжкинской лимфомы (ОР=0,61; 95% ДИ 0,38–0,99), рака полости рта (ОР=0,85; 95% ДИ 0,75–0,93Ф) и молочной железы (ОР=0,86 [0,75–0,99]). Возможный механизм действия связывают с эффектами полифенолов, способных ингибировать

пролиферацию клеток, стимулировать антиоксидантный эффект, а галлатэпигаллокатехин с другими катехинами может запускать апоптоз [41]. Результаты зонтичного обзора 2019 года показали, что привычное потребление зеленого чая снижает уровень холестерина, липопротеинов низкой плотности и общего холестерина, а также процессы окисления липопротеинов низкой плотности. Было зафиксировано улучшение эндотелиальной функции и усиление кровотока. Эти комбинированные биохимические и физиологические эффекты могут быть важными факторами снижения возникновения и прогрессирования атеросклероза, что подтверждается эпидемиологическими данными [42].

Рыба и морепродукты

Традиционная ЯпД богата морепродуктами, в том числе жирной рыбой и морскими млекопитающими. Способы приготовления и потребления рыбы в Японии отличаются от таковых в западных странах. Японцы обычно едят рыбу с добавлением соленых приправ: свежую рыбу с соевым соусом, запеченную и/или вареную рыбу с солью, соевым соусом или пастой мисо. Рыба содержит множество питательных веществ, таких как полиненасыщенные жирные кислоты ω -3, белок, таурин, витамины группы В, витамин D, магний и цинк. Полиненасыщенные ω -3 жирные кислоты оказывают противовоспалительное, антитромботическое и антиаритмическое действие, повышают уровень холестерина липопротеинов высокой плотности и снижают уровень триглицеридов. Мета-анализ 22 исследований высокого и низкого потребления рыбы при ИБС (0-320 г/сут), 20 исследований при инсульте (0-130 г/сут) и 8 исследований при сердечной недостаточности (0-80 г/сут) продемонстрировал слабую обратную связь между потреблением жирной рыбы и риском ИБС (ОР=0,94; 95% ДИ 0,88-1,020), инсульта (ОР=0,95; 95% ДИ 0,89-1,01) и выраженную – сердечной недостаточности (ОР=0,89; 95% ДИ 0,80-0,99). Нелинейный анализ показал, что риск ИБС снижался на 15% при увеличении потребления рыбы до 250 г/сут, инсульта и сердечной недостаточности на 10 и 20%, соответственно, при увеличении потребления рыбы до 80 и 100 г/сут [43].

Окинавская диета

Окинавская кухня сложилась под влиянием географических и исторических факторов. На севере Окинавы расположены основные острова Японии и Корейский полуостров, на западе континентальный Китай, а на юге – страны Юго-Восточной Азии. Географическая среда Окинавы уникальна и встречается только в нескольких частях мира. Острова с субтропическим климатом и природой омываются тропическим океаном, часто подвержены засухам и тайфунам. Окинава

была независимой морской торговой державой, известной как Королевство Рюкю (с 14 до конца 19 века), до того, как стала японской префектурой. Состоит из 160 островов, в том числе 47 обитаемых, с главным островом Окинава. Окинавская культура питания – одна из самых интересных культур в мире, потому что ее приверженцы имеют самую большую продолжительность жизни и низкий уровень инвалидности. Долголетие на Окинаве связывают и со здоровым образом жизни, который включает традиционную диету: низкокалорийную, но богатую питательными веществами, в том числе витаминами, минералами и фитонутриентами, некоторые из которых обладают нутрицевтическими свойствами. Окинавская кухня – продукт культурного синтеза, в основе которого лежат китайские кулинарные традиции, торговля продуктами питания с Юго-Восточной Азией и Тихоокеанским регионом, японский стиль питания и особенная подача блюд. Традиционная кухня на Окинаве называется «кухней Рюкю», в которой выделяют «придворную» и «простонародную» кухни [44,45].

На Окинаве есть поговорка: «Nuchi Gusui», что означает: «Еда – это лекарство». Отражением этого мышления является стирание различий между едой и лекарствами, когда обычно потребляемые продукты, травы и специи также используются и в качестве лекарств [46]. Лекарства и продукты, которые лечат болезни, имеют одно и то же происхождение [44]. Традиционная диета на Окинаве основана преимущественно на сладком картофеле (в отличие от Японии, где преобладающим источником углеводов является белый рис), зеленых и желтых овощах, корнеплодах, соевых продуктах, которые присутствуют практически в каждом приеме пищи. Традиционная кухня этого острова изобилует местными овощами и фруктами (поэтому богата фитонутриентами и антиоксидантами), но содержит меньше морепродуктов и мяса, рафинированного зерна, насыщенных жиров. Общее количество продуктов животного происхождения в традиционной Окинавской диете (ОкД) очень мало и обеспечивает менее 10% от общей калорийности рациона, а потребление насыщенных жиров не превышает 7%. Жасминовый чай является основным напитком. На Окинаве умеренно употребляют алкоголь, преимущественно awamori – окинавское саке, а вместо соли используют травы и специи. Можно выделить основные принципы ОкД:

1. низкая калорийность рациона;
2. высокое потребление овощей, специй и трав (многие из которых являются нутрицевтиками);
3. высокое потребление бобовых (в основном сои, в том числе ферментированной);
4. умеренное потребление рыбы (чаще в прибрежных районах);

5. низкое потребление мяса и мясных продуктов (в основном нежирной свинины и/или козлятины);
6. низкое потребление молочных продуктов;
7. низкое потребление жиров (высокое соотношение моно- и полиненасыщенных жиров к насыщенным; низкое соотношение ω -6/ ω -3);
8. высокая доля пищевых волокон;
9. преобладание продуктов с низким гликемическим индексом;
10. большое потребление зеленого чая и умеренное – алкоголя [47].

Многие характеристики традиционной ОкД схожи с другими моделями здорового питания, включая Средиземноморскую диету, Скандинавский стиль питания, диету DASH. Все эти модели питания связаны со снижением риска ССЗ. Окинавские пожилые люди, многие из которых до сих пор придерживаются традиционного питания представляют собой одну из самых здоровых групп пожилых людей на планете.

Трапеза обычно начинается с супа мисо в Окинавском стиле. Подается он с небольшим количеством тофу, рыбы, свинины или овощей. Существует три основных стиля приготовления: чампуру, нбуси и иричи (chamuru, nbushi и irichi). Основным блюдом обычно является chamuru – жареное овощное блюдо (быстро обжаренные овощи с перемешиванием в сковороде wok), в котором преобладают овощи, такие как горькая дыня, капуста, побеги бамбука или др., в сочетании с гарниром, чаще в виде морских водорослей конбу. Обычно конбу тушат с небольшим количеством масла или свиного жира, бульоном из скумбрии (для вкуса) и небольшим количеством рыбы или вареной свинины. В стиле nbushi используются богатые водой овощи, такие как дайкон, китайская бамия, морковь или тыква, которые приправляют мисо; и варят в собственном соку. В стиле irichi готовят овощи с меньшим содержанием воды (лопух, морские водоросли, сушеный дайкон или зеленая папайя). В данном случае используется сочетание кипячения и быстрого обжаривания (stir-frying). Еда обычно подается со свежесваренным жасминовым чаем (sanpin) [47].

Древние окинавцы не были вегетарианцами, но животная пища составляла незначительную долю в пищевом рационе. И это был не сознательный их выбор. Как и в большинстве азиатских стран средняя семья Окинавы до середины 20 века просто не могла позволить себе ни мяса, ни обработанных пищевых продуктов, таких как сахар, соль, растительное масло или импортный рафинированный белый рис. Основными продуктами питания были те, что произрастали в данном месте. Сладкий картофель вынослив и может выжить в суровых климатических условиях и, таким образом, стал основой рациона и главным источником калорий. Большинство других растительных продуктов

также выращивались и потреблялись на месте. Все семьи разводили свиней и кур, а иногда и других сельскохозяйственных животных, например, коз. В прибрежных районах был свободный доступ к рыбе, морепродуктам, в том числе морским овощам [45-47].

Из мяса чаще всего потребляли свинину. Свиной жир часто использовался для приготовления пищи. Но поскольку животные находились на «свободном выгуле» и питались в основном овощами, состав мышечной и жировой тканей значительно отличался от животных, выращиваемых в современных условиях. Свиной жир на Окинаве содержит относительно более высокий уровень ω -3 жирных кислот и низкий проатерогенных насыщенных жиров [47,48]. Потребление рацион формирующих продуктов жителями Окинавы в сравнение с ЯпД представлено на рис. 1.

Различия в питании между окинавцами и японцами когда-то были очень выраженными. Только 33% калорий в традиционной ОкД приходится на зерновые, представленные просо с более низким гликемическим индексом, и в меньшей степени рисом. ЯпД и ОкД не были богаты фруктами, на их долю приходилось около 1% суточной калорийности и отличались только ассортиментом (у окинавцев было больше тропических фруктов), которые использовались в качестве приправы или десерта после еды. Однако, потребление овощей заметно различалось между двумя диетами. Традиционная ЯпД обеспечивала около 8% потребления калорий за счет овощей, тогда как, окинавцами овощи потреблялись в семь раз больше и составляли 58% калорийности рациона. Большая доля из овощей приходилась на сладкий картофель, который был основным продуктом питания в традиционной ОкД [47].

Окинавская кухня имеет сильное южно-китайское, южно-азиатское и юго-восточно-азиатское влияние поэтому в ней широко представлены горькая зелень, специи, перец, куркума. Гипертензивные эффекты потребления натрия в рационе также смягчались высоким потреблением овощей, богатых антигипертензивными минералами (калием, магнием и кальцием).

Батат

Употребляют не только клубни, но и стебли и листья этого корнеплода. К 1990-м годам все более очевидными становились полезные для здоровья качества сладкого картофеля, основного продукта питания простых мужчин и женщин Окинавы. Центр науки в интересах общества (CSPI) даже назвал сладкий картофель самым полезным из всех овощей, в основном из-за высокого содержания пищевых волокон (6 г), природных сахаров, медленно усваиваемых углеводов, содержания белка, витаминов-антиоксидантов: А (в 100 г 100% суточной нормы в пересчете на ретино-

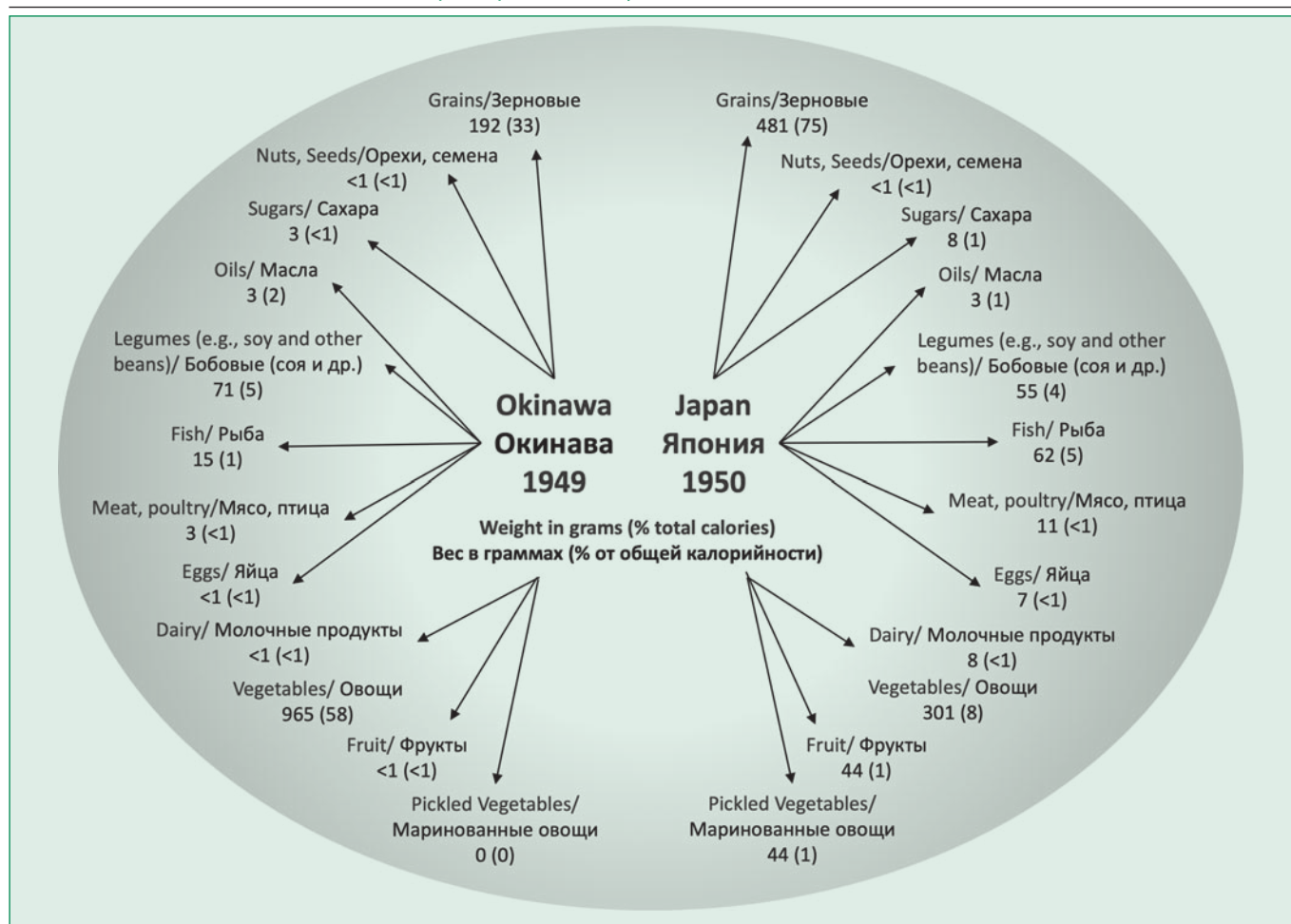


Figure 1. Food Group Intake in Traditional Diets of Okinawans and Other Japanese [47]

Таблица 1. Потребление рационформирующих продуктов жителями Окинавы и Японии [47].

ловый эквивалент) и С; калия (23% рекомендуемой дневной нормы), железа, кальция и натрия (рис. 2). Батат (включая листья) обладает доказанными противовоспалительными свойствами, а также сильным антиоксидантным эффектом. Сладкий картофель также является хорошим источником витаминов группы В, включая фолиевую кислоту, тиамин, рибофлавин и витамин В6 (25% рекомендуемой суточной нормы в 100 г), возможно, поэтому уровни гомоцистеина в сыворотке коренного населения Окинавы особенно низки. Несмотря на сладкий вкус, гликемический индекс сладкого картофеля не высок и варьирует от низкого до среднего (34-55). А экстракт Саіаро (из сладкого картофеля с белой кожурой) продается в Японии без рецепта врача в качестве нутрицевтика для лечения сахарного диабета 2 типа, потому как является естественным сенситизатором инсулина с антиатерогенными и противовоспалительными свойствами. Однако необходимы более рандомизированные и плацебо-контролируемые клинические испытания для подтверждения терапевтического эффекта [49].

Следуя принципу «Еда – это лекарство», в ОқД произошло стирание различий между едой и лекарствами. Известно, что растения могут синтезировать каротиноиды и флавоноиды, способные подавлять свободные радикалы, образующиеся из-за воздействия ультрафиолетового излучения. Поскольку солнце на Окинаве особенно яркое, многие местные растения содержат мощные антиоксиданты с высоким содержанием каротина, флавоноидов и других антиоксидантов. Продукты с Окинавы, как правило, обладают более сильными свойствами по удалению свободных радикалов. Из 138 пищевых продуктов, проверенных на противовоспалительное действие, многие оказались многообещающими, особенно дикая куркума и zedoary (белая куркума) [50]. К таким продуктам можно отнести и сладкий картофель (и его листья), горькую дыню, морские водоросли и другие [47,50].

Горькая дыня

Горькая дыня (Bittermelon) – это овощ, по форме напоминающий огурец, но с грубой рябой кожурой, который больше всего ассоциируется с Окинавской

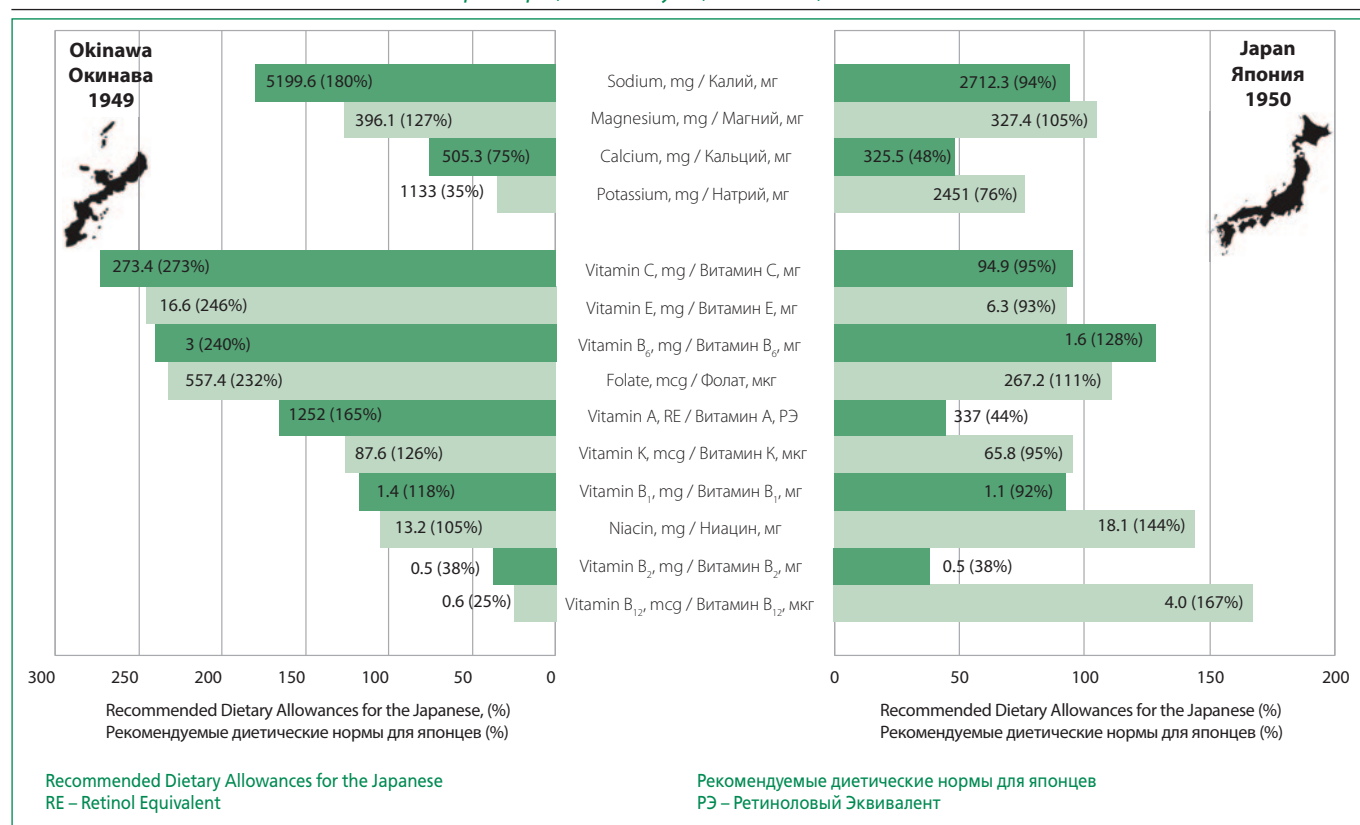


Figure 2. Micronutrient Content of the Traditional Okinawan and Japanese Diets [47]
Рисунок 2. Содержание микронутриентов в традиционных ОкаД и ЯпД [47].

кухней. Его употребляют в жареных блюдах, в салатах, темпуре, в виде сока и чая. Горькая дыня имеет низкую калорийность, высокое содержание пищевых волокон и витамина С, используется в качестве лекарственного растения в Китае, Индии, Африке, Южной Америке. Горькая дыня, как функциональная пища и/или нутрицевтическая добавка, становится все более распространенным явлением, поскольку исследования постепенно раскрывают механизм ее действия. Отвары используются при простуде, лихорадке, диспепсии, ревматических болях. С фармакологической точки зрения горькая дыня в основном использовалась для снижения уровня глюкозы в крови у пациентов с сахарным диабетом. Противодиабетические соединения включают чарантин, вицин и полипептид-р [47,51].

Окинавский тофу

В окинавском тофу меньше воды, больше полезных жиров и белков. Это делает тофу более вкусным и может быть причиной исключительно высокого потребления на Окинаве. Высокое потребление сои на Окинаве может быть связано с низким уровнем заболеваемости раком груди и простаты, наблюдаемым у пожилых жителей Окинавы [47]. Фитохимические вещества сои, такие как изофлавоны, сапонины, ингибиторы трипсина, обладают сильным противовоспа-

лительным действием. Мета-анализ 11 рандомизированных контролируемых исследований показал, что изофлавоны сои частично способствовали снижению общего холестерина и холестерина липопротеинов низкой плотности в сыворотке крови [52]. Ферменты из натто способны профилактировать образование бляшек в головном мозге, связанных с болезнью Альцгеймера [53]. У сои низкий гликемический индекс, она помогает регулировать колебания уровня глюкозы крови и инсулина, что способствует эффективной профилактике метаболических нарушений и сахарного диабета. Соевые продукты потенциально полезны для профилактики ССЗ из-за высокого содержания пищевых волокон, полиненасыщенных жиров, витаминов, минералов [54].

Куркума

Очень популярная специя на Окинаве, которую используют для приготовления супов или карри, или пьют в виде чая. Куркумин представляет собой фенольное соединение, сконцентрированное в корнях куркумы длинной (*Curcuma longa*). Оно хорошо изучено. В исследованиях были доказаны противовоспалительные, антиоксидантные и антиканцерогенные свойства [55]. Многочисленные данные свидетельствуют о том, что куркумин может быть полезен при

терапии болезни Альцгеймера, обладая различными нейропротекторными свойствами, в том числе антиамилоидогенными [56].

Экологическая устойчивость рациона

Преимущества традиционной диетической культуры Японии Washoku и Окинавского стиля питания обусловлены не только большим разнообразием растительных ингредиентов и небольшим количеством продуктов животного происхождения, оказывающими положительный эффект на здоровье человека, но и тем, что традиционные ЯпД и ОкД являются примерами экологической устойчивости. Сохранение планетарного здоровья и поиск путей для достижения этой цели являются важной задачей для современного общества [57].

Заключение

Анализируя ЯпД и ОкД стоит суммировать общие черты вышеупомянутых моделей питания: высокое потребление нерафинированных углеводов с низким

гликемическим индексом, преимущественно за счет цельнозерновых продуктов и бобовых, овощей и фруктов; потребление рыбы и морепродуктов; низкий уровень потребления мяса с акцентом на нежирные виды (сорта); здоровый жировой профиль; повседневное включение в рацион лекарственных растений, специй; умеренное употребление алкоголя.

ЯпД и Окинавский рацион питания представляют собой реальные модели питания, которые признаны одними из самых здоровых в мире. Хотя выбор продуктов и особенности использования блюд более характерен для азиатского стиля питания, они имеют много общих характеристик с другими здоровыми традиционными и современными диетами (Средиземноморская, Скандинавская, DASH), и являются хорошим выбором для тех, кто любит здоровую азиатскую кухню и желает оздоровить свой рацион.

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

References / Литература

1. The Seven Countries Study. Study Findings. Conclusions of the research in the Seven Countries. [cited 2022 Aug 10]. Available from: <https://www.sevencountriesstudy.com/study-findings/>.
2. Ministry of Health, Labor and Welfare of Japan: statistics and other data. Statistics and Information Department, Health and Welfare Statistics Association. Tokyo, Japan [cited 2022 Aug 10]. Available from: <https://www.mhlw.go.jp/english/database/db-hw/lifetb20/dl/lifetb20-01.pdf>.
3. WHO. Data Platform. Mortality Database [cited 2022 Aug 10]. Available from: <https://platform.who.int/mortality/themes/theme-details/mbd/noncommunicable-diseases>.
4. FAO. Food-based dietary guidelines [cited 2022 Aug 10]. Available from: <https://www.fao.org/nutrition/education/food-dietary-guidelines/regions/countries/japan/en/>.
5. Kobayashi M, Sasazuki S, Shimazu T, et al. Association of dietary diversity with total mortality and major causes of mortality in the Japanese population: JPHC study. *Eur J Clin Nutr*. 2020;74(1):54-66. DOI:10.1038/s41430-019-0416-y.
6. Caprara G. Diet and Longevity: The Effects of Traditional Eating Habits on Human Lifespan Extension. *Mediterranean Journal of Nutrition and Metabolism*. 2018;11(3):261-94. DOI:10.3233/MNM-80225.
7. Brondel L, Lauraine G, Van Wymelbeke V, et al. Alternation between foods within a meal. Influence on satiation and consumption in humans. *Appetite*. 2009;53(2):203-9. DOI:10.1016/j.appet.2009.06.009.
8. Brunstrom JM, Jarvstad A, Griggs RL, et al. Large Portions Encourage the Selection of Palatable Rather Than Filling Foods. *J Nutr*. 2016;146(10):2117-23. DOI:10.3945/jn.116.235184.
9. Kuroda M, Ohta M, Okufuji T, et al. Frequency of soup intake is inversely associated with body mass index, waist circumference, and waist-to-hip ratio, but not with other metabolic risk factors in Japanese men. *J Am Diet Assoc*. 2011;111(1):137-42. DOI:10.1016/j.jada.2010.10.004.
10. Clegg ME, Ranawana V, Shafat A, Henry CJ. Soups increase satiety through delayed gastric emptying yet increased glycaemic response. *Eur J Clin Nutr*. 2013;67(1):8-11. DOI:10.1038/ejcn.2012.152.
11. Yamaguchi S, Ninomiya K, Umami and Food Palatability. *J Nutr*. 2000;130(4):921S-6S. DOI:10.1093/jn/130.4.921S.
12. Leong J, Kasamatsu C, Ong E, et al. A study on sensory properties of sodium reduction and replacement in Asian food using difference-from - control test. *Food Sci Nutr*. 2015;4(3):469-78. DOI:10.1002/fsn3.308.
13. Bazzano LA, He J, Ogden LG, et al. Fruit and vegetable intake and risk of cardiovascular disease in US adults: the first National Health and Nutrition Examination Survey Epidemiologic Follow-up Study. *Am J Clin Nutr*. 2002;76(1):93-9. DOI:10.1093/ajcn/76.1.93.
14. Rolls ET. Functional neuroimaging of umami taste: what makes umami pleasant? *Am J Clin Nutr*. 2009;90(3):804S-13S. DOI:10.3945/ajcn.2009.27462R.
15. Rolls BJ, Bell EA, Thorwart MT. Water incorporated into a food but not served with a food decreases energy intake in lean women. *Am J Clin Nutr*. 1999;70(4):448-55. DOI:10.1093/ajcn/70.4.448.
16. Kanauchi M, Kanauchi K. Proposal for an Empirical Japanese Diet Score and the Japanese Diet Pyramid. *Nutrients*. 2019;11(11):2741. DOI:10.3390/nu1112741.
17. Tomata Y, Zhang S, Kaiho Y, et al. Nutritional characteristics of the Japanese diet: A cross-sectional study of the correlation between Japanese Diet Index and nutrient intake among community-based elderly Japanese. *Nutrition*. 2019;57:115-21. DOI:10.1016/j.nut.2018.06.011.
18. Yamori Y, Sagara M, Arai Y, et al. Soy and fish as features of the Japanese diet and cardiovascular disease risks. *PLoS One*. 2017;12(4):e0176039. DOI:10.1371/journal.pone.0176039.
19. Okuda N, Okayama A, Miura K, et al. Food sources of dietary sodium in the Japanese adult population: the international study of macro-/micronutrients and blood pressure (INTERMAP). *Eur J Nutr*. 2017;56(3):1269-80. DOI:10.1007/s00394-016-1177-1.
20. Asakura K, Uechi K, Masayasu S, Sasaki S. Sodium sources in the Japanese diet: difference between generations and sexes. *Public Health Nutr*. 2016;19(11):2011-23. DOI:10.1017/S1368980015003249.
21. Ito K, Miyata K, Mohri M, et al. The Effects of the Habitual Consumption of Miso Soup on the Blood Pressure and Heart Rate of Japanese Adults: A Cross-sectional Study of a Health Examination. *Intern Med*. 2017;56(1):23-9. DOI:10.2169/INTERNALMED.56.7538.
22. Zhang S, Otsuka R, Tomata Y, et al. A cross-sectional study of the associations between the traditional Japanese diet and nutrient intakes: the NILS-LSA project. *Nutr J*. 2019;18(43):3654. DOI:10.1186/s12937-019-0468-9.
23. Kwon DY, Daily JW, Kim HJ, Park S. Antidiabetic effects of fermented soybean products on type 2 diabetes. *Nutr Res*. 2010;30(1):1-13. DOI:10.1016/j.nutres.2009.11.004.
24. Okada E, Saito A, Takimoto H. Association between the Portion Sizes of Traditional Japanese Seasonings-Soy Sauce and Miso-and Blood Pressure: Cross-Sectional Study Using National Health and Nutrition Survey, 2012-2016 Data. *Nutrients*. 2018;10(12):1865. DOI:10.3390/nu10121865.
25. Shimazu T, Kuriyama S, Hozawa A, et al. Dietary patterns and cardiovascular disease mortality in Japan: a prospective cohort study. *Int J Epidemiol*. 2007;36(3):600-9. DOI:10.1093/ije/dym005.
26. Katagiri R, Sawada N, Goto A, et al. Association of soy and fermented soy product intake with total and cause specific mortality: prospective cohort study. *BMJ*. 2020;368:m34. DOI:10.1136/bmj.m34.
27. Yan Z, Zhang X, Li C, et al. Association between consumption of soy and risk of cardiovascular disease: A meta-analysis of observational studies. *Eur J Prev Cardiol*. 2017;24(7):735-47. DOI:10.1177/2047487316686441.
28. Budhathoki S, Sawada N, Iwasaki M, et al. Association of Animal and Plant Protein Intake With All-Cause and Cause-Specific Mortality in a Japanese Cohort. *JAMA Intern Med*. 2019;179(11):1509-18. DOI:10.1001/jamainternmed.2019.2806.
29. Yamori Y, Sagara M, Mizushima S, et al. An inverse association between magnesium in 24-h urine and cardiovascular risk factors in middle-aged subjects in 50 CARDIAC Study populations. *Hypertens Res*. 2015;38:219-25. DOI:10.1038/hr.2014.158.
30. Marco ML, Heeney D, Binda S, et al. Health benefits of fermented foods: microbiota and beyond. *Curr Opin Biotechnol*. 2017;44:94-102. DOI:10.1016/j.copbio.2016.11.010.
31. Peters A, Krumbholz P, Jäger E, et al. Metabolites of lactic acid bacteria present in fermented foods are highly potent agonists of human hydroxycarboxylic acid receptor 3. *PLoS Genet*. 2019;15(5):e1008145. DOI:10.1371/journal.pgen.1008145.
32. Jayachandran M, Xu B. An insight into the health benefits of fermented soy products. *Food Chem*. 2019;271:362-71. DOI:10.1016/j.foodchem.2018.07.158.
33. Allwood JG, Wakeling LT, Bean DC. Fermentation and the microbial community of Japanese koji and miso: A review. *J Food Sci*. 2021;86(6):2194-207. DOI:10.1111/1750-3841.15773.
34. Sasaki H, Ngoc DPT, Nishikawa M, Kanauchi M. Lipopolysaccharide neutralizing protein in Miso, Japanese fermented soybean paste. *J Food Sci*. 2020;85(8):2498-505. DOI:10.1111/1750-3841.15315.
35. Kishida R, Yamagishi K, Muraki I, et al. Frequency of Seaweed Intake and Its Association with Car-

- diovascular Disease Mortality: The JACC Study. *J Atheroscler Thromb*. 2020;27(12):1340-7. DOI:10.5551/jat.53447.
36. Maeda H, Tsukui T, Sashima T, et al. Seaweed carotenoid, fucoxanthin, as a multi-functional nutrient. *Asia Pac J Clin Nutr*. 2008;17(suppl 1):196-9.
37. Miyashita K, Nishikawa S, Beppu F, et al. The allenic carotenoid fucoxanthin, a novel marine nutraceutical from brown seaweeds. *J Sci Food Agric*. 2011;91(7):1166-74. DOI:10.1002/jsfa.4353.
38. Yazaki K, Yoshikoshi C, Oshiro S, Yanase S. Supplemental cellular protection by a carotenoid extends lifespan via Ins/IGF-1 signaling in *Caenorhabditis elegans*. *Oxid Med Cell Longev*. 2011;2011:596240. DOI:10.1155/2011/596240.
39. Aisa Y, Miyakawa Y, Nakazato T, et al. Fucoidan induces apoptosis of human HS-sultan cells accompanied by activation of caspase-3 and down-regulation of ERK pathways. *Am J Hematol*. 2005;78(1):7-14. DOI:10.1002/ajh.20182.
40. Wang J, Zhang Q, Zhang Z, Li Z. Antioxidant activity of sulfated polysaccharide fractions extracted from *Laminaria japonica*. *Int J Biol Macromol*. 2008;42(2):127-32. DOI:10.1016/j.ijbiomac.2007.10.003.
41. Abe SK, Inoue M. Green tea and cancer and cardiometabolic diseases: a review of the current epidemiological evidence. *Eur J Clin Nutr*. 2021;75(6):865-76. DOI:10.1038/s41430-020-00710-7.
42. Yi M, Wu X, Zhuang W, et al. Tea Consumption and Health Outcomes: Umbrella Review of Meta-Analyses of Observational Studies in Humans. *Mol. Nutr Food Res*. 2019;63:1900389. DOI:10.1002/mnfr.201900389.
43. Bechthold A, Boeing H, Schwedhelm C et al. Food groups and risk of coronary heart disease, stroke and heart failure: A systematic review and dose-response meta-analysis of prospective studies. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2019;59(7):1071-90. DOI:10.1080/10408398.2017.1392288.
44. MAFF Ministry of Agriculture, Forestry and Fisheries of Japan. [cited 2022 Sept 5]. Available from: https://www.maff.go.jp/j/keikaku/syokubunka/k_youri/area_stories/okinawa.html.
45. Hiroko S. History and characteristics of Okinawan longevity food. *APJCN*. 2001;10(2):159-64. DOI:10.1111/j.1440-6047.2001.00235.x.
46. Willcox BJ, Willcox DC, Todoriki H, et al. Caloric restriction, the traditional Okinawan diet, and healthy aging: the diet of the world's longest-lived people and its potential impact on morbidity and life span. *Ann N Y Acad Sci*. 2007;1114:434-55. DOI:10.1196/annals.1396.037.
47. Willcox DC, Scapagnini G, Willcox BJ. Healthy aging diets other than the Mediterranean: a focus on the Okinawan diet. *Mech Ageing Dev*. 2014;136-137:148-62. DOI:10.1016/j.mad.2014.01.002.
48. Todoriki H, Willcox DC, Willcox BJ. The effects of post-war dietary change on longevity and health in Okinawa. *Ok J Amer Studies*. 2008;(1):52-61 [cited 2022 Sept 5]. Available from: <https://u-ryukyu.repo.nii.ac.jp/records/2003994>.
49. Ludvik B, Waldhäusl W, Prager R, et al. Mode of action of ipomoea batatas (Caiapo) in type 2 diabetic patients. *Metabolism*. 2003;52(7):875-80. DOI:10.1016/s0026-0495(03)00073-8.
50. Murakami A, Ishida H, Kobo K, et al. Suppressive effects of Okinawan food items on free radical generation from stimulated leukocytes and identification of some active constituents: implications for the prevention of inflammation-associated carcinogenesis. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2005;6(4):437-48.
51. Krawinkel MB, Keding GB. Bitter melon (*Momordica charantia*): A dietary approach to hyperglycemia. *Nutr Rev*. 2006;64(7 Pt 1):331-7. DOI:10.1301/nr.2006.jul.331-337.
52. Taku K, Umegaki K, Sato Y, et al. Soy isoflavones lower serum total and LDL cholesterol in humans: a meta-analysis of 11 randomized controlled trials. *Am J Clin Nutr*. 2007;85(4):1148-56. DOI:10.1093/ajcn/85.4.1148.
53. Hsu RL, Lee KT, Wang JH, et al. Amyloid-degrading ability of nattokinase from *Bacillus subtilis* natto. *J Agric Food Chem*. 2009;57(2):503-8. DOI:10.1021/jf803072r.
54. Sacks FM, Lichtenstein A, Van Horn L, et al. American Heart Association Nutrition Committee. Soy protein, isoflavones, and cardiovascular health: an American Heart Association Science Advisory for professionals from the Nutrition Committee. *Circulation*. 2006;113(7):1034-44. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.106.171052.
55. Asher GN, Spelman K. Clinical utility of curcumin extract. *Altern Ther Health Med*. 2013;19(2):20-22.
56. Cole GM, Teter B, Frautschy SA. Neuroprotective effects of curcumin. *Adv Exp Med Biol*. 2007;595:197-212. DOI:10.1007/978-0-387-46401-5_8.
57. Sustainable healthy diets. Guiding principles. Rome: FAO and WHO; 2020.

Сведения об Авторах / About the Authors

Швабская Ольга Борисовна [Olga B. Shvabskaia]

eLibrary SPIN 1193-2792, ORCID 0000-0001-9786-4144

Карамнова Наталья Станиславовна [Natalia S. Karamnova]

eLibrary SPIN 2878-3016, ORCID 0000-0002-8604-712X

Измайлова Ольга Викторовна [Olga V. Izmailova]

eLibrary SPIN5597-8420, ORCID 0000-0002-7989-6844

Драпкина Оксана Михайловна [Oxana M. Drapkina]

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

Что меняется в лечении острого коронарного синдрома в Российской Федерации?

Бойцов С.А.^{1,2*}, Алесян Б.Г.³, Шахнович Р.М.¹, Ганюков В.И.^{3*}

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

² Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова, Москва, Россия

³ Национальный медицинский исследовательский центр хирургии имени А. В. Вишневского, Москва, Россия

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

Работа национальной сети сосудистых центров Российской Федерации (РФ), опираясь на Клинические рекомендации Российского кардиологического общества и Порядок оказания медицинской помощи больным с сердечно-сосудистыми заболеваниями, привела к значимым положительным результатам в лечении больных с острым коронарным синдромом (ОКС) в стране, хотя ряд целевых показателей еще не достигнут. Целью публикации является демонстрация тенденции лечебных подходов к ведению больных с ОКС в 2020-2022 гг. в РФ и анализ их эффективности. Представлены количественные и качественные показатели лечения больных с ОКС для представленного анализа получены на основании данных мониторинга Минздрава России за 2018-2021 гг. (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 «ЦНИИОИЗ» Минздрава России – Автоматизированная система мониторинга медицинской статистики и регистра РЕГИОН-ИМ (Российский РЕГИСТР Острого Инфаркта Миокарда) – многоцентрового проспективного наблюдательного когортного исследования за 2020-2022 гг., организованного ФГБУ «НМИЦ кардиологии им. ак. Е.И. Чазова» Минздрава России.

В РФ с диагнозом ОКС в 2020 и 2021 гг. было госпитализировано 403 931 и 397 930 больных соответственно. Снижение числа поступивших в стационары РФ больных с диагнозом ОКС на 22,32% произошло в основном за счет значимого уменьшения госпитализаций больных с диагнозом ОКС без подъема сегмента ST (ОКСбпST) (на 29,03%). При этом поступление больных с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST (ИМпST) сократилось только на 6,02%. По сравнению с 2018-2019 гг., в 2020-2022 гг. возросла летальность при первичном чрескожном коронарном вмешательстве (ЧКВ) (на 9,6%) и в общей группе ИМпST (на 12,3%); значимо возросла летальность как в общей группе ОКСбпST (на 48%), так и при ЧКВ для больных ОКСбпST (на 28,6%); отмечалось увеличение среднегодового числа первичного ЧКВ (на 12,6%); выявлен абсолютный и относительный рост числа ЧКВ при ОКСбпST (на 2,7 и 37,1%, соответственно). В стационарах страны к моменту выписки статины получают 95% пациентов, бета-адреноблокаторы – 87%, ингибиторы АПФ – 80%, ацетилсалициловую кислоту – 82%, ингибиторы P2Y12 рецепторов тромбоцитов – 98% пациентов независимо от варианта ОКС.

В РФ в 2020-2022 гг. к неблагоприятным тенденциям оказания помощи больным при ОКС можно отнести: рост летальности при первичном ЧКВ и в общей группе ИМпST; рост летальности как в общей группе ОКСбпST, так и при ЧКВ для больных ОКСбпST. К положительным результатам работы национальной сети сосудистых центров необходимо отнести: абсолютное, относительное и расчетное увеличение числа первичного ЧКВ; абсолютный и относительный рост числа ЧКВ при ОКСбпST; высокий уровень назначения препаратов с доказанным положительным влиянием на прогноз.

Ключевые слова: сосудистый центр, клинические рекомендации, инфаркт миокарда, острый коронарный синдром.

Для цитирования: Бойцов С.А., Алесян Б.Г., Шахнович Р.М., Ганюков В.И. Что меняется в лечении острого коронарного синдрома в Российской Федерации? *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2022;18(6):703-709. DOI: 10.20996/1819-6446-2022-12-14.

What is changing in the treatment of acute coronary syndrome in the Russian Federation?

Boytsov S.A.^{1,2*}, Alekhan B.G.³, Shakhnovich R.M.¹, Ganyukov V.I.^{3*}

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

² A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia

³ National Medical Research Center of Surgery named after A. Vishnevsky, Moscow, Russia

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

The work of the national network of vascular centers of the Russian Federation (RF), based on the Clinical recommendations of the Russian Society of Cardiology and the procedure for providing medical care to patients with cardiovascular diseases, has led to significant positive results in the treatment of patients with acute coronary syndrome (ACS) in the country, although a number of targets have not yet been reached. The purpose of the publication is to demonstrate the trend in therapeutic approaches to the management of patients with ACS in 2020-2022. In Russia and analysis of their effectiveness. Quantitative and qualitative indicators of the treatment of patients with ACS for the presented analysis were obtained on the basis of monitoring data from the Russian Ministry of Health for 2018-2021. presented: Monitoring of measures to reduce mortality from coronary heart disease, letters of the Ministry of Health of Russia dated March 13, 2015 No. 17-6 / 10 / 1-177 and dated July 24, 2015 No. 17-9 / 10 / 2-4128, within which data collection carried out monthly, on the portal of the Federal State Budgetary Institution "TsNIOIZ" of the Ministry of Health of Russia - Automated system for monitoring medical statistics and the register REGION-IM (Russian Register of Acute Myocardial Infarction) - a multicenter prospective observational cohort study for 2020-2022, organized by the Federal State Budgetary Institution "National Medical Research Center of Cardiology named after Academician E.I. Chazov" of the Ministry of Health of Russia. In Russia with a diagnosis of ACS in 2020 and 2021 403,931 and 397,930 patients were hospitalized, respectively. The decrease in the number of patients diagnosed with ACS admitted to Russian hospitals by 22.32% was mainly due to a significant decrease in hospital admissions of patients diagnosed with non-ST elevation ACS (non-STE-ACS) (by 29.03%). At the same time, the admission of patients with ST elevation myocardial infarction (STEMI) decreased only by 6.02%. Compared to 2018-2019, in 2020-2022. increased mortality in primary percutaneous coronary intervention (PCI) (by 9.6%) and in the general STEMI group (by 12.3%); significantly increased mortality both in the general group of NSTEMI-ACS (by 48%) and during PCI for patients with non-STE-ACS (by 28.6%); there

was an increase in the average annual number of primary PCI (by 12.6%); an absolute and relative increase in the number of PCI in non-STE-ACS was revealed (by 2.7 and 37.1%, respectively). In the country's hospitals, by the time of discharge, 95% of patients receive statins, beta-blockers – 87%, ACE inhibitors – 80%, acetylsalicylic acid – 82%, P2Y12 inhibitors – 98% of patients, regardless of the type of ACS.

In Russia in 2020-2022 unfavorable tendencies in the provision of care to patients with ACS include: increased mortality in primary PCI and in the general STEMI group; increased mortality both in the general group of non-STE-ACS and during PCI for patients with non-STE-ACS. The positive results of the work of the national network of vascular centers include: absolute, relative and estimated increase in the number of primary PCI; absolute and relative increase in the number of PCI in non-STE-ACS; a high level of prescribing drugs with a proven positive effect on the prognosis.

Keywords: vascular center, clinical guidelines, myocardial infarction, acute coronary syndrome.

For citation: Boytsov S.A., Alekyan B.G., Shakhnovich R.M., Ganyukov V.I. What is changing in the treatment of acute coronary syndrome in the Russian Federation? *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2022;18(6):703-709. DOI:10.20996/1819-6446-2022-12-14.

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

Received/Поступила: 14.12.2022

Accepted/Принята в печать: 27.12.2022

Введение

В 2006 г. в Российской Федерации (РФ) под руководством В.И. Скворцовой, в части создания структур для лечения острых нарушений мозгового кровообращения (ОНМК), и Е.И. Чазова, в части создания структур для лечения острого коронарного синдрома (ОКС), началась подготовка организации сети первичных сосудистых отделений (ПСО) и региональных сосудистых центров (РСЦ). Начиная с 2007 г. со стороны Минздравсоцразвития России очень большую организационную поддержку оказывали Т.А. Голикова и О.В. Кривонос. Вопросы, связанные с рентгенэндоваскулярным обеспечением лечения ОКС, взял на себя Б.Г. Алесян, а ОНМК – В.В. Крылов.

К тому времени в стране уже был накоплен достаточно большой опыт лечения инфаркта миокарда (ИМ). В Москве, а на самом деле и в мире, одними из пионеров в этой области были Е.И. Чазов и М.Я. Руда, организовавшие первые специализированные палаты реанимации и немедленную доставку в них больных машинами скорой помощи непосредственно с места, где был поставлен диагноз ИМ или имелось подозрение на его наличие [1]. Особенная заслуга Е.И. Чазова и М.Я. Руды состоит еще и во внедрении в отечественную и мировую практику тромболитической терапии при ИМ с подъемом сегмента ST (ИМnST). В 1962 г. в журнале «Кардиология» был описан «первый опыт лечения тромбоза отечественным фибринолитиком» [2]. В 1967-1968 гг. были созданы специализированные бригады скорой медицинской помощи для проведения догоспитального тромболизиса [3], а в 1975 г. в отделении неотложной кардиологии НИИ кардиологии им. А.Л. Мясникова больному с острым ИМ впервые в мире был проведен тромболизис посредством внутрикоронарного введения фибринолизина [4]. Наиболее популярным тромболитиком до широкого внедрения фибринспецифических препаратов многие десятилетия в нашей стране была стреп-

токиназа. Первую коронароангиографию в Советском Союзе выполнил Ю.С. Петросян [5], первую коронарную ангиопластику еще в 1972 г. выполнил В.П. Мазаев [6]. Чрескожные коронарные вмешательства (ЧКВ) при ИМ долгое время выполнялись главным образом в Москве. К середине первого десятилетия нынешнего века в стране функционировали 156 ангиокардиографических установок. Было организовано немало инфарктных отделений, но при этом системной работы в лечении ОКС, тем более с применением рентгенэндоваскулярных методов, не было. В лечении ОНМК ситуация была значительно хуже.

Первоначальный замысел В.И. Скворцовой заключался в создании во всей стране сети сосудистых центров для лечения именно ОНМК. Е.И. Чазов, уже давно вынашивая мысль о создании сети для лечения ОКС, активно поддержал это предложение. Родилась идея создания параллельной сети для лечения ОНМК и ОКС на базе одних и тех же медицинских организаций. РСЦ, выполнявшие помимо лечебных функций, еще и организационно-методические задачи, создавались на базе областных больниц, а ПСО на базе городских или центральных районных больниц. Задача была решена за четыре года, и к концу 2012 г. сеть была создана. К настоящему времени в России функционирует 140 РСЦ и 469 ПСО.

Современная система лечения ОКС в нашей стране опирается на Клинические рекомендации Российского кардиологического общества, утвержденные Научно-практическим советом Минздрава России [7,8]. В свою очередь отечественные клинические рекомендации опираются на рекомендации Европейского общества кардиологов [9,10] и Европейского общества кардиоторакальных хирургов (2018 г.) [11]. Вторым важным документом является Порядок оказания медицинской помощи при сердечно-сосудистых заболеваниях (приказ Минздрава России от 15.11.2012 г. с последними изменениями от 21.02.2020 г.) [12].

Для оперативной оценки объемов и некоторых показателей качества оказания медицинской помощи при ОКС уже в течение десятилетия успешно функционирует Мониторинг Минздрава России. Информация в Мониторинг поступает непосредственно из медицинских информационно-аналитических центров (МИАЦ) субъектов РФ путем заполнения специальных форм.

Основные характеристики оказания медицинской помощи при ОКС (данные регистра РЕГИОН-ИМ)

Для анализа так называемых процессных показателей, в том числе и временных характеристик оказания медицинской помощи при ОКС, в данной статье использовались данные регистра РЕГИОН-ИМ (Российский РЕГИстр Острого ИНфаркта Миокарда) – многоцентрового проспективного наблюдательного когортного исследования, организовано ФГБУ «НМИЦ кардиологии им. академика Е.И. Чазова» Минздрава России [13]. В регистр включаются все пациенты, госпитализированные в РСЦ или ПСО с установленным диагнозом острый ИМнпСТ или ИМ без подъема сегмента ST (ИМбпСТ) на основании критериев Четвертого универсального определения инфаркта миокарда Европейского общества кардиологов (2018 г.). На конец сентября 2022 г., начиная с 2020 г., в регистр было включено 7400 пациентов из 36 РСЦ и 27 ПСО 40 субъектов РФ. Исследование ведется на платформе CRM «Quinta».

По данным Мониторинга Минздрава России в течение последних нескольких лет не менее 90% всех больных с ОКС получают лечение в РСЦ или ПСО. Количество госпитализированных пациентов с ИМнпСТ с 2016 г., когда был зафиксирован максимум за последние шесть лет, к последнему «доковидному» 2019 г. снизилось на 5%. Максимальное количество пациентов с ОКС без подъема ST (ОКСбпСТ) в период с 2016 г. по 2021 г. было в 2017 г. и составило 398 658 человек, а к 2019 г. число таких госпитализированных пациентов снизилось на 13%. Данные факты с определенной осторожностью можно трактовать как следствие позитивных эффектов первичной и вторичной профилактики ОКС, проводимых в доковидный период. Вероятно, данный вопрос можно будет прояснить в течение 2023-2024 гг.

Безусловно, очень большое влияние на объемы оказания медицинской помощи при ОКС с подъемом сегмента ST (ОКСпСТ) и ОКСбпСТ оказала пандемия новой коронавирусной инфекции (COVID-19), что проявилось существенным снижением числа поступлений в стационары этих больных. Так, количество госпитализированных пациентов с ИМнпСТ со 161 399 в 2016 г. снизилось до 138 751 (на 15%) в 2021 г.

Число больных с ОКСбпСТ в 2021 г., в сравнении с 2017 г., уменьшилось до 259 179 человек, то есть на 35%.

При этом сравнение количества пациентов с ИМнпСТ за первую половину 2022 г., когда фактор опасений пациентов обращаться за медицинской помощью из-за вероятности инфицирования COVID-19 был значительно меньше, с аналогичным периодом 2021 г., показывает, что их число возросло только на 2%. Количество пациентов с ОКСбпСТ за этот же период даже снизилось на 0,5%. Отсутствие восстановления числа госпитализаций в первой половине 2022 г. в сравнении с аналогичным периодом 2017 г. нельзя объяснить повышением качества профилактики осложнений ишемической болезни сердца, тем более что в период пандемии она существенно пострадала. Скорее всего это связано с неполным восстановлением числа кардиологических коек (в 2021 г. по причине перепрофилирования количество кардиологических коек в сравнении с 2019 г. по данным ЦНИИОИЗ Минздрава России было меньше на 25%), а также возможно с уменьшением общего количества больных с очень высоким сердечно-сосудистым риском по причине их высокой смертности во время волн пандемии.

По данным Мониторинга Минздрава России, с 2016 г. по 2021 г. (за 5 лет) доля пациентов с ИМнпСТ, получивших тот или иной вид реперфузионного лечения, возросла с 51% до 73,3%. Последний показатель еще нельзя считать достаточным, в том числе в сравнении с данными одного из наиболее часто цитируемых шведского регистра SWEDEHEART, в котором даже в регионе с самой низкой доступностью оказания медицинской помощи населению (остров Готланд) в 2021 г. у всех 100% больных с ОКСпСТ была проведена реперфузионная терапия, при этом в 85% случаев на начальном этапе это была тромболитическая терапия (ТЛТ) [14]. Особенным образом следует отметить, что в РФ имеет место весьма быстрый рост частоты первичных ЧКВ (пЧКВ). Так, если в 2016 г. пЧКВ выполнялось у 25% больных ИМнпСТ, то в 2021 г. уже у 50,2%. Известно, что согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов и российским клиническим рекомендациям для снижения риска смерти при ИМнпСТ пЧКВ является предпочтительной реперфузионной стратегией в первые 12 ч от начала развития заболевания, если ожидаемое время от момента постановки диагноза до проведения проводника в просвет инфаркт-связанной коронарной артерии не превышает 120 мин. Если не удастся уложиться в эти временные рамки, то используют ТЛТ (преимущественно догоспитальную) как первый этап фармако-инвазивной стратегии [7,9]. При сохранении имеющегося тренда очень важный показатель частоты пЧКВ в ближайшие три года может возрасти до 70%, что является целевым

национальным показателем для Европейских стран по данным инициативы «Stent for Life» [15].

Как подход к снижению риска смерти при ИМпСТ рутинное проведение ЧКВ не рекомендуется если от начала симптомов заболевания прошло более 48 ч, а ТЛТ – более 12 ч, и у пациента нет дополнительных клинических оснований для вмешательства (продолжающаяся или рецидивирующая ишемия миокарда с симптомами, сердечная недостаточность, угрожающие жизни нарушения ритма сердца).

Доля больных, подвергнутых ТЛТ изменилась мало – она составляла 26% в 2016 г. и 23,1% – в 2021 г. Но при этом существенно возросла доля догоспитальной ТЛТ – с 45% в 2016 г. она возросла до 71% в первой половине 2022 г. Эффективность ТЛТ по данным регистра РЕГИОН-ИМ составляет 65%. Следует подчеркнуть, что проведение ТЛТ в ПСО, как и в других стационарах, допустимо только в случае развития ИМпСТ в госпитальных условиях. Поэтому в ближайшие три года доля догоспитальной ТЛТ должна составлять не менее 80%.

Суммарная доля реперфузии у больных с ИМпСТ с учетом ТЛТ и пЧКВ по данным Мониторинга Минздрава России в 2021 г. составила 73,7%. Это означает, что доля больных без любого вида реперфузии миокарда еще достаточно велика и составляет 26,7%. В ближайшие три года необходимо предпринять должные меры, чтобы уменьшить данное значение до 15%, причем, главным образом, за счет увеличения доли ЧКВ. Очень важным достижением является тот факт, что доля случаев ТЛТ в течение 24 ч от начала ИМ, завершившихся ЧКВ (фармакоинвазивная тактика), возросла с 31% в 2016 г. до 60% – в 2021 г. Соответственно доля ТЛТ без последующего ЧКВ снизилась с 69% в 2016 г. до 40% в 2021 г. Фармакоинвазивная тактика имеет очень большое значение в регионах РФ с низкой плотностью населения и большим плечом доставки пациентов до ЧКВ-центра, и ее частота в случае применения ТЛТ должна быть в ближайшие три года при сохранении сформировавшегося тренда увеличена до 75%.

Следует еще раз подчеркнуть, что ТЛТ в госпитальных условиях должна выполняться только в случае развития ИМ непосредственно в стационаре. Правомочность такой позиции подтверждается данными регистра РЕГИОН-ИМ. Так, если у поступивших в ПСО пациентов с ИМпСТ, ТЛТ выполняется бригадой машины скорой медицинской помощи (СМП), то среднее время от регистрации ЭКГ до начала реперфузии составляет 18 мин. В случае же проведения ТЛТ в стационаре среднее время от записи электрокардиограммы (ЭКГ) (бригадой СМП) до начала реперфузии составляет 138 мин (2 ч 12 мин). При этом основные потери времени в процессе оказания медицинской помощи

при ОКС по данным регистра обусловлены поздним обращением пациентов – пока интервал от первых симптомов ИМпСТ до регистрации ЭКГ бригадой СМП составляет 5 ч 18 мин.

Согласно данным регистра РЕГИОН-ИМ среднее время от первых симптомов до ЧКВ у пациентов с ИМпСТ составляет 20 ч 36 мин. От места проведения ТЛТ зависит и интервал времени до начала проведения ЧКВ. Среднее время от ТЛТ до начала ЧКВ в случае введения тромболитика в машине СМП составляет 8 час. 48 мин., а при выполнении ТЛТ в стационаре – 15 ч 42 мин. Среднее время от регистрации ЭКГ до первичного ЧКВ составляет 172 мин (2 ч 52 мин) при очень высокой вариабельности данного важнейшего показателя от 30 до 340 мин. По данным шведского регистра SWEDEHEART в 2021 г. вариабельность этого параметра была существенно меньше и колебалась от 45 до 115 мин [14]. В РФ при пЧКВ только в 60% случаев начало проведения рентгенэндоваскулярных вмешательств укладывается в 120 минут от регистрации ЭКГ. Данный показатель вполне возможно в ближайшие три года увеличить минимум до 70%.

Как указывалось выше, временные потери при оказании медицинской помощи больным ИМпСТ по данным регистра РЕГИОН-ИМ, связанные с поздним обращением пациентов велики (>5 ч), при этом основная потеря времени происходит уже на этапах оказания медицинской помощи. Так, среднее время от появления симптомов до ЭКГ в случае поступления пациента в РСЦ составляет 7,3 ч, а при поступлении в ПСО – 9,9 ч. Соответственно среднее время от первых симптомов до поступления в ПСО равно 8,6 ч, а до прямой госпитализации в РСЦ – 10,1 ч. У данной категории пациентов очень важной является длительность интервала времени до начала выполнения ЧКВ. Среднее время от первых симптомов ИМпСТ до ЧКВ по данным регистра РЕГИОН-ИМ составляет 20 ч 36 мин при вариабельности в различных регионах от 3 ч 40 мин до 62 ч. Существенным образом этот показатель зависит от места первой госпитализации пациента с ИМпСТ – в случае госпитализации в РСЦ он составляет 11,4 ч, а при поступлении в ПСО – 42 ч. В шведском регистре среднее значение этого показателя в 2021 г. составило 2 ч 45 мин при разбросе величин от 2 ч 10 мин до 5 ч [14]. Очевидно, что без решения данного вопроса добиться существенного снижения летальности, а также вероятности развития сердечной недостаточности в постинфарктном периоде будет проблематично. При этом большим резервом является сокращение вышеуказанных временных интервалов в первую очередь при госпитализации пациентов в ПСО, за счет максимально возможного сокращения времени пребывания пациента с ИМпСТ на данном этапе оказания медицинской помощи, поскольку среднее время до перевода

в РСЦ составляет целых 32,6 ч. Пребывание в ПСО, не имеющем возможности выполнения ЧКВ, для данной категории пациентов может быть оправдано только необходимостью стабилизации гемодинамики и временными затратами на организацию транспортировки пациента в ЧКВ-центр. И безусловно еще одним большим резервом повышения качества оказания медицинской помощи при ИМпСТ является максимально возможное увеличение доли перевода данной категории больных из ПСО в РСЦ или другой ЧКВ-центр не менее, чем в 80% случаев. Пока по данным регистра РЕГИОН-ИМ эта доля составляет всего 17%. Очевидно, что решение настоящей задачи является весьма сложным и потребует принятия организационно-финансовых решений.

Длительность пути пациентов с ИМбпСТ от первых симптомов до госпитализации в структуры сосудистой сети составляет 13 ч 42 мин, а от первых симптомов до проведения ЧКВ – 25 ч 6 мин.

ЧКВ являются важнейшим видом лечения больных с ОКСбпСТ. Количество таких вмешательств при ОКС в 2021 г. в сравнении с 2016 г. возросло на 62%, а среди пациентов с ОКСбпСТ на 42%. Очевидно, что доля больных с ОКСбпСТ высокого риска, подвергнутых ЧКВ, должна быть увеличена. При этом есть все основания полагать, что в ближайшие три года она должна составить не менее 70%. Следует также подчеркнуть, что увеличение в нашей стране количества ЧКВ должно главным образом происходить за счет проведения пЧКВ при ИМпСТ и ЧКВ у пациентов с ОКСбпСТ высокого риска.

В стационаре к моменту выписки статины получают 95% пациентов [16], бета-адреноблокаторы – 87%, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента – 80%, ацетилсалициловую кислоту – 82%, ингибиторы P2Y₁₂ рецепторов тромбоцитов – 98% пациентов независимо от варианта ОКС [17]. Представленные данные вполне сопоставимы с данными шведского регистра за 2021 г. Исключение составляет выбор варианта ингибитора P2Y₁₂ рецепторов тромбоцитов и лечения ИМпСТ – в РФ в 58% случаев назначается клопидогрел и в 42% тикагрелор (при выполнении только ТЛТ – у 19%, ТЛТ в сочетании с ЧКВ – у 35% и при выполнении пЧКВ – у 51% пациентов). В Швеции клопидогрел назначается в 15% случаев, а тикагрелор – в 85% [14]. У пациентов с ОКСбпСТ по данным регистра РЕГИОН-ИМ тикагрелор назначается в 34% случаев (при выполнении ЧКВ – у 45% пациентов).

В соответствии с Приказом Минздрава России от 24.09.2021 № 936н «Об утверждении перечня ле-

карственных препаратов для медицинского применения для обеспечения в амбулаторных условиях лиц, которые перенесли острое нарушение мозгового кровообращения, инфаркт миокарда, а также которым были выполнены аортокоронарное шунтирование, ангиопластика коронарных артерий со стентированием и катетерная абляция по поводу сердечно-сосудистых заболеваний» [18] все пациенты, перенесшие ИМ в течение двух лет бесплатно получают весь необходимый перечень лекарственных препаратов в соответствии с клиническими рекомендациями, утвержденными Научно-практическим советом Минздрава России. Согласно данным мониторинга Минздрава России, организованного с целью контроля выполнения данного приказа в регионах РФ, на декабрь 2021 г. 91% пациентов, перенесших ИМ, на амбулаторном этапе получали аторвастатин в средней дозе менее 25 мг/сут, 7% – от 25 до 35 мг и только 3% – в дозе более 35 мг/сут. К августу 2022 г. ситуация несколько улучшилась – 78% пациентов, перенесших ИМ, получали аторвастатин в средней дозе менее 25 мг/сут, 6% – от 25 до 35 мг и уже 15% – в дозе более 35 мг/сут. Хотя произошло пятикратное увеличение доли больных, получающих аторвастатин в адекватной дозировке, в самое ближайшее время необходимо обеспечить лечение пациентов в соответствии с требованиями клинических рекомендаций.

Заключение

Несмотря на наличие очевидных позитивных изменений в оказании медицинской помощи при ОКС, один из важнейших показателей – госпитальная летальность остается высокой. В период с 2016 по 2019 гг. летальность последовательно снижалась с 14,6% до 13,1%. Во время пандемии в 2020 г. она вернулась на уровень 14,5% с последующим снижением в 2021 г. до 13,5%. Решение этой задачи имеет комплексный характер, требующий регулярного анализа всех механизмов оказания медицинской помощи при ОКС. Основные изменения и особенности оказания медицинской помощи больным с ОКСпСТ и ИМбпСТ в РФ за последние 5 лет, а также величины целевых показателей анализируемых параметров, реалистичные для достижения в ближайшие 3 года, представлены в табл. 1.

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

Table 1. Main changes and main features of the provision of medical care to patients with STEMI and non-STEMI in the Russian Federation over the past 5 years, as well as the values of the target indicators of the analyzed parameters, realistic for achievement in the next 3 years

Таблица 1. Основные изменения и основные особенности оказания медицинской помощи больным с ОКСнСТ и ИМбнСТ в РФ за последние 5 лет, а также величины целевых показателей анализируемых параметров, реалистичные для достижения в ближайшие 3 года

Что изменилось с 2016 г. в сравнении с 2021 г. или величина показателя на момент подготовки публикации	Целевое значение показателя с достижением в ближайшие 3 года
Снижение числа госпитализированных больных с ОКСнСТ на 15% и больных с ОКСбнСТ на 35%	Ситуация подлежит уточнению в течение 2023 г.
Рост доли пЧКВ при ОКСнСТ в 2 раза (до 50%) среди всех видов реперфузии	Увеличение не менее, чем до 65%
При проведении пЧКВ 60% процедур проводятся в течение 120 мин от ЭКГ и 44% – в течение 90 мин	Увеличение доли пЧКВ, проводимых в течение 120 мин от регистрации ЭКГ не менее чем 70%
Уменьшение доли больных без реперфузии в 1,8 раза (до 26,7%) главным образом за счет пЧКВ	Уменьшение не менее, чем до 15%
Рост в 2 раза доли ТЛТ (до 60%), завершившейся ЧКВ в течение 24 ч от начала ИМнСТ (фармако-инвазивный подход)	Увеличение не менее, чем до 75%
Увеличение доли догоспитальной ТЛТ с 40% до 70%	Увеличение не менее, чем до 90%
Среднее время от ЭКГ до ТЛТ при ИМнСТ при проведении по СМП – 18 мин; при проведении в ПСО – 2 ч 12 мин по данным регистра РЕГИОН-ИМ	Проведение ТЛТ в ПСО, как и в других стационарах, возможно только в случае развития ИМнСТ в госпитальных условиях
Среднее время до перевода пациентов с ИМнСТ из ПСО в РСЦ составляет 32,6 ч по данным регистра РЕГИОН-ИМ	Пребывание пациента с ИМнСТ в ПСО, не имеющем функции ЧКВ, оправдано только необходимостью стабилизации гемодинамики и временными затратами на организацию транспортировки пациента в ЧКВ-центр
Доля больных с ИМнСТ, переведенных из ПСО в РСЦ составляет 17% по данным регистра РЕГИОН-ИМ	Перевод в РСЦ или другой ЧКВ-центр не менее 80% пациентов с ИМнСТ
Рост на 62% количества ЧКВ у больных с ОКСбнСТ (до 37%) и на 44% – у больных с ОКСбнСТ высокого риска (до 53%).	Увеличить долю больных с ОКСбнСТ высокого риска, подвергнутых ЧКВ до 70%
Частота назначения в стационаре при ИМ статинов составляет 94%, БАБ – 88%, ИАПФ – 80%, АСК – 80%, ингибиторов P2Y12 рецепторов тромбоцитов – 98% по данным регистра РЕГИОН-ИМ	Обеспечить частоту назначения тикагрелора или прасугрела в соответствии с требованиями клинических рекомендаций в ближайшее время
Доля больных, перенесших ИМ, получающих аторвастатин в средней дозе более 35 мг/сут, возросла с декабря 2021 г. по август 2022 г. с 3% до 15% по данным регистра РЕГИОН-ИМ	Обеспечить лечение пациентов в соответствии с требованиями клинических рекомендаций в ближайшее время
Летальность при ИМнСТ имеет тенденцию к снижению, но остается высокой (13,5%)	Снижение до 8% (согласно паспорту Федерального проекта «Борьба с сердечно-сосудистыми заболеваниями»)
РФ – Российская Федерация, ТЛТ – тромболитическая терапия, СМП – скорая медицинская помощь, ИМнСТ – инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST, ПСО – первичные сосудистые отделения, РСЦ – региональный сосудистый центр, ОКСбнСТ – острый коронарный синдром без подъема сегмента ST, ОКСнСТ – острый коронарный синдром с подъемом сегмента ST, ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство, пЧКВ – первичное чрескожное коронарное вмешательство, БАБ – бета-адреноблокаторы, ИАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, АСК – ацетилсалициловая кислота, ИМ – инфаркт миокарда, ИМнСТ – инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST	

References / Литература

1. Chazov EI, ed. Myocardial Infarction: Monograph. Moscow: Meditsina, 1971 (In Russ.) [Чазов Е.И., ред. Инфаркт миокарда: Монография. М.: Медицина, 1971].
2. Chazov EI, Andreenko GV. The first experience of thrombolysis therapy with domestic fibrinolysin. *Kardiologiya*. 1962;(4):59-64 (In Russ.) [Чазов Е.И., Андреев Г.В. Первый опыт терапии тромбоза отечественным фибринолизом. *Кардиология*. 1962;(4):59-64].
3. Shakhnovich RM, Ruda MYa. The evolution of myocardial infarction treatment over the past decades. The significance of E.I. Chazov works. *Ter Arkiv*. 2019;91(6):25-33. (In Russ.) [Шахнович Р.М., Руда М.Я. Эволюция лечения инфаркта миокарда за последние десятилетия. Значение работ Е.И. Чазова. *Терапевтический Архив*. 2019;91(6):25-33]. DOI:10.26442/00403660.2019.06.000291.
4. Chazov EI, Matveeva LS, Mazayev AV, et al. Intracoronary fibrinolysin administration in acute myocardial infarction. *Ter Arkiv*. 1976;48(4):8-17 (In Russ.) [Чазов Е.И., Матвеева Л.С., Мазеев А.В. и др. Внутрикоронарное назначение фибринолизина при остром инфаркте миокарда. *Терапевтический Архив*. 1976;48(4):8-17].
5. Bokeria LA, Alekhan BG, Glyantsev SP. Professor Yuri Samuilovich Petrosyan – pioneer of the domestic X-ray endovascular diagnostic and treatment of heart disease. *Grudnaya i Serdechno-Sosudistaya Khirurgiya*. 2011;(5):68-73 (In Russ.) [Бокерия Л.А., Алекхан Б.Г., Глянецев С.П. Профессор Юрий Самуилович Петросян – пионер отечественной рентгенэндоваскулярной диагностики и лечения заболеваний сердца. *Грудная и Сердечно-Сосудистая Хирургия*. 2011;(5):68-73].
6. Gracianskii NA, Kulkharchuk VV, Mazayev VP. The experience in the use of intraluminal balloon dilatation of stenotic coronary arteries in coronary heart disease. *Kardiologiya*. 1985;25(10):52 (In Russ.) [Грацианский Н.А., Кулхачук В.В., Мазеев В.П. Опыт применения внутрисосудистой баллонной дилатации стенозированных коронарных артерий при ишемической болезни сердца. *Кардиология*. 1985;25(10):52].
7. Barbarash OL, Duplyakov DV, Zateichikov DA, et al. 2020 Clinical practice guidelines for Acute coronary syndrome without ST segment elevation. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(4):4449. (In Russ.) [Барбараш О.Л., Дупляков Д.В., Затеищikov Д.А., и др. Острый коронарный синдром без подъема сегмента ST электрокардиограммы. Клинические рекомендации 2020. *Российский Кардиологический Журнал*. 2021;26(4):4449]. DOI:10.15829/1560-4071-2021-4449.
8. Averkov OV, Duplyakov DV, Gilyarov MYu, et al. 2020 Clinical practice guidelines for Acute ST-segment elevation myocardial infarction. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(11):4103. (In Russ.) [Аверков О.В., Дупляков Д.В., Гиляров М.Ю., и др. Острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST электрокардиограммы. Клинические рекомендации 2020. *Российское кардиологическое общество, Ассоциация сердечно-сосудистых хирургов России. Российский Кардиологический Журнал*. 2020;25(11):4103]. DOI:10.15829/1560-4071-2020-4103.
9. Collet J, Thiele H, Barbato E, et al. 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J*. 2021;42(14):1289-367. DOI:10.1093/eurheartj/ehaa575.
10. Ibanez B, James S, Agewall S, et al. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2018;39(2):119-77. DOI:10.1093/eurheartj/ehx393.
11. Neumann FJ, Sousa-Uva M, Ahlsson A, et al. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. *Euro Intervention*. 2019;14(14):1435-534. DOI:10.4244/EIJY19M01_01.
12. Order of the Ministry of Health of Russian Federation «On approval of the procedure for providing medical care to patients with cardiovascular diseases» dated 15.11.2012 N 918n (red. 21.02.2020) [cited 2022 Nov 10]. Available from: https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_141223/ (In Russ.) [Приказ Минздрава России от 15.11.2012 N 918н (ред. от 21.02.2020) «Об утверждении порядка оказания медицинской помощи больным с сердечно-сосудистыми заболеваниями» [цитирован 10.11.2022]. Доступен на: https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_141223/].
13. Boytsov SA, Shakhnovich RM, Erlikh AD, et al. Registry of Acute Myocardial Infarction. REGION-MI – Russian Registry of Acute Myocardial Infarction. *Kardiologiya*. 2021;61(6):41-51 (In Russ.) [Бойцов С.А., Шахнович Р.М., Эрлих А.Д., и др. Регистр острого инфаркта миокарда. РЕГИОН–ИМ – Российский РЕГИСТР Острого Инфаркта миокарда. *Кардиология*. 2021;61(6):41-51]. DOI:10.18087/cardio.2021.6.n1595.
14. SWEDEHEART Annual Report 2021 [cited 2022 Nov 10]. Available from: <https://www.uccr.se/swedeheart/dokument-sh/arsrapporter-sh>.
15. Regueiro A, Goicolea J, Fernández-Ortiz A, Macaya C, Sabaté M. STEMI Interventions: The European Perspective and Stent for Life Initiative. *Interv Cardiol Clin*. 2012;1(4):559-65. DOI:10.1016/j.iccl.2012.06.008.
16. Boytsov SA, Shakhnovich RM, Tereschenko SN, et al. The prevalence of hyperlipidemia and features of lipid-lowering therapy in patients with myocardial infarction according to the Russian register of acute myocardial infarction REGION-MI. *Kardiologiya*. 2022;62(7):12-22. (In Russ.) [Бойцов С.А., Шахнович Р.М., Терещенко С.Н., и др. Распространенность гиперлипидемии и особенности липидснижающей терапии у пациентов с инфарктом миокарда по данным Российского регистра острого инфаркта миокарда РЕГИОН–ИМ. *Кардиология*. 2022;62(7):12-22]. DOI:10.18087/cardio.2022.7.n2051.
17. Boytsov SA, Shakhnovich RM, Tereschenko SN, et al. Features of antiplatelet therapy with P2Y12 receptor inhibitors in patients with myocardial infarction according to the Russian Register of Acute Myocardial Infarction REGION-MI. *Kardiologiya*. 2022;62(9):44-53 (In Russ.) [Бойцов С.А., Шахнович Р.М., Терещенко С.Н., и др. Особенности терапии ингибиторами P2Y12 рецепторов тромбоцитов у пациентов с инфарктом миокарда по данным Российского регистра острого инфаркта миокарда – РЕГИОН–ИМ. *Кардиология*. 2022;62(9):44-53]. DOI:10.18087/cardio.2022.9.n2278.
18. Order of the Ministry of Health of Russian Federation «Approval of the list of drugs for medical use for patients after hospital discharge who have suffered acute cerebrovascular accident, myocardial infarction, as well as coronary artery bypass grafting, angioplasty, coronary artery stenting and catheter ablation for cardiovascular diseases» dated 24.09.2021 N 936n [cited 2022 Nov 10]. Available from: https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_398117/2ff7a8c72de3994f30496a0ccbb1ddafdad5f18/ (In Russ.) [Приказ Минздрава России от 24.09.2021 № 936н «Об утверждении перечня лекарственных препаратов для медицинского применения для обеспечения в амбулаторных условиях лиц, которые перенесли острое нарушение мозгового кровообращения, инфаркт миокарда, а также которым были выполнены аортокоронарное шунтирование, ангиопластика коронарных артерий со стентированием и катетерная абляция по поводу сердечно-сосудистых заболеваний» [цитировано 10.11.2022]. Доступен на: https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_398117/2ff7a8c72de3994f30496a0ccbb1ddafdad5f18/].

Сведения об Авторах / About the Authors

Бойцов Сергей Анатольевич [Sergey A. Boytsov]
eLibrary SPIN 7961-5520, ORCID 0000-0001-6998-8406
Алекян Баграт Гегамович [Bagrat G. Alekhan]
ORCID 0000-0001-6509-566X

Шахнович Роман Михайлович [Roman M. Shakhnovich]
ORCID 0000-0003-3248-0224
Ганюков Владимир Иванович [Vladimir I. Ganyukov]
ORCID 0000-0002-9704-7678

Предикторы отдаленного прогноза у пациентов, перенесших хирургическую реваскуляризацию миокарда

Кавешников В.С.* , Кузьмичкина М.А., Серебрякова В.Н.

Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, Томск, Россия

Высокий уровень смертности от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) ставит задачи по совершенствованию подходов к лечению пациентов с данной группой социально-значимой патологии. Широкое внедрение в клиническую практику хирургической реваскуляризации миокарда дает возможность существенно повысить качество и продолжительность жизни пациентов с ишемической болезнью сердца. Целью данной работы явился анализ литературы, адресованной влиянию предоперационных, операционных и послеоперационных факторов на отдаленный прогноз после операции коронарного шунтирования (КШ). В обзоре используются как современные источники литературы, так и ссылки на более ранние информативные работы. Целевая группа статьи – терапевты, кардиологи, реабилитологи, работающие с пациентами в ближайшем и отдаленном периоде после перенесенной хирургической реваскуляризации миокарда. Данные отечественной и зарубежной литературы показывают, что отдаленный прогноз после перенесенного КШ в значительной мере определяется предоперационными факторами, в частности – возрастом, набором действующих факторов риска (ФР) ССЗ и коморбидной патологией, прежде всего – тяжестью коронарного и системного атеросклероза, перенесенными сердечно-сосудистыми осложнениями, структурно-функциональным состоянием сердца. В совокупности данные факторы отражают кумулятивный эффект и потенциал действующих ФР ССЗ, повышают отдаленный риск неблагоприятных событий, определяют терапевтические цели вторичной профилактики. Приоритет артериальных шунтов и полноты реваскуляризации можно отнести к основным операционным факторам, определяющим течение отдаленного периода после КШ. С точки зрения послеоперационных факторов решающее значение для отдаленного прогноза имеет эффективность вторичной профилактики ССЗ – степень достижения целевых значений действующих ФР, компенсации кардиальной и внесердечной коморбидности, приверженность медикаментозной терапии, влияющей на прогноз с учетом сопутствующей патологии. Эффективность вторичной профилактики во многом зависит от отношения пациента к здоровью, ключевое влияние на которое кроме лечащего врача может оказывать участие в реабилитационных программах, осуществляющих обучение пациентов значению и практическим навыкам управления индивидуальными ФР ССЗ.

Ключевые слова: коронарное шунтирование, хирургическая реваскуляризация, предикторы, факторы риска, отдаленный прогноз, коморбидность, вторичная профилактика.

Для цитирования: Кавешников В.С., Кузьмичкина М.А., Серебрякова В.Н. Предикторы отдаленного прогноза у пациентов, перенесших хирургическую реваскуляризацию миокарда. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2022;18(6):710-716. DOI:10.20996/1819-6446-2022-12-09.

Predictors of Long-Term Outcomes after Surgical Myocardial Revascularization

Kaveshnikov V.S.* , Kuzmichkina M.A., Serebryakova V.N.

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

High mortality from cardiovascular diseases (CVD) requires improved approaches to the treatment of this socially significant pathology. Wide implementation of surgical myocardial revascularization makes it possible to improve significantly both life quality and expectancy in patients with coronary heart disease. The aim of this work was to analyze the literature on the impact of preoperative, operative and postoperative factors on the long-term prognosis after coronary artery bypass grafting (CABG). The review refers to both recent and earlier informative works. The target groups for this article are therapists, cardiologists, rehabilitologists, who work with patients in the short and long term after CABG. Data of Russian and foreign literature show that the long-term prognosis after CABG is largely determined by preoperative factors, in particular – age, set of cardiovascular risk factors (RF) and comorbidity, specifically – severity of coronary and systemic atherosclerosis, incident cardiovascular complications, structural and functional state of the heart. In the aggregate these factors reflect the cumulative effect and further potential of actual cardiovascular RFs, affect long-term risk of adverse events, and determine the therapeutic targets of secondary prevention. Priority of arterial conduits and completeness of revascularization are the main operative factors that determine the course of the long-term period after CABG. Among the postoperative factors, the efficiency of secondary CVD prevention is of paramount importance, in particular – achievement of target RF levels, compensation of cardiac and extracardiac pathology, adherence to the long-term medical therapy, known to improve outcomes based on specific comorbidity. Efficiency of secondary CVD prevention largely depends on patient's health attitudes, the key influence on which beyond attending physician can be provided by participation in rehabilitation programs, teaching patients the meaning and essentials of lifestyle modification and cardiovascular RFs' control.

Key words: coronary artery bypass grafting, surgical revascularization, predictors, risk factors, long-term prognosis, comorbidity, secondary prevention.

For citation: Kaveshnikov V.S., Kuzmichkina M.A., Serebryakova V.N. Predictors of Long-Term Outcomes after Surgical Myocardial Revascularization. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2022;18(6):710-716. DOI:10.20996/1819-6446-2022-12-09.

*Corresponding Author (Автор, ответственный за переписку): kave@ngs.ru

Received/Поступила: 17.05.2021

Accepted/Принята в печать: 15.06.2021

Введение

В России и других странах мира сохраняться тревожная эпидемиологическая ситуация в отношении заболеваемости и смертности от ишемической болезни сердца (ИБС) [1]. Важнейшая роль в лечении данной патологии принадлежит высокотехнологичным хирургическим методам [2]. Операция коронарного шунтирования (КШ) улучшает прогноз заболевания, способствует уменьшению симптомов стенокардии, улучшению переносимости физических нагрузок, повышению качества жизни [3]. В настоящее время в Российской Федерации выполняется до 36 тыс. операций КШ ежегодно [4]. С увеличением продолжительности жизни пациентов с ИБС возрастает потребность в данном типе вмешательств [5,6]. Вместе с тем встает закономерный вопрос о долгосрочной эффективности хирургической реваскуляризации миокарда и факторах, влияющих на отдаленный прогноз.

С момента первых операций КШ серьезные изменения коснулись многих аспектов медицинской помощи: совершенствуется техника реваскуляризации, инструментарий, разработаны и введены в клиническую практику новые лекарственные препараты, улучшающие отдаленный прогноз. Вместе с тем отмечается увеличение среднего возраста, коморбидной нагрузки у кардиохирургических больных [7]. Все это указывает на необходимость активного обсуждения факторов, влияющих на отдаленный прогноз КШ в условиях современных тенденций развития медицины.

Показатели 5-, 10-, 15- и 20-летней выживаемости после КШ варьируют в пределах 88,6-94,6% [8,9], 74-83% [9,10], 55-66% [10,11] и 51% [11], соответственно. По сравнению с общей популяцией, отмечают схожесть кривых выживаемости в первые 7-10 лет после вмешательства и существенный рост смертности от ИБС в когорте КШ в более отдаленном периоде [9,12]. Отсутствие стенокардии через 5 и 10 лет после КШ отмечалось у 82 и 61% больных в обсервационном [13] и 84% – рандомизированном клиническом исследовании (РКИ), соответственно [14]. Через 15 лет стенокардия отсутствовала у 38%, пациентов. Подчеркивается важная роль вторичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и лечения внесердечной коморбидной патологии для снижения риска возвратной стенокардии [13]. Доля лиц без инфаркта миокарда (ИМ) через 5, 10, 15 и 20 лет после КШ составила 94, 86, 73 и 56%, соответственно [13]. По данным РКИ сообщается о 5-летнем риске ИМ – 3,8% [8], 6,4% [15], 7,3% у больных с сахарным диабетом (СД) [15]. Риск повторной реваскуляризации через 5, 10, 15 и 20 лет после КШ был на уровне 3, 11, 28 и 52%, соответственно. Среди наблюдающихся свыше 10 лет, около половины пациентов нуждались в повторном вмешательстве [16]. По данным РКИ со-

общается о 5-летнем риске повторной реваскуляризации – 6,7% [8], 8,8% [15].

На отдаленный прогноз КШ влияют особенности популяции, место проживания, хирургическая эпоха. Вмешательства в более современную эру коррелируют с лучшей отдаленной выживаемостью [9,17]. Этому способствует множество факторов – от эволюции методических подходов к реваскуляризации до возрастающей роли вторичной профилактики. Цель работы – изучить предоперационные, операционные и послеоперационные факторы с точки зрения влияния на отдаленный прогноз после хирургической реваскуляризации миокарда.

Предоперационные факторы

Исследования свидетельствуют о влиянии возраста [4,17,18] на отдаленный прогноз КШ. В качестве прогностического критерия отмечается возраст старше 60 лет [4,19]. Данные о влиянии пола в данном аспекте довольно противоречивы. Во многих работах гендерный эффект не прослеживается [18-21], в некоторых – сообщается о менее благоприятном течении отдаленного послеоперационного периода у женщин, в частности за счет более отягощенного профиля риска и течения ИБС [17,22-24].

Курение связано с риском развития ИБС, ухудшает отдаленный прогноз КШ, способствует прогрессированию атеросклероза [17,18,25-28], развитию хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), имеющей самостоятельное прогностическое значение [17,18,21]. После КШ у курящих пациентов снижаются показатели отдаленной выживаемости, чаще выявляется ишемия миокарда [28], атеросклероз венозных шунтов, потребность в повторной реваскуляризации [29]. Отмечается роль чрезмерного потребления алкоголя. Так, среди потребляющих ≥ 22 единиц в неделю риск смерти от всех причин был в 2,2 раза выше по сравнению с остальными [30].

Артериальная гипертензия (АГ) и гиперхолестеринемия распространены у пациентов с КШ [20,21], тесно взаимосвязаны с сердечно-сосудистой заболеваемостью [31], отдаленной выживаемостью [17,18], требуют «агрессивной» терапии, недостаточно контролируются до и после операции КШ [29]. Данные о влиянии массы тела на долгосрочный прогноз после хирургической реваскуляризации противоречивы. Сообщается об обратной [25], прямой [17] и отсутствии [32] независимой взаимосвязи между избыточной массой тела и отдаленной выживаемостью. Ожирение способствует развитию АГ, дислипидемии, СД, усилению адренергических влияний. К особенно неблагоприятным сочетаниям относят метаболический синдром, при наличии которого смертность после КШ повышается на 50% [29].

Сахарный диабет выявляется у каждого третьего пациента с КШ, ассоциируется с частотой полисиндромальных состояний, прогрессированием атеросклероза, риском поражения шунтов, отдаленных сердечно-сосудистых осложнений, более низкой выживаемостью [17,18,21,25]. Сообщается о более выраженном прогностическом влиянии инсулин-зависимого СД [17]. Повышенный уровень креатинина, сниженная скорость клубочковой фильтрации обратно коррелируют с выживаемостью после КШ и являются фактором риска (ФР) отдаленных осложнений. Наиболее высокий риск в данном аспекте наблюдается у пациентов, находящихся на гемодиализе [17,18,20]. Важное значение также отводится заболеваниям, протекающим с нормальной или незначительно сниженной функцией почек, осложняющим отдаленный прогноз [33].

Данные о роли хронической сердечной недостаточности неоднозначны: сообщается как о наличии [17,18,25,26], так и отсутствии [21] негативного влияния на отдаленную выживаемость после КШ. ХОБЛ ассоциируется со снижением отдаленной выживаемости, риском возвратной стенокардии после хирургической реваскуляризации миокарда. Наибольший вклад в смертность от ССЗ вносит умеренно выраженная патология легких. Активное лечение ХОБЛ имеет важное значение для улучшения отдаленного прогноза после КШ [13,17,18,21].

Отмечается неблагоприятное влияние ИМ на 1-, 12- и 15-летнюю выживаемость после КШ [19,26,34]. Наиболее вредный эффект оказывал ИМ, перенесенный в период 1-21 день до операции. Значимую роль в данном аспекте также демонстрируют – острый коронарный синдром, фибрилляция предсердий, транзиторная ишемическая атака, мозговой инсульт, иммуносупрессивная терапия, аневризма левого желудочка (ЛЖ), предшествующие хирургические операции на сердце и сонных артериях [17,20,21].

Сообщается о взаимосвязи между состоянием внесердечных артерий и отдаленным прогнозом после КШ [17,18,21,35], в частности подчеркивают роль каротидных стенозов ($>75\%$), значимого сужения артерий нижних конечностей, цереброваскулярной болезни [17,18]. В отечественных работах отмечается прогностическая значимость субклинического атеросклероза (сужение 30-50%) [35].

К важнейшим предикторам отдаленного прогноза КШ относят степень поражения коронарных артерий (КА) и структурно-функциональное состояние сердца. С отдаленным прогнозом связаны – трехсосудистое поражение КА [17], стеноз ствола левой КА ($>50\%$) и процент его стенозирования [17,25,26], поражение передней нисходящей артерии (ПНА) [25], количество действующих КА [26], количество необходимых шунтов [19]. Фракция выброса (ФВ) ЛЖ – один из ключевых

предикторов долгосрочного прогноза КШ [17-19]. Отмечается линейная зависимость между исходной ФВ ЛЖ и выживаемостью [17,18]. Максимально дифференцирует кривые выживаемости ФВ 30% [17]. Прогностическая роль ФВ $<50\%$ по данным отечественных исследователей неоднозначна [20,21]. Конечно-диастолическое давление ЛЖ, градиент аортального потока при наличии стеноза, умеренная и тяжелая митральная недостаточность – демонстрируют обратную взаимосвязь с отдаленной выживаемостью после КШ [17].

Таким образом, ключевыми предоперационными предикторами долгосрочного прогноза КШ являются: возраст старше 60 лет, курение, АГ, гиперхолестеринемия, СД, чрезмерное потребление алкоголя, перенесенный ИМ, аневризма ЛЖ, фибрилляция предсердий, мозговой инсульт, атеросклеротическая нагрузка коронарного и внесердечных сосудистых бассейнов, ФВ ЛЖ, нарушение функции клапанов, ХОБЛ, хроническая болезнь почек (ХБП).

Операционные факторы

Отдаленный прогноз после КШ критически зависит оттого, как долго сохраняется адекватная проходимость шунтов. Известно, что через 10-20 лет после вмешательства проходимы – около 90% артериальных и 40-50% венозных шунтов [36]. Показатели 10-летней выживаемости варьировали от 91% при использовании только маммарных до 62,3% – только венозных шунтов, соответственно [37]. Артериальные шунты характеризуются медленным прогрессированием атеросклероза и являются приоритетом с точки зрения долгосрочной проходимости. Из артериальных кондуитов преимущество имеют внутренние грудные артерии (ВГА). За редким исключением всем пациентам необходим хотя бы один артериальный кондуит – левая ВГА, предпочтительно для шунтирования ПНА [38]. В качестве второго шунта артериальные кондуиты по сравнению с венозными обеспечивают более длительную проходимость, особенно в системе левой КА [38]. Данный тезис подтверждают не все исследования [39]. Использование двух по сравнению с единственной ВГА ассоциируется с более благоприятными показателями отдаленной эффективности КШ [40]. Данные крупного РКИ, однако, не подтверждают преимуществ билатерального шунтирования [41]. Лучевая артерия (ЛА) оптимальна в качестве второго или третьего шунта для реваскуляризации значительно суженных ($>70\%$) КА. В качестве второго шунта ЛА улучшает выживаемость [38], демонстрирует преимущество перед второй ВГА по данным крупного регистра [39]. Показана более длительная проходимость шунтов, снижение риска повторной реваскуляризации, ИМ при использовании ЛА по сравнению с венозными шунтами [38].

Критически важным вопросом отдаленной эффективности КШ является полнота реваскуляризации. В крупных исследованиях, включая мета-анализ, получены данные о более высоком риске смерти, повторных вмешательств и сердечно-сосудистых событий при неполной по сравнению с полной анатомической реваскуляризацией миокарда [42,43]. Отмечается положительное влияние операционной флуометрии шунтов на отдаленную проходимость и клинические исходы [38].

Актуальным вопросом остается выбор оптимальной методики забора венозных кондуитов. В настоящее время с этой целью применяются открытые и мини-инвазивные подходы, направленные на решение двух основных задач: сохранение функционального состояния кондуита и снижение риска раневых осложнений. Дисфункции более подвержены венозные кондуиты, т.к. травматизация вен в ходе диссекции вызывает повреждения, приводящие впоследствии к ускорению развития атеросклероза. С этой точки зрения преимуществом обладают менее травматичные для кондуита, открытые хирургические методы. Наиболее высокую эффективность в данном аспекте показала методика выделения вены в лоскуте с окружающими тканями («no-touch»), которая демонстрирует вероятность 16-летней проходимости шунта более 80% [47], но вдвое повышает риск раневой инфекции и малоприменима у пациентов с ФР осложнений [44]. Для снижения травматизации окружающих тканей развиваются мини-инвазивные, в том числе – эндоскопические подходы к выделению вен. Вопрос о влиянии таких процедур на отдаленную проходимость шунтов остается открытым [44-46]. Влияние методик выделения артериальных кондуитов на отдаленную проходимость шунтов и выживаемость в настоящее время не доказано [38].

Представляет интерес долгосрочная эффективность КШ на работающем сердце по сравнению с операцией в условиях искусственного кровообращения (ИК). Сообщается об отсутствии различий в 1-летней эффективности двух методик КШ [38], схожем качестве жизни через 12 лет [48], более низкой частоте инсульта через 1,5-3 лет после КШ на работающем сердце [3]. При таких операциях есть данные о временной гиперкоагуляции, аспириин-резистентности, риске неполной реваскуляризации, ранней и отдаленной окклюзии венозных шунтов. Ситуация меняется с введением в практику двойной антиагрегантной терапии [29,38,49]. Сообщается о ближайшем и среднесрочном преимуществе данного метода КШ у пациентов с высоким хирургическим риском и выраженным атеросклерозом аорты [38]. КШ, осуществляемое путем ограниченной торакотомии, может быть альтернативой вмешательствам на открытом сердце с целью восста-

новления кровотока в ПНА [38]. Долгосрочная эффективность операций данного типа, вероятно, будет изучена в дальнейшем.

В кардиохирургической практике распространены сочетанные вмешательства, при которых одновременно с КШ выполняется коррекция структурно-функциональной патологии ЛЖ, клапанного аппарата. Такие пациенты составляют гетерогенную популяцию, недостаточно изученную в прогностическом аспекте. По данным отечественных исследователей вклад сочетанных операций в общую структуру КШ составляет 19,2% [50]. По сравнению с изолированным КШ, такие вмешательства демонстрируют более высокие показатели отдаленной смертности [24]. При сочетании КШ с коррекцией клапанных пороков наблюдалась более низкая 10-летняя выживаемость [21], а с реконструкцией ЛЖ – увеличение 5-летнего риска комбинированного исхода, соответственно [20]. Не выявлено различий в отдаленной выживаемости [21], комбинации исходов [51] между изолированным КШ и его сочетанием с резекцией аневризмы ЛЖ. При меньших объемах и большей ФВ ЛЖ выживаемость была выше в группе сочетанного вмешательства [51]. По данным РКИ сочетание КШ и пластики митрального клапана не влияло на 2-летний прогноз по сравнению с изолированным КШ у больных с умеренной митральной регургитацией [52].

Суммируя вышесказанное, влияние операционных факторов на отдаленный прогноз КШ многогранно. В качестве наиболее значимых переменных важно отметить приоритет артериальных шунтов и полной реваскуляризации. На отдаленную проходимость венозных шунтов может положительно влиять методика забора вен в лоскуте с окружающими тканями.

Послеоперационные факторы

Послеоперационные предикторы отдаленного прогноза КШ, прежде всего, связаны с вопросами эффективности вторичной профилактики ССЗ, основные направления которой включают длительный прием антиагрегантов, гиполипидемическую терапию, лечение АГ и СД, отказ от курения, снижение избыточного веса и кардио-реабилитацию [13,29].

Антиагреганты и гиполипидемическая терапия – основа медикаментозной профилактики ССЗ после КШ. Прием аспирина улучшает показатели проходимости венозных шунтов и выживаемость [29]. Комбинация аспирина и клопидогрела способствует отдаленной проходимости шунтов после КШ на работающем сердце, но повышает риск геморрагических осложнений [53]. Двойная терапия в течение 1 года эффективна у пациентов с КШ, выполненным после стентирования КА или острого коронарного синдрома [54].

Снижение уровня атерогенных липопротеидов – приоритетная мера профилактики ССЗ [31]. Длительный прием статинов замедляет естественное прогрессирование атеросклероза в артериях, венозных шунтах, снижает риск неблагоприятных событий после хирургической реваскуляризации миокарда [55]. Высокие дозы статинов (аторвастатин 80 мг, розувастатин 20-40 мг) наиболее эффективны для профилактики атеросклероза венозных шунтов и после КШ рекомендуются всем пациентам при переносимости и отсутствии противопоказаний. Недостижение целевых уровней атерогенных липопротеидов после КШ ассоциируется со снижением долгосрочной выживаемости [56]. Одна из основных проблем в этой связи – низкая приверженность терапии: частота приема статинов недостаточна даже среди лиц очень высокого риска, включая пациентов с СД [57-59]. Положительный эффект в данном аспекте может оказывать обучение пациентов, доступность недорогих, но качественных медицинских препаратов [57].

С точки зрения отдаленного прогноза рекомендации по выбору антигипертензивных препаратов после КШ в значительной мере основываются на общих принципах. Так, длительная терапия бета-адреноблокаторами улучшает отдаленный прогноз у пациентов с хронической сердечной недостаточностью, дисфункцией ЛЖ, после ИМ. При этих же состояниях, а также СД и ХБП кардиопротективный эффект оказывают ингибиторы АПФ [29]. Возрастает интерес к проблеме приверженности медикаментозной терапии после КШ [60]. По данным крупного регистра частота приема базовых препаратов была высокой через 6 мес после операции, но снижалась через 8 лет. Улучшение 5-летней выживаемости ассоциировалось с длительным приемом статинов, антиагрегантов, ингибиторов АПФ, но не бета-адреноблокаторов [61].

Отказ от курения после КШ улучшает 30-летнюю выживаемость и может быть самым эффективным из возможных лечебно-профилактических вмешательств. Наиболее вероятен отказ от курения в течение 6 месяцев после КШ. Одно консультирование во время госпитализации и содействие в течение 1 месяца после выписки повышает вероятность отказа от курения [29]. Влияние снижения избыточного веса на отдаленный прогноз КШ неоднозначно [17,25,32]. Сложные механизмы взаимосвязи между массой тела, ФР ССЗ и коморбидной патологией лежат в основе т.н. «парадокса ожирения». Считается неоспоримым положительное влияние от намеренного снижения избыточного веса на профиль АГ, дислипидемии, СД [29]. После КШ снижение веса может быть рекомендовано при наличии общего или абдоминального ожирения (окружность талии >102 см у мужчин и >88 см у женщин) [54].

В настоящее время не до конца ясно – на каком уровне оптимально поддерживать гликемию после КШ и действуют ли специфические механизмы, влияющие на прогноз при недостаточно строгом контроле гликемии. Для большинства пациентов в качестве целевого уровня гликированного гемоглобина рассматривается критерий 7%, достижение которого ассоциируется со снижением риска микро- и макрососудистых осложнений [29,54]. Влияние диетических факторов, включая витамины и пищевые добавки, на отдаленный прогноз КШ в настоящее время не доказано [29]. Рекомендации по рациональному питанию у данной группы пациентов в значительной мере основываются на общих принципах, действующих в рамках вторичной профилактики ССЗ [54].

Значительное влияние на отдаленный прогноз могут оказывать реабилитационные программы (РП), включающие индивидуальное и групповое обучение по вопросам питания, физической активности, управления ФР ССЗ, психологическое консультирование и др. Примеры действующих программ демонстрируют значительное улучшение контроля ФР ССЗ, функционального статуса, психосоциальной адаптации у данной категории пациентов [29,54,62]. И в мире, и в России внедрение РП в медицинскую практику на текущий момент осуществляется недостаточно [29,54,63]. Возможности и барьеры к их практическому внедрению освещаются в статье [63].

У большинства пациентов после КШ наблюдается улучшение качества жизни до уровня, сравнимого с общей популяцией. Данный эффект выявляется через 3-6 мес и продолжается до 12 лет после вмешательства. К факторам, обратно ассоциированным с качеством жизни, относят – женский пол, возраст, низкий социально-экономический статус, СД, курение, АГ, ожирение, ХБП, цереброваскулярную болезнь, низкую фракцию выброса ЛЖ, стенокардию, невключение в РП [64].

Таким образом, решающее значение для отдаленного прогноза КШ имеет степень достижения целевых значений ФР ССЗ, в частности путем длительного приема препаратов, влияющих на прогноз с учетом сопутствующей патологии. Важное значение имеет приверженность лечению, доступность недорогих, но качественных медицинских препаратов, отношение пациента к здоровью, ключевое влияние на которое кроме лечащего врача может оказывать участие в РП.

Заключение

Широкое внедрение в клиническую практику хирургической реваскуляризации миокарда дает возможность существенно повысить качество и продолжительность жизни пациентов с ИБС. Отдаленный прогноз после КШ в значительной мере определяется

предоперационными факторами – действующими ФР ССЗ, коморбидной патологией, в частности – перенесенными сердечно-сосудистыми событиями, тяжестью коронарного и системного атеросклероза, структурно-функциональным состоянием сердца. В совокупности данные факторы отражают кумулятивный эффект и потенциал действующих ФР ССЗ, повышают отдаленный риск неблагоприятных событий, определяют терапевтические цели вторичной профилактики. Приоритет артериальных шунтов и полноты реваскуляризации являются основными операционными факторами, определяющими течение отдаленного периода после хирургической реваскуляризации миокарда. С точки зрения послеоперационных факторов решающее

значение имеет эффективность вторичной профилактики ССЗ – степень достижения целевых значений действующих ФР, компенсации коморбидных состояний, приверженность длительной медикаментозной терапии, влияющей на прогноз с учетом сопутствующей патологии. Эффективность вторичной профилактики во многом зависит от отношения пациента к здоровью, ключевое влияние на которое кроме лечащего врача могут оказать РП, осуществляющие обучение пациентов значению и практическим навыкам управления индивидуальными ФР ССЗ.

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

References / Литература

1. Kuzmichkina MA, Serebryakova VN. Disability and return to work among patients undergoing surgical myocardial revascularization. The Siberian Medical Journal. 2020; 35(2): 44-9 (In Russ.) [Кузьмичкина М.А., Серебрякова В.Н. Инвалидность и возврат к труду среди пациентов, перенесших хирургическую реваскуляризацию миокарда. Сибирский Медицинский Журнал (г Томск). 2020;35(2):44-9]. DOI:10.29001/2073-8552-2020-35-2-44-49.
2. Pavlyukova EN, Kuzmichkina MA, Afanasiev SA, Karpov RS. Auricular vagal stimulation in the treatment of patients with left ventricular dysfunction. Clinical Medicine. 2013;91(7):27-31 (In Russ.) [Павлюкова Е.Н., Кузьмичкина М.А., Афанасьев С.А., Карпов Р.С. Аудикулярная вагусная стимуляция в лечении больных с левожелудочковой дисфункцией. Клиническая Медицина. 2013;91(7):27-31].
3. Bockeria LA, Keren MA, Enokyan LG, et al. Long-term results of coronary artery bypass grafting in elderly and geriatric patients with ischemic heart disease. Russian Journal of Surgery. 2012;(2):15-21 (In Russ.) [Бокерия Л.А., Керен М.А., Енокия Л.Г. и др. Отдаленные результаты аортокоронарного шунтирования у больных ишемической болезнью сердца пожилого и старческого возраста. Анналы Хирургии. 2012;(2):15-21].
4. Barbarash OL, Zhidkova II, Shibanova IA, et al. The impact of comorbidities and age on the nosocomial outcomes of patients undergoing coronary artery bypass grafting. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2019;18(2):58-64. (In Russ.) [Барбараш О.Л., Жидкова И.И., Шибанова И.А., и др. Влияние коморбидной патологии и возраста на госпитальные исходы пациентов, подвергшихся коронарному шунтированию. Кардиоваскулярная Терапия и Профилактика. 2019;18(2):58-64]. DOI:10.15829/1728-8800-2019-2-58-64.
5. Kuzmichkina MA, Serebryakova VN. Rehabilitation of patients who underwent coronary bypass surgery from the point of view of restoring labor potential. Clinical Medicine. 2020;98(4):266-74. (In Russ.) [Кузьмичкина М.А., Серебрякова В.Н. Реабилитация пациентов, подвергшихся коронарному шунтированию, с позиции восстановления трудоспособности. Клиническая Медицина. 2020;98(4):266-74]. DOI:10.30629/0023-2149-2020-98-4-266-274.
6. Garganeva AA, Tukish OV, Kuzheleva EA, Okrugin SA. Portrait of the patient with myocardial infarction over a 30-year period. Clinical Medicine. 2018;96(7):641-7 (In Russ.) [Гарганева А.А., Тукиш О.В., Кужелева Е.А., Округин С.А. Портрет пациента с инфарктом миокарда за 30-летний период. Клиническая Медицина. 2018;96(7):641-7. DOI:10.18821/0023-2149-2018-96-7-641-647.]
7. Kondrikova NV, Pomeshekina SA, Barbarash OL. Patient after coronary artery bypass grafting. Siberian Medical Review. 2017;5(107):109-14. (In Russ.) [Кондрикова Н.В., Помешкина С.А., Барбараш О.Л. Пациент после коронарного шунтирования: фокус на восстановление трудоспособности. Сибирское Медицинское Обозрение. 2017;5(107):109-14. DOI:10.20333/2500136-2017-5-109-114].
8. Mohr FW, Morice MC, Kappetein AP, et al. Coronary artery bypass graft surgery versus percutaneous coronary intervention in patients with three-vessel disease and left main coronary disease: 5-year follow-up of the randomised, clinical SYNTAX trial. Lancet. 2013;381(9867):629-38. DOI:10.1016/S01406736(13)601415.
9. Stahle E, Bergstrom R, Holmberg L, Edlund B, et al. Survival after coronary artery bypass grafting. Experience from 4661 patients. Eur Heart J. 1994;15(9):1204-11. DOI:10.1093/oxfordjournals.eurheartj.a060654.
10. Rahimtoola SH, Fessler CL, Grunkemeier GL, Starr A. Survival 15 to 20 years after coronary bypass surgery for angina. J Am Coll Cardiol. 1993;21(1):151-7. DOI:10.1016/0735-1097(93)90730-o.
11. Sergeant P, Blackstone E, Meyns B. Validation and interdependence with patient-variables of the influence of procedural variables on early and late survival after CABG. K.U. Leuven Coronary Surgery Program. Eur J Cardiothorac Surg. 1997;12(1):1-19. DOI:10.1016/s1010-7940(97)00134-6.
12. Adelborg K, Horvath-Puho E, Schmidt M, et al. Thirty-Year Mortality After Coronary Artery Bypass Graft Surgery: A Danish Nationwide Population-Based Cohort Study. Circ Cardiovasc Qual Outcomes. 2017;10(5):e002708. DOI:10.1161/CIRCOUTCOMES.116.002708.
13. Sergeant P, Blackstone E, Meyns B. Is return of angina after coronary artery bypass grafting immutable, can it be delayed, and is it important? J Thorac Cardiovasc Surg. 1998;116(3):440-53. DOI:10.1016/S0022-5223(98)70010-8.
14. BARI Investigators. The final 10-year follow-up results from the BARI randomized trial. J Am Coll Cardiol. 2007; 49(15): 1600-6. DOI:10.1016/j.jacc.2006.11.048.
15. Serruys PW, Ong AT, van Herwerden LA, et al. Five-year outcomes after coronary stenting versus bypass surgery for the treatment of multivessel disease: the final analysis of the Arterial Revascularization Therapies Study (ARTS) randomized trial. J Am Coll Cardiol. 2005;46(4):575-81. DOI:10.1016/j.jacc.2004.12.082.
16. Sergeant P, Blackstone E, Meyns B, Stockman B. First cardiologic or cardiosurgical reintervention for ischemic heart disease after primary coronary artery bypass grafting. Eur J Cardiothorac Surg. 1998;14(5):480-7. DOI:10.1016/s1010-7940(98)00214-0.
17. Shahian DM, O'Brien SM, Sheng S, et al. Predictors of long-term survival after coronary artery bypass grafting surgery: results from the Society of Thoracic Surgeons Adult Cardiac Surgery Database (the ASCERT study). Circulation. 2012;125(12):1491-500. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.111.066902.
18. Karim MN, Reid CM, Huq M, et al. Predicting long-term survival after coronary artery bypass graft surgery. Interact Cardiovasc Thorac Surg. 2018;26(2):257-63. DOI:10.1093/icvts/ivx330.
19. Loneragan M, Daly L, Graham I. Mortality in the first year after coronary artery bypass surgery. Irish Cardiac Surgery Register. Ir J Med Sci. 1990;159(912):289-91. DOI:10.1007/bf02993616.
20. Altarev SS, Malysheva ES, Ivanov SV, Barbarash OL. Risk factors for unfavorable long-term outcomes after coronary bypass grafting. Serdce. 2015;14(85):263-72 (In Russ.) [Алтаев С.С., Поданева Ю.Е., Малышенко Е.С., Иванов С.В. Факторы риска неблагоприятного долгосрочного прогноза пациентов, перенесших операции коронарного шунтирования. Сердце. 2015;14(85):263-72]. DOI:10.18087/rhj.2015.5.2098.
21. Efras LA, Samorodskaya IV. Features of structure and influence of concomitant diseases on long-term prognosis after coronary bypass grafting. Byulleten' NTSSSKH im. A.N. Bakuleva RAMN. Serdechno-Sosudistyye Zabolevaniya. 2013;14(1):33-41 (In Russ.) [Эфрос Л.А., Самородская И.В. Особенности структуры и влияние сопутствующих заболеваний на долгосрочный прогноз после коронарного шунтирования. Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН. Сердечно-Сосудистые Заболевания. 2013;14(1):33-41].
22. den Ruijter HM, Haitjema S, van der Meer MG, et al. Long-term outcome in men and women after CABG; results from the IMAGINE trial. Atherosclerosis. 2015;241(1):284-8. DOI:10.1016/j.atherosclerosis.2015.02.039.
23. Efras LA, Samorodskaya IV. Factors affecting long-term survival after coronary artery bypass surgery. The Siberian Medical Journal. 2013;28(2):7-14 (In Russ.) [Эфрос Л.А., Самородская И.В. Факторы, оказывающие влияние на отдаленную выживаемость после коронарного шунтирования (обзор). Сибирский Медицинский Журнал (г Томск). 2013;28(2):7-14].
24. Enger TB, Pleym H, Stenseth R, et al. Reduced Long-Term Relative Survival in Females and Younger Adults Undergoing Cardiac Surgery: A Prospective Cohort Study. PLoS One. 2016;11(9):e0163754. DOI:10.1371/journal.pone.0163754.
25. Myers WO, Blackstone EH, et al. CASS Registry long term surgical survival. Coronary Artery Surgery Study. J Am Coll Cardiol. 1999;33(2):488-98. DOI:10.1016/s0735-1097(98)00563-4.
26. Myers WO, Davis K, Foster ED, Maynard C. Surgical survival in the Coronary Artery Surgery Study (CASS) registry. Ann Thorac Surg. 1985;40(3):245-60. DOI:10.1016/s0003-4975(10)60037-9.
27. Kaveshnikov VS, Trubacheva IA, Serebryakova VN. Role of tobacco smoking in the formation of up to date public health indicators. The Siberian Medical Journal. 2011; 26(1-1):15-22 (In Russ.) [Кавешников В.С., Трубачева И.А., Серебрякова В.Н. Роль табакокурения в формировании современных показателей общественного здоровья. Сибирский Медицинский Журнал (г Томск). 2011;26(1-1):15-22.]

28. Lindsay GM, Tolmie EP, Martin WM, Hutton I.M. Smoking after coronary artery bypass: high three-year mortality. *Thorac Cardiovasc Surg.* 2009;57(3):135-40. DOI:10.1055/s-2008-1039271.
29. Kulik A, Ruel M, Jneid H, et al. Secondary prevention after coronary artery bypass graft surgery: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation.* 2015;131(10):927-64. DOI:10.1161/CIR.000000000000182.
30. Grabas MP, Hansen SM, Torp-Pedersen C, et al. Alcohol consumption and mortality in patients undergoing coronary artery bypass graft (CABG)-a register-based cohort study. *BMC Cardiovasc Disord.* 2016;16(1):219. DOI:10.1186/s12872-016-0403-3.
31. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J.* 2016;37(29):2315-81. DOI:10.1093/eurheartj/ehw106.
32. Efros LA, Samorodskaya IV. Survival of overweight patients after coronary artery bypass surgery. Does the "obesity paradox" play a role? *Kardiologiya.* 2015;55(7):45-50 (In Russ.) [Эфрос Л.А., Самородская И.В. Выживаемость больных с повышенной массой тела после коронарного шунтирования: играет ли роль "парадокс ожирения"? *Кардиология.* 2015;55(7):45-50].
33. Marui A, Okabayashi H, Komiya T, Tanaka S, et al. Impact of occult renal impairment on early and late outcomes following coronary artery bypass grafting. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2013;17(4):638-43. DOI:10.1093/icvts/ivt254.
34. Ketonen M, Pajunen P, Koukkunen H, Immonen-Raiha P, et al. Long-term prognosis after coronary artery bypass surgery. *Int J Cardiol.* 2008;124(1):72-9. DOI:10.1016/j.ijcard.2006.12.026.
35. Barbarash LS, Shafanskaya KS, Kashtalov VV, Barbarash OL. The role of multifocal atherosclerosis in development of unfavorable cardiovascular outcomes in patients after coronary bypass grafting. *Almanac of Clinical Medicine.* 2015;38:19-25 (In Russ.) [Барбараш Л.С., Шафранская К.С., Кашталов В.В., Барбараш О.Л. Роль мультифокального атеросклероза в развитии неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у пациентов, подвергшихся коронарному шунтированию. *Альманах Клинической Медицины.* 2015;38:19-25].
36. Waheed A, Klosterman E, Lee J, et al. Assessing the Long-term Patency and Clinical Outcomes of Venous and Arterial Grafts Used in Coronary Artery Bypass Grafting: A Meta-analysis. *Cureus.* 2019;11(9):e5670. DOI:10.7759/cureus.5670.
37. Efros LA, Samorodskaya IV. Hospital mortality and long-term survival after coronary artery bypass grafting depending on application on different types of grafts between 2000 and 2009. *Russian Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery.* 2012;4:34-40 (In Russ.) [Эфрос Л.А., Самородская И.В. Госпитальная летальность и отдаленная выживаемость после коронарного шунтирования в зависимости от использования разных типов шунтов за период с 2000 по 2009 г. *Грудная и Сердечно-Сосудистая Хирургия.* 2012;4:34-40].
38. Neumann FJ, Sousa-Uva M, Ahlsson A, et al. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. *Eur Heart J.* 2019;40(2):87-165. DOI:10.1093/eurheartj/ehy394.
39. Janic M, Dimberg A, Nazari Shafit TZ, Lagerqvist B. No improvements in long-term outcome after coronary artery bypass grafting with arterial grafts as a second conduit: a Swedish nationwide registry study. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2018;53(2):448-54. DOI:10.1093/ejcts/ezx280.
40. Grau JB, Ferrari G, Mak AW, Shaw RE, et al. Propensity matched analysis of bilateral internal mammary artery versus single left internal mammary artery grafting at 17-year follow-up: validation of a contemporary surgical experience. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2012;41(4):770-5; discussion 776. DOI:10.1093/ejcts/ezr213.
41. Taggart DP, Altman DG, Gray AM, et al. Randomized Trial of Bilateral versus Single Internal-Thoracic Artery Grafts. *N Engl J Med.* 2016;375(26):2540-9. DOI:10.1056/NEJMoa1610021.
42. Melby SJ, Saint LL, Balsara K, et al. Complete Coronary Revascularization Improves Survival in Octogenarians. *Ann Thorac Surg.* 2016;102(2):505-11. DOI:10.1016/j.athoracsurg.2016.01.065.
43. Garcia S, Sandoval Y, Roukoz H, et al. Outcomes after complete versus incomplete revascularization of patients with multivessel coronary artery disease: a meta-analysis of 89,883 patients enrolled in randomized clinical trials and observational studies. *J Am Coll Cardiol.* 2013;62(16):1421-31. DOI:10.1016/j.jacc.2013.05.033.
44. Vechemsky YV, Manvelyan DV, Zatulokin VV, Shipulin VM. Venous conduits in coronary surgery: old problems – new solutions. *The Siberian Medical Journal.* 2019;34(1):24-32 (In Russ.) [Вечерский Ю.Ю., Манвелян Д.В., Затолокин В.В., Шипулин В.М. Венозные кондуиты в коронарной хирургии: старые проблемы – новые решения. *Сибирский медицинский журнал (г. Томск).* 2019;34(1):24-32]. DOI:10.29001/2073-8552-2019-34-1-24-32.
45. Andreasen JJ, Vadmann H, Oddershede L, et al. Decreased patency rates following endoscopic vein harvest in coronary artery bypass surgery. *Scand Cardiovasc J.* 2015;49(5):286-92. DOI:10.3109/14017431.2015.1060354.
46. Deppe AC, Liakopoulos OJ, Choi YH, et al. Endoscopic vein harvesting for coronary artery bypass grafting: a systematic review with meta-analysis of 27,789 patients. *J Surg Res.* 2013;180(1):114-24. DOI:10.1016/j.jss.2012.11.013.
47. Samano N, Geijer H, Liden M, Fremes S, et al. The no-touch saphenous vein for coronary artery bypass grafting maintains a patency after 16 years, comparable to the left internal thoracic artery: a randomized trial. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2015;150(4):880-8. DOI:10.1016/j.jtcvs.2015.07.027.
48. Jarvinen O, Hokkanen M, Huhtala H. Quality of life 12 years after on-pump and off-pump coronary artery bypass grafting. *Coron Artery Dis.* 2013;24(8):663-8. DOI:10.1097/MCA.000000000000037.
49. Levine DB, Torregrossa G, Puskas JD. Incomplete revascularization: what the surgeon needs to know. *Ann Cardiothorac Surg.* 2018;7(4):463-9. DOI:10.21037/acs.2018.06.07.
50. Efros LA, Lukin OP, Burkov AA, Zyryanova DN. Structure of combined operations on the heart among patients with ischemic heart disease. *Ural Medical Journal.* 2019;7(175):28-35 (In Russ.) [Эфрос Л.А., Лукин О.П., Бурков А.А., Зырянова Д.Н. Структура сочетанных операций на сердце у больных ишемической болезнью сердца. *Уральский Медицинский Журнал.* 2019;7(175):28-35]. DOI:10.25694/URMJ.2019.07.10.
51. Oh JK, Velazquez EJ, Menicanti L, et al. Influence of baseline left ventricular function on the clinical outcome of surgical ventricular reconstruction in patients with ischaemic cardiomyopathy. *Eur Heart J.* 2013;34(1):39-47. DOI:10.1093/eurheartj/ehs021.
52. Michler RE, Smith PK, Parides MK, et al. Two-Year Outcomes of Surgical Treatment of Moderate Ischemic Mitral Regurgitation. *N Engl J Med.* 2016;374(20):1932-41. DOI:10.1056/NEJMoa1602003.
53. Verma S, Goodman SG, Mehta SR, et al. Should dual antiplatelet therapy be used in patients following coronary artery bypass surgery? A meta-analysis of randomized controlled trials. *BMC Surg.* 2015;15:112. DOI:10.1186/s12893-015-0096-z.
54. Bokeriya LA, Aronov DM. Russian clinical guidelines coronary artery bypass grafting in patients with ischemic heart disease: rehabilitation and secondary prevention. *CardioSomatics.* 2016;7(3-4):5-7 (In Russ.) [Бокерия Л.А., Аронов Д.М. Российские клинические рекомендации коронарного шунтирования больных ишемической болезнью сердца: реабилитация и вторичная профилактика. *Кардиосоматика.* 2016;7(3-4):5-7].
55. Mach F, Baigent C, Catapano AL, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J.* 2020;41(1):111-88. DOI:10.1093/eurheartj/ehz455.
56. Zafir B, Saliba W, Jaffe R, et al. Attainment of lipid goals and long-term mortality after coronary-artery bypass surgery. *Eur J Prev Cardiol.* 2019;26(4):401-8. DOI:10.1177/2047487318812962.
57. Shalnova SA, Deev AD, Metelskaya VA, et al. Awareness and treatment specifics of statin therapy in persons with various cardiovascular risk: the study ESSE-RF. *Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2016;15(4):29-37. (In Russ.) [Шальнова С.А., Деев А.Д., Метельская В.А., и др. Информированность и особенности терапии статинами у лиц с различным сердечнососудистым риском: исследование ЭССЕ-РФ. *Кардиоваскулярная Терапия и Профилактика.* 2016;15(4):29-37]. DOI:10.15829/1728-8800-2016-4-29-37.
58. Kaveshnikov VS, Serebryakova VN, Trubacheva IA. Prevalence and predictors of statin therapy in the general working-age population. *Russian Journal of Cardiology.* 2020;25(6):102-7. (In Russ.) [Кавешников В.С., Серебрякова В.Н., Трубачева И.А. Частота и предикторы приема статинов в общей популяции трудоспособного возраста. *Российский Кардиологический Журнал.* 2020;25(6):102-7]. DOI:10.15829/1560-4071-2020-3920.
59. Serebryakova VN, Golovina EA, Kaveshnikov AV, Kaveshnikov VS. Prescribing frequency and adherence to statins in outpatients with type 2 diabetes mellitus and comorbid cardiovascular diseases. *Diabetes Mellitus.* 2020;23(5):434-41 (In Russ.) [Серебрякова В.Н., Головина Е.А., Кавешников А.В., Кавешников В.С. Частота назначения и приверженность лечению статинами у амбулаторных больных с сахарным диабетом 2 типа и коморбидной сердечно-сосудистой патологией. *Сахарный Диабет.* 2020;23(5):434-41]. DOI:10.14341/DM12563.
60. Kuzheleva EA, Garganeeva AA, Kuzmichkina MA. Adherence to medical treatment in patients with myocardial infarction, and its impact on the course of the post-infarction period. *Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2017;16(5):40b-41a (In Russ.) [Кузнецова Е.А., Гараганеева А.А., Кузьмичкина М.А. Приверженность к лечению больных, перенесших инфаркт миокарда, и ее влияние на течение постинфарктного периода. *Кардиоваскулярная Терапия и Профилактика.* 2017;16(5):40b-41a.]
61. Bjorklund E, Nielsen SJ, Hansson EC, et al. Secondary prevention medications after coronary artery bypass grafting and long-term survival: a population-based longitudinal study from the SWEDEHEART registry. *Eur Heart J.* 2020;41(17):1653-61. DOI:10.1093/eurheartj/ehz714.
62. Trubacheva IA, Serebryakova VN, Kaveshnikov VS, et al. Conducting of the "Health School" classes for the patients, undergone hi-tech cardiovascular interventions in a specialized clinic. New medical technologies in prevention, diagnostics and treatment of cardiovascular diseases. Guidelines. Tomsk: Research Institute of Cardiology; 2018 (In Russ.) [Трубачева И.А., Серебрякова В.Н., Кавешников В.С., и др. Методика проведения школы здоровья для пациентов, перенесших высокотехнологические вмешательства на сердце и сосудах, в условиях специализированной клиники. Новые медицинские технологии в профилактике, диагностике и лечении сердечно-сосудистых заболеваний. Методические рекомендации. Томск: НИИ кардиологии; 2018].
63. Barbarash OL, Pomeschkina SA, Kondrikova NV, Trubnikova OA. The problems of implementation of rehabilitation programs after coronary bypass grafting in Russia. *Russian Journal of Cardiology and Cardiovascular Surgery.* 2017;10(4):8-12 (In Russ.) [Барбараш О.Л., Помешкина С.А., Кондрикова Н.В., Трубникова О.А. Проблемы внедрения программ реабилитации после коронарного шунтирования в России. *Кардиология и Сердечно-Сосудистая Хирургия.* 2017;10(4):8-12. DOI:10.17116/kardio20171048-12.]
64. Schmidt-RioValle J, Abu Ejheisheh M, Membrive-Jimenez MJ, et al. Quality of Life After Coronary Artery Bypass Surgery: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Int J Environ Res. Public Health.* 2020;17(22):E8439. DOI:10.3390/ijerph17228439.

Сведения об Авторах / About the Authors

Кавешников Владимир Сергеевич [Vladimir S. Kaveshnikov]

ORCID 0000-0002-0211-4525

Кузьмичкина Мария Анатольевна [Maria A. Kuzmichkina]

ORCID 0000-0002-5587-3947

Серебрякова Виктория Николаевна [Victoria N. Serebryakova]

ORCID 0000-0002-9265-708X

АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ КЛИНИЧЕСКОЙ ФАРМАКОЛОГИИ

Периоперационное ведение пациентов, получающих антитромботическую терапию, в схемах и алгоритмах

Джиоева О.Н.^{1,2}, Рогожкина Е.А.¹, Драпкина О.М.^{1,2}

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

² Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова, Москва, Россия

В настоящее время антитромботическая терапия является основой патогенетического лечения многих сердечно-сосудистых заболеваний, таких как ишемическая болезнь сердца, нарушения мозгового кровообращения, заболевания периферических сосудов, а также при наличии механических клапанов сердца, нарушений ритма сердца, венозных тромбозных осложнений. В то же время, постоянный прием антиагрегатной и/или антикоагулянтной терапии является своеобразным «камнем преткновения» при проведении инвазивных процедур и операций, поскольку увеличивает риск кровотечения. В связи с этим возникает принципиально важный и сложный вопрос: как минимизировать риск перипроцедуральных кровотечений, не подвергая пациента повышенному риску ишемических и тромбозных осложнений? Периоперационное ведение пациентов, длительно принимающих антитромботическую терапию, является комплексной проблемой, зависящей от множества факторов – риска хирургического вмешательства, анестезиологического пособия, сердечно-сосудистых рисков, срочности операции. Каждая клиническая ситуация должна оцениваться индивидуально, коллегиально, с участием хирургов, анестезиологов, терапевтов. Формирование чек-листа для каждого планового хирургического больного позволит рассчитать индивидуальный риск развития кровотечения и тромбозных осложнений и обеспечить оптимальную профилактическую стратегию периоперационного ведения пациента. Представленные в статье алгоритмы и схемы по периоперационному ведению пациентов при внесердечных вмешательствах направлены на стандартизацию ведения больных перед внесердечными хирургическими вмешательствами, что позволит снизить геморрагические риски при наличии необходимой антитромботической терапии.

Ключевые слова: антикоагулянтная терапия, антиагрегантная терапия, прерывание антитромботической терапии, мост-терапия, внесердечные хирургические вмешательства.

Для цитирования: Джиоева О.Н., Рогожкина Е.А., Драпкина О.М. Периоперационное ведение пациентов, получающих антитромботическую терапию, в схемах и алгоритмах. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2022;18(6):717-726. DOI:10.20996/1819-6446-2022-12-12.

Perioperative Management of Patients Receiving Antithrombotic Therapy in Schemes and Algorithms

Dzhioeva O.N.^{1,2}, Rogozhkina E.A.¹, Drapkina O.M.^{1,2}

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

² A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia

Currently, antithrombotic therapy is the basis of the pathogenetic treatment of many cardiovascular diseases, such as coronary heart disease, stroke, peripheral vascular disease, as well as mechanical heart valves, heart rhythm disturbances, venous thromboembolism. At the same time, chronic use of antiplatelet and/or anticoagulant drugs is a complicating factor in invasive and surgical procedures, as it increases the risk of bleeding. In this regard, a fundamentally important and complex question arises: how to minimize the risk of periprocedural bleeding without exposing the patient to an increased risk of ischemic and thromboembolic complications? Perioperative management of patients who take antithrombotic drugs for a long time is a complex problem that depends on many factors - the risk of surgery, anesthesia, cardiovascular risks, and the urgency of surgery. Each clinical situation should be assessed individually, collegially, with the participation of surgeons, anesthesiologists, and therapists. The introduction of a checklist into clinical practice for each planned surgical patient will allow us to calculate the individual risk of bleeding and thromboembolic complications, and provide an optimal preventive strategy for perioperative management of the patient. The algorithms and schemes presented in the article for the perioperative management of patients with non-cardiac interventions are aimed at standardizing the management of patients before non-cardiac surgical interventions, which will reduce hemorrhagic risks in the presence of the necessary antithrombotic therapy.

Keywords: anticoagulant therapy, antiplatelet therapy, interruption of antithrombotic therapy, bridge therapy, non-cardiac surgery.

For citation: Dzhioeva O.N., Rogozhkina E.A., Drapkina O.M. Perioperative Management of Patients Receiving Antithrombotic Therapy in Schemes and Algorithms. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2022;18(6):717-726. DOI:10.20996/1819-6446-2022-12-12.

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

Received/Поступила: 21.09.2022

Accepted/Принята в печать: 07.11.2022

Введение

В настоящее время анти тромботическая терапия широко применяется в лечении многих сердечно-сосудистых заболеваний: ишемической болезни сердца (ИБС), острых нарушений мозгового кровообращения (ОНМК), заболеваний периферических сосудов, при фибрилляции предсердий (ФП), венозных тромбоэмболиях (ВТЭ). В связи с этим врачи всех специальностей (в том числе анестезиологи-реаниматологи и хирурги) сталкиваются с пациентами, которые длительно принимают антиагрегантную терапию, препятствующую агрегации тромбоцитов, и/или антикоагулянты, замедляющие тромбообразование.

Помимо этого, с каждым годом растет продолжительность жизни, и увеличивается количество пожилых пациентов в популяции, которым может потребоваться проведение инвазивных хирургических вмешательств [1]. Пожилые люди в большинстве своем – это коморбидные пациенты, принимающие несколько классов лекарственных средств, в том числе антикоагулянтную терапию, например, при наличии у них нарушений ритма сердца, или комбинированную антиагрегантную терапию после проведенных эндоваскулярных вмешательств [2]. Иногда в клинической практике могут встречаться ситуации, когда пациенты принимают анти тромботическую терапию при отсутствии показаний или вне соответствия с инструкцией по применению, и нередко именно плановая хирургическая операция позволяет выявить эти дефекты. Поэтому, несмотря на рутинную практику, периоперационное ведение пациентов, получающих анти тромботическую терапию при внесердечных хирургических вмеша-

тельствах, остается актуальной проблемой, которая требует индивидуального подхода, оценки рисков кровотечения и тромбообразования, единообразной тактики отмены и возобновления антиагрегантов и/или антикоагулянтов при инвазивных процедурах [3].

Данные, приведенные в статье, представляют обзор опубликованных исследований, современных клинических рекомендаций европейского кардиологического общества (ESC) и американской коллегии кардиологов (ACC), американского общества анестезиологов (ASA), общества регионарной анестезии (ASRA), общества сердечно-сосудистых анестезиологов (SCA), европейского общества анестезиологии и интенсивной терапии (ESAIC) и европейской ассоциации кардиоторакальной анестезиологии и интенсивной терапии (EACTAIC).

Клиническая оценка кумулятивного риска пациента перед внесердечным хирургическим вмешательством

Сердечно-сосудистые осложнения и смертность при внесердечных хирургических вмешательствах определяются двумя основными факторами: риском, связанным с соматическим статусом пациента, и объемом операции или процедуры, включая обстоятельства, при которых она проводится (опыт учреждения, плановая или неотложная процедура) [4]. Риски могут быть уменьшены за счет оптимизации предоперационной подготовки (преабилитация, модификация медикаментозной терапии и правильным выбором типа и времени хирургического вмешательства (рис. 1).

Кумулятивный риск периоперационных осложнений складывается из компонентов, связанных с анамнезом

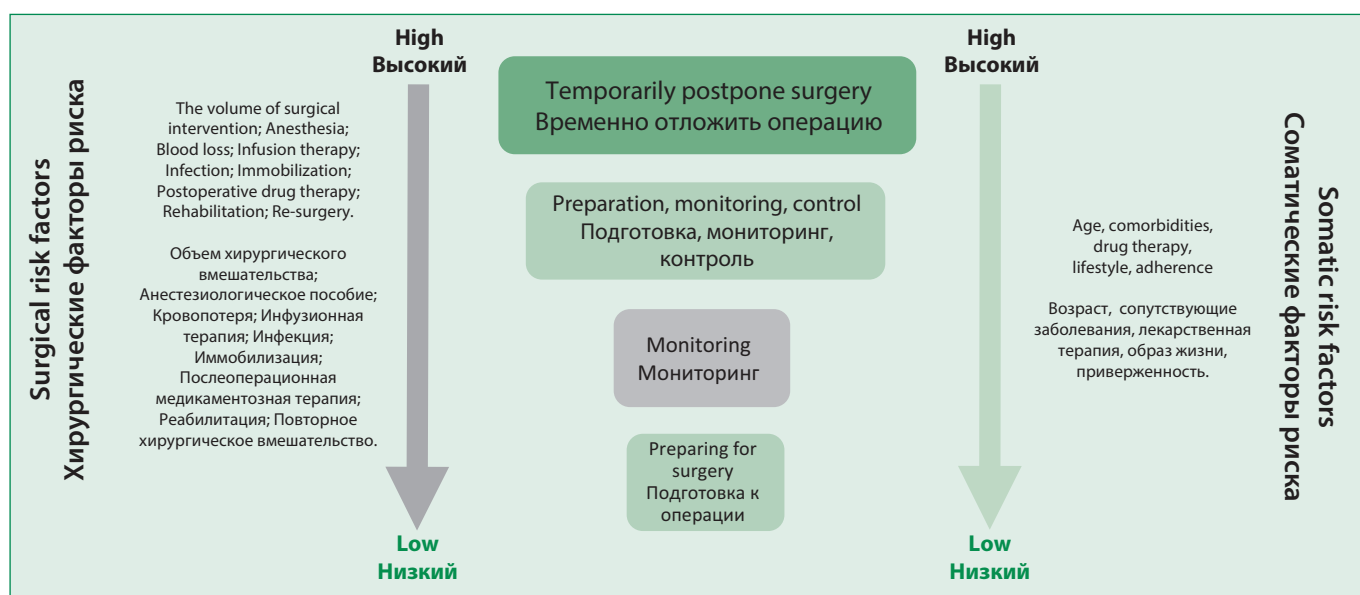


Figure 1. Key points of recommendations for risk assessment and patient management before non-cardiac surgery

Рисунок 1. Ключевые положения рекомендаций по оценке риска и тактике ведения пациента перед внесердечными хирургическими вмешательствами.

и факторами риска соматических заболеваний самого пациента, и хирургических факторов риска, обусловленных продолжительностью, технической сложностью, анестезиологическим пособием, вероятностью осложнений хирургического вмешательства. Основная цель данного алгоритма – выбор оптимальной тактики операции/анестезии, а также лечебного учреждения, который сможет обеспечить совокупность минимизации перипроцедуральных рисков и благоприятного отдаленного прогноза для пациента.

За последние два года, как современный мир столкнулся с пандемией новой коронавирусной инфекции (COVID-19), мы были заложниками обстоятельств, когда плановые хирургические процедуры были отменены или отложены из-за активной стадии вирусной инфекции. Ряд выполненных исследований показал повышенную смертность хирургических пациентов, инфицированных COVID-19, в течение 6 нед после операции [5]. В декабре 2022 г. опубликовано когортное исследование J.M. Bryant и соавт., в котором показано, что чем больше пройдет времени от диагностированного COVID-19 до оперативного вмешательства, тем меньше будет частота неблагоприятных исходов вследствие сердечно-сосудистых событий [6]. В когорте, состоящей из 3997 человек, в течение 30 дней после операции были выявлены следующие осложнения: у 61 пациента (1,5%) развился тромбоз глубоких вен, у 16 человек (0,4%) были выявлены критерии ТЭЛА, у 116 человек (2,9%) возникло повреждение миокарда и у 363 человек (9,1%) была выявлена острая почечная недостаточность. Кроме того, 79 пациентов (2,0%) умерли в течение указанного периода наблюдения. Общая частота достижения первичной конечной точки (развитие сердечно-сосудистых осложнений и смерть) составила 12,1% (n=485). Полученные данные свидетельствуют о том, что по возможности, необходимо откладывать выполнение плановых инвазивных процедур и операций после перенесенного COVID-19,

как минимум, на 3-4 мес по причине высокого риска сердечно-сосудистых катастроф [6].

В целом, плановое хирургическое вмешательство может быть отсрочено, если риск осложнений превосходит ожидаемую пользу от процедуры, и в этом случае пациенту может быть проведена предоперационная подготовка (преабилитация), которая включает комплекс мероприятий медикаментозного и немедикаментозного воздействия, направленных на снижение риска периоперационных осложнений.

Анестезиологическое пособие у пациентов, получающих антитромботическую терапию

Необходимость коррекции антитромботической терапии напрямую зависит от типа анестезиологического пособия. При выполнении блокады глубоких нервов геморрагический риск повышен, а остановка кровотечения может вызывать технические трудности, требовать операции. При анестезии поверхностных нервов вероятность кровотечения низкая (табл. 1).

При использовании регионарной анестезии нейроаксиального типа (спинномозговая, эпидуральная, каудальная) увеличиваются риски кровотечений, развития эпидуральных гематом, ассоциированных с возникновением параплегий [7,8]. В связи с чем нейроаксиальная анестезия, как правило, требует прерывания антитромботической терапии для нормализации свертывающей системы к началу инвазивных вмешательств [9]. У пациентов на терапии варфарином использование катетеров для нейроаксиальной анестезии допускается при международном нормализованном отношении (МНО) <1,5. Проведение поверхностной анестезии возможно и с уровнем МНО >1,5. В случае терапии пероральными антикоагулянтами прямого действия (ПОАК), пропуск дозы должен составлять не менее пяти интервалов полувыведения, что индивидуально для каждого препарата из этого класса. У пациентов,

Table 1. Examples of deep and superficial nerve blocks as factors of increased hemorrhagic risk
Таблица 1. Примеры глубокой и поверхностной блокады нервов как факторов повышенного геморрагического риска

Блокада глубоких нервов	Блокада поверхностных нервов
Возможны кровотечения, для лечения которых нужна операция	Вероятность кровотечений низкая, остановка кровотечения не вызывает технических трудностей
• Блокада глубокого шейного сплетения • Блокада звездчатых ганглиев • Блокада надключичной области • Блокада поясничного сплетения • Блокада проксимального седалищного нерва Спинальная анестезия • Эпидуральная анестезия	• Блокада межлопаточной области • Блокада поверхностного шейного сплетения • Блокада плечевого сплетения • Блокада подкожного нерва • Блокада бедренного нерва • Блокада подкожного нерва • Блокада дистального седалищно-подколенного нерва

получающих антиагреганты, для снижения риска геморрагических осложнений рекомендуется отмена клопидогрела и прасугрела до 7-10 дней, за 5-7 дней отмена тикагрелора [10].

Периоперационная антитромботическая терапия при плановом внесердечном хирургическом вмешательстве

Сроки периоперационной отмены и возобновления приема антитромботических препаратов основаны на оценке риска развития ишемических событий и тромбозов в случае отмены и оценке риска кровотечения, связанного с операцией, анестезиологическим пособием, сопутствующей терапией. Решение этих вопросов влияет на тактику: будет ли прервана антитромботическая терапия во время операции или инвазивной процедуры, на какое время эта терапия будет прервана, и, если да, нужна ли будет промежуточная антикоагуляция (мост-терапия).

Оценка риска кровотечения

Все манипуляции и процедуры по рискам периоперационных кровотечений делятся на операции высокого, среднего и низкого риска [11].

К процедурам низкого риска относятся малоинвазивные дерматологические, офтальмологические, стоматологические и аритмологические (имплантация электрокардиостимулятора, кардиовертера-дефибриллятора) вмешательства. При их выполнении отмена антитромбоцитарной терапии не требуется. Операции открытым доступом, вмешательства на органах брюшной полости, грудной клетки, длительностью более 45 мин ассоциированы с высоким риском кровотечения, в связи с чем рекомендована коррекция принимаемой терапии. Процедуры среднего риска являются некой «серой» зоной, поскольку любое лапароскопическое вмешательство при развитии технических сложностей, осложнений может потребовать лапаротомии, поэтому потенциальные риски должны обсуждаться мультидисциплинарной командой на этапе планирования операции.

Антиагрегантная терапия при внесердечных хирургических вмешательствах

Ацетилсалициловая кислота является самым часто встречающимся в клинической практике вариантом антиагрегантной терапии у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Механизм действия препарата основан на блокаде агрегации тромбоцитов за счет быстрого и необратимого ингибирования фермента циклооксигеназы-1 и нарушения превращения арахидоновой кислоты в тромбоксан A₂, который выполняет ключевую роль в финальной стадии агрегации [12,13]. Пациентам с недавней имплантацией стента

в коронарные или периферические артерии показан прием двойной антитромбоцитарной терапии (ДАТТ), включающей аспирин и ингибиторы P2Y₁₂ рецепторов. ДАТТ позволяет имплантированному стенту дольше функционировать и предотвращает тромбозные осложнения, но эта терапия значительно повышает риск периоперационного кровотечения [2].

Если у пациента развился острый коронарный синдром, и стент в коронарные артерии был имплантирован в экстренном порядке, ДАТТ назначается на более длительные сроки – минимум на 3 месяца. При плановом чрескожном коронарном вмешательстве (ЧКВ) минимальные сроки приема ацетилсалициловой кислоты (АСК) в сочетании с ингибиторами P2Y₁₂ – 1 мес. Далее пациент переходит на монотерапию АСК, на фоне приема которой проводится внесердечное хирургическое вмешательство (рис. 2) [4].

При наличии показаний к длительной антикоагулянтной терапии (например, при наличии ФП) после проведения интервенционных вмешательств на коронарных артериях показан прием тройной антитромботической терапии, который должен быть сведен к минимуму в зависимости от рисков кровотечения и ишемических событий [14]. Тройная антитромботическая терапия показана, если пациенту необходимо лечение антикоагулянтами, и должна продолжаться не менее 7 дней, если было выполнено ЧКВ в случае инфаркта миокарда (ИМ) без подъема ST, и не более 1 мес в случае ИМ с подъемом ST (рис. 3). Если у пациентов имеется высокий риск кровотечения, возможно использовать двойную терапию вместо тройной, отменив АСК [15]. Если риски кровотечений доминируют – АСК отменяется в любые доступные временные интервалы (см. рис. 2).

При использовании сильнодействующих ингибиторов P2Y₁₂ (тикагрелор, прасугрел) наибольшие преимущества наблюдаются сразу после ЧКВ, когда риск повторных тромботических событий наиболее высок. Однако в фазе пролонгированной терапии сохраняется более высокий риск кровотечения. Снижение риска кровотечения нередко достигается за счет деэскалации терапии за счет ингибитора P2Y₁₂. Деэскалация – это процесс перехода от мощного ингибитора P2Y₁₂ к менее мощному препарату (то есть переход с терапии тикагрелором или прасугрелом на клопидогрел) [16].

Мета-анализ данных наблюдений показал, что отмена приема клопидогрела за 5 дней до плановых оперативных вмешательств снижает риск повторной операции по поводу большого кровотечения на 50%, не увеличивая риск серьезных нежелательных явлений или смерти [17].

У пациентов, принимающих АСК для первичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний, ан-

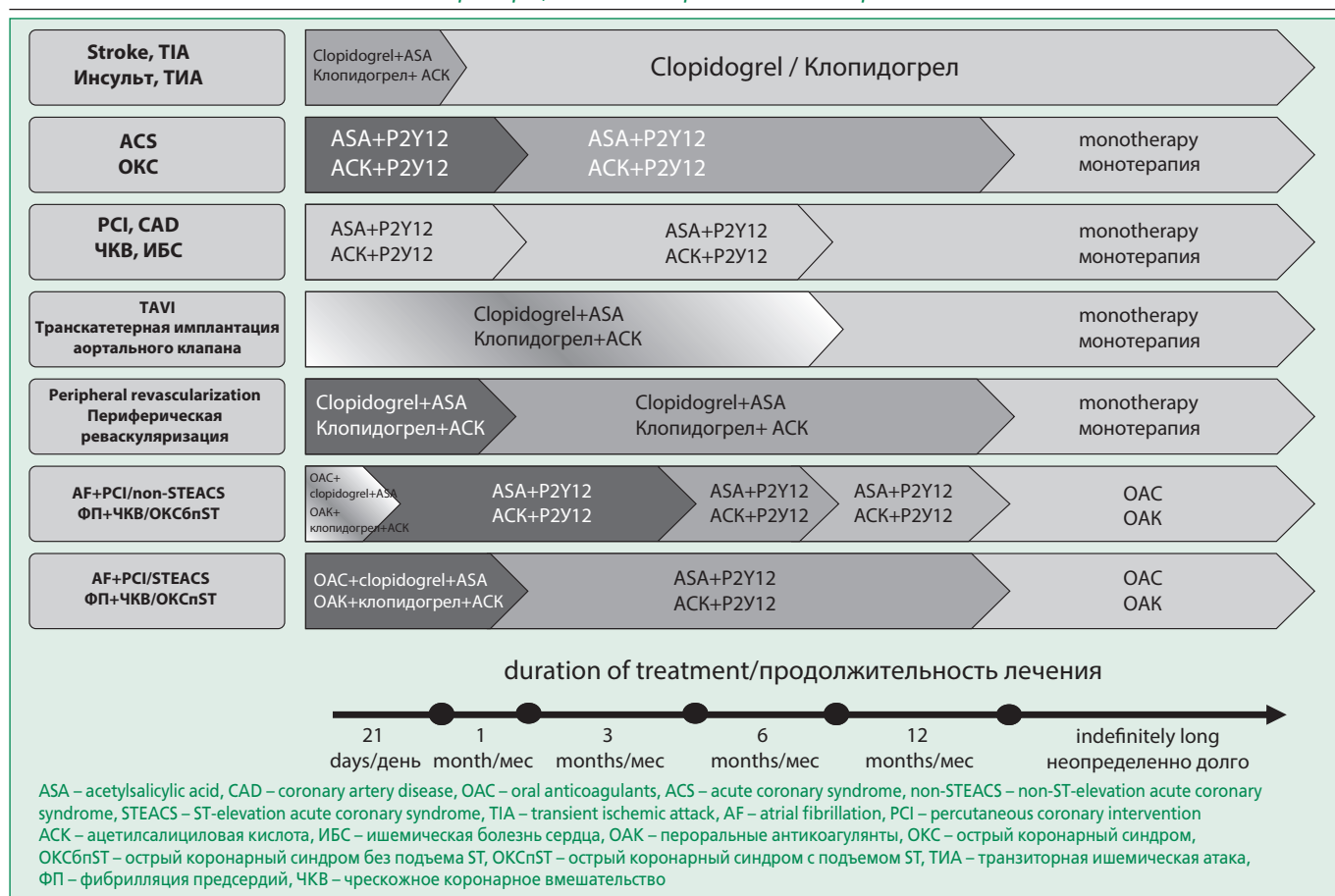


Figure 2. Algorithm for discontinuation of antiplatelet therapy in patients receiving oral anticoagulants [2]

Рисунок 2. Алгоритм отмены антиагрегантной терапии у пациентов, получающих оральные антикоагулянты [2]

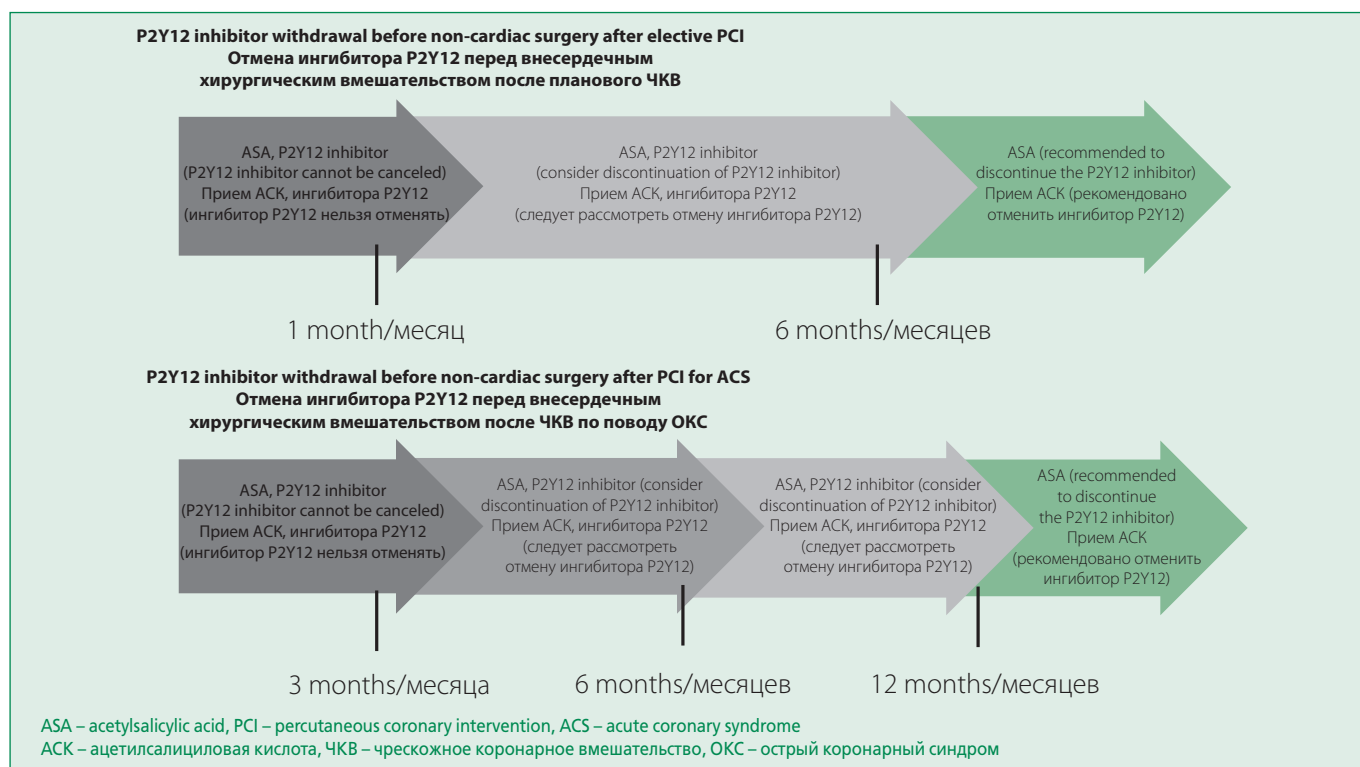


Figure 3. Discontinuation of P2Y12 inhibitor after percutaneous coronary intervention prior to elective non-cardiac surgery
Рисунок 3. Прерывание приема ингибитора P2Y12 после чрескожного коронарного вмешательства перед плановой внесердечной операцией

тиагребант возможно отменить до проведения внесердечного хирургического вмешательства. После операции у пациентов с низким и умеренным риском сердечно-сосудистых заболеваний и/или у пациентов с высоким риском кровотечения следует рассмотреть возможность окончательного прекращения приема АСК на основании исследований и рекомендаций по первичной профилактике сердечно-сосудистых заболеваний (ESC, 2021 г.) [18]. Использование АСК для первичной профилактики – спорный вопрос терапии, учитывая риски, связанные с желудочно-кишечными и внутримозговыми кровотечениями. Perioperative Ischemic Evaluation-2 (POISE-2) является крупнейшим рандомизированным плацебо-контролируемым исследованием периоперационного приема АСК в низкой дозе у пациентов, перенесших внесердечное хирургическое вмешательство [19]. В исследование было включено 10 010 пациентов, которым выполнялись абдоминальные, гинекологические, урологические, ортопедические вмешательства, с уже установленным сердечно-сосудистым заболеванием или с повышенным его риском, получающих АСК или плацебо. Первичная конечная точка (совокупность частоты смертельных исходов и случаев развития нефатального инфаркта миокарда) встречалась с одинаковой частотой в обеих группах [7,0% в группе АСК против 7,1% в группе плацебо – отношение рисков (ОР) 0,99; 95% доверительный интервал (ДИ) 0,86-1,15; $p=0,92$]. При ретроспективном анализе 470 пациентов (<5%), которые перенесли ранее ЧКВ, использование АСК было связано со значительным снижением смертности или ИМ (ОР 0,50; 95% ДИ 0,26-0,95; $p=0,036$) и частоты развития нефатального ИМ (ОР 0,44; 95% ДИ 0,22-0,87; $p=0,021$), в то время как риск больших или опасных для жизни кровотечений в этих условиях значительно не увеличивался [19].

Хотя анализ имеет несколько ограничений, он подтверждает мнение о том, что антиишемическая польза от периоперационного применения аспирина превосходит риск кровотечения у пациентов с предшествующим ЧКВ. Таким образом, в группе больных с ранее проведенным ЧКВ при отсутствии очень высокого риска кровотечения в периоперационном периоде следует продолжать прием низких доз АСК. Если риск кровотечения превышает потенциальную пользу для сердечно-сосудистой системы, прием АСК следует прекратить как минимум на 7 дней. В случае приема тройной антитромботической терапии при высоких геморрагических рисках спустя 1 мес приема перорального антикоагулянта+АСК+клопидогрел отменяется прием АСК без последующего возобновления ее приема.

Для пациентов, получающих ДАТТ, периоперационная отмена и возобновление терапии является более сложным вопросом, поскольку в каждом конкретном

случае важно оценить имеющиеся риски интра- и послеоперационного кровотечения и тромбоза стента [20,21]. При плановых внесердечных операциях у пациентов, принимающих ДАТТ после проведенного ЧКВ, рекомендовано отсрочить вмешательство до завершения полного курса антитромбоцитарных препаратов [22,23]. Тем не менее, несколько недавних исследований показали, что сокращение продолжительности ДАТТ до 1-3 мес после имплантации современных стентов не увеличивает частоту серьезных нежелательных явлений и тромбоза стента у пациентов с низким и умеренным риском [24]. Основываясь на этих новых данных, рекомендуется отложить вмешательства до тех пор, пока не будет проведено как минимум одного месяца двойной антитромбоцитарной терапии.

У пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями высокого риска, например, после перенесенного острого коронарного синдрома, следует рассмотреть возможность непрерывной ДАТТ длительностью не менее 3 мес перед проведением некардиологического вмешательства [25] (см. рис. 3).

После прекращения приема ингибитора P2Y₁₂ операцию следует проводить на терапии АСК в низких дозах. В случае невозможности прерывания ДАТТ перед требующимся некардиологическим вмешательством (у пациентов с очень высоким риском тромбоза имплантируемого стента, повторные ИМ в анамнезе, недавним ЧКВ в анамнезе), могут применяться инфузии эптифибатида/тирофибана или кангрелора в промежутке после отмены ингибиторов P2Y₁₂ и перед началом операции [26]. Подробный алгоритм периоперационной отмены двойной антиагрегантной терапии представлен на рис. 4 [27].

Периоперационная антикоагулянтная терапия при внесердечных хирургических вмешательствах

Периоперационное лечение пероральными антикоагулянтами зависит от факторов, связанных с операцией (срочность, риск кровотечения, риск операции) и пациентом (возраст, индивидуальный риск тромбообразования, ранее перенесенные геморрагические осложнения, почечная функция, сопутствующее лечение и заболевания и т. д.), а также от конкретного препарата (антагонист витамина К или ПОАК).

Антагонисты витамина К

Антагонисты витамина К (АВК: варфарин, фенпрокумон, аценокумарол) используются в медицинских целях с 1950-х гг. В течение долгого времени АВК были единственными пероральными антикоагулянтными препаратами. Сейчас АВК в значительной степени вытеснены ПОАК, однако у пациентов с механическими

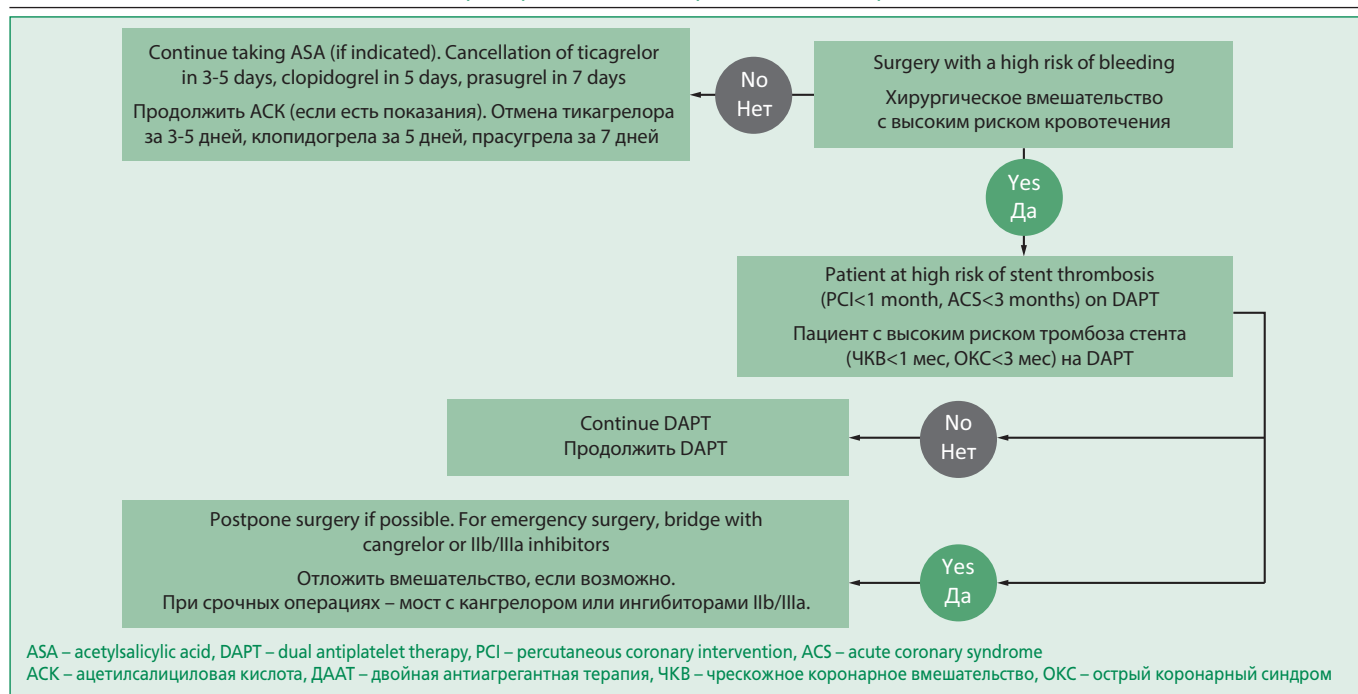


Figure 4. Perioperative withdrawal of dual antiplatelet therapy [27]

Рисунок 4. Периоперационная отмена двойной антиагрегантной терапии [27]

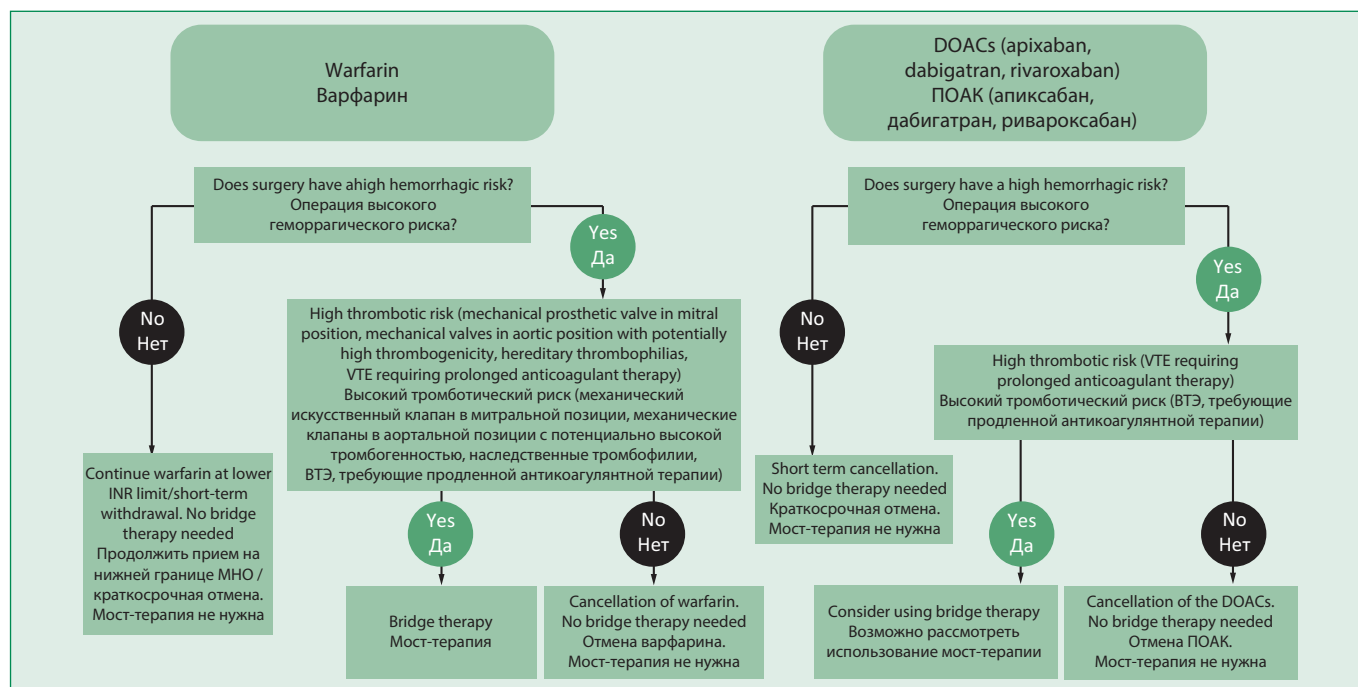


Figure 5. Perioperative discontinuation of anticoagulant therapy depending on the risk of bleeding and thromboembolic complications

Рисунок 5. Периоперационная отмена антикоагулянтной терапии в зависимости от риска кровотечений и тромбозмемических осложнений

протезами клапанов, некоторыми клапанными пороками, АВК остаются единственным эффективным методом антикоагуляции [28,29].

Механические искусственные клапаны сердца

Поддержание целевых значений МНО имеет решающее значение для пациентов с механическими

клапанами сердца и зависит от типа клапана [30]. Малые хирургические процедуры (см. рис. 2) и процедуры низкого риска можно выполнять без прерывания приема варфарина. Пациенты с механическим клапаном в митральной позиции относятся к группам высокого риска, при протезе в аортальной позиции имеет значение поколение и тип клапана (современные

двустворчатые протезы имеют низкий или умеренный риск тромбоэмболических событий в зависимости от дополнительных факторов риска) [31]. Большие операции (см. рис. 2) рекомендовано проводить с отменой АВК за 5 дней до вмешательства, при достижении уровня $MHO \leq 1,5$ следует рассмотреть назначение мост-терапии низкомолекулярными гепаринами (НМГ) или нефракционированным гепарином (НФГ) [32].

Фибрилляция предсердий и венозные тромбоэмболические осложнения

У пациентов, использующих АВК для лечения нарушений ритма сердца или венозной тромбоэмболии, инвазивные процедуры с низким риском кровотечения могут быть выполнены без прерывания приема варфарина [33,34]. В периоперационном периоде следует контролировать МНО и поддерживать его на нижнем уровне терапевтического диапазона. По данным исследования BRIDGE, при проведении процедур высокого риска у пациентов с фибрилляцией предсердий 3-5-дневный пропуск антикоагулянтной терапии был ассоциирован с такой же частотой артериальной и венозной тромбоэмболии и значительно более низкой частотой больших кровотечений в сравнении с дополнительной мост-терапией гепаринами [35]. Мост-терапию следует рассмотреть у пациентов высокого тромботического риска (при ФП и сумме баллов по шкале CHA₂DS₂-VASc > 6 баллов, перенесенном кардиоэмболическом инсульте менее 3 мес назад или высоком риске рецидива ВТЭ), индивидуально оценивая риски кровотечения и риски тромбоэмболических событий [36,37].

Тромбофилии

Пациенты с дефицитом факторов противосвертывающей системы крови (протеина S, протеина C, антитромбина), антифосфолипидным синдромом, гомозиготным фактором V (фактор Лейдена) или гомозиготной мутацией гена протромбина имеют очень высокий риск тромбоэмболических осложнений (риск ВТЭ 10%). В связи с чем при выполнении внесердечных хирургических вмешательств у таких пациентов рекомендована инициация мост-терапии. Пациенты с гетерозиготным фактором V (фактор Лейдена) или гетерозиготной мутацией гена протромбина относятся к группе умеренного риска (годовой риск ВТЭ 5-10%), как и у большинства пациентов с нарушениями ритма сердца, мост-терапия не требуется (рис. 5) [35,38].

Пероральные антикоагулянты прямого действия

С появлением ПОАК многие пациенты с ФП и ВТЭ стали использовать данные препараты для вторичной профилактики, поскольку они имеют сопоставимую

эффективность с препаратами АВК, меньшее взаимодействие с другими лекарственными препаратами и продуктами питания и отсутствие необходимости в постоянном лабораторном контроле [39,40]. В настоящее время пациентам в Российской Федерации доступны три препарата: прямой ингибитор тромбина – дабигатран, ингибиторы фактора Ха – ривароксабан и апиксабан. Данные по периоперационному использованию ПОАК мы получили относительно недавно. В исследовании PAUSE оценивалась безопасность прекращения приема ПОАК за 1-4 дня до операции [41]. Эта работа доказала, что такое фиксированное время прекращения приема ПОАК было безопасным и сопровождалось низкой частотой периоперационных больших кровотечений и артериальных тромбоэмболий. Терапию дабигатраном, ривароксабаном, апиксабаном у пациентов с нормальной почечной функцией при процедурах с низким риском кровотечения прекращают за 24 ч до операции, при высоком геморрагическом риске – за 48 ч. Мост-терапия рутинно таким пациентам не требуется [8]. Однако в ряде случаев высокого тромботического риска можно рассмотреть использование мост-терапии у пациентов, принимающих ПОАК: у больных с недавним (в течение 3 мес) тромбоэмболическим событием (инсульт, системная эмболия или ВТЭ), и при перенесенной тромбоэмболии во время предшествующего прерывания терапии ПОАК [4].

Больным с нарушением функции почек (клиренс креатинина <30 мл/мин), пожилым пациентам может потребоваться более длительный интервал отмены. Это обусловлено более высокой остаточной концентрацией ПОАК (30-50 нг/мл) после 48-часового перерыва в приеме препарата [41]. Больные, принимающие дабигатран, с клиренсом креатинина >50 мл/мин перед проведением оперативного вмешательства низкого риска кровотечения прекращают прием препарата за 24 ч, при процедурах с высоким геморрагическим риском – за 72 ч. У пациентов с клиренсом креатинина 30-49 мл/мин терапию отменяют за 120 ч при высоком геморрагическом риске и за 72 ч при малых операциях. При клиренсе креатинина <30 мл/мин дабигатран не используется [42]. Подробный алгоритм периоперационной отмены антитромботической терапии представлен в табл. 2 [27].

Возобновление антикоагулянтной и антиагрегантной терапии зависит от рисков кровотечения. Прием ПОАК возобновляется через 1 сут после процедур с низким риском кровотечения и через 2-3 дня после процедур с высоким геморрагическим риском (рис. 6) [27].

Выбор антикоагулянтной стратегии определяется множеством факторов: коморбидностью, приверженностью пациента, сопутствующими патологиями. При внесердечных хирургических вмешательствах исполь-

Table 2. Algorithm for perioperative withdrawal of antithrombotic therapy [27]

Таблица 2. Алгоритм периоперационной отмены анти тромботической терапии [27]

Антикоагулянт	$T_{1/2}$	Время отмены до		Время возобновления	
		Малая операция	Большая операция	Малая операция	Большая операция
Варфарин	20-60 ч	3-5 дн	3-5 дн	Через 24 ч Мост-терапия	Через 48-72 ч
Дабигатран	12-17 ч	КлКр > 50 мл: 24 ч КлКр < 50 мл: 72 ч	КлКр > 50 мл: 72 ч КлКр < 50 мл: 120 ч	Через 24 ч	Через 24-48 ч
Ривароксабан	5-9 ч (11-13 ч у пожилых)	24 ч	48 ч	Через 24 ч	Через 24-48 ч
Апиксабан	8-15 ч	24 ч	48 ч	Через 24 ч	Через 24-48 ч

$T_{1/2}$ – период полувыведения, КлКр – клиренс креатинина

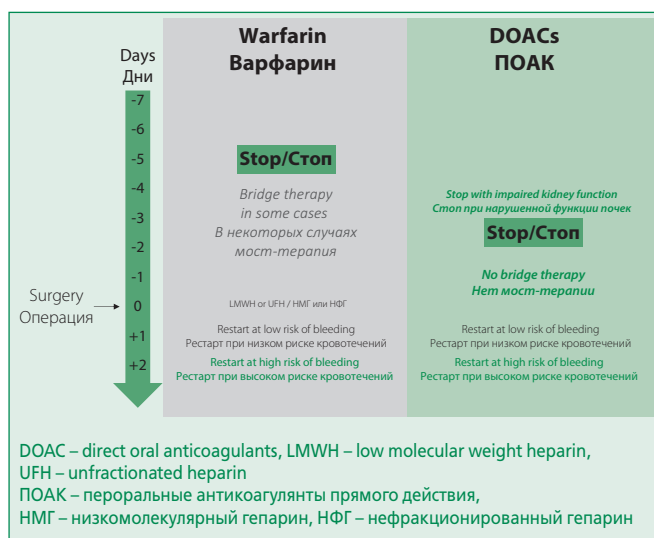


Figure 6. Timing of withdrawal and resumption of anticoagulant therapy in elective surgical patients [27]

Рисунок 6. Сроки отмены и возобновления антикоагулянтной терапии у плановых хирургических пациентов [27]

зование варфарина ограничено необходимостью проведения мост-терапии, ривароксабана – большей длительностью нахождения препарата в крови у пожилых людей, дабигатрана – ограничениями при нарушении почечной функции [44]. Недавнее крупное много-центровое исследование во Франции показало, что общедоступный гепариновый тест активности анти-Ха может быть использован с достаточной точностью

для определения уровня прямых ингибиторов анти-Ха (ривароксабан, апиксабан), что позволит более точно предсказывать концентрацию препарата и периоперационные риски кровотечений [9]. Апиксабан имеет некоторые преимущества за счет двукратного приема, поскольку имеет время полувыведения 9-15 ч. Это обеспечивает более предсказуемую управляемость и возможность расширенного планирования времени хирургического вмешательства.

Закключение

Оптимальная стратегия периоперационной анти-тромботической терапии сугубо индивидуальна, особенно у коморбидных пациентов с высоким риском ишемических событий и высоким риском кровотечения за счет полипрагмазии и хронических заболеваний, ассоциированных с геморрагическими рисками.

При использовании различных схем периоперационной анти тромботической терапии в клинической практике необходимо учитывать клинические и перипроцедурные аспекты. Роль междисциплинарных взаимодействий при ведении таких пациентов крайне важна. Создание чек-листов для индивидуальной оценки кумулятивного риска при плановых внесердечных хирургических вмешательствах позволит снизить количество госпитальных осложнений и улучшить отдаленный прогноз пациентов.

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

References / Литература

- Shah SJ, Singer DE, Fang MC, et al. Net clinical benefit of oral anticoagulation among older adults with atrial fibrillation. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2019;12(11):e006212. DOI:10.1161/CIRCOUTCOMES.119.006212.
- Kumbhani DJ, Cannon CP, Beavers CJ6 et al. 2020 ACC expert consensus decision pathway for anticoagulant and antiplatelet therapy in patients with atrial fibrillation or venous thromboembolism undergoing percutaneous coronary intervention or with atherosclerotic cardiovascular disease: A report of the American College of Cardiology Solution Set Oversight Committee. *J Am Coll Cardiol*. 2021;77(5):629-58. DOI:10.1016/j.jacc.2020.09.011.
- Tafur A, Douketis J. Perioperative management of anticoagulant and antiplatelet therapy. *Heart*. 2018;104(17):1461-7. DOI:10.1136/heartjnl-2016-310581.
- Halvorsen S, Mehilli J, Cassese S, et al. 2022 ESC Guidelines on cardiovascular assessment and management of patients undergoing non-cardiac surgery. *Eur Heart J*. 2022;43(39):3826-924. DOI:10.1093/eurheartj/ehac270.
- COVIDSurg Collaborative; GlobalSurg Collaborative. Timing of surgery following SARS-CoV-2 infection: an international prospective cohort study. *Anaesthesia*. 2021;76(6):748-58. DOI:10.1111/anae.15458.
- Bryant JM, Bonczyk CS, Rengel KF, et al. Association of Time to Surgery After COVID-19 Infection With Risk of Postoperative Cardiovascular Morbidity. *JAMA Netw Open*. 2022;5(12):e2246922. DOI:10.1001/jamanetworkopen.2022.46922.
- Llao JV, De Andres J, Gomar C, et al. Anticlotting drugs and regional anaesthetic and analgesic techniques: comparative update of the safety recommendations. *Eur J Anaesthesiol*. 2007;24(5):387-98. DOI:10.1017/s0265021506001918.
- Zabolotskikh IB, Kirov MYu, Afonchikov VS, et al. Perioperative management of patients receiving long-term antithrombotic therapy. Russian Federation of anesthesiologists and reanimatologists guidelines. *Annals of Critical Care*. 2019;(1):7-19 (In Russ.) [Заболотских И.Б., Киров М.Ю., Афончиков В.С., и др. Периоперационное ведение пациентов, получающих длительную анти тромботическую терапию. Клинические рекомендации Федерации анестезиологов и реаниматологов. Вестник интенсивной терапии имени А.И. Салтанова. 2019;(1):7-19]. DOI:10.21320/1818-474x-2019-1-7-19.
- Boissier E, Senage T, Babuty A, et al. Heparin anti-Xa activity, a readily available unique test to quantify apixaban, rivaroxaban, fondaparinux, and danaparoid levels. *Anesth Analg*. 2021;132(3):707-16. DOI:10.1213/ANE.0000000000005114.
- Horlocker TT, Vandermeulen E, Kopp SL, et al. Regional anesthesia in the patient receiving antithrombotic or thrombolytic therapy: American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine evidence-based guideline - lines (Fourth Edition). *Reg Anesth Pain Med*. 2018;43(5):263-309. DOI:10.1097/AAP.0000000000000763.
- Douketis JD, Spyropoulos AC, Murad MH, et al. Perioperative Management of Antithrombotic Therapy: An American College of Chest Physicians Clinical Practice Guideline. *Chest*. 2022;162(5):e207-43. DOI:10.1016/j.chest.2022.07.025.
- Bolliger D, Lancé MD, Siegemund M. Point-of-Care Platelet Function Monitoring: Implications for Patients With Platelet Inhibitors in Cardiac Surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2021;35(4):1049-59. DOI:10.1053/j.jvca.2020.07.050.
- Awtry EH, Loscalzo J. Aspirin. *Circulation* 2000;101(10):1206-18. DOI:10.1161/01.cir.101.10.1206.
- Neumann FJ, Sousa-Uva M, Ahlsson A, et al. 2018 ESC/EACTS guidelines on myocardial revascularization. *Eur Heart J*. 2019;40(2):87-165. DOI:10.1093/eurheartj/ehy394.
- van Uden RCAE, Houtenbos I, Griffioen-Keijzer A, et al. Guidelines for mono, double and triple antithrombotic therapy. *Postgrad Med J*. 2021;97(1153):730-737. DOI:10.1136/postgradmedj-2020-138938.
- Sousa-Uva M, Storey R, Huber K, et al. Expert position paper on the management of antiplatelet therapy in patients undergoing coronary artery bypass graft surgery. *Eur Heart J*. 2014;35(23):1510-4. DOI:10.1093/eurheartj/ehu158.
- Keeling D, Tait RC, Watson H. Peri-operative management of anticoagulation and antiplatelet therapy. British Committee for Standards in Haematology. *Br J Haematol*. 2016;175(4):602-13. DOI:10.1111/bjh.14344.
- Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, et al. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J*. 2021;42(34):3227-3337. DOI:10.1093/eurheartj/ehab484.
- Devereaux PJ, Mrkobrada M, Sessler DJ, et al. Aspirin in Patients Undergoing Noncardiac Surgery. *N Engl J Med*. 2014;370(16):1494-503. DOI:10.1056/NEJMoa1401105.
- Holcomb CN, Graham LA, Richman JS, et al. The incremental risk of coronary stents on postoperative adverse events: a matched cohort study. *Ann Surg*. 2016;263(5):924-30. DOI:10.1097/SLA.0000000000001246.
- Mahmoud KD, Sanon S, Habermann EB, et al. Perioperative cardiovascular risk of prior coronary stent implantation among patients undergoing noncardiac surgery. *J Am Coll Cardiol*. 2016;67(8):1038-49. DOI:10.1016/j.jacc.2015.11.063.
- Collet JP, Thiele H, Barbato E, et al. 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J* 2021;42(14):1289-367. DOI:10.1093/eurheartj/ehaa575.
- 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):407-77. DOI:10.1093/eurheartj/ehz425.
- Chagas G, Chagas R, Rangel A. Effectiveness and Safety of Single Antiplatelet Therapy with P2Y12 Inhibitor Monotherapy versus Dual Antiplatelet Therapy After Percutaneous Coronary Intervention for Acute Coronary Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Inplasy protocol 202270097* [cited 2022 Nov 02]. Available from: <https://inplasy.com/inplasy-2022-7-0097>. DOI:10.37766/inplasy2022.7.0097.
- Watanabe H, Morimoto T, Natsuaki M, et al. Comparison of Clopidogrel Monotherapy After 1 to 2 Months of Dual Antiplatelet Therapy with 12 Months of Dual Antiplatelet Therapy in Patients With Acute Coronary Syndrome: The STOPDAPT-2 ACS Randomized Clinical Trial. *JAMA Cardiol*. 2022;7(4):407-17. DOI:10.1001/jamacardio.2021.5244.
- Sullivan AE, Nanna MG, Wang TY, et al. Bridging antiplatelet therapy after percutaneous coronary intervention: JACC review topic of the week. *J Am Coll Cardiol*. 2021;78(15):1550-63. DOI:10.1016/j.jacc.2021.08.013.
- Moster M, Bolliger D. Perioperative Guidelines on Antiplatelet and Anticoagulant Agents: 2022 Update. *Current Anesthesiology Reports*. 2022;12(2):286-96. DOI:10.1007/s40140-021-00511-z.
- Andrade JG, Meseguer E, Didier R, et al. Non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in atrial fibrillation patients with bioprosthetic valves. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2018;1-6. DOI:10.1080/14779072.2018.1475229.
- Eikelboom JW, Connolly SJ, Brueckmann M, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with mechanical heart valves. *N Engl J Med*. 2013;369(13):1206-14. DOI:10.1056/NEJMoa1300615.
- Otto CM, Nishimura RA, Bonow RO, et al. 2020 ACC/AHA Guideline for the management of patients with valvular heart disease. Executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation* 2021;143(5):e35-71. DOI:10.1161/CIR.0000000000000932.
- Tan CW, Wall M, Rosengart TK, et al. How to bridge? Management of anticoagulation in patients with mechanical heart valves undergoing noncardiac surgical procedures. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2019;158(1):200-3. DOI:10.1016/j.jtcvs.2018.06.089.
- Caldeira D, David C, Santos AT, et al. Efficacy and safety of low molecular weight heparin in patients with mechanical heart valves: systematic review and meta-analysis. *J Thromb Haemost*. 2014;12(5):650-9. DOI:10.1111/jth.12544.
- Birnie DH, Healey JS, Wells GA, et al. Pacemaker or defibrillator surgery without interruption of anticoagulation. *N Engl J Med*. 2013;368(22):2084-93. DOI:10.1056/nejmoa1302946.
- Sant'anna RT, Leiria TL, Nascimento T, et al. Meta-analysis of continuous oral anticoagulants versus heparin bridging in patients undergoing CIED surgery: reappraisal after the BRUISE study. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2015;38(4):417-23. DOI:10.1111/pace.12557.
- Douketis JD, Spyropoulos AC, Kaatz S, et al. Perioperative bridging anticoagulation in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2015;373(9):823-33. DOI:10.1056/nejmoa1501035.
- Kovacs MJ, Wells PS, Anderson DR, et al. Postoperative low molecular weight heparin bridging treatment for patients at high risk of arterial thromboembolism (PERIOP2): double blind randomised controlled trial. *BMJ*. 2021;373:n1205. DOI:10.1136/bmj.n1205.
- Doherty JU, Gluckman TJ, Hucker WJ, et al. 2017 ACC Expert Consensus Decision Pathway for periprocedural management of anticoagulation in patients with nonvalvular atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology Clinical Expert Consensus Document Task Force. *J Am Coll Cardiol*. 2017;69(7):871-98. DOI:10.1016/j.jacc.2016.11.024.
- Bridge Study Investigators. Bridging anticoagulation: Is it needed when warfarin is interrupted around the time of a surgery or procedure? *Circulation*. 2012;125(12):e496-8. DOI:10.1161/circulationaha.111.084517.
- Lorenzoni V, Pirri S, Turchetti G. Cost-effectiveness of direct non-vitamin K oral anticoagulants versus vitamin K antagonists for the management of patients with non-valvular atrial fibrillation based on available "real-world" evidence: The Italian National Health System Perspective. *Clin Drug Investig*. 2021;41(3):255-67. DOI:10.1007/s40261-021-01002-z.
- Wu Y, Zhang C, Gu ZC. Cost-effectiveness analysis of direct oral anticoagulants vs. vitamin K antagonists in the elderly with atrial fibrillation: insights from the evidence in a real-world setting. *Front Cardiovasc Med*. 2021;8:675200. DOI:10.3389/fcvm.2021.675200.
- Douketis JD, Spyropoulos AC, Duncan J, et al. Perioperative management of patients with atrial fibrillation receiving a direct oral anticoagulant. *JAMA Intern Med*. 2019;179(11):1469-78. DOI:10.1001/jamainternmed.2019.2431.
- Revishevili ASH, Shlyakht E, Zamyatin MN, et al. Features of the provision of emergency and emergency medical care to patients receiving direct oral anticoagulants. Consensus document of an interdisciplinary group of experts. *Bulletin of Arrhythmology*. 2018;(92):59-72 (In Russ.) [Ревিশвили А.Ш., Шляхто Е.В., Замятин М.Н., и др. Особенности оказания экстренной и неотложной медицинской помощи пациентам, получающим прямые оральные антикоагулянты. Согласительный документ междисциплинарной группы экспертов. Вестник Аритмологии. 2018;(92):59-72]. DOI:10.25760/VA-2018-92-59-72.

Сведения об Авторах / About the Authors

Джиева Ольга Николаевна [Olga N. Dzhiyeva]

eLibrary SPIN-код 1803-5454 ORCID 0000-0002-5384-3795

Рогожкина Елизавета Александровна [Elizaveta A. Rogozhkina]

ORCID 0000-0001-8993-7892

Драпкина Оксана Михайловна [Oxana M. Drapkina]

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

Тромбоз левого желудочка: состояние проблемы и место прямых оральных антикоагулянтов

Ага А.Д.*, Соколова А.А., Напалков Д.А.

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

Тромбоз полости левого желудочка (ЛЖ) является серьезным фактором риска развития инсультов и системных эмболий. Несмотря на очевидную угрозу такого состояния, ведение пациентов с этим потенциально фатальным осложнением отражено в современных рекомендациях недостаточно. Тромб в полости ЛЖ встречается как осложнение при инфаркте миокарда, где частота его формирования составляет около 10%, а также при различных формах кардиомиопатий и новой коронавирусной инфекции. По данным клинических рекомендаций, для резольции тромба препаратами выбора являются антагонисты витамина К (АВК). Однако эксперты отмечают, что данная терапия не имеет под собой необходимой доказательной базы, а также сопряжено с трудностями из-за фармакокинетических и фармакодинамических особенностей АВК. Этих недостатков лишены прямые оральные антикоагулянты (ПОАК), возможность использования которых при тромбозе ЛЖ активно изучается. На текущий момент опубликованы результаты 3 рандомизированных клинических исследований, которые показали схожий профиль безопасности и эффективности у ПОАК и АВК. Подавляющее большинство ретроспективных когортных исследований также не выявили значимых различий между двумя группами препаратов, а в некоторых было выявлено превосходство ПОАК, в особенности, по скорости резольции тромба. Однако встречаются и сообщения о неэффективности и даже потенциальной небезопасности ПОАК в данной клинической ситуации. Существующий объем данных не позволяет сформировать однозначный вывод о равнозначности ПОАК и АВК при резольции тромбоза ЛЖ. Существует необходимость в проведении более масштабных рандомизированных клинических исследований для определения эффективности и безопасности применения данной группы препаратов у таких пациентов.

Ключевые слова: антагонисты витамина К, варфарин, антикоагулянты, тромбоз левого желудочка, прямые оральные антикоагулянты, апиксaban, ривароксaban, дабигатран, инфаркт миокарда, кардиомиопатия.

Для цитирования: Ага А.Д., Соколова А.А., Напалков Д.А. Тромбоз левого желудочка: состояние проблемы и место прямых оральных антикоагулянтов. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2022;18(6):727-733. DOI:10.20996/1819-6446-2022-12-10.

Left Ventricular Thrombosis: Current Perspective and Use of Direct Oral Anticoagulants

Aga A.D.*, Sokolova A.A., Napalkov D.A.

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

Left ventricular thrombus (LVT) is a serious risk factor for systemic embolism development. Despite the evident danger of this condition, current guidelines describe management of patients with this potentially fatal complication very briefly. LVT can complicate myocardial infarction where its incidence is around 10%, as well as various forms of cardiomyopathies and novel coronavirus infection. According to clinical guidelines vitamin K antagonists (VKAs) should be used as treatment of choice for thrombus resolution. However, experts point out that this therapy lacks necessary evidential base and bears certain difficulties because of pharmacokinetic and pharmacodynamical properties of VKAs. These drawbacks are absent in direct oral anticoagulants (DOACs), the possibility of using which in LVT is being actively studied. As for now, published results of 3 randomised clinical trials have demonstrated similar safety and efficacy profiles of DOACs and VKAs. Similarly, the majority of retrospective cohort studies did not observe significant differences between two groups, where some of them have shown superiority of DOACs especially in terms of earlier thrombus resolution. Nevertheless, some studies have found DOACs ineffective and even potentially unsafe regarding systemic embolism. Existing data does not allow to form an unambiguous conclusion about the equivalence of DOACs and VKAs for LVT resolution. Large randomised clinical trials are needed to determine efficacy and safety of such treatment in these patients.

Key words: vitamin K antagonists, warfarin, anticoagulants, left ventricular thrombosis, direct oral anticoagulants, apixaban, rivaroxaban, dabigatran, myocardial infarction, cardiomyopathy.

For citation: Aga A.D., Sokolova A.A., Napalkov D.A. Left Ventricular Thrombosis: Current Perspective and Use of Direct Oral Anticoagulants. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2022;18(6):727-733. DOI:10.20996/1819-6446-2022-12-10.

*Corresponding Author (Автор, ответственный за переписку): alexandra.aga99@gmail.com

Введение

Наличие тромба в полости левого желудочка (ЛЖ) является серьезным фактором риска для развития инсульта и системных эмболий. Несмотря на очевидную угрозу такого состояния, ведение пациентов с этим потенциально фатальным осложнением отражено в современных рекомендациях недостаточно [1,2]. Множество исследователей подчеркивают, что доказатель-

ная база, на которой основаны схемы диагностики и лечения, является устаревшей или вообще отсутствует, в то время как широкое внедрение чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) при лечении острого коронарного синдрома отразилось и на частоте выявляемого тромбоза ЛЖ. Так, F. Nabash и соавт. отмечают, что распространенность тромбоза ЛЖ в эпоху ЧКВ снизилась с 33% до 10% по сравнению с данными, полученными до повсеместного внедрения этой методики [3].

Received/Поступила: 17.06.2022

Accepted/Принята в печать: 30.08.2022

Диагностика

Определённую сложность вносит наличие, как минимум, трех различных по чувствительности и специфичности методов – трансторакальной эхокардиографии, чреспищеводной эхокардиографии и магнитно-резонансной томографии (МРТ) сердца. Так, в крупном мета-анализе А.А. Robinson и соавт. частота постинфарктного тромбоза ЛЖ при эхокардиографической диагностике составила 3% [4]. В проспективном когортном исследовании J. Pöss и соавт. тромбоз ЛЖ выявлялся у 3,5% пациентов при проведении МРТ сердца с контрастированием [5]. При этом МРТ сердца с отсроченным контрастированием считается наиболее эффективным методом диагностики, обладающим 88%-й и 99%-й чувствительностью [6,7]. Считается, что МРТ сердца с отсроченным контрастированием позволяет обнаружить до 1/3 тромбов, не найденных при проведении эхокардиографии [8]. Из-за схожести при визуализации дифференциальную диагностику тромбоза ЛЖ следует производить с вегетациями при инфекционном эндокардите, опухолями сердца – как доброкачественными, так и злокачественными и метастазами [9].

Этиология

Инфаркт миокарда

В патофизиологической основе развития тромбоза ЛЖ лежит создание в полости левого желудочка условий триады Вирхова: стаза крови, эндотелиального повреждения и гиперкоагуляции. Наиболее часто тромбоз ЛЖ встречается в качестве осложнения инфаркта миокарда (ИМ), в частности, при поражении передней стенки ЛЖ с инфаркт-ассоциированной передней нисходящей артерией [8]. Исследователями неоднократно отмечалось, что именно такая локализация повреждения миокарда связана с повышенным риском формирования тромба [4-6]. Помимо самой зоны инфаркта, триггером развития данного осложнения могут послужить акинез или дискинез верхушки ЛЖ, аневризма ЛЖ и обширный размер некроза. Имеющаяся дисфункция сердечной мышцы может значительно увеличить вероятность формирования тромба в полости ЛЖ при остром ИМ: так, у пациентов со сниженной фракцией выброса частота тромбоза может достигать 17,8% [6]. По данным A.I. Lemaître и соавт., степень выраженности сердечной недостаточности может непосредственно влиять на возникновение тромбоза ЛЖ, а повышение уровня натрийуретических пептидов служить фактором риска его развития [10].

Кардиомиопатии

Тромб в полости ЛЖ может формироваться и при других заболеваниях миокарда, например, у пациентов практически со всеми видами кардиомиопатий: как первичных (гипертрофическая, дилатационная, Тако-

цубо, некомпактный миокард) так и вторичных (ишемическая, при гипертиреозе, лекарственно индуцированная, при миодистрофии). Для гипертрофической кардиомиопатии наиболее характерен тромбоз левого предсердия в связи с частым развитием фибрилляции предсердий, но в редких случаях наблюдается тромбоз ЛЖ [11]. При гипертрофической кардиомиопатии на молекулярном и клеточном уровне происходят процессы, приводящие к фиброзу и ремоделированию миокарда, развитию воспаления и микрососудистого тромбоза [12]. Нельзя исключить, что все это может вносить свой вклад в патогенез тромбоза ЛЖ у таких пациентов. Возникающая при кардиомиопатии Такоцубо дисфункция желудочков сердца примерно в 3% случаев приводит к образованию в них тромбов, при этом характерны тромбы в области верхушки, которые могут формироваться в период первых суток от начала заболевания вплоть до 5 нед спустя [13-15]. В качестве факторов риска исследователи выделяют апикальную форму кардиомиопатии Такоцубо, наличие тяжелой систолической дисфункции ЛЖ и лейкоцитоза [14]. У пациентов с некомпактным миокардом существует высокий риск развития тромбозов и тромбоэмболических осложнений, особенно в условиях имеющейся систолической дисфункции. В таких случаях необходимо рассмотреть назначение длительной пероральной антикоагулянтной терапии [14,15]. При ишемической дилатационной кардиомиопатии размер полости ЛЖ, фракция выброса ЛЖ, максимальная площадь ушка левого предсердия и отсутствие антитромботической терапии, по-видимому, могут являться независимыми предикторами развития тромбоза [18].

Новая коронавирусная инфекция

Новый коронавирус SARS-CoV-2 имеет множество точек приложения. Помимо поражения органов дыхания, он затрагивает пищеварительную, эндокринную, нервную и, в том числе, сердечно-сосудистую системы. У пациентов с новой коронавирусной инфекцией (COVID-19) развивается целый спектр заболеваний – ИМ, перикардит, миокардит, аритмии, сердечная недостаточность, кардиомиопатии, а также системные тромбоэмболии и тромбозы [19-24]. Исследователи также сообщают о формировании тромбов в полости ЛЖ у таких пациентов. Fenton M. и соавт. описывают 82-летнего пациента с COVID-19 и развившимся на его фоне ИМ с подъемом ST, осложнившимся тромбозом ЛЖ. В качестве непосредственной причины отмечается вклад прокоагулянтного состояния, в основе которого могли лежать характерные для COVID-19 тяжелое воспаление, цитокиновый шторм и синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания [25]. Обоснованность такого предположения прослеживается на примере клинических случаев, где у па-

циентов не имелось триггеров к развитию и отсутствовали сердечно-сосудистые заболевания в анамнезе. В статье О. Materna и соавт. описан случай множественного тромбоза полости ЛЖ у 17-летнего пациента, не имевшего наследственной тромбофилии, с легким течением COVID-19 [26].

Стандарты лечения

Принятым стандартом лечения постинфарктного тромбоза ЛЖ являются оральные антикоагулянты, которые назначаются на срок от 3 до 6 мес под регулярным эхокардиографическим контролем, при этом препаратами выбора являются антагонисты витамина К (АВК) [1, 27]. Эксперты American College of Chest Physicians рекомендуют использовать варфарин (целевое МНО 2,0-3,0), где продолжительность приема которого определяется выбранной тактикой реваскуляризации [28]. Отмечается, что данная терапия основана на ограниченной доказательной базе, включающей нерандомизированные клинические исследования [3]. Определённую сложность вызывают особенности применения АВК – необходимость постоянного контроля МНО и корректировки дозы, непредсказуемость фармакокинетики и множество лекарственных взаимодействий. Этих недостатков ли-

шены прямые оральные антикоагулянты (ПОАК), которые постепенно завоевывают свою нишу, став альтернативой привычным антагонистам витамина К при фибрилляции предсердий, тромбозе глубоких вен и тромбоэмболии легочной артерии. Все больше исследований проводится с целью изучения возможности применения ПОАК при тромбозе ЛЖ (табл. 1).

Возможности применения ПОАК при тромбозе ЛЖ

Результаты РКИ

На данный момент по теме использования ПОАК при тромбозе ЛЖ и сравнению их с АВК, опубликовано 3 рандомизированных исследования [29-31]. Наиболее крупное из них No-LVT включало 79 пациентов старше 18 лет с впервые выявленным методом трансторакальной эхокардиографии тромбозом ЛЖ [29]. Терапия ривароксабаном 20 мг/сут (n=39) не уступила по эффективности варфарину (n=40), при этом отмечалась более быстрая резолуция тромба к первому месяцу наблюдения (отношение шансов 2,813; p=0,03). В исследование R. Alcalai и соавт. были включены пациенты, у которых в течение 14 дней после острого ИМ с помощью трансторакальной эхокардиографии был вы-

Table 1. Studies that have investigated the use of DOACs in the treatment of left ventricular thrombosis

Таблица 1. Исследования, в которых изучалось применение ПОАК при лечении тромбоза левого желудочка

Автор, год [ссылка]	Дизайн исследования, количество пациентов (n)	Группы (n)	Срок наблюдения	Результаты, n (%)
Abdelnabi M. и соавт. (2020) [29]	Открытое рандомизированное многоцентровое (n=79)	АВК: варфарин (n=40) ПОАК: ривароксабан 20 мг/сут (n=39)	1, 3, 6 мес	АВК: Полная резолуция тромба ЛЖ: 1 мес – 19/40 (47,5%); 3 мес – 27/40 (67,5%); 6 мес 32/40 (80,0%) Инсульт: 4 (10,0%). Системная эмболия: 2 (5,0%) ПОАК: Полная резолуция тромба ЛЖ: 1 мес – 28/39 (71,8%); 3 мес – 30/39 (76,9%); 6 мес – 34/39 (87,2%) Инсульт: 0. Системная эмболия: 0
Alcalai R. и соавт. (2020) [30]	Открытое рандомизированное многоцентровое (n=33)	АВК: варфарин (n=15) ПОАК: апиксабан 5 мг и 2,5 мг/сут (n=18)	3 мес	АВК: Полная резолуция тромба ЛЖ: 14/15 (93%) Крупное кровотечение: 2 (13%). Инсульт: 1 (6%). Смерть: 0 ПОАК: Полная резолуция тромба ЛЖ: 16/17 (94%) Крупное кровотечение: 0. Инсульт: 0. Смерть: 1 (5%)
Ali Z. и соавт. (2020) [44]	Одноцентровое ретроспективное (n=92)	АВК: варфарин (n=60) ПОАК (n=32): ривароксабан (n=18), апиксабан (n=13), дабигатран (n=1)	1 год	АВК: Геморрагический инсульт: 2 Ишемический инсульт: 7 Периферическая эмболия: 5 Полная резолуция тромба ЛЖ: 37 (62%) ПОАК: Ишемический инсульт: 2 Полная резолуция тромба ЛЖ: 18 (53%)
Bahmaid R.A. и соавт. (2019) [63]	Серия клинических случаев (n=7)	ПОАК (n=7): ривароксабан (n=6), дабигатран (n=1)	10,3 мес	Резолуция тромба ЛЖ: 7 (100%)
Bass M.E. и соавт. (2021) [32]	Многоцентровое ретроспективное (n=949)	АВК: варфарин (n=769) ПОАК (n=180): апиксабан (n=79), ривароксабан (n=77), дабигатран (n=29)	90 дней	АВК: Тромбоэмболический инсульт: 90 (11,7%) Инсульт + системная эмболия: 254 (33%) ПОАК: Тромбоэмболический инсульт: 14 (7,8%) Инсульт + системная эмболия: 55 (30,6%)
Cochran J.M. и соавт. (2020) [33]	Многоцентровое ретроспективное (n=73)	АВК: варфарин (n=59) ПОАК (n=14)	1, 6, 12 мес	АВК: Кровотечения: 8 (13,6%). Инсульт: 9 (15,3%) ОКС: 2 (3,4%). Смерть: 2 (3,4%). Резолуция тромба: 12 (85,7%) ПОАК: Кровотечения: 2 (14,3%). Инсульт: 0 ОКС: 1 (7,1%). Смерть: 1 (7,1%). Резолуция тромба: 45 (76,3%)

Автор, год [ссылка]	Дизайн исследования, количество пациентов (n)	Группы (n)	Срок наблюдения	Результаты, n (%)
Daher J. и соавт. (2020) [34]	Одноцентровое ретроспективное (n=59)	ABK (n=42): варфарин (n=14), аценокумарол (n=12), флуиндион (n=16) ПОАК (n=17): апиксабан (n=12), ривароксабан (n=4), дабигатран (n=1)	3 мес	ABK: Полная резолуция тромба ЛЖ: 30 (71,5%) ПОАК: Полная резолуция тромба ЛЖ: 12 (70,6%)
Durrer-Ariyakuddy K. и соавт. (2019) [35]	Многоцентровое ретроспективное (n=53)	ABK (n=33) ПОАК (n=20)	Медиана 20 (6-35) мес	ABK: Полная резолуция тромба ЛЖ: 19 (57,5%). Смерть: 2 (6%) ПОАК: Полная резолуция тромба ЛЖ: 9 (45%). Смерть: 1 (5%)
Gama F. и соавт. (2019) [36]	Одноцентровое ретроспективное (n=66)	ABK (n=53) ПОАК (n=13)	–	ABK: Полная резолуция тромба ЛЖ: 31 (59,6%) ПОАК: Полная резолуция тромба ЛЖ: 11 (91,7%)
Guddeti R.R. и соавт. (2020) [37]	Многоцентровое ретроспективное (n=99)	ABK: варфарин (n=80) ПОАК (n=19): апиксабан (n=15), ривароксабан (n=2), дабигатран (n=2)	10,4±3,4 мес	ABK: Инсульт: 2. Кровотечение: 4. Полная резолуция тромба: 81% ПОАК: Инсульт: 0. Кровотечение: 1. Полная резолуция тромба: 80%
Iqbal H. и соавт. (2020) [38]	Одноцентровое ретроспективное (n=84)	ABK: варфарин (n=62) ПОАК (n=22): ривароксабан (n=13), апиксабан (n=8), дабигатран (n=1)	3,0±1,4 года	ABK: Инсульт: 1 (2%) Клинически значимое кровотечение: 6 (10%) Полная резолуция тромба: 42/55 (76,4%) ПОАК: Инсульт: 0. Клинически значимое кровотечение: 0 Полная резолуция тромба: 13/20 (55%)
Jaidka A. и соавт. (2018) [39]	Многоцентровое ретроспективное (n=49)	ABK: варфарин (n=37) ПОАК (n=12)	6 мес	ABK: Эмболии: 2 (5,4%). Крупные кровотечения: 0 Мелкие кровотечения: 6 (16,2%) Резолуция тромба 18/21 (69,2%) ПОАК: Эмболии: 0. Крупные кровотечения: 1 (8,3%). Мелкие кровотечения: 2 (16,7%) Резолуция тромба 8/9 (88,9%)
Jones D.A. и соавт. (2020) [43]	Одноцентровое проспективное (n=101)	ABK: варфарин (n=60) ПОАК (n=41): ривароксабан (n=24), апиксабан (n=15), эдоксабан (n=2)	2,2 года	ABK: Полная резолуция тромба ЛЖ: 64,4% Клинически значимое кровотечение: 6,7% Системные тромбоэмболии: 5% ПОАК: Полная резолуция тромба ЛЖ: 82% Клинически значимое кровотечение: 0% Системные тромбоэмболии: 2,4%
Lim C.W. и соавт. (2019) [56]	Одноцентровое ретроспективное (n=23)	ABK: варфарин (n=18) ПОАК (n=5): дабигатран (n=3), ривароксабан (n=2)	3 мес	ABK: Полная резолуция тромба ЛЖ: 3 ПОАК: Полная резолуция тромба ЛЖ: 1
Robinson A.A. и соавт. (2020) [55]	Многоцентровое ретроспективное (n=421)	ABK: варфарин (n=300) ПОАК (n=185): апиксабан (n=141), ривароксабан (n=46), дабигатран (n=9)	Медиана 351 день	ABK: Системная эмболия: 14. Смерть: 32. Кровотечение: 19 ПОАК: Системная эмболия: 17. Смерть: 14. Кровотечение: 8
Shokr M. и соавт. (2018) [64]	Серия клинических случаев (n=8)	ПОАК (n=8): апиксабан (n=4), ривароксабан (n=4)	Среднее 4,75 мес	ПОАК: Резолуция тромба ЛЖ: 8 (100%)
Smetana K.S. и соавт. (2017) [65]	Серия клинических случаев (n=10)	ПОАК (n=10): ривароксабан (n=7), апиксабан (n=3)	2 года	ПОАК: Резолуция тромба ЛЖ (3 мес.): 2(20%) Резолуция тромба ЛЖ (2 года): 5/6 (83%) Кровотечение: 1 (16%)
Verma B. и соавт. (2019) [66]	Серия клинических случаев (n=15)	ПОАК: дабигатран (n=15)	1, 3, 6 мес	ПОАК: Резолуция к 3 месяцам наблюдения: 93% Желудочно-кишечное кровотечение: 1
Willeford A. и соавт. (2020) [40]	Многоцентровое ретроспективное (n=151)	ABK: варфарин (n=129) ПОАК (n=22): ривароксабан (n=18), апиксабан (n=4)	12 мес	ABK: Персистенция тромба ЛЖ: 62 (48,1%). Инсульт: 7 (5,4%). Системная эмболия: 1 (0,8%). Переливание крови: 4 (3,1%). Геморрагический инсульт: 1 (0,8%) ПОАК: Персистенция тромба ЛЖ: 9 (40,9%). Инсульт: 0 Системная эмболия: 0. Переливание крови: 1 (4,5%). Геморрагический инсульт: 0

Автор, год [ссылка]	Дизайн исследования, количество пациентов (n)	Группы (n)	Срок наблюдения	Результаты, n (%)
Xu Z. и соавт. (2021) [41]	Одноцентровое ретроспективное (n=87)	ABK: варфарин (n=62) ПОАК (n=25): ривароксабан 20 мг (n=8), 15 мг (n=6), 10 мг (n=2) дабигатран 150 мг (n=6), 110 мг (n=3)	2,37±2,1 лет	ABK: Резолюция тромба ЛЖ: 46 (74,2%). Инсульт: 3 (4,8%) Системная эмболия: 1 (1,6%). Кровотечение: 2 (3,2%) Смерть: 3 (4,8%) ПОАК: Резолюция тромба ЛЖ: 19 (76%). Инсульт: 1 (4%) Системная эмболия: 0. Кровотечение: 1 (4%). Смерть: 2 (8%)
Yunis A. и соавт. (2020) [42]	Многоцентровое ретроспективное (n=264)	ABK: варфарин (n=200) ПОАК (n=64)	2 года	ABK: Резолюция тромба ЛЖ: 100%. Кровотечение: 5% Инсульт: 17%. Системная эмболия: 23%. Выживаемость: 81% ПОАК: Резолюция тромба ЛЖ: 97%. Кровотечение: 8%. Инсульт: 15%. Системная эмболия: 20%. Выживаемость: 79%

ABK – антагонисты витамина К, ПОАК – прямые оральные антикоагулянты, ЛЖ – левый желудочек, ОКС – острый коронарный синдром

явлен тромбоз ЛЖ. Апиксабан 5 или 2,5 мг 2 р/сут (n=18) не уступил варфарину (n=17) по конечным точкам в виде тромбоза и размера тромба, кровотечений, инсультов и системных эмболий, повторных госпитализаций и общей смертности при сроке наблюдения 3 мес. Isa W.Y. и соавт. также сравнили эффективность апиксабана 5 мг или 2,5 мг 2 р/сут (n=14) с варфарином (n=13). Критериями включения были: возраст от 18 до 80 лет, сердечная недостаточность с впервые выявленным на трансторакальной эхокардиографии тромбозом ЛЖ и балл по шкале HAS-BLED <3. В группе апиксабана уменьшение объема тромба на протяжении первых 6 нед наблюдения происходило быстрее, к 12-й неделе различий по средней редукции тромба в обеих группах выявлено не было (p=0,816).

Результаты наблюдательных исследований

Большинство исследований по сравнению ПОАК и ABK – наблюдательные, ретроспективные, обладающие ограниченным уровнем доказательности. Наиболее крупное из них включало 949 пациентов, получавших в 90-дневный период с момента постановки диагноза «тромбоз ЛЖ» любой препарат из группы ПОАК или варфарин. За конечные точки исследователи взяли частоту тромбоэмболических осложнений (варфарин 33,0%, ПОАК 30,6%, p=0,53) и кровотечений (варфарин 10,9%, ПОАК 7,8%, p=0,40), статистически значимой разницы между двумя группами показано не было [32]. Об отсутствии различий при сравнении ABK и ПОАК сообщает много авторов, публикующих статьи по проведению когортных исследований [33-42]. Jones D.A. и соавт. наблюдали 101 пациента с постинфарктным тромбозом ЛЖ, обнаруженным при помощи трансторакальной эхокардиографии или МРТ сердца. В первичной точке по резолюции тромба ПОАК показали свое преимущество перед варфарином (82,0% против 64,4%, p=0,0018). Клинически значимые кровотечения в группе пациентов, принимавших ПОАК, не были зарегистрированы, а в группе варфарина их частота составила 6,7% (p=0,03) [43]. В ретроспективное исследование Z. Ali и соавт. были включе-

ны пациенты со следующими причинами тромбоза ЛЖ: хроническая ишемическая кардиомиопатия (58%), неишемическая кардиомиопатия (23%), острый ИМ (15%) и кардиомиопатия Такоцубо (3%). В течение первого месяца наблюдения резолюция тромба в группе ПОАК наступала раньше (p<0,00001). Результаты комбинированной конечной точки по инсульту и периферической эмболии также показали превосходство ПОАК над варфарином (p=0,0001) [44]. По данным большого числа мета-анализов и систематических обзоров, ПОАК не уступают ABK по эффективности и безопасности при тромбозе ЛЖ и могут служить им достойной альтернативой [45-51]. Стоит отметить, что из-за ограниченного количества статей и рандомизированных исследований встречаются мета-анализы с противоречивыми выводами. По данным H.K. Abdelaziz и соавт., риск системной эмболии при использовании ПОАК оказался выше, чем на терапии ABK [52]. При этом F. Michael и соавт. отмечают, что прием ПОАК ассоциирован со снижением риска инсульта без увеличения риска кровотечений [48]. Похожий вывод получен в обзоре R. Chen и соавт. [51] и мета-анализе K. Kido и соавт. [52] – у пациентов, принимающих ПОАК ниже частота клинически значимых кровотечений. Несмотря на обнадеживающие данные, существуют также сообщения о возможной недостаточной эффективности и безопасности ПОАК в качестве терапии при тромбозе ЛЖ. В крупное многоцентровое ретроспективное исследование A.A. Robinson и соавт. было включено 421 пациент с установленным методом трансторакальной эхокардиографии тромбозом ЛЖ, находившихся на антикоагулянтной терапии. По сравнению с варфарином, терапия ПОАК значительно повышала риск развития инсульта и системных эмболий (отношение рисков 2,71; 95% доверительный интервал 1,31-5,57; p=0,01). Тем не менее, исследователи отмечают, что выбор антикоагулянтной стратегии не влиял на смертность. Стоит отметить, что среди ограничений исследования авторы указывают отсутствие контроля приверженности пациентов к лечению при приеме ПОАК и мониторинга показателя TTR (Time in

Therapeutic Range) при приеме варфарина [55]. Результаты небольшого ретроспективного исследования C.W. Lim и соавт. не позволили авторам сделать вывод о схожей эффективности варфарина и ПОАК: из 4 случаев резольции тромба, 3 произошли на фоне приема варфарина [56]. Degheim G. и соавт. описывают формирование у пациента, находившегося на непрерывной терапии ривароксана, апикального тромба ЛЖ с последующим развитием инсульта [57]. Моеу М.У. и соавт. сообщают о рецидивирующем кардиоэмболическом инсульте у пациента с тромбом ЛЖ, находившимся на терапии дабигатраном, однако необходимо отметить наличие у пациента отягощенного анамнеза и плохой приверженности к терапии [58].

Возможности применения ПОАК при кардиомиопатиях

Данные об эффективности ПОАК при тромбозе ЛЖ на фоне кардиомиопатии ограничиваются отдельными клиническими случаями. Кауа А. и соавт. [57] и В. Каки и соавт. [58] продемонстрировали резольцию тромба у больных с гипертрофической кардиомиопатией при применении апиксабана и дабигатрана соответственно. Elikowski W. и соавт. описали полное исчезновение множественного тромбоза ЛЖ у больного с дилатационной кардиомиопатией на фоне приема апиксабана в течение недели [61]. Sun H. и соавт. сообщают об успешном применении низкой дозы ривароксана 10 мг/сут для лечения тромбоза ЛЖ при некомпактном миокарде [62].

Заключение

Несмотря на большой объем имеющихся на сегодняшний день обнадеживающих данных, сформировать однозначный вывод о взаимозаменяемости АВК и ПОАК при лечении тромбоза ЛЖ нельзя. Разнородность

полученных исследователями выводов может быть связана со множеством факторов. Во-первых, в подавляющем большинстве исследований проводилось сравнение группы, где применялся варфарин, с группой, принимавшей различные ПОАК. Хотя по ранее зарегистрированным показаниям ПОАК могут применяться без каких-либо предпочтений, мы не можем утверждать то же самое в случае тромбоза ЛЖ. Во-вторых, во многих исследованиях были включены пациенты с различными причинами возникновения тромба, либо причина не указывалась вовсе. Разница в патогенезе заболевания в исследуемых группах может влиять на эффективность лечения. В том числе влияние может оказывать антитромбоцитарная терапия, которую принимают пациенты, перенесшие ИМ. Также стоит отметить, что для эффективного терапевтического эффекта АВК необходимо длительное нахождение пациента в целевом диапазоне МНО, поэтому оценка достоверности результатов, особенно в ретроспективных исследованиях, может быть затруднительна. Аналогично, для достижения необходимого антикоагулянтного состояния при терапии ПОАК, должны быть использованы корректные дозы препаратов. Однако не во всех исследованиях можно найти указание на применявшиеся дозы, а при использовании сниженных доз не всегда объясняются причины такого решения. Важно заметить, что изучаемые когорты сильно различались по возрасту, сопутствующим заболеваниям, лабораторным показателям и многим другим клиническим характеристикам. Существует большая необходимость в проведении масштабных РКИ для окончательного решения вопроса об эффективности и безопасности применения ПОАК у пациентов с тромбозом ЛЖ.

Отношения и Деятельность: нет.

Relationships and Activities: none.

References / Литература

1. Ibanez B, James S, Agewall S, et al. ESC Scientific Document Group. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J. 2018;39(2):119-77. DOI:10.1093/eurheartj/ehx393.
2. Kropacheva ES. Intracardiac thrombosis: frequency, risk factors and place of oral anticoagulants in treatment. Atherothrombosis. 2020;(1):134-52 (In Russ.) [Кропачева Е.С. Внутрисердечный тромбоз: частота, факторы риска и место пероральных антикоагулянтов в лечении. Атеротромбоз. 2020;(1):134-52.] DOI:10.21518/2307-1109-2020-1-134-152.
3. Habash F, Vallurupalli S. Challenges in management of left ventricular thrombus. Ther Adv Cardiovasc Dis. 2017;11(8):203-13. DOI:10.1177/1753944717711139.
4. Robinson AA, Jain A, Gentry M, McNamara RL. Left ventricular thrombi after STEMI in the primary PCI era: A systematic review and meta-analysis. Int J Cardiol. 2016;221:554-9. DOI:10.1016/j.ijcard.2016.07.069.
5. Pöss J, Desch S, Eitel C, et al. Left Ventricular Thrombus Formation After ST-Segment-Elevation Myocardial Infarction: Insights From a Cardiac Magnetic Resonance Multicenter Study. Circ Cardiovasc Imaging. 2015;8(10):e003417. DOI:10.1161/CIRCIMAGING.115.003417.
6. Delewi R, Zijlstra F, Piek JJ. Left ventricular thrombus formation after acute myocardial infarction. Heart. 2012;98(23):1743-9. DOI:10.1136/heartjnl-2012-301962.
7. Roifman I, Connolly KA, Wright GA, Wijesundera HC. Echocardiography vs. Cardiac Magnetic Resonance Imaging for the Diagnosis of Left Ventricular Thrombus: A Systematic Review. Can J Cardiol. 2015;31(6):785-91. DOI:10.1016/j.cjca.2015.01.011.
8. Weinsaft JW, Kim J, Medicherla CB, et al. A Novel Imaging Algorithm for Post Myocardial Infarction Left Ventricular Thrombus – Regional LV Function on Echocardiography as a Gatekeeper for Thrombus Evaluation by Delayed Enhancement Cardiac Magnetic Resonance. JACC Cardiovasc Imaging. 2016;9(5):505-15. DOI:10.1016/j.jcmg.2015.06.017.
9. Dinesh Kumar US, Shetty SP, Sujay KR, Wali M. Left ventricular mass: A tumor or a thrombus diagnostic dilemma. Ann Card Anaesth. 2016;19(4):728-32. DOI:10.4103/0971-9784.191551.
10. Lemaître AI, Picard F, Maurin V et al. Clinical profile and midterm prognosis of left ventricular thrombus in heart failure. ESC Heart Fail. 2021;8(2):1333-41. DOI:10.1002/ehf2.13211.
11. Hamada M. Left Ventricular Thrombus in Hypertrophic Cardiomyopathy. Intern Med Tokyo Jpn. 2019;58(4):465-7. DOI:10.2169/internalmedicine.1646-18.
12. Becker RC, Owens AP, Sadayappan S. Tissue-Level Inflammation and Ventricular Remodeling in Hypertrophic Cardiomyopathy. J Thromb Thrombolysis. 2020;49(2):177-83. DOI:10.1007/s11239-019-02026-1.
13. Herath HMMTB, Pahlagamage SP, Lindsay LC, et al. Takotsubo cardiomyopathy complicated with apical thrombus formation on first day of the illness: a case report and literature review. BMC Cardiovasc Disord. 2017;17(1):176. DOI:10.1186/s12872-017-0616-0.
14. Ding KJ, Cammann VL, Szawan KA, et al. Intraventricular Thrombus Formation and Embolism in Takotsubo Syndrome: Insights From the International Takotsubo Registry. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2020;40(1):279-87. DOI:10.1161/ATVBAHA.119.313491.
15. Shilova AS, Shmotkina AO, Yafarova AA, Gilyarov MY. Takotsubo Syndrome: Contemporary Views on the Pathogenesis, Prevalence and Prognosis. Rational Pharmacotherapy in Cardiology. 2018;14(4):598-604 (In Russ.) [Шилова А.С., Шмоткина А.О., Яфарова А.А., Гиляров М.Ю. Синдром такоцубо: современ-

- менные представления о патогенезе, распространенности и прогнозе. Рациональная Фармакотерапия В Кардиологии. 2018;14(4):598-604. DOI:10.20996/1819-6446-201814-4-598-604.
16. Chimenti C, Lavalle C, Magnocavallo M, et al. A proposed strategy for anticoagulation therapy in noncompaction cardiomyopathy. ESC Heart Fail. 2021;9(1):241-50. DOI:10.1002/ehf2.13694.
 17. Pitta S, Thatai D, Afonso L. Thromboembolic complications of left ventricular noncompaction: case report and brief review of the literature. J Clin Ultrasound JCU. 2007;35(8):465-8. DOI:10.1002/jcu.20349.
 18. Bakalli A, Georgievska-Ismael I, Kocinaj D, et al. Left ventricular and left atrial thrombi in sinus rhythm patients with dilated ischemic cardiomyopathy. Med Arch Sarajevo Bosnia Herzeg. 2012;66(3):155-8. DOI:10.5455/medarh.2012.66.155-158.
 19. Chan NC, Weitz JI. COVID-19 coagulopathy, thrombosis, and bleeding. Blood. 2020;136(4):381-3. DOI:10.1182/blood.2020007335.
 20. Giustino G, Pinney SP, Lala A, et al. Coronavirus and Cardiovascular Disease, Myocardial Injury, and Arrhythmia. J Am Coll Cardiol. 2020;76(17):2011-23. DOI:10.1016/j.jacc.2020.08.059.
 21. Lala A, Johnson KW, Januzzi JL, et al. Prevalence and Impact of Myocardial Injury in Patients Hospitalized With COVID-19 Infection. J Am Coll Cardiol. 2020;76(5):533-46. DOI:10.1016/j.jacc.2020.06.007.
 22. Nishiga M, Wang DW, Han Y, et al. COVID-19 and cardiovascular disease: from basic mechanisms to clinical perspectives. Nat Rev Cardiol. 2020;17(9):543-58. DOI:10.1038/s41569-020-0413-9.
 23. Diaz-Arocutipa C, Torres-Valencia J, Saucedo-Chinchay J, Cuevas C. ST-segment elevation in patients with COVID-19: a systematic review. J Thromb Thrombolysis. 2021;52(3):738-45. DOI:10.1007/s11239-021-02411-9.
 24. Azevedo RB, Botelho BG, Hollanda JVG de, et al. Covid-19 and the cardiovascular system: a comprehensive review. J Hum Hypertens. 2021;35(1):4-11. DOI:10.1038/s41371-020-0387-4.
 25. Fenton M, Siddavaram S, Sugihara C, Husain S. Lessons of the month 3: ST-elevation myocardial infarction and left ventricular thrombus formation: an arterial thrombotic complication of severe COVID-19 infection. Clin Med Lond Engl. 2020;20(4):437-9. DOI:10.7861/clinmed.2020-0266.
 26. Materna O, Koubský K, Pádr R, Janoušek J. Major left ventricular thrombi in an adolescent with COVID-19-associated inflammatory syndrome. Eur Heart J. 2021;42(33):3207. DOI:10.1093/eurheartj/ehab165.
 27. O'Gara PT, Kushner FG, Ascheim DD, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. J Am Coll Cardiol. 2013;61(4):e78-140. DOI:10.1016/j.jacc.2012.11.019.
 28. Guyatt GH, Akl EA, Crowther M, et al. American College of Chest Physicians Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis Panel. Executive summary: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. Chest. 2012;141(2 Suppl):7S-47S. DOI:10.1378/chest.141253.
 29. Abdelnabi M, Saleh Y, Fareed A, et al. Comparative Study of Oral Anticoagulation in Left Ventricular Thrombi (No-LVT Trial). J Am Coll Cardiol. 2021;77(12):1590-2. DOI:10.1016/j.jacc.2021.01.049.
 30. Alcalaí R, Butnaru A, Moravsky G, et al. Apixaban versus Warfarin in Patients with Left Ventricular Thrombus, A Prospective Multicenter Randomized Clinical Trial. Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother. 2022;8(7):660-7. DOI:10.1093/ehjcvp/pvab057.
 31. Isa WY W, Hwong N, Mohamed Yusof AK, et al. Apixaban versus Warfarin in Patients with Left Ventricular Thrombus: A Pilot Prospective Randomized Outcome Blinded Study Investigating Size Reduction or Resolution of Left Ventricular Thrombus. J Clin Prev Cardiol. 2020;9(4):150-4. DOI:10.4103/JCPC.JCPC_41_20.
 32. Bass ME, Kiser TH, Page RL, et al. Comparative effectiveness of direct oral anticoagulants and warfarin for the treatment of left ventricular thrombus. J Thromb Thrombolysis. 2021;52(2):517-22. DOI:10.1007/s11239-020-02371-6.
 33. Cochran JM, Jia X, Kaczmarek J, et al. Direct Oral Anticoagulants in the Treatment of Left Ventricular Thrombus: A Retrospective, Multicenter Study and Meta-Analysis of Existing Data. J Cardiovasc Pharmacol Ther. 2021;26(2):173-8. DOI:10.1177/1074248420967644.
 34. Daher J, Da Costa A, Hilaire C, et al. Management of Left Ventricular Thrombi with Direct Oral Anticoagulants: Retrospective Comparative Study with Vitamin K Antagonists. Clin Drug Investig. 2020;40(4):343-53. DOI:10.1007/s40261-020-00898-3.
 35. Durrer-Ariyukdu K, Mocetti F, Stämpfli S. Direct oral anticoagulants versus vitamin K antagonists for treatment of left ventricular thrombus – insights from multicenter registry. Cardiovasc Med. 2019;22:P27. DOI:10.4414/cvm.2019.02052.
 36. Gama F, Freitas P, Tabulo M, et al. Direct oral anticoagulants are an effective therapy for left ventricular thrombus formation. Eur Heart J. 2019;40(Suppl_1):ehz747.0118. DOI:10.1093/eurheartj/ehz747.0118.
 37. Guddeti RR, Anwar M, Walters RW, et al. Treatment of Left Ventricular Thrombus With Direct Oral Anticoagulants: A Retrospective Observational Study. Am J Med. 2020;133(12):1488-91. DOI:10.1016/j.amjmed.2020.05.025.
 38. Iqbal H, Straw S, Craven TP, et al. Direct oral anticoagulants compared to vitamin K antagonist for the management of left ventricular thrombus. ESC Heart Fail. 2020;7(5):2032-41. DOI:10.1002/ehf2.12718.
 39. Jaidka A, Zhu T, Lavi S, Johri A. Treatment of left ventricular thrombus using warfarin versus direct oral anticoagulants following anterior myocardial infarction Can J Cardiol. 2018;34(10):S143. DOI:10.1016/j.cjca.2018.07.194.
 40. Willeford A, Zhu W, Stevens C, Thomas IC. Direct Oral Anticoagulants Versus Warfarin in the Treatment of Left Ventricular Thrombus. Ann Pharmacother. 2021;55(7):839-45. DOI:10.1177/1060028020975111.
 41. Xu Z, Li X, Li X, et al. Direct oral anticoagulants versus vitamin K antagonists for patients with left ventricular thrombus. Ann Palliat Med. 2021;10(9):9427-34. DOI:10.21037/apm-21-1683.
 42. Yunis A, Seese L, Stearns B, et al. Direct oral anticoagulants are effective therapy in treating left ventricular thrombi. J Am Coll Cardiol. 2020;75(11):948. DOI:10.1016/S0735-1097(20)31575-8.
 43. Jones DA, Wright P, Alizadeh MA, et al. The use of novel oral anticoagulants compared to vitamin K antagonists (warfarin) in patients with left ventricular thrombus after acute myocardial infarction. Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother. 2021;7(5):398-404. DOI:10.1093/ehjcvp/pvab096.
 44. Ali Z, Isom N, Dalia T, et al. Direct oral anticoagulant use in left ventricular thrombus. Thromb J. 2020;18:29. DOI:10.1186/s12959-020-00242-x.
 45. Saleh Y, Al-Abcha A, Abdelkarim O, et al. Meta-Analysis Investigating the Role of Direct Oral Anticoagulants Versus Vitamin K Antagonists in the Treatment of Left Ventricular Thrombi. Am J Cardiol. 2021;150:126-8. DOI:10.1016/j.amjcard.2021.03.032.
 46. Saleiro C, Lopes J, De Campos D, et al. Left Ventricular Thrombus Therapy With Direct Oral Anticoagulants Versus Vitamin K Antagonists: A Systematic Review and Meta-Analysis. J Cardiovasc Pharmacol Ther. 2021;26(3):233-43. DOI:10.1177/1074248420977567.
 47. Li S, Deng Y, Tong Y, et al. Assessment of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants for the management of left ventricular thrombus. Clin Cardiol. 2021;44(6):754-60. DOI:10.1002/clc.23553.
 48. Michael F, Natt N, Shurab M. Direct Oral Anticoagulants vs Vitamin K Antagonists in Left Ventricular Thrombi: A Systematic Review and Meta-analysis. CJC Open. 2021;3(9):1169-81. DOI:10.1016/j.cjco.2021.04.007.
 49. Trongtorsak A, Thangjui S, Kewcharoen J, et al. Direct oral anticoagulants vs. vitamin K antagonists for left ventricular thrombus: a systematic review and meta-analysis. Acta Cardiol. 2021;76(9):933-42. DOI:10.1080/00015385.2020.1858538.
 50. Kajiy M, Shokr M, Ramappa P. Use of Direct Oral Anticoagulants in the Treatment of Left Ventricular Thrombus: Systematic Review of Current Literature. Am J Ther. 2020;27(6):e584-90. DOI:10.1097/MJT.0000000000000937.
 51. Tomasoni D, Sciatti E, Bonelli A, et al. Direct Oral Anticoagulants for the Treatment of Left Ventricular Thrombus-A New Indication? A Meta-summary of Case Reports. J Cardiovasc Pharmacol. 2020;75(6):530-4. DOI:10.1097/JJC.0000000000000826.
 52. Abdelaziz HK, Megaly M, Debski M, et al. Meta-Analysis Comparing Direct Oral Anticoagulants to Vitamin K Antagonists for The Management of Left Ventricular Thrombus. Expert Rev Cardiovasc Ther. 2021;19(5):427-32. DOI:10.1080/14779072.2021.1915134.
 53. Chen R, Zhou J, Liu C, et al. Direct oral anticoagulants versus vitamin K antagonists for patients with left ventricular thrombus: a systematic review and meta-analysis. Pol Arch Intern Med. 2021;131(5):429-38. DOI:10.20452/pamw.15923.
 54. Kido K, Ghaffar YA, Lee JC, et al. Meta-analysis comparing direct oral anticoagulants versus vitamin K antagonists in patients with left ventricular thrombus. PLoS One. 2021;16(6):e0252549. DOI:10.1371/journal.pone.0252549.
 55. Robinson AA, Trankle CR, Eubanks G, et al. Off-label Use of Direct Oral Anticoagulants Compared With Warfarin for Left Ventricular Thrombi. JAMA Cardiol. 2020;5(6):685-92. DOI:10.1001/jamacardio.2020.0652.
 56. Lim CW, Mamat RM, Hishammudin IA, et al. Left Ventricular Thrombus: Patient Characteristics and Treatment from a Single Tertiary Centre's Experience. Int J Cardiol. 2019;297:20-1. DOI:10.1016/j.ijcard.2019.11.056.
 57. Degheim G, Berry A, Zughaib M. Off label use of direct oral anticoagulants for left ventricular thrombus. Is it appropriate? Am J Cardiovasc Dis. 2017;7(5):98-101.
 58. Moey MY, Tomdio AN, Achike O, Kabirdas D. Large Left Ventricular Thrombus as a Cause of Recurrent Cardioembolic Stroke While on Dabigatran. CASE Cardiovasc Imaging Case Rep. 2018;2(5):222-4. DOI:10.1016/j.case.2018.04.008.
 59. Kaya A, Hayroğlu M, Keskin M, et al. Resolution of left ventricular thrombus with apixaban in a patient with hypertrophic cardiomyopathy. Turk Kardiyol Dernegi Arsivi Turk Kardiyol Derneginin Yayin Organidir. 2016;44(4):335-7. DOI:10.5543/tkda.2015.68054.
 60. Kaku B. Intra-cardiac thrombus resolution after anti-coagulation therapy with dabigatran in a patient with mid-ventricular obstructive hypertrophic cardiomyopathy: a case report. J Med Case Reports. 2013;7:238. DOI:10.1186/1752-1947-7-238.
 61. Elikowski W, Małek-Elikowska M, Fertala N, et al. Fast apixaban-related resolution of left ventricular thrombi in a patient with dilated cardiomyopathy. Pol Merkuriusz Lek. 2018;44(259):19-22.
 62. Sun H, Zhao Q, Wang Y, et al. Daily 10mg rivaroxaban as a therapy for ventricular thrombus related to left ventricular non-compaction cardiomyopathy. Medicine (Baltimore). 2018;97(4):e9670. DOI:10.1097/MD.0000000000000960.
 63. Bahmaid RA, Ammar S, Al-Subaie S, et al. Efficacy of direct oral anticoagulants on the resolution of left ventricular thrombus—A case series and literature review. JRSJ Cardiovasc Dis. 2019;8:2048004019839548. DOI:10.1177/2048004019839548.
 64. Shokr M, Ahmed A, Abubakar H, et al. Use of direct oral anticoagulants in the treatment of left ventricular thrombi: A tertiary center experience and review of the literature. Clin Case Rep. 2018;7(1):135-42. DOI:10.1002/ccr3.1917.
 65. Smetana KS, Dunne J, Parrott K, et al. Oral factor Xa inhibitors for the treatment of left ventricular thrombus: a case series. J Thromb Thrombolysis. 2017;44(4):519-24. DOI:10.1007/s11239-017-1560-7.
 66. Verma B, Singh A, Kumar M. Use of dabigatran for treatment of left ventricular thrombus: A tertiary care center experience. J Fam Med Prim Care. 2019;8(8):2656-60. DOI:10.4103/jfmpc.jfmpc_459_19.

Сведения об Авторах/About the Authors

Ага Александра Дмитриевна [Alexandra D. Aga]
ORCID 0000-0002-9399-407X

Соколова Анастасия Андреевна [Anastasiya A. Sokolova]
ORCID 0000-0001-5938-8917

Напалков Дмитрий Александрович [Dmitry A. Napalkov]
ORCID 0000-0001-6241-2711

Патогенетические основы эффектов бемпедоевой кислоты

Петросян А.С.¹, Рудь Р.С.², Поляков П.П.^{1*}, Каде А.Х.¹, Занин С.А.¹

¹ Кубанский государственный медицинский университет, Краснодар, Россия

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

Современная кардиология располагает широким спектром препаратов, воздействующих на различные звенья патогенеза атеросклероза, но даже лучшие из них всё ещё имеют недостатки, которые становятся причиной непереносимости и отмены. Разработка новых гиполипидемических средств позволит не только внедрить в практику кардиолога альтернативные методы лечения, но и максимально полно реализовать стратегию снижения остаточного риска, применяя рациональные комбинации лекарственных средств. Одной из таких альтернатив может стать бемпедоевая кислота, способная, как показали результаты исследований третьей фазы, положительно влиять на ряд конечных точек. Эти эффекты подтверждаются и в работах с использованием менделевской рандомизации. Механизм действия бемпедоевой кислоты связан, предположительно, с подавлением активности АТФ-цитрат-лиазы – фермента, отвечающего за расщепление цитрата на ацетил-КоА и оксалоацетат. Ацетил-КоА, в свою очередь, используется клеткой для синтеза холестерина и жирных кислот. Таким образом, бемпедоевая кислота влияет на тот же метаболический путь, что и статины, но на более раннем этапе. Основываясь на этом, можно предположить, что у препаратов этих классов будут обнаружены сходные побочные и плейотропные эффекты, связанные с модуляцией мевалонового пути, например, с пренилированием регуляторных белков (малых ГТФ-аз) или со снижением синтеза коэнзима Q. Однако нельзя забывать и о некоторых особенностях фармакодинамики и фармакокинетики бемпедоевой кислоты. В частности, после поступления в организм она должна быть активирована путем этерификации микросомальной ацил-КоА синтетазой длинноцепочечных жирных кислот 1. Требуемая для этого изоформа фермента экспрессируется тканеспецифично и, например, отсутствует в скелетных миоцитах. Кроме того, цитрат, оксалоацетат и ацетил-КоА являются важными регуляторами многих внутриклеточных процессов: метаболизма, роста и размножения, механотрансдукции, посттрансляционных модификаций гистонов и других белков. Уровень всех трёх веществ изменяется под действием бемпедоевой кислоты, хотя сделать однозначные выводы о последствиях этих изменений на данный момент нельзя. Упомянутые особенности, вероятно, оказывают существенное влияние на клинический профиль бемпедоевой кислоты и лежат в основе уже наблюдаемых в испытаниях третьей фазы отличия препарата от статинов, среди которых, например, снижение риска возникновения или ухудшения сахарного диабета на фоне приёма бемпедоевой кислоты.

Ключевые слова: бемпедоевая кислота, АТФ-цитрат-лиаза, дислипидемия, статины.

Для цитирования: Петросян А.С., Рудь Р.С., Поляков П.П., Каде А.Х., Занин С.А. Патогенетические основы эффектов бемпедоевой кислоты. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2022;18(6):734-741. DOI:10.20996/1819-6446-2022-12-11.

The Pathogenetic Basis of the Action of Bempedoic Acid

Petrosyan A.S.¹, Rud' R.S.², Polyakov P.P.^{1*}, Kade A.Kh.¹, Zanin S.A.¹

¹ Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia

² I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

The modern cardiology has a wide range of medications which affect various pathogenetic links of atherosclerosis, but even the best of them still obtain disadvantages causing intolerance and medicine discontinuation. The development of new hypolipidemic medications will allow not only to introduce alternative therapies into the cardiology practice, but also to completely execute the strategy of residual risk reduction by utilizing rational combinations of medications. One of such alternatives could be bempedoic acid, which can have a positive effect on a number of endpoints as the results of third phase trials have shown. These effects are also confirmed in Mendelian randomization studies.

The mechanism of action of bempedoic acid is presumably associated with inhibition of the activity of ATP citrate lyase – the enzyme responsible for the breakdown of citrate into acetyl-CoA and oxaloacetate. Acetyl-CoA, in turn, is used by the cell to synthesize cholesterol and fatty acids. Thus, bempedoic acid affects in the same metabolic pathway as statins, but at an earlier stage. According to this, it is possible that medications of these classes will have similar side effects and pleiotropic effects associated with modulation of the mevalonic pathway, such as prenylation regulatory proteins (small GTPases) or reduction of coenzyme Q synthesis. However, there are also some specific features of the pharmacodynamics and pharmacokinetics of bempedoic acid to be considered. In particular, once entered the body, it must be activated via esterification by very long-chain acyl-CoA synthetase-1. The enzyme isoform required for this process is expressed in a tissue-specific manner and, for example, is absent in skeletal myocytes. In addition, citrate, oxaloacetate, and acetyl-CoA are important regulators of many intracellular processes: metabolism, growth and proliferation, mechanotransduction, posttranslational modifications of histones and other proteins. The levels of all three substances are altered by bempedoic acid, although no firm conclusions about the effects of these changes can be drawn at this time. The mentioned features probably have a significant impact on the clinical profile of bempedoic acid and underlie the differences from statins already observed in third phase trials, including, for example, a reduced risk of the onset or worsening of diabetes mellitus while taking bempedoic acid.

Keywords: bempedoic acid, ATP citrate lyase, dyslipidemia, statins

For citation: Petrosyan A.S., Rud' R.S., Polyakov P.P., Kade A.Kh., Zanin S.A. The Pathogenetic Basis of the Action of Bempedoic Acid. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2022;18(6):734-741. DOI:10.20996/1819-6446-2022-12-11.

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

Received/Поступила: 12.09.2021

Accepted/Принята в печать: 08.11.2021

Введение

Сердечно-сосудистые катастрофы, в большинстве случаев имеющие морфологическим субстратом атеросклероз, остаются главной причиной смерти в России и во всем мире [1]. Результаты крупнейших проспективных обсервационных исследований, работ с применением менделевской рандомизации, рандомизированных контролируемых испытаний говорят о каузальной связи дислипидемии и атеросклеротических заболеваний и о положительном влиянии гиполипидемической терапии [2,3].

Бесспорными лидерами среди препаратов данной группы являются статины. К другим доступным практикующему врачу или изучаемым опциям гиполипидемической терапии относятся ингибиторы холестерина транспортера (эзетимиб), ингибиторы PCSK9 (инклизиран), агонисты рецептора, активируемого пролифератором пероксисом-альфа (PPAR α), ингибиторы ANGPTL-3 (эвинакумаб), ингибиторы микросомального триглицеридного белка (ломитапид), липопротеин высокой плотности (ЛВП)/аполипопротеин AI-миметики, антисмысловые ингибиторы синтеза аполипопротеина (a) и Lp(a), синтез аполипопротеина B (мипомерсен), аполипопротеин CIII (воланесорсен) и др. [2,4].

Мнение современного научного сообщества о значении статинотерапии кратко можно выразить, процитировав экспертов Американской кардиологической ассоциации (2019 г.): «Для пациентов, которым статин показан в соответствии с текущими рекомендациями, преимущества (такого лечения – примечания авторов) значительно перевешивают риски» [5]. Однако, как и любое лекарство, ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы имеют побочные эффекты, являющиеся причиной непереносимости и отмены препарата. Среди них миопатия, повреждение печени (тяжелое в 0,001% случаев), сахарный диабет (0,2% в год), вероятно, повышение риска геморрагического инсульта [5,6]. Частота возникновения самого распространенного побочного эффекта – миопатии – все еще является дискуссионным вопросом, на который особенно сложно ответить, учитывая роль эффекта ноцебо, недостаточную внешнюю валидность клинических исследований (более или менее жесткие критерии включения) и публикационное смещение [7,8]. Отдельную проблему представляет собой фармакокинетика статинов, метаболизируемых при участии изоформ CYP3A4, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 цитохрома P450 и транспортируемых переносчиками OATP1B1, 1B3, 2B1, MRP2 и др. Не менее сложна фармакогенетика препаратов [9,10]. На результаты статинотерапии, согласно данным генно-кандидатных исследований и полногеномных анализов ассоциаций, могут оказывать влияние варианты нуклеотидной последовательности («по-

лиморфизмы») многочисленных генов (апопротеинов, сортилина, холестерина транспортера, микросомальных ферментов, АТФ-зависимых кассетных переносчиков, ферментов биосинтеза коэнзима Q, представителей кинезинов и др.) [11,12].

Некоторые из данных проблем может решить внедрение в практику новых гиполипидемических препаратов с другим механизмом действия и фармакокинетикой. Подобные лекарства не обязательно должны стать альтернативой статинам во всех ситуациях. Напротив, исключительного внимания заслуживает стратегия максимального снижения остаточного риска, клиническим выражением которой является применение рациональных комбинаций лекарственных средств [13].

Перспективным, первым в своем классе гиполипидемическим препаратом является бемпедоевая или 8-гидрокси-2,2,14,14-тетраметилпентадеканедиевая кислота (ESP-55016 или ETC-1002). Механизм ее действия у грызунов, вероятно, связан с конкурентным ингибированием аденозинтрифосфат-цитрат-лиазы (АЦЛ) и стимуляцией АМФ-активируемой протеинкиназы (АМФК). В человеческой клетке, по-видимому, актуален только первый механизм [14]. Бемпедоевая кислота (БК) показала способность благоприятно влиять на ряд суррогатных конечных точек в исследованиях, проведенных разработчиком [15,16].

Негативными эффектами приема БК, по доступным в настоящий момент обобщенным данным (весьма гетерогенным) исследований 3 фазы, являются повышение плазменного уровня мочевой кислоты, трансаминаз, развитие подагры, снижение скорости клубочковой фильтрации. Согласно этим же исследованиям, частота возникновения сахарного диабета в группах БК была меньше, чем в контрольных [17,18]. В исследовании CLEAR Harmony количество летальных случаев в группе БК было выше, чем в контрольной, однако статистической мощности работы недостает для какого-либо вывода [19]. Требуются дальнейшие исследования и постмаркетинговое наблюдение, чтобы оценить влияние БК на наиболее значимые конечные точки.

Функции АТФ-цитрат-лиазы в норме и при патологии.

Аденозинтрифосфат-цитрат-лиаза (КФ 2.3.3.8), активно экспрессируемая клетками млекопитающих, особенно в тканях с активным липогенезом (печень, адипоциты, бета-клетки поджелудочной железы, мозг, молочные железы), катализирует превращение цитрата, образующегося в цикле Кребса и транспортируемого из митохондрии переносчиком CiC (citrate transport protein, кодируется геном *SLC25A1*), в оксалоацетат и ацетилкоэнзим А (ацетил-КоА), которые участвуют в

биосинтезе жирных кислот (ЖК), холестерина, ацетилхолина [14]. Фермент представляет собой гомотетрамер из 1101-аминокислотных субъединиц молекулярной массой 480 кДа [20]. «Обходной» путь биосинтеза ацетил-КоА из цитоплазматического ацетата, обеспечиваемый ацетил-КоА синтазой 2, по-видимому, количественно уступает описанному выше и не играет ключевой роли в физиологическом *de novo* липогенезе [14]. Функционирование АЦЛ связано не только с многообразными функциями ЖК и холестерина (в том числе в нервной ткани), но и с посттрансляционными модификациями (ацелированием, пренилированием, гликозилированием) протеинов и ацелированием гистонов, а, следовательно, с регуляцией апоптоза, воспаления, работой митохондрий, репарацией ДНК и т.д. [21]. Гиперфункция АЦЛ, таким образом, приводит к снижению уровня цитрата и повышению уровня оксалоацетата (рис. 1). Понижение уровня цитрата усиливает активность фосфофрукто-

киназ, что имеет метаболические и неметаболические последствия. Некоторые из них – активация Ras-МАРК- (клеточный рост и размножение), YAP/TAZ-сигнальных каскадов (механотрансдукция, клеточная подвижность, метастазирование), протеинкиназы В (анаболизм), гликолиза. Повышение концентрации оксалоацетата усиливает синтез аспартата (необходимого для производства нуклеотидов), восстановление никотинамидадениндинуклеотидфосфата, стимулирует глюконеогенез. Этими механизмами, вероятно, объясняется проканцерогенная роль АЦЛ. Например, гиперфункция фосфофруктокиназы и протеинкиназы В лежат в основе эффекта Варбурга [20,21]. Подавление АЦЛ обсуждается в качестве противоопухолевой стратегии (находится на стадии доклинического изучения) [20,22].

Уровень ацетил-КоА, производство которого является «бутылочным горлышком» углеводного и липидного обмена, используется клеткой для детекции собственного нутритивного статуса и координации ме-

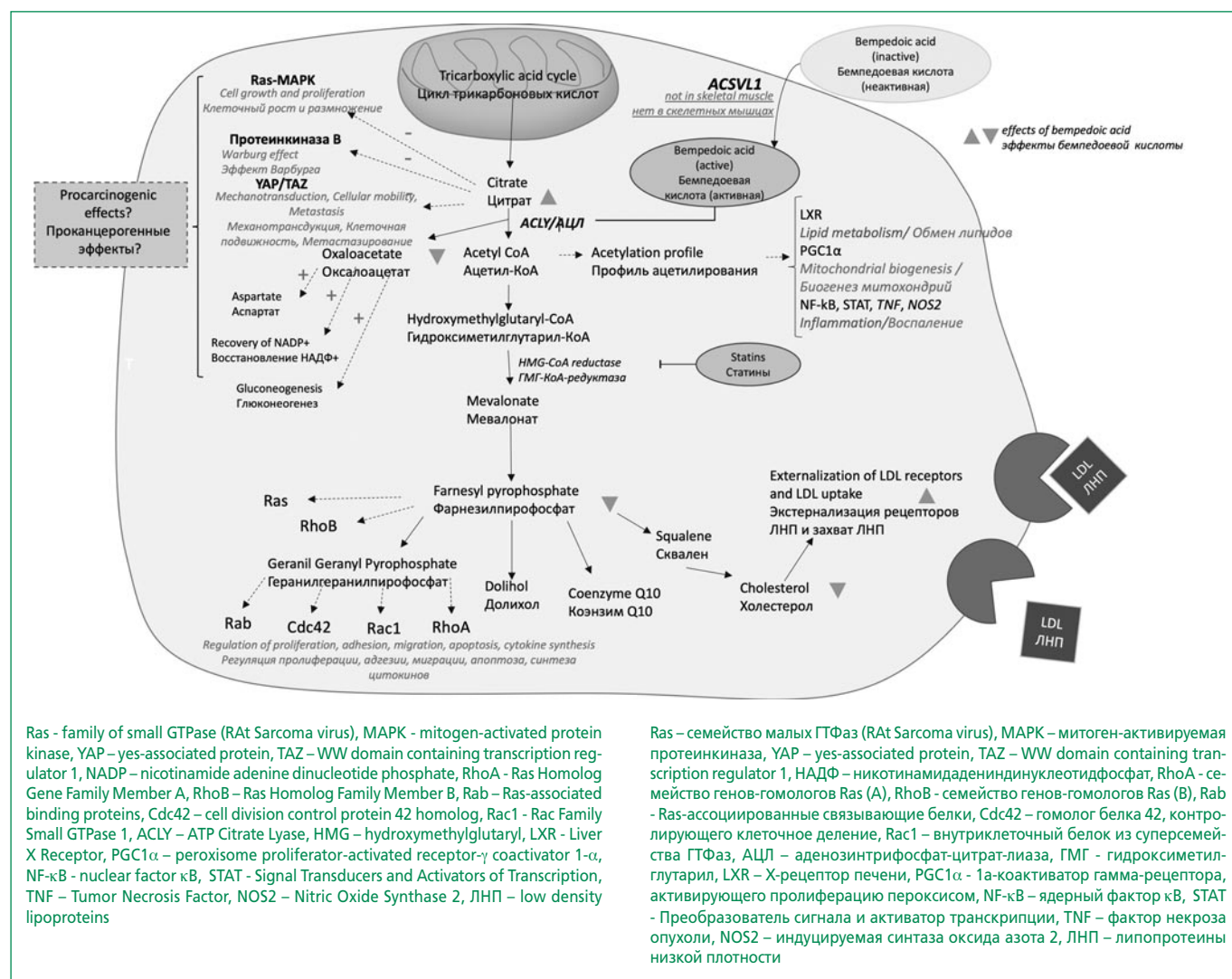


Figure 1. The effects of bempedoic acid
Рисунок 1. Эффекты бемпедоевой кислоты

таболических процессов [14]. Аналогичные функции выполняет АМФК-сиртуиновая система, которая также является мишенью БК (по крайней мере, у грызунов) и будет обсуждаться ниже.

Описанные функции АЦЛ важны для глюкоза-зависимой секреции инсулина бета-клетками поджелудочной железы. Поступление глюкозы и ее катаболизм повышает выход цитрата из митохондрии (катаплероз), превращение его в ацетил-КоА (АТФ-цитрат-лиазой) и далее в малонил-КоА. Это тормозит бета-окисление и «сдвигает» метаболизм ЖК к производству метаболитов, стимулирующих секрецию инсулина [23].

Поступление глюкозы в печень и образование ацетил-КоА (при помощи АЦЛ) в постпрандиальном периоде ведет к эпигенетической стимуляции (путем ацетилирования гистонов) экспрессии гена карбоксиэстеразы-1, важного регулятора липидного и углеводного обмена. «Выключение» печеночных АЦЛ или карбоксиэстеразы-1 нарушает постпрандиальный контроль уровня глюкозы, липидов и чувствительность к инсулину [24]. Опираясь на эту информацию, можно предположить, что угнетение АЦЛ нарушит постпрандиальную секрецию инсулина, что, действительно, наблюдается в инсулоцитах крыс [21]. MacDonald M.J. и соавт. описали снижение активности АЦЛ в бета-клетках пяти пациентов с сахарным диабетом 2 типа по сравнению с четырьмя добровольцами [25].

Диабетогенные эффекты статинов, предположительно, связаны с угнетением синтеза фарнезилпирофосфата, долихола (снижает транслокацию инсулиновых рецепторов на мембрану), коэнзима Q (гистотоксическая гипоксия, гипопродукция АТФ, дисфункция АТФ-чувствительных K-каналов и пр.), геранилгеранилпирофосфата (ведет к гипофункции GLUT4) и др. [26]. Вероятно, блокирование той же самой цепи процессов на более раннем этапе (БК – на уровне АЦЛ, статины – на уровне ГМГ-КоА-редуктазы) приведет к сходным последствиям. Однако исследования 3 фазы свидетельствуют об обратном – прием БК, по-видимому, сопряжен с уменьшением риска возникновения или ухудшения диабета [отношение шансов (ОШ) 0,66; 95% доверительный интервал (ДИ) 0,48-0,90] [27]. Объяснить это на сегодняшний день сложно. Ответ может быть связан с фармакокинетическими отличиями (как в случае со скелетными мышцами, будет обсуждаться ниже), тканеспецифическими функциями АЦЛ или характерными только для БК механизмами, например, ацетилированием регуляторных протеинов и гистонов. Как показали Q. Wang и соавт., у мышей с гипофункцией лептинового рецептора (модель диабета 2 типа) экспрессия АЦЛ усилена в печени, но не в жировой ткани. Подавление АЦЛ у данных животных ингибирует работу PPAR- γ , глюконеогенез, печеночный липогенез (не воздействуя, впрочем, на

уровень триглицеридов) и развитие стеатоза, напротив, повышает инсулиночувствительность [28].

Продукция «набора» необходимых для липидного обмена ферментов (в т.ч. АЦЛ) контролируется в гепатоците несколькими факторами транскрипции: SREBP-1c (sterol regulatory element binding protein 1c), ChREBP (carbohydrate-response element binding protein), LXRs (liver X receptors), сопрягающими метаболизм глюкозы с липогенезом при воздействии на клетку инсулина и поступлении углеводов (т.е. в постпрандиальный период). Фактор транскрипции SREBP-2 регулирует синтез холестерина, реагируя на уменьшение внутриклеточной концентрации последнего. Это происходит, например, при ингибировании ГМГ-КоА-редуктазы статинами, что ведет к усилению SREBP-2-зависимой продукции и экстернализации печеночных рецепторов липопротеинов низкой плотности (ЛНП) и повышению клиренса данных частиц [21]. Значение для липидного метаболизма *in vivo* известных посттрансляционных изменений АЦЛ (фосфорилирования, в том числе протеинкиназами A и B (Akt), серина в 450 и 454 и тирозина в 446 положениях) до конца не ясно [21].

Каузальные мутации гена АЦЛ (*ACLY*, 17q21.2, OMIM 108728) не описаны [29]. В полногеномных анализах ассоциаций, посвященных дислипидемии, ожирению, сахарному диабету не было обнаружено связи данных признаков с полиморфизмами *ACLY* (любопытно, что такая связь была выявлена при изучении синдрома гиперактивности с дефицитом внимания, возможно, какую-то роль играет участие фермента в биосинтезе ацетилхолина) [21, 30]. Известна прогностическая значимость ряда однонуклеотидных полиморфизмов *ACLY* при опухолях толстой кишки, легкого, печени и др. SREBP-зависимая гиперэкспрессия гена *ACLY* и aberrантное фосфорилирование его белкового продукта, вероятно, являются ключевыми механизмами приобретения морфологического и биохимического атипизма (см. выше) [20, 21]. Подавление данной экспрессии, напротив, способствует клеточному старению атипичных клеток, утрате стволовыми клетками опухолей характерных свойств и т.п. [21].

Моделирование полной утраты АЦЛ у грызунов приводит к гибели *in utero*, гаплонедостаточность *ACLY* фенотипически (в том числе изменением уровня холестерина и триглицеридов) не проявляется [21]. Как было описано выше, подавление имеющей место у лептин-дефицитных мышей гиперфункции АЦЛ в печени ингибирует экспрессию PPAR- γ , глюконеогенез, печеночный липогенез и формирование стеатоза [28]. Подобные находки позволяют спекулятивно предполагать возможность использования ингибиторов АЦЛ при метаболическом синдроме [21]. С другой стороны, при моделировании диета-индуцированного ожирения у C57BL/6 мышей подавление функции АЦЛ в печени

снижало секрецию липопротеинов очень низкой плотности (ЛОНП) и уровень триглицеридов, но способствовало развитию стеатоза [31].

Наличие вариантов нуклеотидной последовательности, «имитирующих» подавление АЦЛ бемпедоевой кислотой, как показывает исследование с использованием менделевской рандомизации [32], сопряжено со снижением ХС ЛНП и сердечно-сосудистого риска (ОШ 0,823; 95% ДИ 0,78-0,87; $p=4,0 \times 10^{-14}$). Для сравнения – при сниженной активности ГМГ-КоА-редуктазы (имитация эффекта статинов) данный показатель равен 0,836 (95% ДИ 0,81-0,87; $p=3,9 \times 10^{-19}$). Согласно результатам этой же работы, варианты нуклеотидной последовательности, связанные с врожденной постоянной гипофункцией какого-либо из двух ферментов, не повышают риск возникновения опухолей [32]. Ряд авторов, впрочем, высказывают сомнения методологического характера относительно данного исследования (читатель может ознакомиться с аргументами и ответом исследователей в [33]).

Доклинические испытания ингибиторов АЦЛ. Предполагаемый механизм действия бемпедоевой кислоты.

Благодаря описанному выше ключевому положению на метаболической карте АЦЛ давно рассматривалась в качестве привлекательной мишени фармакотерапии. Исследования, посвященные данному вопросу, восходят к работам J.A. Watson и соавт., которые идентифицировали (-)-гидроксидитрат в качестве ингибитора АЦЛ [34]. Его применение было лимитировано низкой биодоступностью, плохим проникновением в клетки-мишени, низкой аффинностью к АЦЛ *in vivo*, высокой частотой побочных эффектов, малой эффективностью (одним из возможных показаний к тому же считалось ожирение) [14]. Эти же недостатки в той или иной степени унаследовали и прочие «ранние» (до БК) ингибиторы АЦЛ, пик изучения которых пришелся на 1980-90-х гг., после чего интерес к этой проблеме стал угасать [14]. Предпринимались попытки улучшить биодоступность и проникновение через мембраны (путем уменьшения полярности) «ранних» ингибиторов АЦЛ, некоторые из которых (SB-204990, BMS 303141) демонстрировали способность понижать синтез холестерина и ЖК в HepG2 культуре, гиполипидемический и антигипергликемический эффект на моделях диета-индуцированного ожирения грызунов [14]. Эти ранние работы, хотя и не были продолжены клиническими испытаниями, позволили глубже понять роль АЦЛ и терапевтический потенциал воздействия на эту мишень.

В первой половине 2000-х гг. появились первые сообщения о преклинических испытаниях ESP-55016, проведенных разработчиками [35]. До этого были из-

вестны несколько производных жирных кислот, благоприятно влияющих на липидный профиль грызунов, в том числе гемкабен (предположительно, блокирующий ацетил-КоА карбоксилазу), который продолжает изучаться как гиполипидемическое средство [2, 36].

Среди эффектов БК были описаны, в частности, усиление бета-окисления и подавление синтеза ЖК и стеролов в изолированных гепатоцитах крыс, влияние на липидные углеводные параметры (снижение инсулина, глюкозы) у тучных крыс линии Zucker fa/fa (модель диабетической дислипидемии, обусловленной гипофункцией лептинового рецептора), ЛНП-рецептор-дефицитных и КК-А^v (модель диабета, гиперинсулинемии, ожирения, предрасположенности к метаболически-ассоциированной болезни печени) грызунов, противовоспалительный эффект (посттранскрипционное подавление макрофагальной киназы LKB1 (liver kinase B1), снижение продукции хемокинов, интерлейкина-6 и выраженности острофазной реакции, регуляция хоминга лейкоцитов), торможение атерогенеза у ЛНП-рецептор-дефицитных (*LDLR*^{-/-}) мышей, повышение активности ЛНП рецепторов в изолированных гепатоцитах человека и печени *APOE*^{-/-} мышей. [37]. Недавно были представлены любопытные с точки зрения трансляционной медицины результаты применения БК (максимальная доза составила 240 мг/сут) в течение 160 дней на гетеро- (*LDLR*^{+/-}) и гомозиготной моделях (*LDLR*^{-/-}) семейной гиперхолестеринемии у юкатанской миниатюрной свиньи (n=24) на фоне диеты с высоким содержанием холестерина: снижение общего холестерина и ХС ЛНП на 40% и 61% соответственно, размеров атеросклеротической бляшки в аорте на 58%, в коронарных сосудах на 40% у *LDLR*^{+/-} животных; уменьшение общего холестерина и ХС ЛНП на 27% и 29% соответственно, размеров атеросклеротической бляшки в аорте на 47% и в коронарных сосудах на 48% у *LDLR*^{-/-} свиней по сравнению с группой плацебо. На профиль экспрессии генов *SREBF2*, *SREBF1C*, *HMGCR*, *NPC1L1* *APOB*, *CYP7AL*, *MTTP*, *ABCA1* БК не воздействовала (за исключением усиления транскрипции *PCSK9* в гомозиготной группе, получавшей 120 мг/сут, но не 240 мг/сут). Количество мРНК *LDLR* (но не уровень его белкового продукта) было незначительно меньше в гетерозиготных группах БК по сравнению с плацебо. Данный вывод, плохо согласующийся с описанными выше результатами и имеющимися представлениями о механизме действия БК, исследователи предварительно объясняют длительностью воздействия препарата, индуцировавшего переход гепатоцита в «новое устойчивое состояние» метаболизма стеролов. БК не оказывала влияния на уровень триглицеридов, ХС ЛВП, глюкозы натощак, инсулина, печеночных липидов, а также общего билирубина, аланиновой трансаминазы, креатинина. Гибель

двух животных, по мнению исследователей, не была связана с эффектами БК (катетер-индуцированный инфекционный эндокардит у *LDLR*^{+/–} животного, получавшего 240 мг/сут, и осложнение при заборе крови у *LDLR*^{–/–} свиньи из группы плацебо) [38]. Описанные исследования финансировались компанией-разработчиком.

В случае успеха БК группа ингибиторов АЦЛ, вероятно, пополнится новыми представителями, о чем говорят результаты фармакофорного скрининга [39].

Перечисленные эффекты были объяснены конкурентным ингибированием АЦЛ и активацией АМФК [14]. В частности, была показана способность эфира БК – ETC-1002-КоА – модулировать активность рекомбинантной человеческой АЦЛ и гетеротримера АМФК $\alpha_1\beta_1\gamma_1$ в бесклеточной системе [40]. В дальнейшем было подтверждено, что для реализации подобного эффекта бемпедоевая кислота (являющаяся, таким образом, пролекарством) нуждается в «активации» микросомальной ацил-КоА-синтетазой длинноцепочечных ЖК 1 (very long-chain acyl-CoA synthetase-1, ACSVL1; иное название – белок-переносчик жирных кислот 2, fatty acid transport protein 2, FATP2) (см. рис. 1), относящейся к 27 семейству транспортеров растворенных веществ (Solute carrier 27, SLC27) и кодируемой геном *SLC27A2* (15q21.2, OMIM 603247). Данная изоформа не экспрессируется в скелетных миоцитах, что позволяет спекулятивно предполагать отсутствие у БК миотоксичности [14,40]. Данный тезис, впрочем, является дискуссионным, а сравнение со статинами затруднено, так как несравненно лучше изученный механизм миотоксичности ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы все еще остается не вполне понятным. Вероятно, снижение биосинтеза холестерина играет в патогенезе осложнения как минимум не единственную роль, о чем говорят результаты экспериментов с «выключением» ГМГ-КоА-редуктазы или сквален-синтазы (при этом сохраняются все «вышележащие» метаболиты мевалоната) [10,41]. Среди других механизмов – недостаточная продукция мевалоната, фарнезилпирофосфата, геранилгеранилпирофосфата (см. рис. 1), с чем связаны гипофункция коэнзима Q, митохондриальная дисфункция, гистотоксическая гипоксия, аберрантное пренилирование белков, в том числе регуляторных (малых ГТФ-аз Ras, Rac1, RhoA, RhoB, CDC42), угнетение трансляции протеинов, индукция апоптоза, мальадаптивной аутофагии. Смежные с данными, прочие механизмы обусловлены также гиперактивацией убиквитин-зависимой деградации белков, нарушением контроля внутриклеточной концентрации кальция и кальций-зависимой трансдукции сигнала, индукцией аутоиммунного ответа, например, выработкой антител против ГМГ-КоА-редуктазы (2-3 случая на 100 000 пациентов) скелетных мышц и сердца (с развитием

кардиомиопатии) [7,10,12,41-45]. За пределами настоящего обзора находятся обсуждение эффекта ноцебо и значения некомпетентного информирования пациентов о негативных последствиях приема статинов [46-48].

Вторая точка приложения БК в клетках грызунов – АМФК – представляет собой весьма привлекательную мишень фармакотерапии. Активируемый многообразными каноническими нуклеотид-зависимыми (снижение АТФ, рост концентрации АДФ и АМФ) и неканоническими (например, кальмодулиновыми киназами или сиртуином-1, деацетилирующим LKB1) путями, фермент регулирует колоссальное количество процессов (полноценный обзор см. в [49], [50]). Основным вектором его работы является обеспечение потребностей клеток (будь то работающий миоцит или получающий орексигенный сигнал нейрон гипоталамуса) в условиях энергодифицита [49,50]. С этой задачей, в частности, сопряжены торможение синтеза холестерина (путем фосфорилирования ГМГ-КоА-редуктазы; далее в скобках – некоторые прямые или опосредованные эффекторные мишени АМФК), ЖК (ацетил-КоА карбоксилаза 1 и SREBP1c), белка (mTOR1/p70S6K, eEF2K), подавление глюконеогенеза (HNF4, CRTCL2, деацетилазы гистонов класса IIa), усиление захвата глюкозы (GLUT4) и гликолиза (6-фосфофрукто-2-киназы/фруктоза-2,6-бисфосфатазы 2/3), изменение редокс-статуса (смещение равновесия между бета-окислением и синтезом ЖК, синтез супероксиддисмутаза), противовоспалительный эффект (сиртуин-1, FOXO, PGC1 α , NF- κ B), регуляция аутофагии и митофагии (ULK1, mTOR1, PGC1 α) и пр. [49]. Наиболее известный активатор АМФК – метформин (предположительно, подавляющий работу I митохондриального комплекса) – обладает многочисленными плеiotропными эффектами: кардиопротекторным, противовоспалительным, геропротекторным, благоприятным влиянием на энтероциты, микробиом, функционирование оси кишечник – мозг – печень и пр. [52-54].

Однако индуцируемая БК активация бета-1 (но не бета-2) АМФК, имеющая место в клетках грызунов, по-видимому, не характерна для человеческих гепатоцитов (располагающих преимущественно бета-2 изоформой) [21,40]. В работах, которые использовали новую модель мышей, объединяющую гомозиготную утрату *APOE* и *PRKAB1* (кодирует бета-1 субъединицу АМФК), было показано, что «липидные» эффекты БК сохраняются вне зависимости от функциональной активности АМФК [40].

Заключение

Таким образом, механизм действия БК в человеческой клетке, не известный на момент написания данной работы, вероятно, связан с конкурентным ин-

гибированием АТФ-цитрат-лиазы сложным тиоэфиром ЕТС-1002-КоА, что способствует снижению синтеза холестерина и усилению клиренса ЛНП вследствие экстернализации ЛНП рецепторов (последнее, возможно, длится в течение непродолжительного времени до перехода гепатоцита на новый функциональный уровень метаболизма стеролов). БК является пролекарством и требует внутриклеточной активации ферментом ACSVL1, отсутствующим в скелетных миоцитах.

Весьма интересно узнать, сохраняют ли ингибиторы АЦЛ побочные/плейотропные эффекты статинов, связанные с угнетением продукции мевалоната, фарнезилпирофосфата, геранилгеранилпирофосфата, пре-

нилирования протеинов и т.д. Спекулятивно можно предполагать у БК также эффекты, связанные с модификациями генов и белков-регуляторов метаболизма, апоптоза, митогенеза, воспаления, фиброза (LXR, NF-κB, STAT, PGC1α, TNF, NOS2) и др.

Ответы на данные вопросы и, что важнее, информацию о влиянии БК на долгосрочные прогнозы позволят получить дальнейшие качественные исследования и постмаркетинговое наблюдение.

Отношения и Деятельность: нет.
Relationships and Activities: none.

References / Литература

- 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.
- Hegele RA, Tsimikas S. Lipid-Lowering Agents. *Circ Res*. 2019;124(3):386-404. DOI:10.1161/CIRCRESAHA.118.313171.
- Diagnostics and correction of lipid metabolism disorders in order to prevent and treat of atherosclerosis Russian recommendations VII revision. *Atherosclerosis and dyslipidemia*. 2020;1(38):7-42 (In Russ.) [Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации, VII пересмотр. *Атеросклероз и дислипидемии*. 2020;1(38):7-42]. DOI:10.34687/2219-8202.JAD.2020.01.0002.
- Afanasyeva OI, Ezhov MV, Pokrovsky SN. Antisense oligonucleotides and therapeutic monoclonal antibodies as a basement for novel biological lipidlowering drugs. *Russian Journal of Cardiology*. 2018;23(8):99-109 (In Russ.) [Афанасьева О.И., Ежов М.В., Покровский С.Н. Антисмысловые олигонуклеотиды и терапевтические моноклональные антитела - как основа для создания новых поколений биологических липидснижающих препаратов. *Российский кардиологический журнал*. 2018;23(8):99-109]. DOI:10.15829/1560-4071-2018-8-99-109.
- Newman CB, Preiss D, Tobert JA, et al. Statin Safety and Associated Adverse Events: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2019;39(2):e38-e81. DOI:10.1161/ATV.000000000000073.
- Preiss D, Seshasai SRK, Welsh P, et al. Risk of Incident Diabetes With Intensive-Dose Compared With Moderate-Dose Statin Therapy: A Meta-analysis. *JAMA*. 2011;305(24):2556-64. DOI:10.1001/jama.2011.860.
- Drapkina OM, Chernova EM. Myopathy as a side effect of statin therapy: mechanisms of development and prospects for treatment. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2015;11(1):96-101 (In Russ.) [Драпкина О.М., Чернова Е.М. Миопатия как побочный эффект терапии статинами: механизмы развития и перспективы лечения. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2015;11(1):96-101]. DOI:10.20996/1819-6446-2015-11-1-96-101.
- Goldacre B. Meta-analysis of side effects of statins shows need for trial transparency. *BMJ*. 2014;348:g2940. DOI:10.1136/bmj.g2940.
- Boutibir J, Sanvee GM, Panajatovic MV, et al. Mechanisms of statin-associated skeletal muscle-associated symptoms. *Pharmacol Res*. 2020;154:104201. DOI:10.1016/j.phrs.2019.03.010.
- Sahebkar A, Cicero AF, Di Giosia P, et al. Pathophysiological mechanisms of statin-associated myopathies: possible role of the ubiquitin-proteasome system. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2020;11(5):1177-86. DOI:10.1002/jcsm.12579.
- Guan ZW, Wu KR, Li R, et al. Pharmacogenetics of statins treatment: Efficacy and safety. *J Clin Pharm Ther*. 2019;44(6):858-67. DOI:10.1111/jcpt.13025.
- Nikolic D, Banach M, Chianetta R, et al. An overview of statin-induced myopathy and perspectives for the future. *Expert Opin Drug Saf*. 2020;19(5):601-15. DOI:10.1080/14740338.2020.1747431.
- Arutyunov GP, Boytsov SA, Voevoda MI, et al. Correction of hypertriglyceridemia in order to reduce the residual risk in atherosclerosis-related diseases. *Expert Council Opinion. Russian Journal of Cardiology*. 2019;24(9):44-51 (In Russ.) [Арутюнов Г.П., Бойцов С.А., Воевода М.И., и др. Коррекция гипертриглицеридемии с целью снижения остаточного риска при заболеваниях, вызванных атеросклерозом. Заключение Совета экспертов. *Российский Кардиологический Журнал*. 2019;24(9):44-51]. DOI:10.15829/1560-4071-2019-9-44-51.
- Pinkosky SL, Groot PH, Lalwani ND, Steinberg GR. Targeting ATP-Citrate Lyase in Hyperlipidemia and Metabolic Disorders. *Trends Mol Med*. 2017;23(11):1047-63. DOI:10.1016/j.molmed.2017.09.001.
- Cicero AF, Fogacci F, Hernandez AV, et al. Efficacy and safety of bempedoic acid for the treatment of hypercholesterolemia: A systematic review and meta-analysis. *PLoS Med*. 2020;17(7):e1003121. DOI:10.1371/journal.pmed.1003121.
- Di Minno A, Lupoli R, Calcaterra L, et al. Efficacy and Safety of Bempedoic Acid in Patients With Hypercholesterolemia: Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *J Am Heart Assoc*. 2020;9(15):e016262. DOI:10.1161/JAHA.119.016262.
- Bays HE, Banach M, Catapano AL, et al. Bempedoic acid safety analysis: Pooled data from four phase 3 clinical trials. *J Clin Lipidol*. 2020;14(5):649-59.e6. DOI:10.1016/j.jacl.2020.08.009.
- Banach M, Duell PB, Gotto AM, et al. Association of Bempedoic Acid Administration With Atherogenic Lipid Levels in Phase 3 Randomized Clinical Trials of Patients With Hypercholesterolemia. *JAMA Cardiol*. 2020;5(10):1124-35. DOI:10.1001/jamacardio.2020.2314.
- Ray KK, Bays HE, Catapano AL, et al. Safety and Efficacy of Bempedoic Acid to Reduce LDL Cholesterol. *N Engl J Med*. 2019;380(11):1022-32. DOI:10.1056/NEJMoa1803917.
- lcard P, Wu Z, Fournel L, et al. ATP citrate lyase: A central metabolic enzyme in cancer. *Cancer Lett*. 2020;471:125-34. DOI:10.1016/j.canlet.2019.12.010.
- Burke AC, Huff MW. ATP-citrate lyase: genetics, molecular biology and therapeutic target for dyslipidemia. *Curr Opin Lipidol*. 2017;28(2):193-200. DOI:10.1097/MOL.0000000000000390.
- Montesdeoca N, López M, Ariza X, et al. Inhibitors of lipogenic enzymes as a potential therapy against cancer. *FASEB J*. 2020;34(9):11355-81. DOI:10.1096/fj.202000705R.
- Prentki M, Corkey BE, Madiraju SM. Lipid-associated metabolic signaling networks in pancreatic beta cell function. *Diabetologia*. 2020;63(1):10-20. DOI:10.1007/s00125-019-04976-w.
- Xu J, Yin L, Xu Y, et al. Hepatic carboxylesterase 1 is induced by glucose and regulates postprandial glucose levels. *PLoS One*. 2014;9(10):e109663. DOI:10.1371/journal.pone.0109663.
- MacDonald MJ, Longacre MJ, Langberg EC, et al. Decreased levels of metabolic enzymes in pancreatic islets of patients with type 2 diabetes. *Diabetologia*. 2009;52(6):1087-91. DOI:10.1007/s00125-009-1319-6.
- Brault M, Ray J, Gomez YH, et al. Statin treatment and new-onset diabetes: a review of proposed mechanisms. *Metabolism*. 2014;63(6):735-45. DOI:10.1016/j.metabol.2014.02.014.
- Masson W, Lobo M, Lavallo-Cobo A, et al. Effect of bempedoic acid on new onset or worsening diabetes: A meta-analysis. *Diabetes Res Clin Pract*. 2020;168:108369. DOI:10.1016/j.diabres.2020.108369.
- Wang Q, Jiang L, Wang J, et al. Abrogation of hepatic ATP-citrate lyase protects against fatty liver and ameliorates hyperglycemia in leptin receptor-deficient mice. *Hepatology*. 2009;49(4):1166-75. DOI:10.1002/hep.22774.
- ATP Citrate Lyase; ACLY. [cited by March 06, 2021]. Available from: <https://www.omim.org/entry/108728>.
- Lee YH, Song GG. Genome-wide pathway analysis in attention-deficit/hyperactivity disorder. *Neurol Sci*. 2014;35(8):1189-96. DOI:10.1007/s10072-014-1671-2.
- Wang Q, Li S, Jiang L, et al. Deficiency in hepatic ATP-citrate lyase affects VLDL-triglyceride mobilization and liver fatty acid composition in mice. *J Lipid Res*. 2010;51(9):2516-26. DOI:10.1194/jlr.M003335.
- Ference BA, Ray KK, Catapano AL, et al. Mendelian Randomization Study of ACLY and Cardiovascular Disease. *N Engl J Med*. 2019;380(11):1033-42. DOI:10.1056/NEJMoa1806747.
- Hölm H, Sulem P, Helgadóttir A, et al. Mendelian Randomization Study of ACLY and Cardiovascular Disease. *N Engl J Med*. 2020;383(7):e50. DOI:10.1056/NEJMc1908496.
- Watson JA, Fang M, Lowenstein JM. Tricarballoylate and hydroxycitrate: substrate and inhibitor of ATP-citrate oxaloacetate lyase. *Arch Biochem Biophys*. 1969;135(1):209-17. DOI:10.1016/0003-9861(69)90532-3.
- Cramer CT, Goetz B, Hopson KL, et al. Effects of a novel dual lipid synthesis inhibitor and its potential utility in treating dyslipidemia and metabolic syndrome. *J Lipid Res*. 2004;45(7):1289-301. DOI:10.1194/jlr.M400018-JLR200.
- Okopień B, Buldak L, Boldys A. Current and future trends in the lipid lowering therapy. *Pharmacol Rep*. 2016;68(4):737-47. DOI:10.1016/j.pharep.2016.03.016.
- Filipov S, Pinkosky SL, Lister RJ, et al. ETC-1002 regulates immune response, leukocyte homing, and adipose tissue inflammation via LKB1-dependent activation of macrophage AMPK. *J Lipid Res*. 2013;54(8):2095-108. DOI:10.1194/jlr.M035212.
- Burke AC, Telford DE, Sutherland BG, et al. Bempedoic Acid Lowers Low-Density Lipoprotein Cholesterol and Attenuates Atherosclerosis in Low-Density Lipoprotein Receptor-Deficient (LDLR^{-/-} and LDLR^{-/-}) Yucatan Miniature Pigs. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2018;38(5):1178-90. DOI:10.1161/ATVBAHA.117.310676.

39. Jha V, Galati S, Volpi V, et al. Discovery of a new ATP-citrate lyase (ACLY) inhibitor identified by a pharmacophore-based virtual screening study. *J Biomol Struct Dyn*. 2021;39(11):3996-4004. DOI:10.1080/07391102.2020.1773314.
40. Pinkosky SL, Newton RS, Day EA, et al. Liver-specific ATP-citrate lyase inhibition by bempedoic acid decreases LDL-C and attenuates atherosclerosis. *Nat Commun*. 2016;7:13457. DOI:10.1038/ncomms13457.
41. Bitzur R, Cohen H, Kamari Y, Harats D. Intolerance to Statins: Mechanisms and Management. *Diabetes Care*. 2013;36(Suppl 2):S325-S330. DOI:10.2337/dcS13-2038.
42. Drapkina OM, Chernova EM, Korneeva ON. Statins and myopathy: molecular mechanisms. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2012;8(3):469-73 (In Russ.) [Драпкина О.М., Чернова Е.М., Корнеева О.Н. Статины и миопатия: молекулярные механизмы. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2012;8(3):469-73]. DOI:10.20996/1819-6446-2012-8-3-469-473.
43. Arefieva TI, Filatova AY, Potekhina AV, Shchinova AM. Immunotropic Effects and Proposed Mechanism of Action for 3-Hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A Reductase Inhibitors (Statins). *Biochemistry*. 2018;83(8):1111-29 (In Russ.) [Арефьева Т.И., Филатова А.Ю., Потехина А.В., Щинова А.М. Иммунотропные эффекты и предполагаемые механизмы действия ингибиторов 3-гидрокси-3-метилглутарил-коэнзим А редуктазы (статинов). *Биохимия*. 2018;83(8):1111-29]. DOI:10.1134/S0006297918080023.
44. Pitlick M, Ernste F. Anti-HMGCR myopathy presenting with acute systolic heart failure. *BMJ Case Rep*. 2019;12(5):e230213. DOI:10.1136/bcr-2019-230213.
45. Skibitskiy VV, Prasolova SA, Fendrikova AV. Comparative efficiency of rozuvasatin administration in patients with heart failure and with preserved and diminished left ventricular ejection fraction. *Kuban Scientific Medical Bulletin*. 2011;6(1):138-43 (In Russ.) [Скибицкий В.В., Прасолова С.А., Фендрикова А.В. Сравнительная эффективность использования розувастатина у пациентов с сердечной недостаточностью с сохраненной и сниженной фракцией выброса левого желудочка. *Кубанский Научный Медицинский Вестник*. 2011;6(1):138-43].
46. Matthews A, Herrett E, Gasparrini A, et al. Impact of statin related media coverage on use of statins: interrupted time series analysis with UK primary care data. *BMJ*. 2016;353:i3283. DOI:10.1136/bmj.i3283.
47. Nelson AJ, Puri R, Nissen SE. Statins in a Distorted Mirror of Media. *Curr Atheroscler Rep*. 2020;22(8):37. DOI:10.1007/s11883-020-00853-9.
48. Penson PE, Mancini GJ, Toth PP, et al. Introducing the 'Drucebo' effect in statin therapy: a systematic review of studies comparing reported rates of statin-associated muscle symptoms, under blinded and open-label conditions. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2018;9(6):1023-33. DOI:10.1002/jcsm.12344.
49. Jeon SM. Regulation and function of AMPK in physiology and diseases. *Exp Mol Med*. 2016;48(7):e245. DOI:10.1038/emmm.2016.81.
50. Day EA, Ford RJ, Steinberg GR. AMPK as a Therapeutic Target for Treating Metabolic Diseases. *Trends Endocrinol Metab*. 2017;28(8):545-60. DOI:10.1016/j.tem.2017.05.004.
51. López M, Nogueiras R, Tena-Sempere M, Dieguez C. Hypothalamic AMPK: a canonical regulator of whole-body energy balance. *Nat Rev Endocrinol*. 2016;12(7):421-32. DOI:10.1038/nrendo.2016.67.
52. Rena G, Hardie DG, Pearson ER. The mechanisms of action of metformin. *Diabetologia*. 2017;60(9):1577-85. DOI:10.1007/s00125-017-4342-z.
53. Piskovatska V, Stefanyshyn N, Storey KB, et al. Metformin as a geroprotector: experimental and clinical evidence. *Biogerontology*. 2019;20(1):33-48. DOI:10.1007/s10522-018-9773-5.
54. Ruyatkina LA, Ruyatkin DS. Multidimensional effects of metformin in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Mellitus*. 2017;20(3):210-9 (In Russ.) [Руйаткина Л.А., Руйаткин Д.С. Многоплановые эффекты метформина у пациентов с сахарным диабетом 2 типа. *Сахарный Диабет*. 2017;20(3):210-9]. DOI:10.14341/DM2003458-64.

Сведения об Авторах / About the Authors

Петросян Альбина Сергеевна [Albina S. Petrosyan]

ORCID 0000-0002-9194-1302

Рудь Руслан Сергеевич [Ruslan S. Rud']

eLibrary SPIN 3324-0277, ORCID 0000-0001-8546-3634

Поляков Павел Павлович [Pavel P. Polyakov]

eLibrary SPIN 9349-9545, ORCID 0000-0002-9532-0626

Каде Азамат Халидович [Azamat Kh. Kade]

eLibrary SPIN 1415-7612, ORCID 0000-0002-0694-9984

Занин Сергей Александрович [Sergey A. Zanin]

eLibrary SPIN 7233-6883, ORCID 0000-0002-5667-0623

Указатель статей, опубликованных в журнале «Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии» в 2022 г.

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

- Седых Д.Ю., Герман А.И., Хрячкова О.Н., Кашталап В.В., Барбараш О.Л. — Трехлетний прогноз у пациентов, перенесших инфаркт миокарда, в зависимости от индекса массы тела: данные регистра острого коронарного синдрома города Кемерово — 1, 4
- Рубаненко О.А., Щукин Ю.В., Лимарева Л.В., Рязанова Т.К., Рубаненко А.О., Давыдкин И.Л. — Омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты: значение в профилактике фибрилляции предсердий у пациентов с ишемической болезнью сердца после проведения коронарного шунтирования — 1, 12
- Измозерова Н.В., Попов А.А., Курындина А.А., Гаврилова Е.И., Шамбатов М.А., Бахтин В.М. — Полиморбидность и полипрагмазия у пациентов высокого и очень высокого сердечно-сосудистого риска — 1, 20
- Благова О.В., Павленко Е.В., Вариончик Н.В., Седов В.П., Гагарина Н.В., Мершина Е.А., Поляк М.Е., Заклязьминская Е.В., Недоступ А.В. — Некомпактный миокард с дилатационным фенотипом: проявления, лечение и исходы в сравнении другими формами синдрома дилатационной кардиомиопатии — 1, 27
- Горный Б.Э., Калинина А.М., Драпкина О.М. — Прогностическая значимость интегрального индекса алкогольной ситуации в оценке региональных различий смертности от сердечно-сосудистых заболеваний в Российской Федерации — 1, 36
- Евсеева М.Е., Ерёмин М.В., Ростовцева М.В., Сергеева О.В., Русиди А.В., Кудрявцева В.Д., Щетинин Е.В. — Профилактический скрининг молодежи с позиций фенотипов сосудистого старения: роль массы тела — 1, 42
- Погосова Н.В., Палеев Ф.Н., Аушева А.К., Кучиев Д.Т., Гаман С.А., Веселова Т.Н., Белькинд М.Б., Соколова О.Ю., Жетишева Р.А., Терновой С.К., Бойцов С.А. — Последствия COVID-19 на отдаленном этапе после госпитализации — 2, 118
- Кобалава Ж.Д., Сафарова А.Ф., Гудиева Х.М., Маркова М.А., Петросян А.Е. Сравнительная эффективность фиксированных комбинаций азилсартана ме-доксомила/хлорталидона и лозартана/гидрохлортиазиды у пациентов с артериальной гипертензией и сердечной недостаточностью с сохранной фракцией выброса — 2, 127
- Никулина Н.Н., Тереховская Ю.В., Якушин С.С. — Антитромботическая терапия и ближайший прогноз тромбоэмболии легочной артерии в рутинной клинической практике (данные Регионального сосудистого центра Рязанской области) — 2, 135
- Рамеева А.С., Рамеев В.В., Бобкова И.Н., Сафарова А.Ф., Кобалава Ж.Д., Моисеев С.В. — Ведущие факторы прогрессирования амилоидоза сердца — 2, 143
- Соколова А.А., Кудрявцева А.А., Костикова Н.В., Заикина М.П., Гебекова З.А., Напалков Д.А., Золотухин И.А. — Риск венозных тромбоэмболических осложнений у пациентов с фибрилляцией предсердий: систематический обзор и мета-анализ — 3, 236
- Драпкина О.М., Розанов В.Б., Концевая А.В., Исайкина О.Ю., Муромцева Г.А., Котова М.Б., Акарачкова Е.С. — Ассоциация вариабельности сердечного ритма с уровнем психосоциального стресса у мужчин 41-44 лет, проживающих в Москве — 3, 242
- Илов Н.Н., Стомпель Д.Р., Бойцов С.А., Пальникова О.В., Нечепуренко А.А. — Перспективы использования результатов трансторакальной эхокардиографии для прогнозирования желудочковых тахикардий у больных неишемической кардиомиопатией — 3, 251
- Кремнева Л.В., Гапон Л.И., Шалаев С.В., Крашенин Д.В. — Острое почечное повреждение после транскатетерной имплантации аортального клапана — 3, 261
- Ласкова А.И., Фролов М.Ю., Орлова Ю.А., Лопатин Ю.М. — Оценка способности к самопомощи как основа для мобильного приложения для пациентов со стабильной стенокардией — 3, 268

- Слепова О.А., Лишута А.С., Васильцова Е.Ю., Привалова Е.В., Беленков Ю.Н. — Влияние усиленной наружной контрпульсации на состояние сосудистого русла, показатели гликемического контроля и качество жизни у пациентов с ишемической болезнью сердца и сахарным диабетом 2 типа — 3, 274
- 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., Редько 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 — 4, 366
- 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., Счастливец И.В., Сайганов С.А. — Тромбоз сосудистого русла легких при COVID-19: клинико-морфологические параллели — 4, 376
- 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 лимфопротеративными заболеваниями на фоне проведения полихимиотерапии: одноцентровое наблюдательное исследование — 4, 385
- 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 — 4, 393
- 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 — 4, 402
- Алекян Б.Г., Бойцов С.А., Ганюков В.И., Маношкина Е.М. — Влияние пандемии COVID-19 на реваскуляризацию миокарда у пациентов с острым коронарным синдромом в Российской Федерации — 4, 411
- Смирнов А.А., Лукьянов М.М., Марцевич С.Ю., Пулин А.А., Кутишенко Н.П., Андреев Е.Ю., Воронина В.П., Диндикова В.А., Дмитриева Н.А., Кудрявцева М.М., Лерман О.В., Маковеева А.Н., Окшина Е.Ю., Мальцева А.А., Белова Е.Н., Кляшторный В.Г., Кудряшов Е.В., Карпов О.Э., Драпкина О.М. — Клинико-анамнестические характеристики, кардиоваскулярная фармакотерапия и отдаленные исходы у мультиморбидных пациентов, перенесших COVID-19 — 5, 502
- Картамышева Е.Д., Лопатин Ю.М. — Роль структурированной телефонной поддержки в формировании способности к самопомощи у коморбидных пациентов хронической сердечной недостаточностью — 5, 510
- Подзолков В.И., Брагина А.Е., Осадчий К.К., Родионова Ю.Н., Баятина Д.А. — Паранефральная жировая ткань: частота паранефрального ожирения и связь с антропометрическими индексами ожирения — 5, 516
- Жбанов К.А., Салахеева Е.Ю., Соколова И.Я., Железных Е.А., Зекцер В.Ю., Привалова Е.В., Беленков Ю.Н., Щендрыгина А.А. — Нейрегулин-1 β , биомаркеры системного воспаления и миокардиального фиброза у больных хронической сердечной недостаточностью — 5, 522
- Бочкарева Е.В., Бутина Е.К., Байрамкулова Н.Х., Молчанова О.В., Рожкова Н.И., Гаврилова Н.Е., Драпкина О.М. — Распространенность и степень тяжести кальциноза артерий молочной железы — нового маркера сердечно-сосудистого риска у женщин — 5, 530
- Бирадар С.М., Кохима Б., Наяк В., Нандикол С., Варад В., Бьякод С.М., Хунасаги Б.С., Авастхи С.Р. — Роль клинического фармаколога в мониторинге нарушений медикаментозного лечения у госпитализированных пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями — 5, 536
- Федина Л.В., Сычев И.Н., Растворова Т.Д., Стригункова Е.В., Качанова А.А., Созаева Ж.А., Бочков П.О., Варданян А., Мирзаев К.Б., Сычев Д.А. Влияние носительства гена ABCB1 и межлекарственных взаимодействий на фармакокинетику апик-

- сабана и ривароксабана и клинические исходы у пациентов с фибрилляцией предсердий и тромбозом глубоких вен – 6, 624
- Пхутусов Н.Н., Юсупова А.О., Жбанов К.А., Щендрыгина А.А., Привалова Е.В., Беленков Ю.Н. – Оценка маркеров фиброза, как потенциального метода диагностики необструктивного поражения коронарных артерий у больных стабильной ишемической болезнью сердца – 6, 630
- Агеев Ф.Т., Смирнова М.Д. – Клиническая эффективность и переносимость антигипертензивной терапии фиксированными комбинациями телмисарта на пациентов с артериальной гипертензией в клинической практике по данным наблюдательного исследования ON TIME – 6, 638
- Андреева Г. Ф., Смирнова М. И., Горбунов В. М., Курехян А.С., Кошелевская Я. Н. – Взаимосвязь выраженности эффекта белого халата с конечными точками и некоторыми прогностическими показателями у пациентов с артериальной гипертензией, получавших регулярную антигипертензивную терапию – 6, 648
- КЛИНИЧЕСКИЙ ОПЫТ**
- Скиренко Ю.П., Николаев Н.А., Переверзева К.Г., Тимакова А.Ю., Галус А.С., Якушин С.С. – Современная антикоагулянтная терапия при фибрилляции предсердий: приверженность пациентов в клинической практике – 1, 49
- Журавлева М.В., Панов А.В., Куksenok А.Р. – Анализ влияния применения комбинированной терапии ривароксабаном в сочетании с ацетилсалициловой кислотой у пациентов с ишемической болезнью сердца на достижение целевого показателя по снижению смертности от болезней системы кровообращения федерального проекта «Борьба с сердечно-сосудистыми заболеваниями» – 1, 56
- Гумерова В.Е., Гомонова В.В., Сайганов С.А. – Параметры жесткости артерий и индекс эффективности субэндокардиального кровотока у пациентов с артериальной гипертензией на фоне субклинического и клинического атеросклероза – 1, 67
- Подзолков В.И., Драгомирецкая Н.А., Казадаева А.В., Беляев Ю.Г., Толмачева А.В. – Галектин-3 как маркер кардиоренального синдрома у больных хронической сердечной недостаточностью – 2, 153
- Рубаненко О.А., Рубаненко А.О. – Влияние коронарного шунтирования на возникновение послеоперационной фибрилляции предсердий у пациентов пожилого возраста – 2, 160
- Бритов А.Н., Елисеева Н.А., Деев А.Д., Шальнова С.А. – Возможности выявления доклинических форм атеросклероза у мужчин с артериальной гипертензией при проведении периодических профилактических осмотров в организованных коллективах у работников машиностроительного предприятия – 2, 165
- Подзолков В.И., Тарзиманова А.И., Брагина А.Е., Шведов И.И., Быкова Е.Е., Иванников А.А., Васильева Л.В. – Поражение сердечно-сосудистой системы у больных с коронавирусной инфекцией SARS-CoV-2. Часть 2: коррекция изменений сократительной функции миокарда – 2, 170
- Золотовская И.А., Кузьмин В.П., Рубаненко О.А., Шацкая П.Р., Салосюк А.С. – Липидный профиль пациентов с артериальной гипертензией, перенесших COVID-19: возможности лекарственной терапии (наблюдательное исследование LIDER) – 3, 282
- Семащенко К.С., Монгуш Т.С., Косинова А.А., Субботина Т.Н., Гринштейн Ю.И. – Изучение ассоциации нуклеотидных полиморфизмов в генах тромбоцитарных рецепторов и цитохрома P450 с развитием резистентности к антитромбоцитарным препаратам у пациентов с ишемической болезнью сердца – 3, 289
- Кривова А.В., Кожевникова М.В., Коробкова Е.О., Зекцер В.Ю., Железных Е.А., Агеев А.А., Москалева Н.Е., Кухаренко А.В., Апполонова С.А., Беленков Ю.Н. – Ароматические аминокислоты: фенилаланин и тирозин у пациентов с артериальной гипертензией и ишемической болезнью сердца – 3, 297
- 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) – 4, 420
- 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 – 4, 427
- 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 – 4, 433
- 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 – 4, 439
- Гебекова З.А., Иванов И.И., Асамбаева А., Скрипка А.И., Соколова А.А., Напалков Д.А., Вуймо Т.А. – Тест «Тромбодинамика» в оценке риска тромбообразования у пациентов с фибрилляцией предсердий, получающих прямые оральные антикоагулянты – 5, 544
- Соломахина Н.И., Лишута А.С., Дементьева А.В. – Гепсидин как регулятор метаболизма железа и медиатор воспаления у больных пожилого и старческого возраста с хронической сердечной недостаточностью и анемией хронических заболеваний – 5, 553
- Закирова А.Н., Закирова Н.Э., Низамова Д.Ф. Инсулиноподобный фактор роста-1 и ремоделирование миокарда у мужчин с хронической сердечной недостаточностью ишемического генеза – 5, 564
- Поветкин С.В., Гикавый В.И., Бачинский Н.Г., Левашова О.В., Корнилов А.А., Подгурский Л.А., Цуркан Л.М. – Сравнительная фармакоэпидемиологическая оценка структуры назначения антигипертензивных лекарственных средств беременным женщинам в рутинной практике медицинских организаций городов Курска и Кишинева – 5, 571
- Чарая К.В., Щекочихин Д.Ю., Тарасенко С.Н., Ананичева Н.А., Советова С.А., Соболева Т.В., Дикур О.Н., Боренштейн А.И., Андреев Д.А. – Натрийурез как способ оценки эффективности диуретической терапии острой декомпенсированной сердечной недостаточности: данные пилотного исследования – 6, 656
- Рязанов А.С., Ших Е.В., Кечина О.В., Макаровская М.В., Кудрявцев А.А. – Влияние ингибиторов ангиотензиновых рецепторов и неприлизина на качество жизни у пациентов с сердечной недостаточностью со сниженной фракцией выброса и функциональной митральной регургитацией – 6, 662
- Егорова И.С., Везикова Н.Н. – Острый коронарный синдром у пациентов, перенесших стентирование: современное состояние проблемы и данные клинической практики – 6, 669
- Писарюк А.С., Котова Е.О., Агеев П.В., Моисеева А.Ю., Поваляев Н.М., Домонова Э.А., Сильвейстрова О.Ю., Цимбалест Н.С., Бабухина Ю.И., Мерай И.А., Кахкян П.В., Сафарова А.Ф., Кобалава Ж.Д., Мешков А.Д. – Клинический случай дифференциальной диагностики причин тяжелого поражения клапанного аппарата сердца (артериит Такаясу, инфекционный эндокардит и миксоматозная дегенерация) с ключевой ролью гистологического и ПЦР-исследования – 6, 676
- СМЕЖНЫЕ ВОПРОСЫ КАРДИОЛОГИИ**
- Драпкина О.М., Алмазова И.И., Смирнова А.В., Бернс С.А., Шепель Р.Н. – Нарушение мозгового кровообращения у пациента с полицитемией: клинический случай – 1, 79
- Цыганкова О.В., Байрамова С.С., Ахмеджанов Н.М. – Неспецифический аортоартериит как причина расслоения аорты у мужчины среднего возраста – 2, 183
- 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 – 4, 455
- Болдуева С.А., Едокимов Д.С., Рождественская М.В., Рукояткина Е.А. Острая сердечная недостаточность у беременной женщины с преэклампсией: редкий случай синдрома такоцубо – 4, 462

СТРАНИЦЫ НАЦИОНАЛЬНОГО ОБЩЕСТВА ДОКАЗАТЕЛЬНОЙ ФАРМАКОТЕРАПИИ

Марцевич С.Ю., Лукина Ю.В., Кутишенко Н.П., Загребельный А.В., Толпыгина С.Н., Воронина В.П., Дмитриева Н.А., Лерман О.В., Некошнова Е.С., Будаева И.В., Благодатских С.В., Асланова Б.Б. — Проблемные вопросы терапии статинами в клинической практике (по данным амбулаторного регистра ПРОФИЛЬ) — 1, 73

Марцевич С.Ю., Кутишенко Н.П., Лукина Ю.В., Лукьянов М.М., Драпкина О.М. — Динамика показателей отдаленной смертности у больных, перенесших инфаркт миокарда по данным Люберецкого регистра ЛИС — 2, 176

Жаркова Е.Д., Марцевич С.Ю., Лукина Ю.В., Кутишенко Н.П., Драпкина О.М. — Оценка качества медикаментозной терапии у пациентов со стабильно протекающей ишемической болезнью сердца в рамках второго этапа исследования ALIGN — 3, 306

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) — 4, 449

Марцевич С.Ю., Лукьянов М.М., Пулин А.А., Кутишенко Н.П., Андреев Е.Ю., Воронина В.П., Диндикова В.А., Дмитриева Н.А., Загребельный А.В., Лерман О.В., Макоева А.Н., Окшина Е.Ю., Смирнов А.А., Кудряшов Е.В., Будаева И.В., Некошнова Е.С., Карпов О.Э., Драпкина О.М. — Проблема ожирения глазами пациентов (по результатам анкетирования больных амбулаторного регистра) — 5, 578

Золотарева Н.П., Загребельный А.В., Гинзбург М.Л., Марцевич С.Ю., Драпкина О.М. — Приверженность к посещению лечебных учреждений и качество терапии после перенесенного острого коронарного синдрома (по данным регистра ЛИС 3) — 6, 684

ТОЧКА ЗРЕНИЯ

Шальнова С.А., Имаева Н.А., Имаева А.Э., Капустина А.В. — Проблемы старения. Восприимчивый возраст — новый предиктор продолжительности жизни? — 1, 85

Сумин А.Н., Щеглова А.В. — Оценка предтестовой и клинической вероятности в диагностике хронического коронарного синдрома — что нового? — 1, 92

Андреева Г.Ф., Горбунов В.М. — Враждебность, гнев, психоэмоциональные факторы и сердечно-сосудистые заболевания — 2, 191

Трисветова Е.Л. — Синдром постуральной ортостатической тахикардии как проявление постковидного синдрома — 2, 200

Гиляревский С.Р. — Современные подходы к интерпретации результатов крупных рандомизированных клинических исследований — 3, 311

Писарюк А.С., Замарашкина В.А., Сафарова Н.Б., Поваляев Н.М., Котова Е.О., Бабухина Ю.И., Кольцова Е.М., Кобалава Ж.Д. — Роль нарушений в системе гемостаза при инфекционном эндокардите: связь с возбудителем, биомаркеры, место антитромботической терапии (систематический обзор) — 3, 320

Кузьмин О.Б., Жежа В.В. — Рефрактерная артериальная гипертензия: особенности нейрогормонального и водно-солевого дисбаланса и подходы к повышению эффективности антигипертензивной медикаментозной терапии — 4, 467

Сафарян А.С., Лишута А.С., Небиеридзе Д.В. — Мочевая кислота как фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний — 4, 473

Гайсёнок О.В., Чичков Ю.М., Леонова М.В. — Проблема лекарственных взаимодействий розувастатина и тикагрелора в аспекте риска развития рабдомиолиза: обсуждение проблемы и описание клинического случая — 5, 585

Сумин А.Н. — Оценка и коррекция риска кардиальных осложнений при некардиальных операциях — что нового? — 5, 591

Швабская О.Б., Карамнова Н.С., Измайлова О.В., Драпкина О.М. — Здоровые рационалы в популяционных пищевых моделях: азиатский стиль питания — 6, 692

Бойцов С.А., Алякин Б.Г., Шахнович Р.М., Ганюков В.И. — Что меняется в лечении острого коронарного синдрома в Российской Федерации — 6, 703

Кавешников В.С., Кузьмичкина М.А., Серебрякова В.Н. — Предикторы отдаленного прогноза у пациентов, перенесших хирургическую реваскуляризацию миокарда — 6, 710

АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ КЛИНИЧЕСКОЙ ФАРМАКОЛОГИИ

Курманбекова Б.Т., Норузбаева А.М. — Кардиоваскулярные эффекты метформина — 1, 97

Чаулин А.М., Дупляков Д.В. — Кардиопротективные стратегии при доксорубицин-индуцированной кардиотоксичности: настоящее и перспективы — 1, 103

Закирова А.Н., Закирова Н.Э. — Антиаритмические и гемодинамические эффекты омега-3 полиненасыщенных жирных кислот при сердечно-сосудистых заболеваниях — 2, 209

Лебедева Н.Б., Чеснокова Л.Ю. — Применение левосимендана при лечении сердечной недостаточности, и его потенциальные органопротективные эффекты — 2, 218

Полякова О.А., Остроумова О.Д. — Проблема выбора: оригинальный препарат или дженерик? Акцент на розувастатин — 2, 225

Гиляревский С.Р. — Клинически значимые лекарственные взаимодействия прямых пероральных антикоагулянтов: современное состояние вопроса — 3, 332

Шмальц А.А. — Динамика дистанции шестиминутной ходьбы как показатель эффективности специфических легочных вазодилататоров — 3, 342

Доцицин В.Л., Тарзиманова А.И. — Исторические аспекты применения антиаритмических препаратов в клинической практике — 3, 350

Гиляревский С.Р., Голшмид М.В., Бенделиани Н.Г. — Терапевтические возможности применения комбинированного препарата, содержащего амлодипин, лизиноприл и розувастатин: систематический обзор — 4, 480

Татарский Б.А., Казеннова Н.В. — Тромбоцитопения, индуцируемая прямыми пероральными антикоагулянтами: клинический случай и обзор литературы — 5, 600

Голубовская Д.П., Каретникова В.Н., Олейник И.Р., Барбараш О.Л. — Новая глава в лечении пациентов с сердечной недостаточностью. Роль ингибиторов натрий-глюкозного ко-транспортера 2-го типа — 5, 606

Джигоева О.Н., Рогожкина Е.А., Драпкина О.М. — Периоперационное ведение пациентов, получающих антитромботическую терапию, в схемах и алгоритмах — 6, 717

Ага А.Д., Соколова А.А., Напалков Д.А. — Тромбоз левого желудочка: состояние проблемы и место прямых оральных антикоагулянтов — 6, 727

Петросян А.С., Рудь Р.С., Поляков П.П., Каде А.Х., Занин С.А. — Патогенетические основы эффектов бемпедоевой кислоты — 6, 734

ЮБИЛЕИ

К 85-летию Ростислава Сергеевича Карпова — 4, 489

К 70-летию Сергея Юрьевича Марцевича — 4, 492

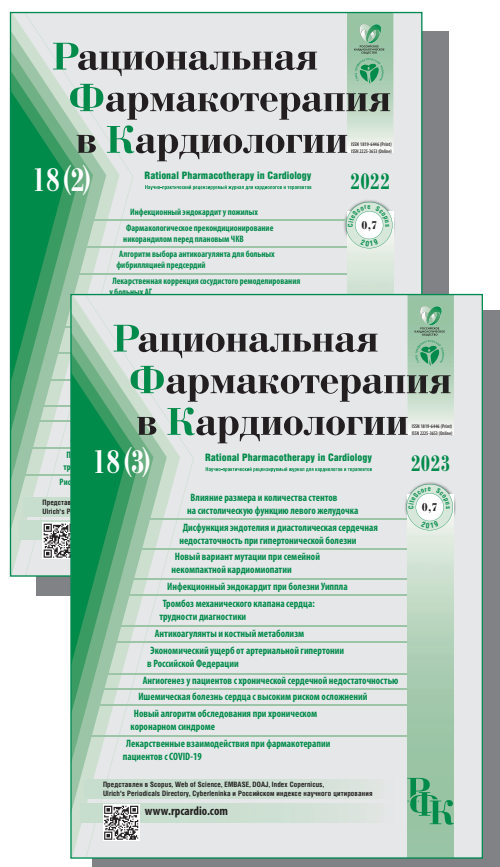
К Юбилею Наны Вачиковны Погосовой — 4, 494

К 90-летию Давида Мееровича Аронова — 5, 614

К 85-летию Анатолия Ивановича Мартынова — 5, 617

ИНФОРМАЦИЯ

Академики и члены-корреспонденты РАН, избранные общим собранием членов РАН 1-3 июня 2022 г. по отделению медицинских наук — 3, 359



Уважаемые читатели!

Подписаться на журнал
«Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии»
на первое полугодие 2023 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 первое полугодие 2023 г.
1500 руб.**

ВНИМАНИЕ !

Стоимость доставки журнала до получателя по территории РФ
включена в подписную цену.

Извещение

Форма № ПД-4

ООО "Столичная Издательская Компания"
(наименование получателя платежа)
ИНН 7718527043 / КПП 771801001

(ИНН получателя платежа)

№ 40702810305000004309

(номер счета получателя платежа)

в ФИЛИАЛ "ЦЕНТРАЛЬНЫЙ" БАНКА ВТБ (ПАО)
(наименование банка и банковские реквизиты)

Корр. счет 30101810145250000411

БИК 044525411

подписка на журнал РФК
(наименование платежа)

Дата _____ Сумма платежа: _____ руб. _____ коп.

Кассир

Плательщик (подпись) _____

Квитанция

ООО "Столичная Издательская Компания"
(наименование получателя платежа)
ИНН 7718527043 / КПП 771801001

(ИНН получателя платежа)

№ 40702810305000004309

(номер счета получателя платежа)

в ФИЛИАЛ "ЦЕНТРАЛЬНЫЙ" БАНКА ВТБ (ПАО)
(наименование банка и банковские реквизиты)

Корр. счет 30101810145250000411

БИК 044525411

подписка на журнал РФК
(наименование платежа)

Дата _____ Сумма платежа: _____ руб. _____ коп.

Кассир

Плательщик (подпись) _____



Столичная Издательская Компания

ПОДПИСКА НА ПЕРВОЕ ПОЛУГОДИЕ 2023 г.

Уважаемые читатели!

Вы можете оформить подписку на первое полугодие 2023 г. через издательство

Для подписки следует:

1. Заполнить анкету читателя
2. Заполнить квитанцию (Форма №ПД-4) с двух сторон
3. Оплатить в любом отделении Сбербанка необходимую сумму за подписку
4. Копию квитанции о перечислении и анкету читателя выслать:
 - по почте: 107076 Москва, Стромынка, д. 19, корпус 2, этаж 1, помещение IVБ, комн. 30. ООО «Столичная Издательская Компания»;
 - по электронной почте (сканированные копии документов): rpc@sticom.ru

По вопросам подписки обращайтесь в издательство «Столичная Издательская Компания»:

Тел. (495) 585 4415

E-mail: rpc@sticom.ru

Информация о плательщике:

(Ф.И.О., адрес плательщика)

(ИНН налогоплательщика)

№ (номер лицевого счета (код) плательщика)

Информация о плательщике:

(Ф.И.О., адрес плательщика)

(ИНН налогоплательщика)

№ (номер лицевого счета (код) плательщика)

Анкета читателя

Фамилия

Имя

Отчество

Почтовый индекс

Адрес доставки (подробно)



Контактный телефон с кодом города
Вид подписки: ☐ Индивидуальный ☐ Для предприятий и организаций



WATCHMAN FLX

НОВОЕ ПОКОЛЕНИЕ
ОККЛЮДЕРА
УШКА ЛЕВОГО ПРЕДСЕРДИЯ
WATCHMAN FLX™ В РОССИИ

Методика внесена в список ВМП с 2021 года