

# Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии

19(3)

**Rational Pharmacotherapy in Cardiology**

Научно-практический рецензируемый журнал для кардиологов и терапевтов

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

**2023**



**Полиморфизм генов и реактивность тромбоцитов  
при инфаркте миокарда**

**Аминокислоты с разветвленной цепью, ассоциированные  
с сердечно-сосудистыми заболеваниями**

**Осложненное течение инфекционного эндокардита:  
роль молекулярно-биологического исследования**

**Полифармация в кардиологии**

**Желудочковая тахикардия и инфаркт миокарда 2 типа**

**Хроническая сердечная недостаточность с улучшенной  
фракцией выброса левого желудочка у пациента  
с тахииндуцированной кардиомиопатией**

**Абляция импульсным полем при фибрилляции предсердий**

**Биомаркеры уязвимости атеросклеротических бляшек**

**Возможности лабораторного контроля при приеме антикоагулянтов**

**Нутрицевтическая поддержка в кардиологии**

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



[www.rpcardio.com](http://www.rpcardio.com)

**РФК**



online

# RUSSIA PREVENT 2023: КАРДИОЛОГИЯ

Приурочен ко Всемирному дню сердца

 **Формат участия -  
дистанционный**



**Прием заявок для участия с докладом заканчивается за 2 месяца до начала мероприятия**



Информация о мероприятии доступна на сайте [www.ropniz.ru](http://www.ropniz.ru)

## Основные темы мероприятия:

- Развитие системы укрепления общественного здоровья в Российской Федерации;
- Эпидемиология заболеваний сердечно-сосудистой системы в Российской Федерации;
- Диспансеризация;
- Диспансерное наблюдение за пациентами с заболеваниями сердечно-сосудистой системы;
- Методы индивидуальной и популяционной профилактики и коррекции факторов риска развития заболеваний сердечно-сосудистой системы;
- Актуальные тенденции в первичной и вторичной профилактике заболеваний;
- Неотложные состояния в кардиологии – тактика врача ПМСП;
- Реабилитация при заболеваниях сердечно-сосудистой системы в условиях ПМСП;
- Особенности ведения пациентов с заболеваниями сердечно-сосудистой системы после перенесенной COVID-инфекции;
- Особенности ведения пожилых пациентов с заболеваниями сердечно-сосудистой системы;
- Фундаментальные медицинские и биологические исследования в кардиологии;
- Совершенствование системы высшего профессионального (медицинского) образования, информационные технологии непрерывного медицинского образования, дистанционные формы обучения, вопросы аккредитации врачей.

Программа подана на аккредитацию в Координационный совет НМО при Минздраве России для получения зачетных единиц (кредитов) в рамках Программы по непрерывному медицинскому и фармацевтическому образованию.

# 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.

Основатели журнала — д.м.н., профессор, академик РАН Рафаэль Гегамович Оганов и д.м.н., профессор Виталий Аркадьевич Рогов

## РАЦИОНАЛЬНАЯ ФАРМАКОТЕРАПИЯ В КАРДИОЛОГИИ 2023; т.19, №3 RATIONAL PHARMACOTHERAPY IN CARDIOLOGY 2023; v.19, N 3

Журнал зарегистрирован 30.12.2004 и перерегистрирован  
Роскомнадзором 16.01.2023 (ПИ № ФС 77-82859)

Учредитель — ФГБУ «НМИЦ ТПМ» МЗ РФ

Установочный 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 материалов и иллюстраций в печатном или электронном  
виде из журнала допускается только с письменного разрешения  
учредителя

Журнал с открытым доступом/Open Access

Ответственность за достоверность рекламных публикаций несет  
рекламодатель

Журнал включен в Перечень рецензируемых научных журналов  
и изданий ВАК

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 2021 г. — 1,081**

Полнотекстовые версии всех номеров размещены на сайте журнала  
[www.rpcardio.com](http://www.rpcardio.com) и на сайте Научной Электронной Библиотеки  
[www.elibrary.ru](http://www.elibrary.ru)

### Адрес редакции:

101990, Москва, Петроверигский пер., 10, каб. 330

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

### Editorial office address:

Petroverigsky per. 10, room 330. Moscow 101990

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

### Отпечатано:

ООО «Издательство Проспект»

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

### Издатель:

ООО «СИЛИЦЕЯ-ПОЛИГРАФ»

119049, г. Москва, ул. Шаболовка, 23-254

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

E-mail: [vasilyev.rfc@yandex.ru](mailto:vasilyev.rfc@yandex.ru)

### Директор по маркетингу и продажам

Васильева И.В.

### Дизайн, верстка

Звездкина В.Ю.

### Создание и поддержка сайта

NEICON (лаборатория Elpub)

На платформе PKP OJS

### Marketing and Sales Manager

Vasilyeva I.V.

### Design, desktop publishing

Zvezdkina V.Yu.

### Web site is supported by

NEICON (Elpub lab)

Powered by PKP OJS

Лицензия на шрифты: 23071940 от 14 июля 2023 г.

Номер подписан в печать 5 июля 2023 г. Цена свободная.

© РФК, 2005-2023

### Главный редактор

Драпкина О.М. (Москва, Россия)

### Заместители главного редактора

Марцевич С.Ю. (Москва, Россия)

Шальнова С.А. (Москва, Россия)

### Научный редактор

Скрипка А.И. (Москва, Россия)

### Ответственный секретарь

Бутина Е.К. (Москва, Россия)

### Редакционная коллегия

Аничков Д.А. (Москва, Россия)

Ахмеджанов Н.М. (Москва, Россия)

Бойцов С.А. (Москва, Россия)

Бурцев В.И. (Москва, Россия)

Васюк Ю.А. (Москва, Россия)

Вардас П. (Ираклион, Греция)

Гиляревский С.Р. (Москва, Россия)

Горбунов В.М. (Москва, Россия)

Дошчицин В.Л. (Москва)

Ежов М.В. (Москва, Россия)

Задюнченко В.С. (Москва, Россия)

Закирова А.Н. (Уфа, Россия)

Калинина А.М. (Москва, Россия)

Кобалава Ж.Д. (Москва, Россия)

Конради А.О. (Санкт-Петербург, Россия)

Концевая А.В. (Москва, Россия)

Курбанов Р.Д. (Ташкент, Узбекистан)

Кутишенко Н.П. (Москва, Россия)

Лишута А.С. (Москва, Россия)

Лопатин Ю.М. (Волгоград, Россия)

Лукьянов М.М. (Москва, Россия)

Мартынов А.И. (Москва, Россия)

Матюшин Г.В. (Красноярск, Россия)

Метельская В.А. (Москва, Россия)

Митьковская Н.П. (Минск, Беларусь)

Напалков Д.А. (Москва, Россия)

Небиеридзе Д.В. (Москва, Россия)

Олейников В.Э. (Пенза, Россия)

Подзолков В.И. (Москва, Россия)

Пуска П. (Хельсинки, Финляндия)

Раджеш Раджан (Индия)

Савенков М.П. (Москва, Россия)

Смирнова М.И. (Москва, Россия)

Сычев Д.А. (Москва, Россия)

Ткачева О.Н. (Москва, Россия)

Шалаев С.В. (Тюмень, Россия)

Шостак Н.А. (Москва, Россия)

Якусевич В.В. (Ярославль, Россия)

Якушин С.С. (Рязань, Россия)

### Editor-in-Chief

Drapkina O.M. (Moscow, Russia)

### Deputies Editor-in-Chief

Martsevich S.Yu. (Moscow, Russia)

Shalnova S.A. (Moscow, Russia)

### Scientific Editor

Skripka A.I. (Moscow, Russia)

### Executive Editor

Butina E.K. (Moscow, Russia)

### Editorial Board

Anichkov D.A. (Moscow, Russia)

Akhmedzhanov N.M. (Moscow, Russia)

Boytsov S.A. (Moscow, Russia)

Burtsev V.I. (Moscow, Russia)

Vasyuk Yu.A. (Moscow, Russia)

Vardas P. (Heraklion, Greece)

Gilyarevskiy S.R. (Moscow, Russia)

Gorbunov V.M. (Moscow, Russia)

Doshchitsin V.L. (Moscow, Russia)

Ezhov M.V. (Moscow, Russia)

Zadionchenko V.S. (Moscow, Russia)

Zakirova A.N. (Ufa, Russia)

Kalinina A.M. (Moscow, Russia)

Kobalava Z.D. (Moscow, Russia)

Konradi A.O. (St-Petersburg, Russia)

Kontsevaya A.V. (Moscow, Russia)

Kurbanov R.D. (Tashkent, Uzbekistan)

Kutishenko N.P. (Moscow, Russia)

Lishuta A.S. (Moscow, Russia)

Lopatin Yu.M. (Volgograd, Russia)

Loukianov M.M. (Moscow, Russia)

Martynov A.I. (Moscow, Russia)

Matyushin G.V. (Krasnoyarsk, Russia)

Metelskaya V.A. (Moscow, Russia)

Mitkovskaya N.P. (Minsk, Belarus)

Napalkov D.A. (Moscow, Russia)

Nebieridze D.V. (Moscow, Russia)

Oleynikov V.E. (Penza, Russia)

Podzolkov V.I. (Moscow, Russia)

Puska P. (Helsinki, Finland)

Rajesh Rajan (India)

Savenkov M.P. (Moscow, Russia)

Smirnova M.I. (Moscow, Russia)

Sychev D.A. (Moscow, Russia)

Tkacheva O.N. (Moscow, Russia)

Shalaev S.V. (Tyumen, Russia)

Shostak N.A. (Moscow, Russia)

Yakusevich V.V. (Yaroslavl, Russia)

Yakushin S.S. (Ryazan, Russia)

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

## СОДЕРЖАНИЕ

### ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

**Ассоциация полиморфных вариантов генов *CYP2C19*, *P2RY12*, *ITGB3*, *ITGA2* и *eNOS3* с высокой остаточной реактивностью тромбоцитов на фоне приема клопидогрела и ацетилсалициловой кислоты в разные сроки инфаркта миокарда**

Пронько Т. П., Снежицкий В. А., Степура Т. Л.,  
Копыцкий А. В. .... 222

**Концентрации аминокислот с разветвленной цепью в плазме крови у лиц без сердечно-сосудистых заболеваний в сравнении с пациентами с гипертонической болезнью и ишемической болезнью сердца**

Кожевникова М. В., Коробкова Е. О., Кривова А. В.,  
Кухаренко А. В., Москалева Н. Е., Шестакова К. М.,  
Месонжник Н. В., Агеев А. А., Болдин А. А., Брито А.,  
Апполонова С. А., Привалова Е. В., Беленков Ю. Н. .... 230

### КЛИНИЧЕСКИЙ ОПЫТ

**Трудноконтролируемое осложненное течение инфекционного эндокардита трикуспидального клапана вследствие несоответствия лечения клиническим рекомендациям с решающей ролью молекулярно-биологического исследования тканей клапана в этиологической диагностике**

Котова Е. О., Моисеева А. Ю., Домонова Э. А.,  
Сильвейстрова О. Ю., Писарюк А. С., Кахкцян П. В.,  
Бабухина Ю. И., Кобалава Ж. Д. .... 240

**Рецидивирующие кровотечения на фоне стандартной антикоагулянтной терапии у коморбидной пациентки с фибрилляцией предсердий: клиническое наблюдение**

Кудрявцева А. А., Колпачкова Е. В., Гебекова З. А.,  
Садулаева Т. А., Соколова А. А., Напалков Д. А. .... 248

### СТРАНИЦЫ НАЦИОНАЛЬНОГО ОБЩЕСТВА ДОКАЗАТЕЛЬНОЙ ФАРМАКОТЕРАПИИ

**Полифармация: определение, влияние на исходы, необходимость коррекции**

Марцевич С. Ю., Кутишенко Н. П., Лукина Ю. В.,  
Драпкина О. М. .... 254

### КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

**Клинический случай развития желудочковой тахикардии и инфаркта миокарда на фоне приема антиаритмических препаратов**

Гурбанова А. А., Переверзева К. Г., Якушин С. С.,  
Буданова И. В. .... 264

## CONTENTS

### ORIGINAL STUDIES

**Association of polymorphic variants of *CYP2C19*, *P2RY12*, *ITGB3*, *ITGA2* and *eNOS3* genes with high residual platelet reactivity while taking clopidogrel and acetylsalicylic acid at different terms of myocardial infarction**

Pronko T. P., Snezhitskiy V. A., Stepuro T. L.,  
Kapytski A. V. .... 222

**Plasma branched-chain amino acid concentrations in individuals without cardiovascular diseases versus patients diagnosed with hypertension and coronary artery disease**

Kozhevnikova M. V., Korobkova E. O., Krivova A. V.,  
Kukharenko A. V., Moskaleva N. E., Shestakova K. M.,  
Mesonzhnik N. V., Ageev A. A., Boldin A. A., Brito A.,  
Appolonova S. A., Privalova E. V., Belenkov Y. N. .... 230

### NOTES FROM PRACTICE

**Intractable complicated course of tricuspid valve infective endocarditis due to non-compliance of treatment with clinical guidelines with a decisive role of molecular biological study in etiological diagnosis: a case report**

Kotova E. O., Moiseeva A. Yu., Domonova E. A.,  
Silvestrova O. Yu., Pisaryuk A. S., Kakhktsyan P. V.,  
Babukhina J. I., Kobalava Zh. D. .... 240

**Recurrent bleeding during standard anticoagulant therapy in comorbid patients with atrial fibrillation: a clinical case report**

Kudriavtseva A. A., Kolpachkova E. V., Gebekova Z. A.,  
Sadulaeva T. A., Sokolova A. A., Napalkov D. A. .... 248

### PAGES OF RUSSIAN NATIONAL SOCIETY OF EVIDENCE-BASED PHARMACOTHERAPY

**Polypharmacy: definition, impact on outcomes, need for correction**

Martsevich S. Yu., Kutishenko N. P., Lukina Yu. V.,  
Drapkina O. M. .... 254

### CLINICAL CASE

**Ventricular tachycardia and myocardial infarction during antiarrhythmic therapy: a case report**

Gurbanova A. A., Pereverzeva K. G., Yakushin S. S.,  
Budanova I. V. .... 264

**Хроническая сердечная недостаточность с улучшенной фракцией выброса левого желудочка у пациента с тахиндуцированной кардиомиопатией: клиническое наблюдение**  
Правкина Е. А., Кочнова Е. Н., Переверзева К. Г., Якушин С. С. ....270

#### ТОЧКА ЗРЕНИЯ

**Электропорация миокарда — альтернатива термическим методам лечения фибрилляции предсердий**  
Арчаков Е. А., Баталов Р. Е., Хлынин М. С., Сморгон А. В., Попов С. В. ....277

**Биомаркеры в оценке уязвимости атеросклеротических бляшек: нарративный обзор**  
Ковальская А. Н., Дупляков Д. В. ....282

#### АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ КЛИНИЧЕСКОЙ ФАРМАКОЛОГИИ

**Современные возможности использования лабораторных методов контроля эффективности и безопасности применения прямых пероральных антикоагулянтов**  
Гиляревский С. Р., Vereina Н. К., Golshmid М. В. ....290

**Нутрицевтическая поддержка в профилактике и лечении сердечно-сосудистых заболеваний**  
Грачева Е. В., Старовойтова Е. А., Куликов Е. С., Кириллова Н. А., Федосенко С. В., Балаганская М. А., Кромка Д. В. ....298

**Heart failure with improved ejection fraction in patients with tachycardia-induced cardiomyopathy: a case report**  
Pravkina E. A., Kochnova E. N., Pereverzeva K. G., Yakushin S. S. ....270

#### POINT OF VIEW

**Myocardial electroporation — an alternative to thermal methods of atrial fibrillation treatment**  
Archakov E. A., Batalov R. E., Khlynin M. S., Smorgon A. V., Popov S. V. ....277

**Biomarkers in assessing the vulnerability of atherosclerotic plaques: a narrative review**  
Kovalskaya A. N., Duplyakov D. V. ....282

#### CURRENT QUESTIONS OF CLINICAL PHARMACOLOGY

**Current insights into the possible role of laboratory monitoring of effectiveness and safety of direct oral anticoagulants**  
Gilyarevsky S. R., Vereina N. K., Golshmid M. V. ....290

**Nutraceutical support in the prevention and treatment of cardiovascular diseases**  
Gracheva E. V., Starovoytova E. A., Kulikov E. S., Kirillova N. A., Fedosenko S. V., Balaganskaya M. A., Kromka D. V. ....298

# ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

## Ассоциация полиморфных вариантов генов *CYP2C19*, *P2RY12*, *ITGB3*, *ITGA2* и *eNOS3* с высокой остаточной реактивностью тромбоцитов на фоне приема клопидогрела и ацетилсалициловой кислоты в разные сроки инфаркта миокарда

Пронько Т. П. \*, Снежицкий В. А., Степуро Т. Л., Копыцкий А. В.

Гродненский государственный медицинский университет, Гродно, Республика Беларусь

**Цель.** Изучение ассоциации полиморфных вариантов *G681A* (\*2) гена *CYP2C19*, *H1/H2* гена *P2RY12*, *T1565C* гена *ITGB3*, *C807T* гена *ITGA2* и *T786C* гена *eNOS3* с высокой остаточной реактивностью тромбоцитов (ВОРТ) к клопидогрелу и ацетилсалициловой кислоте (АСК) в разные сроки инфаркта миокарда (ИМ).

**Материал и методы.** Обследовано 400 пациентов с ИМ в возрасте от 31-74 лет, 317 (79,3%) мужчин и 83 (20,7%) женщины. Данные исследований: агрегации тромбоцитов, проведенной в 1-2-е, 12-14-е и 28-30-е сутки ИМ, и генотипирования, выполненного методом полимеразной цепной реакции, проанализированы с использованием программы STATISTICA 10.0.

**Результаты.** Выявлены различия в индуцированной агрегации тромбоцитов ADP-test 1-3 в зависимости от полиморфизма *G681A* гена *CYP2C19*, ADP-test 1 в зависимости от полиморфизма *H1/H2* гена *P2RY12*, ADP-test 2 в зависимости от полиморфизма *T1565C* гена *ITGB3*, ASPI-test 1 в зависимости от полиморфизма *T786C* гена *eNOS*. У носителей аллеля *G681A* гена *CYP2C19* риск развития ВОРТ к клопидогрелу выше, по сравнению с носителями аллеля *G681* на протяжении всего периода наблюдения: на 1-2-е сутки ИМ отношение шансов (ОШ) 1,8 (1,14-2,88),  $p=0,012$ , на 12-14-е сутки ИМ ОШ 1,7 (1,08-2,68),  $p=0,023$  и на 28-30-е сутки ИМ ОШ 2,3 (1,42-3,81),  $p=0,0008$ . У носителей генотипа *AA* гена *CYP2C19* риск развития ВОРТ к клопидогрелу выше, по сравнению с носителями генотипа *GG*, исходно ОШ 6,5 (1,16-36,4),  $p=0,033$ , на 28-30-е сутки ИМ ОШ 7,8 (1,26-48,0),  $p=0,027$ . У носителей локуса *H2* гена *P2RY12* риск развития ВОРТ к клопидогрелу на 1-2-е сутки ИМ выше, по сравнению с носителями локуса *H1* (ОШ 1,5 (1,02-2,22),  $p=0,039$ ). У носителей аллеля *T786C* гена *eNOS3* риск развития ВОРТ к АСК на 1-2-е сутки ИМ выше, по сравнению с носителями аллеля *T786* (ОШ 1,4 (1,02-1,96),  $p=0,036$ ). У носителей гаплотипов минорных аллелей генов *CYP2C19* + *ITGA2* + *P2RY12* + *eNOS* (ОШ 3,9 (1,13-13,65),  $p=0,032$ ) и генов *CYP2C19* + *ITGA2* + *eNOS* (ОШ 5,1 (1,72-14,96),  $p=0,0032$ ) риск развития ВОРТ к двойной антиагрегантной терапии (ДАТТ) на 28-30-е сутки ИМ выше, по сравнению с остальной выборкой пациентов.

**Заключение.** У пациентов с ИМ выявлена ассоциация ВОРТ к клопидогрелу с полиморфизмом *G681A* гена *CYP2C19* в течение всего периода наблюдения, с полиморфизмом *H1/H2* гена *P2RY12* в первые сутки ИМ, с полиморфизмом *T1565C* гена *ITGB3* на 10-12-е сутки ИМ, и ассоциация ВОРТ к АСК с полиморфизмом *T786C* гена *eNOS* в первые сутки ИМ. Гаплотипы минорных аллелей генов *CYP2C19* + *ITGA2* + *P2RY12* + *eNOS* и генов *CYP2C19* + *ITGA2* + *eNOS* ассоциировались с более высоким риском развития ВОРТ к ДАТТ на 28-30-е сутки ИМ.

**Ключевые слова:** высокая остаточная реактивность тромбоцитов, инфаркт миокарда, полиморфизмы генов *CYP2C19*, *P2RY12*, *ITGB3*, *ITGA2*, *eNOS3*.



**Для цитирования:** Пронько Т. П., Снежицкий В. А., Степуро Т. Л., Копыцкий А. В. Ассоциация полиморфных вариантов генов *CYP2C19*, *P2RY12*, *ITGB3*, *ITGA2* и *eNOS3* с высокой остаточной реактивностью тромбоцитов на фоне приема клопидогрела и ацетилсалициловой кислоты в разные сроки инфаркта миокарда. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2023;19(3):222-229. DOI: 10.20996/1819-6446-2023-2904. EDN JRFHTY

### Association of polymorphic variants of *CYP2C19*, *P2RY12*, *ITGB3*, *ITGA2* and *eNOS3* genes with high residual platelet reactivity while taking clopidogrel and acetylsalicylic acid at different terms of myocardial infarction

Pronko T. P. \*, Snezhitskiy V. A., Stepuro T. L., Kopytskiy A. V.  
Grodno State Medical University, Grodno, Belarus

**Aim.** Study of the association of polymorphic variants of *CYP2C19* (*G681A*), *P2RY12* (*H1/H2*), *ITGB3* (*T1565C*), *ITGA2* (*C807T*), *eNOS3* (*T786C*) genes with high residual platelet reactivity (HRPR) to clopidogrel and acetylsalicylic acid (ASA) at different terms of myocardial infarction (MI).

**Material and methods.** The study included 400 patients with MI aged 31-74 years, 317 (79,3%) men and 83 (20,7%) women. Platelet aggregation performed on days 1-2, 12-14 and 28-30 of MI, and genotyping by the polymerase chain reaction were analyzed using the STATISTICA 10.0 program.

**Results.** Differences were found in ADP-test 1-3 depending on the *CYP2C19* (*G681A*) polymorphism, ADP-test 1 depending on the *P2RY12* (*H1/H2*) polymorphism, ADP-test 2 depending on the *ITGB3* (*T1565C*) polymorphism, ASPI-test 1 depending on the *eNOS* (*T786C*) polymorphism. The risk of HRPR to clopidogrel is higher in *G681A* *CYP2C19* allele carriers compared to the *G681* carriers throughout the entire observation period: initially odds ratio (OR) of 1,8 (1,14-2,88),  $p=0,012$ , on days 12-14 of MI, OR of 1,7 (1,08-2,68),  $p=0,023$  and on days 28-30 of MI, OR of 2,3 (1,42-3,81),  $p=0,0008$ . The risk of HRPR to clopidogrel is higher in *AA* *CYP2C19* genotype carriers compared to *GG* genotype carriers, on days 1-2 of MI (OR 6,5 (1,16-36,4),  $p=0,033$ ), on days 28-30 of MI (OR 7,8 (1,26-48,0),  $p=0,027$ ). The risk of HRPR to clopidogrel on days 1-2 of MI is higher in *H2* *P2RY12* locus carriers compared to *H1* locus carriers (OR 1,5 (1,02-2,22),  $p=0,039$ ). The risk of HRPR to ASA on days 1-2 of MI is higher in the *T786C* *eNOS3* allele carriers compared to *T786* allele carriers (OR 1,4 (1,02-1,96),  $p=0,036$ ). Carriers of haplotypes of minor alleles of *CYP2C19* + *ITGA2* + *P2RY12* + *eNOS* genes (OR 3,9 (1,13-13,65),  $p=0,032$ ) and *CYP2C19* + *ITGA2* + *eNOS* genes (OR 5,1 (1,72-14,96),  $p=0,0032$ ) have higher risk of HRPR to dual antiplatelet therapy (DAPT) on days 28-30 of MI compared to the rest of patients.

**Conclusion.** The association of HRPR to clopidogrel with the *CYP2C19* (*G681A*) polymorphism was found during the entire observation period, with the *P2RY12* (*H1/H2*) polymorphism on days 1-2 of MI, with the *ITGB3* (*T1565C*) polymorphism on days 10-12 of MI. The association of HRPR to ASA with *eNOS* (*T786C*) polymorphism was found on days 1-2 of MI. Minor allele haplotypes of the *CYP2C19* + *ITGA2* + *P2RY12* + *eNOS* genes and *CYP2C19* + *ITGA2* + *eNOS* genes were associated with a higher risk of developing HRPR to DAPT on days 28-30 of MI.

**Keywords:** high residual platelet reactivity, myocardial infarction, *CYP2C19*, *P2RY12*, *ITGB3*, *ITGA2*, *eNOS3* gene polymorphisms.

**For citation:** Pronko T. P., Snezhitskiy V. A., Stepuro T. L., Kapyski A. V. Association of polymorphic variants of *CYP2C19*, *P2RY12*, *ITGB3*, *ITGA2* and *eNOS3* genes with high residual platelet reactivity while taking clopidogrel and acetylsalicylic acid at different terms of myocardial infarction. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2023;19(3):222-229. DOI:10.20996/1819-6446-2023-2904. EDN JRFHTY

\*Corresponding Author (Автор, ответственный за переписку): tanya\_pronko@mail.ru

Received/Поступила: 31.03.23

Review received/Рецензия получена: 27.04.2023

Accepted/Принята в печать: 26.06.2023

## Введение

Последнее время большое внимание в литературе уделяется генетическим аспектам тромбообразования. Есть данные о возможной роли в развитии резистентности к ацетилсалициловой кислоте (АСК) полиморфных вариантов генов тромбоцитарных рецепторов фибриногена (*ITGB3*) *T1565C*, коллагена (*ITGA2*) *C807T*, а также гена эндотелиальной синтазы оксида азота (*eNOS3*) *T786C* [1, 2]. Роль в развитии вариабельности ответа к клопидогрелу принадлежит полиморфным вариантам генов тромбоцитарных пуриnergических (*P2RY12*) *H1/H2* рецепторов, рецепторов фибриногена (*ITGB3*) *T1565C* и коллагена (*ITGA2*) *C807T*, а также гена *eNOS3* (*T786C*) и гена изофермента *CYP2C19* (*G681A*) [1-3]. Очевидно, что влияние полиморфных вариантов некоторых генов на активность тромбоцитов и развитие высокой остаточной реактивности тромбоцитов (ВОРТ) / резистентности к двойной антитромбоцитарной терапии (ДАТТ) АСК и клопидогрелом может иметь определенную вариабельность в зависимости от конкретного региона и популяции. С другой стороны, индивидуальные генетические детерминанты имеют ограниченное клиническое значение, а их комбинированный эффект делает возможной стратификацию групп людей с высоким и низким риском развития тромботических осложнений. Поэтому изучение вклада генетических факторов в формировании ответа на АСК и клопидогрел позволит индивидуализировать подход к выбору и режиму дозирования антитромбоцитарных лекарственных средств, что повысит эффективность антитромбоцитарной терапии и снизит риск развития сердечно-сосудистых событий у пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС).

Цель исследования – изучение ассоциации полиморфных вариантов *G681A* (\*2) гена *CYP2C19*, *H1/H2* гена *P2RY12*, *T1565C* гена *ITGB3*, *C807T* гена *ITGA2* и *T786C* гена *eNOS3* с ВОРТ к клопидогрелу и АСК в разные сроки инфаркта миокарда (ИМ).

## Материал и методы

В исследование включено 400 пациентов с ИМ европеоидной расы в возрасте от 31 года до 74 лет, средний возраст 58,0 [52,0; 65,0] лет, 317 (79,3%) мужчин и 83 (20,7%) женщины. Пациенты проходили обследование и лечение на базе Гродненского областного клинического кардиологического центра и реабилитацию на базе Гродненской областной клинической больницы медицинской реабилитации. Из них 322 пациента с Q-ИМ и 78 человек с не-Q-ИМ, 29 человек (7,2%) подвергались тромболитической терапии (ТЛТ), у 98 человек (24,5%) была выполнена ТЛТ, а в дальнейшем – процедура отсроченного чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ), 239 пациентам (59,8%) было выполнено первичное ЧКВ, 34 пациента (8,5%) были пролечены консервативно. Самыми частыми факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний среди исследуемых лиц были артериальная гипертензия 96,8%, гиперхолестеринемия 74,5%, курение 65,8%, отягощенная по сердечно-сосудистым заболеваниям наследственность 58,0%, ожирение 32,5%, сахарный диабет 13,0%. В прошлом перенесенный ИМ был у 15,0% пациентов.

Исследование было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики и принципами Хельсинкской декларации. Все обследуемые подписывали информированное согласие на участие в исследовании, протокол которого был одобрен комитетом по биомедицинской этике Гродненского государственного медицинского университета №3 от 13.01.2016.

Критерии включения в исследование: наличие ИМ не более двухдневной давности, лица обоего пола, информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии невключения: ИМ более чем двухдневной давности, наличие фибрилляции/трепетания предсердий, хроническая сердечная недостаточность стадии выше IIIA, наличие сопутствующих

острых воспалительных и онкологических заболеваний, активное внутреннее кровотечение, анемии различного генеза, количество тромбоцитов менее  $150 \times 10^9/\text{л}$ , выраженная почечная и печеночная недостаточность, отказ от участия в исследовании.

Пациенты получали терапию, включающую АСК 75 мг/сутки («Аспикард», Борисовский ЗМП, Беларусь), клопидогрел (нагрузочная доза 300 мг, поддерживающая – 75 мг/сутки; 335 человек получали «Клопидогрел» Белмедпрепараты, Беларусь, 65 человек – «Плавикс», Санофи-Авентис, Франция), низкомолекулярные гепарины (эноксапарин), аторвастатин (нагрузочная доза 80 мг, с последующим снижением до поддерживающей 20-40 мг), бета-блокаторы (бисопролол 5-10 мг, метопролол 50-100 мг), ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (лизиноприл 5-20 мг, рамиприл 5-10 мг), нитраты.

Исследование агрегации тромбоцитов проводилось при поступлении в стационар (не менее, чем через 12 часов от назначения нагрузочной дозы клопидогрела), через 12-14 и 28-30 дней от начала ИМ. Оценку агрегации тромбоцитов проводили при помощи мультиэлектродной агрегометрии на импедансном 5-канальном агрегометре Multiplate (Verum Diagnostica GmbH, Германия) с несколькими индукторами агрегации: с аденозин-5'-дифосфатом (АДФ) (ADP-test) – для выявления чувствительности к клопидогрелу, с арахидоновой кислотой (ASPI-test) – для выявления чувствительности к АСК, с пептидом-активатором рецептора тромбина (Trap-test) – для отражения потенциальной способности тромбоцитов к агрегации. Показателем, наиболее полно отражающим тромбоцитарную активность, является площадь под агрегационной кривой (area under curve – AUC), представленная в виде единиц (unit – U). ВОРТ при приеме АСК определялась по данным ASPI-test при значении AUC выше 30 U, ВОРТ при приеме клопидогрела определялась по данным ADP-test при значении AUC выше 50 U [4].

Экстракцию геномной ДНК из лейкоцитов цельной крови проводили набором реагентов «ДНК-ЭКСТРАН-1», НПК «Синтол», РФ. Молекулярно-биологическое исследование генотипов полиморфных локусов гена тромбоцитарного рецептора фибриногена *ITGB3* (*T1565C*) *rs5918* и гена фермента-метаболизатора цитохрома *CYP2C19* (*G681A*) *rs4244285*, гена тромбоцитарного рецептора коллагена *ITGA2* (*C807T*) *rs1126643* проводили методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) с флуоресцентной детекцией в режиме реального времени и с применением реагентов НПК «Синтол», РФ на амплификаторе Rotor Geene, Qiagen, Германия. Определение аллельных вариантов гена АДФ-рецептора тромбоцитов *P2RY12* (*T744C*), *rs2046934* проводили методом ПЦР с электрофоретической детекцией в камере транслюминатора GelDoc™ XR+ BioRad, США и использованием комплекта реаген-

тов «ООО НПФ Литех», РФ. ПЦР выполнена на амплификаторе термоциклере Applied Biosystems 2720 Thermal Cycler, США. Выявление полиморфного локуса *T786C* гена *eNOS* (*rs2070744*) осуществляли с применением набора реагентов «SNP-экспресс-РВ» «ООО НПФ Литех», РФ.

Статистический анализ данных выполнялся при помощи программы STATISTICA 10.0. Полученные результаты представлены в виде медианы, нижнего и верхнего квартилей (Me [LQ; UQ]) при распределении, отличающемся от нормального (нормальность распределений проверялась при помощи критерия Лиллиефорса). Две независимые группы сравнивали по численному показателю с помощью U-критерия Манна-Уитни. При сравнении долей (относительных величин) бинарных переменных между 2 или более независимыми группами использовался точный критерий Фишера (ТКФ) либо критерий  $\chi^2$  с поправкой Йетса. При сравнении распределений бинарного показателя при последовательных измерениях использовался критерий Мак-Немара с коррекцией Эдвардса, с поправкой Холма-Бонферрони для различий. Соответствие распределения генотипов закону Харди-Вайнберга оценивали при помощи критерия  $\chi^2$ . Для оценки риска развития ВОРТ при наличии мутантной гетерозиготы или мутантной гомозиготы, либо при наличии гаплотипов изучаемых полиморфизмов производили оценку отношения шансов (ОШ) при помощи таблиц сопряженности. Пороговый уровень статистической значимости был принят равным 0,05.

## Результаты

В исследованной выборке распределение частот генотипов генов *CYP2C19*, *P2RY12*, *ITGA2*, *ITGB3*, *eNOS3* соответствовало ожидаемому равновесию Харди-Вайнберга ( $\chi^2=0,25$ ,  $p=0,61$ ;  $\chi^2=0,34$ ,  $p=0,55$ ;  $\chi^2=0,07$ ,  $p=0,79$ ;  $\chi^2=0,8$ ,  $p=0,37$ ;  $\chi^2=0,16$ ,  $p=0,69$  соответственно).

Носители генотипа GG гена *CYP2C19* составили 74,8% ( $n=299$ ), GA – 23,7% ( $n=95$ ), AA – 1,5% ( $n=6$ ). Частота встречаемости аллеля G – 86,6%, аллеля A – 13,4%. Носители генотипа H1/H1 гена *P2RY12* составили 60,0% ( $n=240$ ), H1/H2 – 34,2% ( $n=137$ ), H2/H2 – 5,8% ( $n=23$ ). Частота встречаемости локуса H1 – 77,1%, H2 – 22,9%. Носители генотипа TT гена *ITGB3* составили 74,5% ( $n=298$ ), генотипа TC – 23,0% ( $n=92$ ), генотипа CC – 2,5% ( $n=10$ ). Частота встречаемости аллеля T – 86,0%, аллеля C – 14,0%. Носители генотипа CC гена *ITGA2* составили 34,2% ( $n=137$ ), генотипа CT – 48,0% ( $n=192$ ), генотипа TT – 17,8% ( $n=71$ ). Частота встречаемости аллеля C – 58,2%, аллеля T – 41,8,0%. Носители генотипа TT гена *eNOS3* составили 30,8% ( $n=123$ ), генотипа TC – 48,5% ( $n=194$ ), генотипа CC – 20,7% ( $n=83$ ). Частота встречаемости аллеля T – 55,0%, аллеля C – 45,0%.

Таблица 1. Частота встречаемости высокой остаточной реактивности тромбоцитов у пациентов с инфарктом миокарда

Параметр	Частота встречаемости ВОРТ			p
	Пациенты на 1-2-е сутки ИМ	Пациенты на 12-14-е сутки ИМ	Пациенты на 28-30-е сутки ИМ	
ВОРТ к АСК, n (%)	103 (25,8)	155 (38,8)	100 (25,0)	p1 <0,001 p2<0,001 p3=0,86
ВОРТ к клопидогрелу, n (%)	90 (22,5)	103 (25,8)	68 (17,0)	p1 =0,24 p2=0,003 p3=0,074
ВОРТ к АСК+ клопидогрел, n (%)	43 (10,8)	67 (16,8)	41 (10,3)	p1 =0,024 p2=0,011 p3=0,9
Всего ВОРТ, n (%)	150 (37,5)	191 (47,8)	127 (31,8)	p1 =0,002 p2<0,001 p3=0,064

p1 – при сравнении результата на 1-2-е сутки с результатом на 12-14-е сутки; p2 – при сравнении результата на 12-14-е сутки с результатом на 28-30-е сутки; p3 – при сравнении результата на 1-2-е сутки с результатом на 28-30-е сутки; ВОРТ – высокая остаточная реактивность тромбоцитов, ИМ – инфаркт миокарда, АСК – ацетилсалициловая кислота

Частота встречаемости ВОРТ к АСК, клопидогрелу, ДАТТ в разные сроки ИМ была различной (табл. 1). Обращает на себя внимание высокая встречаемость недостаточной эффективности АСК и клопидогрела у пациентов с ИМ в разные сроки наблюдения.

Для оценки ассоциации полиморфных вариантов исследуемых генов с показателями агрегометрии мы разделили пациентов на 2 подгруппы согласно рецессивной модели: подгруппу А (ПГА) составили носители «диких» генотипов, подгруппу В – носители мутантных гетерозиготы и гомозиготы.

Статистически значимые различия показателей агрегатограммы получены для полиморфного локуса G681A гена CYP2C19 для значений ADP-test1-3, для полиморфного локуса H1/H2 гена P2RY12 для значений ADP-test1 и TRAP-test1, для полиморфного локуса T1565C гена ITGB3 для значений ADP-test2 и для полиморфного локуса T786C гена eNOS для значений ASPI-test1 (табл. 2).

Для дальнейшего анализа пациенты с ИМ были разделены на 4 подгруппы в зависимости от наличия ВОРТ к АСК, клопидогрелу, к обоим препаратам одновременно (см. табл. 1) или отсутствия ВОРТ. Изучалась частота встречаемости аллелей и генотипов исследуемых генов в данных подгруппах. В табл. 3 выделены только статистически значимые различия. Более высокая частота встречаемости аллеля 681A гена CYP2C19 выявлена у пациентов с ВОРТ к клопидогрелу исходно, на 12-14-е сутки ИМ и на 28-30-е сутки ИМ по сравнению с пациентами без ВОРТ. У пациентов с ВОРТ к клопидогрелу реже встречался генотип GG гена CYP2C19 исходно и на 28-30-е сутки ИМ, и чаще встречался генотип AA гена CYP2C19 исходно и на 28-30-е сутки имелась тенденция, по сравнению с пациентами без ВОРТ. Также выявлена более частая встречаемость локуса H2 гена P2RY12 у пациентов с ВОРТ к клопидогрелу на 1-2-е сутки ИМ, по сравнению с пациентами

без ВОРТ и более частая встречаемость аллеля 786C гена eNOS3 у пациентов с ВОРТ к АСК на 1-2-е сутки ИМ по сравнению с пациентами без ВОРТ. У пациентов с ВОРТ к АСК реже встречался генотип TT гена eNOS3 на 1-2-е сутки ИМ, по сравнению с пациентами без ВОРТ.

У носителей аллеля 681A гена CYP2C19 риск развития ВОРТ к клопидогрелу выше, по сравнению с носителями аллеля G681 на протяжении всего периода наблюдения: на 1-2-е сутки ИМ ОШ 1,8 (1,14-2,88), p=0,012, на 12-14-е сутки ИМ ОШ 1,7 (1,08-2,68), p=0,023 и на 28-30-е сутки ИМ ОШ 2,3 (1,42-3,81), p=0,0008. У носителей генотипа AA гена CYP2C19 риск развития ВОРТ к клопидогрелу выше, по сравнению с носителями генотипа GG, исходно ОШ 6,5 (1,16-36,4), p=0,033, на 28-30-е сутки ИМ ОШ 7,8 (1,26-48,0), p=0,027.

У носителей локуса H2 гена P2RY12 риск развития ВОРТ к клопидогрелу выше, по сравнению с носителями локуса H1 на 1-2-е сутки ИМ ОШ 1,5 (1,02-2,22), p=0,039.

У носителей аллеля 786C гена eNOS3 риск развития ВОРТ к АСК выше, по сравнению с носителями аллеля T786 на 1-2-е сутки ИМ ОШ 1,4 (1,02-1,96), p=0,036.

В результате анализа ассоциации полиморфизмов нами обнаружено мультигенное носительство минорных аллелей 2, 3 и более изучаемых полиморфизмов в гомо- и гетерозиготном состоянии: у 18 человек не было мутаций, у 76 человек встречалась одна мутация, у 147 – комбинация 2 мутаций, 109 – комбинация 3 мутаций, у 44 человек – комбинация 4 мутаций, у 6 человек – 5 мутаций. У пациентов с ВОРТ3 на 28-30-е сутки ИМ чаще встречались следующие гаплотипы минорных аллелей генов CYP2C19 + ITGA2 + P2RY12 + eNOS (у 7 человек с ВОРТ3 против 4 без ВОРТ, ТКФ=0,042) и генов CYP2C19 + ITGA2 + eNOS (у 11 человек с ВОРТ3

Таблица 2. Показатели агрегометрии у пациентов с инфарктом миокарда в подгруппах с различными генотипами

Показатели	Полиморфный локус G681A гена CYP2C19		Полиморфный локус H1/H2 гена P2RY12		Полиморфный локус C807T гена ITGA2		Полиморфный локус T1565C гена ITGB3		Полиморфный локус T786C гена eNOS3	
	ПГА (GG) n=299	ПГВ (GA+AA) n=101	ПГА (H1/H1) n=240	ПГВ (H1/H2+H2/H2) n=160	ПГА (CC) n=137	ПГВ (CT+TT) n=263	ПГА (TT) n=298	ПГВ (TC+CC) n=102	ПГА (TT) n=123	ПГВ (TC+CC) n=277
ASPI-test 1, U	19,0 [11,0; 31,0]	18,0 [11,0; 31,0]	19,0 [11,0; 29,5]	18,5 [12,0; 38,5]	19,0 [12,0; 32,0]	18,0 [11,0; 29,0]	18,0 [11,0; 30,0]	20,5 [13,0; 33,0]	<b>17,0</b> [ <b>11,0</b> ; <b>24,0</b> ]	<b>20,0</b> [ <b>12,0</b> ; <b>36,0</b> ]*
ADP-test 1, U	<b>29,0</b> [ <b>18,0</b> ; <b>45,0</b> ]	<b>33,0</b> [ <b>23,0</b> ; <b>52,0</b> ]*	<b>28,5</b> [ <b>19,0</b> ; <b>43,0</b> ]	<b>33,5</b> [ <b>20,0</b> ; <b>54,0</b> ]*	31,0 [19,0; 45,0]	29,0 [19,0; 49,0]	29,0 [18,0; 47,0]	32,5 [21,0; 51,0]	29,0 [17,0; 46,0]	30,0 [20,0; 49,0]
TRAP-test 1, U	76,0 [58,0; 95,0]	79,0 [62,0; 98,0]	<b>72,0</b> [ <b>58,0</b> ; <b>94,0</b> ]	<b>81,0</b> [ <b>62,0</b> ; <b>99,5</b> ]*	77,0 [62,0; 98,0]	75,0 [57,0; 95,0]	76,0 [58,0; 95,0]	79,0 [63,0; 98,0]	72,0 [55,0; 94,0]	77,0 [61,0; 97,0]
ASPI-test 2, U	26,0 [19,0; 39,0]	26,0 [18,0; 42,0]	26,0 [19,0; 38,5]	27,5 [19,0; 41,0]	26,0 [19,0; 39,0]	26,0 [18,0; 40,0]	25,0 [19,0; 39,0]	29,0 [21,0; 41,0]	26,0 [19,0; 39,0]	26,0 [19,0; 40,0]
ADP-test 2, U	<b>34,0</b> [ <b>25,0</b> ; <b>48,0</b> ]	<b>41,0</b> [ <b>28,0</b> ; <b>57,0</b> ]*	36,0 [25,0; 51,0]	35,0 [26,5; 52,5]	37,0 [27,0; 52,0]	35,0 [25,0; 49,0]	<b>35,0</b> [ <b>25,0</b> ; <b>48,0</b> ]	<b>39,0</b> [ <b>28,0</b> ; <b>57,0</b> ]*	36,0 [25,0; 51,0]	35,0 [26,0; 51,0]
TRAP-test 2, U	97,0 [79,0; 116,0]	98,0 [82,0; 115,0]	97,0 [82,0; 115,0]	98,0 [77,0; 119,0]	99,0 [83,0; 117,0]	96,5 [79,0; 115,0]	96,0 [79,0; 115,0]	100,0 [84,0; 116,0]	97,0 [80,0; 116,0]	98,0 [81,0; 116,0]
ASPI-test 3, U	22,0 [17,0; 30,0]	22,0 [17,0; 33,0]	22,0 [16,0; 31,0]	23,0 [18,0; 30,5]	23,0 [16,0; 30,0]	22,0 [17,0; 31,0]	23,0 [17,0; 31,0]	21,0 [17,0; 30,0]	22,0 [16,0; 33,0]	22,5 [17,0; 30,0]
ADP-test 3, U	<b>29,0</b> [ <b>21,0</b> ; <b>43,0</b> ]	<b>36,0</b> [ <b>24,0</b> ; <b>51,0</b> ]**	31,0 [22,0; 43,0]	30,0 [21,0; 47,0]	31,0 [22,0; 40,0]	30,0 [21,5; 47,5]	30,0 [22,0; 45,0]	32,0 [21,5; 45,5]	28,0 [21,0; 44,0]	32,0 [22,0; 45,5]
TRAP-test 3, U	91,0 [73,0; 105,0]	91,0 [72,0; 106,0]	91,0 [73,0; 105,5]	90,0 [71,5; 107,0]	90,5 [75,5; 106,5]	91,0 [72,0; 105,0]	89,0 [72,0; 104,0]	92,0 [76,0; 107,0]	88,0 [66,0; 108,0]	91,0 [74,0; 105,0]

Данные представлены в виде Me [25%; 75%].  
\* – статистически значимые различия между ПГА и ПГВ, где \* – p<0,05; \*\* – p<0,01. Индексы в каждой группе означают: 1 – показатели на 1-2-е сутки инфаркта миокарда, 2 – показатели на 12-14-е сутки инфаркта миокарда, 3 – показатели на 28-30-е сутки инфаркта миокарда.  
ПГА – подгруппа А, носители «диких» генотипов, ПГВ – подгруппа В, носители мутантных гетерозиготы и гомозиготы

против 5 без ВОРТ, ТКФ=0,0022). По остальным гаплотипам минорных аллелей исследованных генов статистически значимых различий получено не было. У носителей гаплотипов минорных аллелей генов CYP2C19 + ITGA2 + P2RY12 + eNOS (ОШ 3,9 (1,13-13,65), p=0,032) и генов CYP2C19 + ITGA2 + eNOS (ОШ 5,1 (1,72-14,96), p=0,0032) риск развития ВОРТ к ДАТТ на 28-30-е сутки ИМ выше, по сравнению с остальной выборкой пациентов.

## Обсуждение

В нескольких исследованиях продемонстрирована ассоциация сниженной эффективности клопидогрела и носительства аллеля 681A гена CYP2C19 [5, 6] и наши результаты согласуются с этими работами. Однако есть публикации, в которых взаимосвязь полиморфизма G681A гена CYP2C19 с ВОРТ на клопидогрел не выявлена [7, 8]. Растет число статей, свидетельствующих о связи носительства 681A аллеля гена

CYP2C19 с неблагоприятным прогнозом у пациентов с ИМ, перенесших ЧКВ и получавших клопидогрел, по сравнению с лицами, не являющимися носителями данного аллеля [9, 10]. С учетом редкого использования тикагрелора и прасугрела в Республике Беларусь, генотипирование пациентов с ИМ, имеющих ВОРТ на клопидогрел, может быть оправдано. При выявлении носительства 681A аллеля может быть рекомендована замена клопидогрела на блокаторы пуриновых рецепторов нового поколения, что уменьшит риск возникновения сердечно-сосудистых осложнений у данной категории пациентов. Данная схема находит подтверждение в фармакоэкономических исследованиях, так, по данным систематического обзора сделан вывод, что применение терапии, основанной на генотипировании CYP2C19, является экономически эффективным подходом при выборе антитромбоцитарных лекарственных средств у пациентов с ОКС, подвергающихся ЧКВ [11].

Литературные данные о влиянии полиморфизма H1/H2 гена P2RY12 на эффективность клопидогрела

Таблица 3. Распределение частот аллелей и генотипов изучаемых полиморфных локусов в зависимости от наличия высокой остаточной реактивности тромбоцитов в разные сроки инфаркта миокарда

Группы	Генотипы			Аллели	
	Полиморфный локус G681A (*2) гена CYP2C19				
	GG	GA	AA	G	A
без ВОРТ 1 (n=250)	195 (78,0%)	53 (21,2%)	2 (0,8%)	443 (88,6%)	57 (11,4%)
ВОРТ к клопидогрелу 1 (n=90)	<b>60 (66,7%)</b> $\chi^2=3,9$ p=0,047	26 (28,9%)	<b>4 (4,4%)</b> ТКФ=0,044	146 (81,1%)	<b>34 (18,9%)</b> $\chi^2=5,8$ p=0,017
без ВОРТ 2 (n=209)	161 (77,0%)	46 (22,0%)	2 (1,0%)	368 (88,0%)	50 (12,0%)
ВОРТ к клопидогрелу 2 (n=103)	68 (66,0%) $\chi^2=3,7$ p=0,053	32 (31,1%)	3 (2,9%)	168 (81,6%)	<b>38 (18,4%)</b> $\chi^2=4,3$ p=0,039
без ВОРТ 3 (n=273)	218 (79,9%)	53 (19,4%)	2 (0,7%)	489 (89,6%)	57 (10,4%)
ВОРТ к клопидогрелу 3 (n=68)	<b>42 (61,8%)</b> $\chi^2=8,9$ p=0,003	23 (33,8%)	3 (4,4%) ТКФ=0,056	107 (78,7%)	<b>29 (21,3%)</b> $\chi^2=10,7$ p=0,001
Полиморфный локус H1/H2 гена P2RY12					
	H1/H1	H1/H2	H2/H2	H1	H2
без ВОРТ 1 (n=250)	158 (63,2%)	80 (32,0%)	12 (4,8%)	396 (79,2%)	104 (20,8%)
ВОРТ к клопидогрелу 1 (n=90)	46 (51,1%)	37 (41,1%)	7 (7,8%)	129 (71,7%)	<b>51 (28,3%)</b> $\chi^2=3,9$ p=0,049
Полиморфный локус T786C гена eNOS3					
	TT	TC	CC	T	C
без ВОРТ 1 (n=250)	84 (33,6%)	118 (47,2%)	48 (19,2%)	286 (57,2%)	214 (42,8%)
ВОРТ к АСК 1 (n=103)	<b>22 (21,3%)</b> $\chi^2=4,6$ p=0,032	56 (54,4%)	25 (24,3%)	100 (48,5%)	<b>106 (51,5%)</b> $\chi^2=4,1$ p=0,044

$\chi^2$  – при сравнении с группой без ВОРТ; ТКФ – при сравнении с группой без ВОРТ; индексы в каждой группе означают: 1 – показатели на 1-2-е сутки инфаркта миокарда, 2 – показатели на 12-14-е сутки инфаркта миокарда, 3 – показатели на 28-30-е сутки инфаркта миокарда; АСК – ацетилсалициловая кислота, ВОРТ – высокая остаточная реактивность тромбоцитов

являются неоднозначными. Некоторые исследования подтверждают влияние полиморфизма *P2RY12* на активацию тромбоцитов и эффективность клопидогрела у пациентов с ОКС [12, 13], что согласуется с нашими данными, в то время как другие опровергают эти связи [14] или указывают на синергетический эффект с другими генетическими вариациями, такими как *CYP2C19* и *MDR1* [15, 16]. Исследования по оценке влияния полиморфизма генов на спонтанную агрегацию тромбоцитов малочисленны. Есть работа, в которой у здоровых добровольцев демонстрируется связь между носителями генотипа *H2/H2* гена *P2RY12* и сниженной спонтанной агрегацией тромбоцитов, определяемой при помощи TRAP-test [17], тогда как наши данные демонстрируют противоположные эффекты. Более того, в исследованиях продемонстрировано, что полиморфизм генов может лишь частично объяснить вариабельность ответа на антиагрегантную терапию, некоторые клинические факторы, такие как курение, пол, возраст, воспаление и др. могут оказывать влияние не только на функциональную активность тромбоцитов [18, 19], но и на влияние полиморфизма *P2RY12* на течение ишемической болезни сердца [20], поэтому исчезновение ассоциации между полиморфизмом *P2RY12* и агрегацией тромбоцитов на более поздних сроках ИМ в нашей работе может быть объяснено большим вкладом других факторов нежели полиморфизм генов.

Результаты исследований о влиянии аллеля *1565C* гена *ITGB3* на эффективность клопидогрела противоречивые. Есть работы с похожими на наши

результатами, когда у пациентов были более высокие значения индуцированной агрегации тромбоцитов на разные стимулы, но не было разницы в распределении частот аллелей и генотипов в зависимости от наличия ВОРТ [21, 22]. Есть работы, в которых выявлена ассоциация между носительством аллеля *1565C* гена *ITGB3* и повышенной спонтанной агрегацией тромбоцитов [23], пониженной чувствительностью как к АСК [24-26], так и к клопидогрелу [23, 27]. Однако в большинстве работ сообщается об отсутствии связи между носительством данного аллеля и повышенной функцией тромбоцитов, а также развитием ВОРТ к АСК и клопидогрелу [28, 29].

По данным литературы показана связь между носительством аллеля *807T* гена *ITGA2* и нечувствительностью тромбоцитов к действию АСК [30, 31], есть ряд работ, в которых такой связи обнаружено не было [32, 33], что согласуется с нашими результатами. Более того, встречаются работы, в которых показано, что носительство аллеля *807T* гена *ITGA2* связано с уменьшением спонтанной агрегации тромбоцитов, выявляемой при помощи TRAP-test [34], что может быть обусловлено снижением перекрёстной активности PAR-рецепторов тромбоцитов.

Согласно публикациям, носители генотипа *786CC* демонстрируют повышенную степень индуцированной агрегации тромбоцитов на фоне приема клопидогрела и препаратов АСК при стабильной ишемической болезни сердца [35]. Есть работы, показывающие подобные нашим результаты, где выявлена связь аллеля *786C* гена *e-NOS3* с ВОРТ на прием АСК

у пациентов с ОКС [3]. Однако работы по данному вопросу малочисленны, и требуются дополнительные исследования.

#### Ограничения исследования

Исследование было одноцентровым, что могло оказать влияние на мощность полученных результатов.

## Заключение

У пациентов с ИМ выявлена ассоциация ВОРТ к клопидогрелу с полиморфизмом *G681A* гена *CYP2C19* в течение всего периода наблюдения, с полиморфизмом *H1/H2* гена *P2RY12* в первые сутки ИМ, с полиморфизмом *T1565C* гена *ITGB3* на 10-12-е сутки ИМ, и ассоциация ВОРТ к АСК с полиморфизмом *T786C* гена *eNOS* в первые сутки ИМ. Гаплотипы минорных аллелей генов *CYP2C19 + ITGA2 + P2RY12*

+ *eNOS* и генов *CYP2C19 + ITGA2 + eNOS* ассоциировались с более высоким риском развития ВОРТ к ДАТТ на 28-30-е сутки ИМ. Носительство данных полиморфизмов может быть фактором риска развития тромботических осложнений у пациентов с ИМ ввиду снижения эффективности антитромбоцитарной терапии.

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

**Финансирование.** Исследование проведено при поддержке Гродненского государственного медицинского университета и ГНТП «Новые методы оказания медицинской помощи 2016-2020 годы», подпрограмма «Болезни системы кровообращения», договор 02.11/2017.

**Funding.** The study was supported by the Grodno State Medical University, SSTP "New methods of providing medical care 2016-2020", subprogram "Diseases of the circulatory system", agreement 02.11/2017.

## References/Литература

1. Kropacheva ES. Pharmacogenetics of antithrombotic drugs: status update on the problem. *Atherothrombosis*. 2018;(2):115-29 (In Russ.) [Крочачева Е.С. Фармакогенетика антитромботических препаратов: современное состояние проблемы. *Атеротромбоз*. 2018;(2):115-29]. DOI:10.21518/2307-1109-2018-2-115-129.
2. Strisciuglio T, Franco D, Di Gioia G, et al. Impact of genetic polymorphisms on platelet function and response to anti platelet drugs. *Cardiovasc Diagn Ther*. 2018;8(5):610-20. DOI:10.21037/cdt.2018.05.06.
3. Fatini C, Sticchi E, Bolli P, et al. eNOS gene influences platelet phenotype in acute coronary syndrome patients on dual antiplatelet treatment. *Platelets*. 2009;20(8):548-54. DOI:10.3109/09537100903337401.
4. Calatzis A, Spannagl M, Loreth R. Multiplate® platelet function analysis — application and interpretation. V2.0/07.2007. Monachium, Germany: Dynabyte Medical; 2007.
5. Jarrar M, Behl S, Manyam G, et al. Cytochrome allelic variants and clopidogrel metabolism in cardiovascular diseases therapy. *Mol Biol Rep*. 2016;43(6):473-84. DOI:10.1007/s11033-016-3983-1.
6. Huang S, Yang S, Ly S, et al. Clinical non-effectiveness of clopidogrel use for peripheral artery disease in patients with CYP2C19 polymorphisms: a systematic review. *Eur J Clin Pharmacol*. 2022;78(8):1217-25. DOI:10.1007/s00228-022-03346-7.
7. Pare G, Mehta SR, Yusuf S, et al. Effects of CYP2C19 genotype on outcomes of clopidogrel treatment. *N Engl J Med*. 2010;363(18):1704-14. DOI:10.1056/NEJMoa1008410.
8. Chang R, Zhou W, Ye Y, et al. Relationship between CYP2C19 polymorphism and clopidogrel resistance in patients with coronary heart disease and ischemic stroke in China. *Genet Res (Camb)*. 2022;2022:1901256. DOI:10.1155/2022/1901256.
9. Chernov AA, Mirzaev KB, Sychev DA. The first meta-analysis of domestic pharmacogenetic studies of clopidogrel. *Pharmacogenetics and Pharmacogenomics*. 2015;(2):19-23 (In Russ.) [Чернов А.А., Мирзаев К.Б., Сычев Д.А. Первый мета-анализ отечественных фармакогенетических исследований клопидогрела. *Фармакогенетика и Фармакогеномика*. 2015;(2):19-23].
10. Kantemirova BI, Orlova EA, Polunina OS, et al. Pharmacogenetic bases of individual sensitivity and personalized administration of antiplatelet therapy in different ethnic groups. *Pharmacy & Pharmacology*. 2020;8(6):392-404 (In Russ.) [Кантемирова Б.И., Орлова Е.А., Полунина О.С., и др. Фармакогенетические основы индивидуальной чувствительности и персонализированного назначения антиагрегантной терапии в различных этнических группах. *Фармация и фармакология*. 2020;8(6):392-404]. DOI:10.19163/2307-9266-2020-8-6-392-404.
11. AlMukdad S, Elewa H, Al-Badriyeh D. Economic evaluations of CYP2C19 genotype-guided antiplatelet therapy compared to the universal use of antiplatelets in patients with acute coronary syndrome: a systematic review. *J Cardiovasc Pharmacol Ther*. 2020;25(3):201-11. DOI:10.1177/1074248420902298.
12. Nie XY, Li JL, Zhang Y, et al. Haplotype of platelet receptor P2RY12 gene is associated with residual clopidogrel on-treatment platelet reactivity. *J Zhejiang Univ Sci B*. 2017;18(1):37-47. DOI:10.1631/jzus.B1600333.
13. Idrissi HH, Hmicheh W, Khorb NEI, et al. Does i-T744C P2Y12 polymorphism modulate clopidogrel response among moroccan acute coronary syndromes patients? *Genet Res Int*. 2017;2017:9532471. DOI:10.1155/2017/9532471.
14. Cui G, Zhang S, Zou J, et al. P2Y12 receptor gene polymorphism and the risk of resistance to clopidogrel: a meta-analysis and review of the literature. *Adv Clin Exp Med*. 2017;26(2):343-49. DOI:10.17219/acem/63745.
15. Tang XF, Zhang JH, Wang J, et al. Effects of coexisting polymorphisms of CYP2C19 and P2Y12 on clopidogrel responsiveness and clinical outcome in patients with acute coronary syndromes undergoing stent-based coronary intervention. *Chin Med J (Engl)*. 2013;126(6):1069-75.
16. Danielak D, Pawlak K, Głowska F, et al. Influence of genetic and epigenetic factors of P2Y12 receptor on the safety and efficacy of antiplatelet drugs. *Cardiovasc Drugs Ther*. 2022. DOI:10.1007/s10557-022-07370-8. Online ahead of print.
17. Oestreich JH, Steinhubl SR, Ferraris SP, et al. Effect of genetic variation in P2Y12 on TRAP-stimulated platelet response in healthy subjects. *J Thromb Thrombolysis*. 2014;38(3):372-79. DOI:10.1007/s11239-014-1058-5.
18. Ge H, Zhou Y, Liu X, et al. Relationship between plasma inflammatory markers and platelet aggregation in patients with clopidogrel resistance after angioplasty. *Angiology*. 2012;63(1):62-6. DOI:10.1177/000319711406432.
19. Gasperi V, Catani MV, Savini I. Platelet responses in cardiovascular disease: sex-related differences in nutritional and pharmacological interventions. *Cardiovasc Ther*. 2020;2020:2342837. DOI:10.1155/2020/2342837.
20. Cavallari U, Trabetti E, Mallerba G, et al. Gene sequence variations of the platelet P2Y12 receptor are associated with coronary artery disease. *BMC Med Genet*. 2007;8(59):1-6. DOI:10.1186/1471-2350-8-5.
21. Floyd CN, Ferro A, Warner TD. Expression of the PIA2 allele of glycoprotein IIIa and its impact on platelet function. *JRSM Cardiovasc Dis*. 2015;4: 2048004015610252. DOI:10.1177/2048004015610252.
22. Semashchenko KS, Mongush TS, Kosinova AA, et al. Study the association of nucleotide polymorphisms in platelet receptor and cytochrome P450 genes with the development of resistance to antiplatelet drugs in patients with coronary artery disease. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2022;18(3):289-96 (In Russ.) [Семащенко К.С., Монгуш Т.С., Косинова А.А., и др. Изучение ассоциации нуклеотидных полиморфизмов в генах тромбоцитарных рецепторов и цитохрома P450 с развитием резистентности к антитромбоцитарным препаратам у пациентов с ишемической болезнью сердца. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2022;18(3):289-96]. DOI:10.20996/1819-6446-2022-06-15.
23. Strambovskaya NN. Platelet functions in healthy persons with genetic polymorphisms GPIA(C807T), GPIIA(T1565C), GPIβ(C434T), P2RY12(H1/H2), SELP(G1087A) platelet receptors. *Acta Biomedica Scientifica*. 2013;94(6):65-70 (In Russ.) [Страмбовская Н.Н. Агрегационная активность тромбоцитов у носителей генетического полиморфизма GPIA (C807T), GPIIIA (T1565C), GPIβ (C434T), P2RY12 (H1/H2), SELP (G1087A) тромбоцитарных рецепторов. *Бюллетень ВСНЦ СО РАМН*. 2013;94(6):65-70].
24. Grinshtein Yul, Kosinova AA, Grinshtein IY, et al. Possible Genetic Predictors of Cardiovascular Events After Coronary Bypass Surgery. *Kardiologiya*. 2018;58(7):77-84 (In Russ.) [Гринштейн Ю.И., Косинова А.А., Гринштейн И.Ю.,

- и др. Возможные генетические предикторы развития сердечно-сосудистых осложнений после коронарного шунтирования. Кардиология. 2018;58(7):77-84]. DOI:10.18087/cardio.2018.7.10148.
25. Karazhanova LK, Zhukusheva SHT, Esimbekova EI, et al. The prevalence of polymorphisms of some genes associated with the function of plasma-platelet hemostasis, with aspirin resistance in the kazakh population. Science & Healthcare 2018;20(5):164-71 (In Russ.) [Каражанова Л.К., Жукушева Ш.Т., Есимбекова Э.И., и др. Распространенность полиморфизмов некоторых генов, связанных с функцией плазменно-тромбоцитарного звена гемостаза, при аспиринорезистентности в казахской популяции. Наука и Здоровоохранение. 2018;20(5):164-71].
  26. Jastrzebska M, Lisman D, Szelepajlo A, et al. Evaluation of platelet reactivity during combined antiplatelet therapy in patients with stable coronary artery disease in relation to diabetes type 2 and the GPIIb/IIIa receptor gene polymorphism. J Physiol Pharmacol. 2019;70(2):175-85. DOI:10.26402/jpp.2019.2.01.
  27. Arya V, Mahajan P, Saraf A, et al. Association of CYP2C19, CYP3A5 and GPIIb/IIIa gene polymorphisms with aspirin and clopidogrel resistance in a cohort of Indian patients with coronary artery disease. Int J Lab Hematol. 2015;37(6):809-18. DOI:10.1111/ijlh.12416.
  28. Floyd CN, Ferro A. The PIA1/A2 polymorphism of glycoprotein IIIa in relation to efficacy of antiplatelet drugs: a systematic review and meta-analysis. Br J Clin Pharmacol. 2014;77(3):446-57. DOI:10.1111/bcp.12204.
  29. Muslimova EF, Afanasiev SA, Rebrova TYu, et al. Association of ITGB3, P2RY12, and CYP2C19 gene polymorphisms with platelet functional activity in patients with coronary heart disease during dual antiplatelet therapy. Ter Arkhiv. 2017;89(5):74-8 (In Russ.) [Muslimova Э.Ф., Афанасьев С.А., Реброва Т.Ю., и др. Ассоциация полиморфизмов генов ITGB3, P2RY12, CYP2C19 с функциональной активностью тромбоцитов у пациентов с ишемической болезнью сердца на фоне двухкомпонентной антиагрегантной терапии. Терапевтический Архив. 2017;89(5):74-8]. DOI:10.17116/terarkh201789574-78.
  30. Weng Z, Li X, Li Y, et al. The Association of four common polymorphisms from four candidate genes (COX-1, COX-2, ITGA2B, ITGA2) with aspirin insensitivity: a meta-analysis. PLoS ONE. 2013;8(11):e78093. DOI:10.1371/journal.pone.0078093.
  31. Wang H, Sun X, Dong W, et al. Association of GPIa and COX-2 gene polymorphism with aspirin resistance. J Clin Lab Anal. 2018;32(4):e22331. DOI:10.1002/jcla.22331.
  32. Al-Azzam SI, Alzoubi KH, Khabour OF, et al. The contribution of platelet glycoproteins (GPIa C807T and GPIIb C-5T) and cyclooxygenase 2 (COX-2G-765C) polymorphisms to platelet response in patients treated with aspirin. Gene. 2013;526(2):118-21. DOI:10.1016/j.gene.2013.04.083.
  33. Mukarram O, Akhtar N, Junaid A, et al. A study into the genetic basis of aspirin resistance in Pakistani patients with coronary artery disease. Pak J Pharm Sci. 2016;29(4):1177-82.
  34. Shishkina EA, Khlynova OV, Vasilets LM, et al. Role of C807T polymorphism of ITGA2 gene of collagen receptor and platelet aggregation activity in patients with arterial hypertension. Kazan Medical Journal. 2019;100(3):386-91 (In Russ.) [Шишкина Е.А., Хлынова О.В., Василец Л.М. и др. Значимость полиморфизма C807T гена рецептора к коллагену ITGA2 и агрегационной активности тромбоцитов у пациентов с артериальной гипертензией. Казанский медицинский журнал. 2019;100(3):386-91]. DOI:10.17816/KMJ2019-386.
  35. Muslimova EF, Rebrova TYu, Afanasiev SA, et al. Genotype -786CC of the endothelial nitric oxide synthase gene NOS3 as a factor of adverse coronary heart disease course and increased on-treatment platelet aggregation. Russian Journal of Cardiology. 2017;(10):29-32 (In Russ.) [Muslimova Э.Ф., Реброва Т.Ю., Афанасьев С.А., и др. Генотип -786CC гена эндотелиальной NO-синтазы NOS3 как фактор неблагоприятного течения ишемической болезни сердца и риска повышенной агрегации тромбоцитов на фоне приема антиагрегантов. Российский кардиологический журнал. 2017;(10):29-32]. DOI:10.15829/1560-4071-2017-10-29-32.

Сведения об Авторах/About the Authors

**Пронько Татьяна Павловна** [Tatyana P. Pronko]

eLibrary SPIN 5384-1400, ORCID 0000-0003-2126-5246

**Снежицкий Виктор Александрович** [Viktor A. Snezhitskiy]

eLibrary SPIN 1697-0116, ORCID 0000-0002-1706-1243

**Степура Татьяна Леонидовна** [Tatsiana L. Stepuro]

eLibrary SPIN 3053-8474, ORCID 0000-0002-3337-4231

**Копыцкий Андрей Витальевич** [Andrei V. Kopytski]

eLibrary SPIN 5247-4972, ORCID 0000-0002-1862-4300

# ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

## Концентрации аминокислот с разветвленной цепью в плазме крови у лиц без сердечно-сосудистых заболеваний в сравнении с пациентами с гипертонической болезнью и ишемической болезнью сердца

Кожевникова М. В., Коробкова Е. О.\*, Кривова А. В., Кухаренко А. В., Москалева Н. Е., Шестакова К. М., Месонжник Н. В., Агеев А. А., Болдин А. А., Брито А., Апполонова С. А., Привалова Е. В., Беленков Ю. Н.

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

**Цель.** Изучить взаимосвязь между содержанием аминокислот с разветвленной боковой цепью (branched-chain amino acids, BCAA) в плазме крови на различных этапах сердечно-сосудистого континуума — от клинически здоровых лиц до пациентов, страдающих ишемической болезнью сердца (ИБС).

**Материал и методы.** В исследовании проводилось определение концентраций BCAA (валина, лейцина и изолейцина) у 136 участников, из которых 27 были без сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), из них 16 имели метаболические нарушения — повышенный индекс массы тела или дислипидемию; и 109 пациентов с диагностированными ССЗ, которые включали в себя 61 пациента с гипертонической болезнью (ГБ), из которых у 31 участника были верифицированы начальные признаки ремоделирования миокарда, и 48 пациентов с ИБС. Аминокислоты плазмы крови измерялись с помощью жидкостной хроматографии с тандемной масс-спектрометрией.

**Результаты.** Концентрация BCAA в плазме была значимо выше в группе пациентов с ССЗ по сравнению со здоровыми лицами ( $p < 0,05$  для всех исследуемых аминокислот): концентрация валина в группе без ССЗ составила 238,7 [219,6; 267,0] мкМ, а в группе ССЗ — 261,2 [233,8; 298,7] мкМ; концентрация лейцина была 134,8 [122,4; 153,2] мкМ и 146,8 [129,0; 166,6] мкМ, соответственно, а изолейцина 72,7 [65,3; 84,4] мкМ и 81,7 [68,0; 96,2] мкМ, соответственно. Концентрации лейцина и изолейцина были минимальными в подгруппе здоровых участников и максимальными в подгруппе пациентов с ИБС. Статистически значимых различий в концентрации BCAA в подгруппах без ССЗ обнаружено не было. Значимое увеличение концентрации наблюдалось в подгруппах пациентов с ССЗ: концентрация валина в группе ГБ составила 256,3 [219,0; 297,9] мкМ, а в группе ИБС — 261,7 [236,5; 307,5] мкМ; концентрация лейцина была 141,8 [123,5; 166,6] мкМ и 154,1 [134,7; 172,7] мкМ, соответственно, а изолейцина 72,8 [65,7; 94,0] мкМ и 85,7 [74,9; 101,7] мкМ, соответственно. Профили исследуемых аминокислот всех участников с метаболическими нарушениями имели «хорошую» диагностическую точность: площадь под ROC-кривой составила 0,72, 0,70 и 0,70 для валина, лейцина и изолейцина, соответственно.

**Заключение.** Концентрация BCAA увеличивается на каждом из этапов сердечно-сосудистого континуума, а определение уровня циркулирующих BCAA потенциально может быть рассмотрено в качестве маркера ИБС.

**Ключевые слова:** сердечно-сосудистые заболевания, аминокислоты с разветвленной боковой цепью, аминокислоты, гипертоническая болезнь, ишемическая болезнь сердца, BCAA, метаболиты.



**Для цитирования:** Кожевникова М. В., Коробкова Е. О., Кривова А. В., Кухаренко А. В., Москалева Н. Е., Шестакова К. М., Месонжник Н. В., Агеев А. А., Болдин А. А., Брито А., Апполонова С. А., Привалова Е. В., Беленков Ю. Н. Концентрации аминокислот с разветвленной цепью в плазме крови у лиц без сердечно-сосудистых заболеваний в сравнении с пациентами с гипертонической болезнью и ишемической болезнью сердца. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2023;19(3):230-239. DOI:10.20996/1819-6446-2023-2894. EDN GUZEKM

### Plasma branched-chain amino acid concentrations in individuals without cardiovascular diseases versus patients diagnosed with hypertension and coronary artery disease

Kozhevnikova M. V., Korobkova E. O.\*, Krivova A. V., Kukharencov A. V., Moskaleva N. E., Shestakova K. M., Mesonzhnik N. V., Ageev A. A., Boldin A. A., Brito A., Appolonova S. A., Privalova E. V., Belenkov Y. N.  
Sechenov Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

**Aim.** Branched-chain amino acids (BCAAs) have been postulated as potential indicators of cardiovascular risk. The objective of this study was to explore the relationship between plasma BCAAs and different stages of cardiovascular disorders.

**Material and methods.** In our cross-sectional study, plasma BCAAs (valine, leucine and isoleucine) in individuals without cardiovascular diseases (CVDs) (non-CVD group, total n=27, with n=16 healthy, but with metabolic disorders) were compared to patients diagnosed with CVDs [CVD group, total n=109, being n=61 hypertension (n=31 with signs of beginning of myocardial remodeling) and n=48 patients with coronary artery disease (CAD)].

**Results.** The plasma concentration of BCAAs was significantly higher in the group of patients with cardiovascular disease compared with the healthy group ( $p < 0.05$  for all amino acids tested): valine concentration was 238.7 [219.6; 267.0]  $\mu\text{M}$  in the non-CVD group and 261.2 [233.8; 298.7]  $\mu\text{M}$  in the CVD group; leucine concentration was 134.8 [122.4; 153.2]  $\mu\text{M}$  and 146.8 [129.0; 166.6]  $\mu\text{M}$ , respectively; and isoleucine 72.7 [65.3; 84.4]  $\mu\text{M}$  and 81.7 [68.0; 96.2]  $\mu\text{M}$ , respectively. Leucine and isoleucine concentration levels were minimal in the healthy participant subgroup and maximal in the IBS patient subgroup. No statistically significant differences in BCAAs concentrations were found in the subgroups without CAD. Significant increases in concentrations were observed in the subgroups of patients with CAD as follows: valine concentration was 256.3 [219.0; 297.9]  $\mu\text{M}$  in hypertension group and 261.7 [236.5; 307.5]  $\mu\text{M}$  in CAD group; leucine concentration

was 141.8 [123.5; 166.6]  $\mu\text{M}$  and 154.1 [134.7; 172.7]  $\mu\text{M}$ , respectively, and isoleucine 72.8 [65.7; 94.0]  $\mu\text{M}$  and 85.7 [74.9; 101.7]  $\mu\text{M}$ , respectively. BCAAs profiles in all participants with metabolic disorders had "good" diagnostic accuracy with area under the receiver operating characteristics curve being 0.72, 0.70 and 0.70 for valine, leucine and isoleucine, respectively.

**Conclusion.** BCAAs concentrations are elevated with higher severity of the cardiovascular disorder and exhibit potential as early independent indicators of coronary artery disease.

**Keywords:** cardiovascular disorders, branched-chain amino acids, amino acids, hypertension, coronary artery disease, metabolites.

**For citation:** Kozhevnikova M. V., Korobkova E. O., Krivova A. V., Kukhareno A. V., Moskaleva N. E., Shestakova K. M., Mesonzhnik N. V., Ageev A. A., Boldin A. A., Brito A., Appolonova S. A., Privalova E. V., Belenkov Y. N. Plasma branched-chain amino acid concentrations in individuals without cardiovascular diseases versus patients diagnosed with hypertension and coronary artery disease. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2023;19(3):230-239. DOI:10.20996/1819-6446-2023-2894. EDN GUZEKM

\*Corresponding Author (Автор, ответственный за переписку): eokor25@mail.ru

Received/Поступила: 23.03.2022

Review received/Рецензия получена: 24.04.2022

Accepted/Принята в печать: 26.06.2023

## Введение

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) — одна из основных причин смертности во всем мире (примерно 30% всех смертей в мире в год)<sup>1</sup>. Хорошо известно, что кардиометаболические факторы риска, включающие ожирение, дислипидемию и инсулинорезистентность, связаны с повышенным риском развития ССЗ [1]. Наличие данных состояний сопровождается бессимптомными нарушениями клеточного метаболизма, а клиническая симптоматика заболевания появляется только по мере прогрессирования этих нарушений.

Однако, в настоящий момент не существует маркеров нарушений обмена аминокислот и других низкомолекулярных метаболитов, которые бы отражали изменения метаболизма начиная от самых ранних этапов развития, а затем и прогрессирования ССЗ. Под данными этапами подразумевается такая последовательность событий, которая начинается с возникновения факторов риска ССЗ — дислипидемии, курения, ожирения, сахарного диабета — и продолжается в виде прогрессирующих патологических процессов, таких, как атеросклероз и ремоделирование миокарда. Формируется повышение артериального давления (АД), сосудистой жесткости, пред- и постнагрузки на сердце. Указанные патологические процессы, в свою очередь, лежат в основе прогрессирующего ремоделирования сердца, приводя как к его гипертрофии, так и к дилатации на более поздних этапах сердечно-сосудистого континуума. Патологические изменения в конечном итоге приводят к развитию ишемической болезни сердца (ИБС) и сердечной недостаточности [1].

В настоящее время понимание метаболических изменений, происходящих в органах и тканях на фоне развития ССЗ, находится на достаточно высо-

ком уровне. Например, промежуточные метаболиты участвуют в сигнальных каскадах, влияя на профиль ацетилирования белков, которые контролируют ключевые процессы в клетке [2]. При гипертонической болезни (ГБ) и ИБС наблюдаются изменения в клеточном метаболизме, характеризующиеся снижением окисления жирных кислот и преобладанием гликолиза, а важным компонентом метаболических нарушений является изменение метаболизма ацилкарнитинов и аминокислот с разветвленной цепью (branched-chain amino acids, ВСАА), таких как валин, лейцин и изолейцин [3]. ВСАА представляют собой комплекс из трех незаменимых гидрофобных протеиногенных аминокислот, которые характеризуются особой нелинейной структурой алифатической боковой цепи, за что и получили такое название [4].

Повышение уровня ВСАА как в плазме крови, так и в кардиомиоцитах на фоне развития сердечно-сосудистых и метаболических заболеваний было подтверждено в экспериментальных исследованиях [5-7]. Zhang L. и соавт. в 2018 г. продемонстрировали, что нарушение метаболизма кардиомиоцитов сопровождается соответствующими изменениями циркулирующих метаболитов [8]. Wagenmakers A. J. и соавт. на мышинной модели продемонстрировали влияние подавления метаболизма глюкозы на изменение катаболизма ВСАА и, как следствие, повышение чувствительности сердца к ишемическому повреждению [6]. На основании этих исследований можно предположить, что уровень циркулирующих метаболитов может быть отражением нарушений тканевого метаболизма.

Широко изучена взаимосвязь изменений профиля ВСАА в плазме крови с ожирением, нарушением гликемии натощак, инсулинорезистентностью, высоким АД, дислипидемией и увеличенной толщиной интима-медиа сосудов [9-15]. Li T. и соавт. продемонстрировали, что изменения в катаболизме ВСАА приводят к заметному снижению поглощения глюко-

<sup>1</sup> WHO Mortality Database. [cited 2021 Mar 01]. Available from: <https://www.who.int/data/data-collection-tools/who-mortality-database>.

зы, окисления, содержания гликогена и гликозилирования белка [5]. В других исследованиях была показана взаимосвязь повышение уровней циркулирующих ВСАА как в группах пациентов с ГБ, так и с ИБС по сравнению со здоровыми лицами. Однако, в настоящий момент не ясно, различаются ли уровни циркулирующих ВСАА на разных этапах сердечно-сосудистого континуума и могут ли они служить индикаторами прогрессирования ССЗ.

Цель исследования – изучить связь между содержанием ВСАА в плазме крови и различными стадиями ССЗ.

## Материал и методы

### Характеристика пациентов/популяции исследования

Данное одномоментное исследование проведено в отделении кардиологии Университетской клинической больницы №1 Первого МГМУ им. И. М. Сеченова (Сеченовский университет), в период с 2018 по 2020 гг.

Критерии включения в основную группу: наличие диагностированной ГБ или ИБС, в контрольную группу включались люди без клинических и лабораторных признаков ССЗ.

Критерии исключения: вторичная артериальная гипертензия, цереброваскулярные нарушения (деменция; менее 6 мес после перенесенного острого нарушения мозгового кровообращения), острая почечная недостаточность, хроническая болезнь почек 4-5 стадии, признаки и симптомы заболевания печени, портальная гипертензия, бронхиальная астма, хроническая обструктивная болезнь легких, язва желудка или двенадцатиперстной кишки в стадии обострения, хронический панкреатит в стадии обострения, злокачественные новообразования, забо-

левание щитовидной железы, синдром Кушинга, сахарный диабет 1 типа, тромбоцитопения, геморрагический синдром, аутоиммунные заболевания, психические заболевания или инвалидность, алкоголизм, наркомания, токсикомания, беременность и кормление грудью.

В исследовании приняли участие 136 взрослых пациентов (рис. 1). Основную группу составили 109 пациентов с ССЗ (группа ССЗ) – с ГБ (n=61) или ИБС (n=48), в контрольную группу вошли 27 участников без клинических и инструментальных признаков ССЗ (группа без ССЗ). ГБ диагностировалась согласно клиническим рекомендациям [16], если офисное систолическое артериальное давление (АД) было  $\geq 140$  мм рт.ст. и/или офисное диастолическое АД  $\geq 90$  мм рт.ст., или пациент находился на антигипертензивной терапии. Диагноз ИБС ставился согласно клиническим рекомендациям Российского кардиологического общества [17] при наличии в анамнезе верифицированной стресс-индуцированной ишемии миокарда и наличии стенозирования коронарных артерий по данным коронароангиографии/ компьютерно-томографической коронарной ангиографии или наличием в анамнезе инфаркта миокарда/реванскуляризации миокарда.

Всем участникам исследования проводилось стандартное общеклиническое обследование, включающее сбор жалоб, анамнеза заболевания, имеющейся медицинской документации, анамнеза жизни, физикальное обследование, антропометрические измерения (масса тела, рост, окружность талии), расчет индекса массы тела (ИМТ) как отношение массы тела (кг) к росту<sup>2</sup> (м), измерение офисного АД; комплекс лабораторных обследований, состоящий из общего анализа крови, определение показателей липидного обмена (общего холестерина, липопротеидов низкой плотности (ЛНП), липопротеидов высокой плотности (ЛВП), липопротеидов очень низкой плотно-

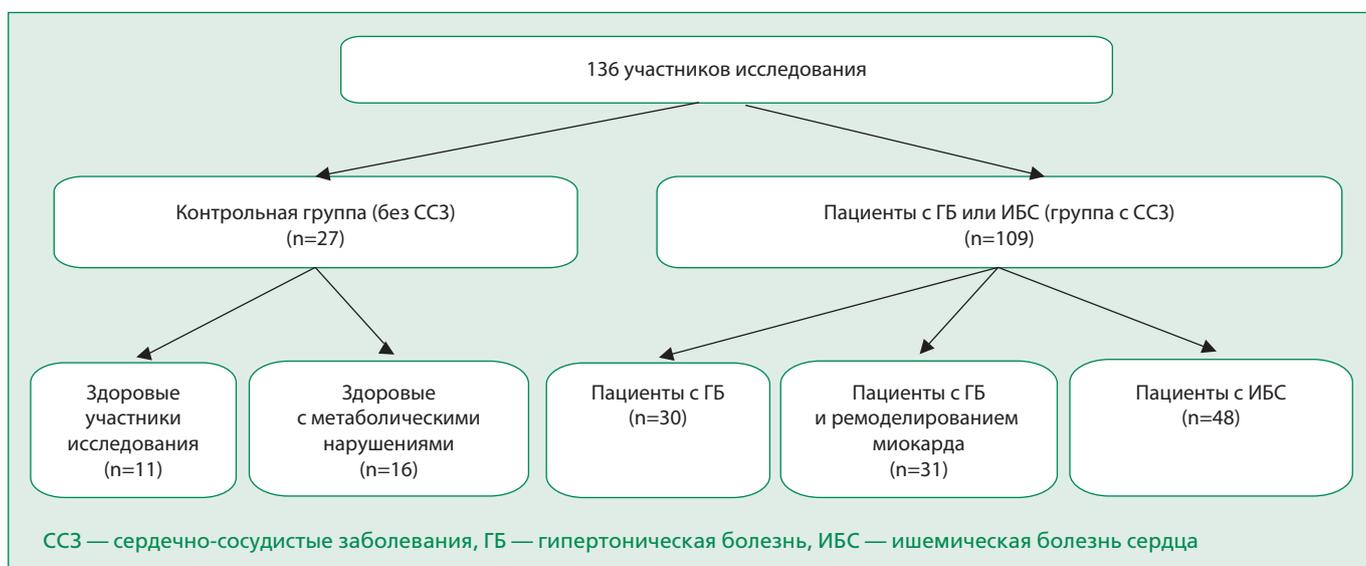


Рисунок 1. Блок-схема участников исследования

сти (ЛОНП) и триглицеридов), углеводного обмена, при необходимости проведение теста толерантности к глюкозе или определение уровня гликозилированного гемоглобина, уровней креатинина с расчетом скорости клубочковой фильтрации, мочевой кислоты, печеночных трансаминаз, креатинфосфокиназы-MB, анализ уровней гормонов щитовидной железы (для исключения гипо- и гипертиреоза); электрокардиография на электрокардиографе Shiller Cardiovit AT-02 (Shiller, Австрия); эхокардиографическое исследование при помощи аппарата Vivid 7 PRO 6.0.x (GE, Германия) в М и В режимах и в доплеровском режиме; по показаниям проводились ультразвуковое исследование почек и сонных артерий на аппаратах Logiq S7 (GE, США), 24-часовой амбулаторный мониторинг артериального давления при помощи монитора BPLab (ООО Петр Телегин, Россия), прошедший испытания точности по международному протоколу ESH-2001, 24-часовой мониторинг электрокардиографии на аппарате Schiller MT-101 (Schiller, Швейцария).

На основании проведенного обследования у части пациентов с ГБ выявлено ремоделирование миокарда (признаки диастолической дисфункции, увеличение объема левого предсердия, гипертрофия левого желудочка) (n=31; подгруппа ГБ + ремоделирование).

Принимая во внимание связь уровня ВСАА с метаболическими нарушениями, такими, как ожирение, инсулинорезистентность и дислипидемия, среди клинически здоровых пациентов мы выделили подгруппу лиц, у которых отсутствовали клинические и инструментальные признаки ССЗ, но имелись признаки метаболических нарушений [ИМТ  $\geq 25$  кг/м<sup>2</sup>, дислипидемия] (n=16).

#### Определение аминокислот с разветвленной цепью

Образцы плазмы были взяты после ночного голодания между 8 и 10 ч утра из вены в вакуумные пробирки, содержащие дегидрат этилендиаминтетрауксусной кислоты двукальциевой соли. Сразу после этого образцы центрифугировали при 2000 об/мин в течение 20 мин и помещали на хранение при -80°C до выполнения анализа.

Определение ВСАА в плазме крови проводилось в лаборатории фармакокинетики и метаболомного анализа Института трансляционной медицины и биотехнологий ПМГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава РФ (Сеченовский университет). ВСАА в плазме крови измерялись с помощью жидкостной хроматографии с тандемной масс-спектрометрией. Растворители и стандарты ВСАА компании Sigma-Aldrich (St. Louis, Миссури, США). Смесь изотопно-меченых аналитических стандартов (с D8-валином и D3-лейцином) была получена из набора MassChrom Amino Acids and Acylcarnitines Non Derivatized 57000 Kit (Chromsystems, Германия).

Профили ВСАА в плазме крови анализировались с помощью системы высокоэффективной жид-

костной хроматографии Waters Acquity I, соединенной с тройным квадрупольным масс-спектрометром Waters TQ-S-micro. (Waters Corp, Милфорд, США). Хроматографическое разделение проводилось с использованием колонки Waters ACQUITY VEN C18 1,7 мкм, 100 мм x 2,1 мм (Waters, США). Как подвижная фаза А (вода), так и фаза В (ацетонитрил) содержали 0,1% муравьиной кислоты. Линейные градиенты были следующими: 1% В в 1 мин, 20% В в 3 мин, 90% В в 5 мин, 90% В в 8 мин, 1% В в 8,1 мин и 1% В в 12 мин. Скорость потока составляла 0,3 мл/мин, а температура колонки была установлена на 40°C. Определение метаболитов проводилось в положительно-ионном режиме. Масс-спектрометрия проводилась при следующих условиях: время пребывания 0,019-0,025 сек; напряжение на капилляре 2 КВ; в качестве среды коллизионного газа использовался азот, а температура источника была установлена на 150°C. Импорт данных и предварительная обработка данных целевых MS проводились с помощью программного обеспечения Target Lynx (Waters, штат Массачусетс, США). Идентификация и количественное определение были достигнуты в режиме мониторинга множественных реакций, который в сочетании с тройными квадрупольными масс-спектрометрами нового поколения был разработан для обнаружения специфических пептидов в сложных биологических смесях, таких как плазма и сыворотка человека. В большинстве таких анализов используется ионизация электрораспылением с последующими двумя стадиями отбора масс: на первой стадии (MS1) выбирается масса интактного аналита (исходный ион) и, после фрагментации исходного иона путем столкновения с атомами газа, на второй стадии (MS2) выбирается специфический фрагмент исходного иона, в совокупности создавая мониторинг выбранной реакции [18].

Метод был проверен на селективность, линейность, прецизионность, точность, восстановление, влияние матрицы и стабильность в соответствии с рекомендациями Food and Drug Administration (США)<sup>2</sup>. Калибровочные кривые были линейными в диапазоне 1-1000 мкМ. Нижний предел количественного определения составлял 1 мкМ. Как внутри-, так и межпрогонная точность и прецизионность для всех аналитов были ниже 5,4% и 7,1%, соответственно. Эффект матрицы варьировался от 95,1% до 99,4%, а восстановление – от 93,8% до 99,1%. Все образцы были проанализированы в одной партии. Использовались средства контроля качества.

#### Этические аспекты

Исследование было проведено в Первом МГМУ им. И. М. Сеченова МЗ РФ (Сеченовский университет) в соответствии с этическими принципами проведения медицинских исследований с участием че-

<sup>2</sup> Bioanalytical Method Validation Guidance for Industry [cited by 24 May, 2018]. Available from: <https://www.fda.gov/files/drugs/published/Bioanalytical-Method-Validation-Guidance-for-Industry.pdf>.

Таблица 1. Характеристики участников исследования

Характеристики	Пациенты без ССЗ (n = 27)		Пациенты с ССЗ (n = 109)			Без ССЗ и ССЗ p <sup>1</sup>	Все подгруппы p <sup>2</sup>
	Здоровые пациенты (n=11)	Пациенты с метаболическими нарушениями (n=16)	Пациенты с ГБ (n=30)	Пациенты с ГБ + ремоделирование (n=31)	Пациенты с ИБС (n=48)		
Пол (мужчины), n (%)	7 (63,6)	6 (37,5)	14 (46,7)	16 (51,6)	27 (56,3)	0,703	0,627
Возраст, лет	50 [44; 51]	47 [43; 51]	54 [47; 64]	63 [53; 67]	66 [60; 73]	<0,001	<0,001
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	24,7 [22,9; 25,0]	27,1 [26,5; 29,3]	30,0 [29,1; 33,1]	30,7 [28,8; 35,3]	29,9 [26,3; 33,4]	<0,001	<0,001
Дневное САД, мм рт.ст.	119 [112; 131]	123 [121; 125]	135 [122; 145]	136 [127; 143]	130 [120; 142]	<0,001	0,046
Дневное ДАД, мм рт.ст.	68 [65; 69]	78 [76; 80]	82 [72; 100]	85 [73; 90]	81 [75; 90]	0,097	0,047
Ночное САД, мм рт.ст.	100 [97; 104]	105 [100; 108]	121 [108; 136]	128 [117; 133]	114 [103; 135]	<0,001	<0,001
Ночное ДАД, мм рт.ст.	67 [56; 68]	69 [65; 70]	73 [66; 85]	72 [63; 79]	71 [69; 78]	0,057	0,373
Глюкоза натощак, ммоль/л	5,1 [4,3; 5,2]	5,0 [4,7; 5,3]	5,6 [5,0; 6,0]	5,5 [5,0; 5,9]	5,7 [5,4; 6,2]	<0,001	0,096
ОХС, ммоль/л	5,1 [4,6; 5,2]	5,3 [4,7; 5,8]	5,4 [4,3; 6,1]	5,5 [4,9; 6,1]	4,6 [3,9; 5,6]	0,997	0,146
ЛНП, ммоль/л	4,2 [3,0; 4,3]	2,6 [2,1; 3,0]	3,3 [2,7; 3,6]	3,3 [2,4; 3,9]	2,6 [1,9; 3,6]	0,890	0,065
ЛОНП, ммоль/л	0,4 [0,2; 0,6]	0,7 [0,4; 0,9]	0,6 [0,5; 0,7]	0,7 [0,5; 0,9]	0,5 [0,4; 0,7]	0,337	0,074
Триглицериды, ммоль/л	1,0 [0,8; 1,2]	1,4 [1,1; 1,6]	1,3 [1,0; 2,0]	1,5 [1,1; 2,1]	1,1 [0,9; 1,5]	0,268	0,053
ЛВП, ммоль/л	1,6 [1,5; 1,9]	1,6 [1,3; 2,0]	1,5 [1,2; 1,7]	1,5 [1,3; 1,6]	1,4 [1,1; 1,8]	0,051	0,356
Мочевая кислота (мг/дл)	296,5 [260,0; 360,0]	293,0 [257,0; 320,0]	348,5 [279,0; 409,0]	348,0 [309,0; 383,0]	349,0 [291,0; 407,0]	0,014	0,127
Креатинин, ммоль/л	93,4 [85,4; 97,7]	93,0 [86,3; 102,6]	88,1 [80,3; 102,5]	86,2 [80,4; 105,1]	97,7 [80,5; 109,3]	0,744	0,480
Курение, n (%)	0	1 (6,3)	5 (16,7)	6 (19,4)	12 (25)	0,046	0,189

Данные представлены в виде Ме (25%; 75%), если не указано иное  
p<sup>1</sup> отражает значимые различия между группами без ССЗ и ССЗ (U-критерий Манна-Уитни).  
p<sup>2</sup> отражает значимые различия между всеми подгруппами (здоровые, метаболические нарушения, ГБ, ГБ + ремоделирование, ИБС), критерий Краскела-Уоллиса.  
ИМТ – индекс массы тела, ГБ – гипертоническая болезнь, ИБС – ишемическая болезнь сердца, ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания, ЛВП – липопротеин высокой плотности, ЛНП – липопротеин низкой плотности, ЛОНП – липопротеин очень низкой плотности, САД – систолическое артериальное давление, ДАД – диастолическое артериальное давление, ОХС – общий холестерин

ловека, изложенными в Хельсинкской декларации, и было одобрено комитетом по научной этике университета. Все участники предоставили письменное информированное согласие до начала исследования.

### Статистический анализ

Распределение переменных для профилей ВСАА было проверено с помощью одновыборочного теста Колмогорова-Смирнова. Н-тест Крускала-Уоллиса и тест Манна-Уитни использовались для сравнения общих характеристик, лабораторных данных, параметров ремоделирования миокарда и профилей ВСАА между группами. Зависимость количественной переменной от факторов рассчитывалась с помощью метода линейной регрессии. Для оценки различий внутри подгрупп участников по профилям ВСАА применялся односторонний дисперсионный анализ (ANOVA) с post-hoc тестом Шеффе. Диагностическая точность оценивалась для профи-

ля ВСАА путем расчета площади под кривой (AUC), полученной с помощью ROC-анализа при сравнении групп без ССЗ и групп с ССЗ и сравнении внутри подгрупп. AUC классифицировались как «недостаточные», «достаточные», «хорошие», «очень хорошие» или «отличные», если AUC были <0,5; от 0,5 до 0,6; 0,6-0,7; 0,7-0,8; 0,8-0,9 или >0,9, соответственно. Различия при p<0,05 считали статистически значимым. Статистический анализ проводился с использованием программ Statistica 12.0 (StatSoft Inc., США) и SPSS Statistics 23.0 (IBM, США).

### Результаты

Исследуемые группы не различались по полу, однако пациенты с ССЗ закономерно относились к более старшей возрастной группе (p<0,001), имели более высокий ИМТ (p<0,001) и уровень глюкозы

Таблица 2. Концентрация аминокислот с разветвленными цепями в плазме крови между группами без ССЗ и ССЗ

Аминокислота	Без ССЗ (n = 27)	ССЗ (n = 109)	p
Валин, мкМ	238,7 [219,6; 267,0]	261,2 [233,8; 298,7]	0,030
Лейцин, мкМ	134,8 [122,4; 153,2]	146,8 [129,0; 166,6]	0,038
Изолейцин, мкМ	72,7 [65,3; 84,4]	81,7 [68,0; 96,2]	0,031

Данные представлены в виде Ме (25%; 75%), если не указано иное  
p отражает значимые различия выполнялось с помощью U-критерия Манна-Уитни, между группами без ССЗ и ССЗ.  
ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания

Таблица 3. Концентрация аминокислот с разветвленными цепями в плазме крови в подгруппах без ССЗ

Аминокислота	Без ССЗ (n = 27)		p
	Здоровые (n=11)	Метаболические нарушения (n=16)	
Валин, мкМ	234,7 [202,9; 254,6]	247,9 [226,5; 267,3]	0,191
Лейцин, мкМ	129,7 [113,0; 140,3]	135,8 [127,0; 159,0]	0,267
Изолейцин, мкМ	69,1 [59,4; 78,3]	74,6 [67,0; 87,3]	0,227

Данные представлены в виде Ме (25%; 75%), если не указано иное  
p отражает значимые различия между подгруппами без ССЗ (U-критерий Манна-Уитни)  
ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания

Таблица 4. Концентрация аминокислот с разветвленными цепями в плазме крови в подгруппах ССЗ

Аминокислота	ССЗ (n = 109)			p	p <sup>1</sup>	p <sup>2</sup>	p <sup>3</sup>
	ГБ (n=30)	ГБ + ремоделирование (n=31)	ИБС (n=48)				
Валин, мкМ	256,3 [219,0; 297,9]	261,2 [234,1; 289,9]	261,7 [236,5; 307,5]	0,719	0,823	0,543	0,481
Лейцин, мкМ	141,8 [123,5; 166,6]	142,5 [122,9; 161,7]	154,1 [134,7; 172,7]	0,110	0,994	0,074	0,089
Изолейцин, мкМ	72,8 [65,7; 94,0]	76,6 [66,0; 89,1]	85,7 [74,9; 101,7]	0,044	0,948	0,032	0,044

Данные представлены в виде Ме (25%; 75%), если не указано иное  
p отражает значимые различия между всеми подгруппами (здоровые, метаболические нарушения, ГБ, ГБ + ремоделирование, ИБС), критерий Краскела-Уоллиса  
P<sup>1</sup> отражает значимые различия между подгруппами ГБ и ГБ+ремоделирование (U-критерий Манна-Уитни)  
P<sup>2</sup> отражает значимые различия между подгруппами ГБ+ремоделирование и ИБС (U-критерий Манна-Уитни).  
P<sup>3</sup> отражает значимые различия между подгруппами ГБ и ИБС (U-критерий Манна-Уитни).  
ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания, ГБ – гипертоническая болезнь, ИБС – ишемическая болезнь сердца

плазмы крови натошак (p<0,01) (табл. 1). По результатам эхокардиографии: 90,8% пациентов с ССЗ имели нормальную фракцию выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ), 50,5% – диастолическую дисфункцию и 49,5% – гипертрофию ЛЖ. В группе без ССЗ подгруппа здоровых и подгруппа с метаболическими нарушениями различались по ИМТ (p<0,001) и уровню ЛНП (p<0,05). Подгруппы с ГБ и подгруппа с ИБС различались по возрасту, объему левого предсердия, уровню общего холестерина и триглицеридов (p<0,05).

Подгруппа с ГБ по сравнению с другими подгруппами ССЗ различалась по большинству эхокардиографических параметров, включая значимые различия в толщине задней стенки левого желудочка и межжелудочковой перегородки, в объеме левого и правого предсердий и наличию диастолической дисфункции (p<0,05).

Были выявлены значимые различия между профилями ВСАА пациентов в группе с ССЗ и группе без ССЗ в уровнях концентрации валина, лейцина и изолейцина (табл. 2). При использовании H-теста

Крускала-Уоллиса было выявлено, что уровни концентраций лейцина и изолейцина были минимальными в подгруппе здоровых участников и максимальными в подгруппе пациентов с ИБС (p<0,05). Уровень валина значимо не различался между всеми группами (p=0,118). Статистически значимых различий в концентрации ВСАА в подгруппах без ССЗ обнаружено не было (табл. 3). При сравнительном анализе подгрупп ССЗ значимых различий по уровню валина выявлено не было, также как и значимых различий по всем исследуемым ВСАА между подгруппами ГБ и ГБ + ремоделирование. Однако, значимое различие продемонстрировал изолейцин как между всеми тремя подгруппами ССЗ, так и между ГБ в сравнении с ИБС и ГБ+ремоделирование в сравнении с ИБС (табл. 4).

При проведении ANOVA с post-hoc тестом Шеффе было подтверждена статистически значимое различие между профилями всех подгрупп в уровнях лейцина (p=0,039) и изолейцина (p=0,015), а уровни валина статистически значимо (p=0,009) различались между здоровой группой и группой ИБС.

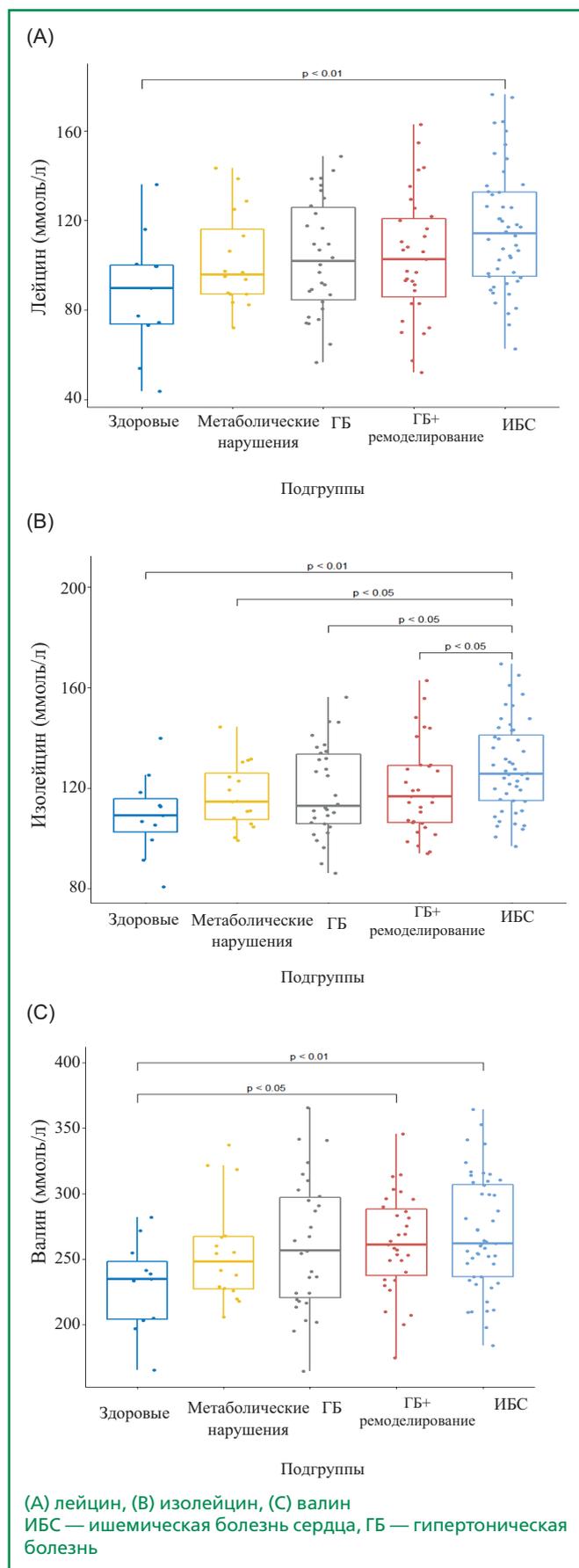


Рисунок 2. Бокс-плот концентраций ВСАА в образцах плазмы крови исследуемых групп

Несмотря на отсутствие статистически значимых различий в уровнях исследуемых аминокислот между всеми исследуемыми подгруппами, отмечается тенденция нарастания концентраций всех ВСАА у больных ССЗ (рис. 2). Дополнительно был проведен статистический анализ зависимости уровней концентрации аминокислот с известными факторами риска развития ИБС, как ожирение, пол, возраст и курение. Несмотря на то, что отдельные показатели (наличие ожирения, пол) при использовании метода линейной регрессии показали взаимосвязь с ВСАА, однако проведение анализа с применением множественной регрессии показало, что совокупность факторов значительно не влияет на статистическую значимость полученных ранее результатов.

Расчетные площади под ROC-кривыми для ВСАА в группах без ССЗ и ССЗ варьировались в пределах 0,63-0,64 (достаточная диагностическая точность). Однако рассчитанные площади под ROC-кривыми для ВСАА у всех участников исследования с метаболическими нарушениями (метаболические нарушения, ГБ, ГБ + ремоделирование, ИБС) были выше и составляли от 0,70 до 0,72 (хорошая диагностическая точность) (рис. 3, табл. 5).

## Обсуждение

Авторы исследования предположили, что изменения в метаболизме ВСАА связаны с различными стадиями ССЗ. Мы обнаружили, что уровни ВСАА в плазме крови взаимосвязаны с этапами сердечно-сосудистого континуума и наиболее высокие уровни наблюдаются у пациентов с ИБС. Эти выводы были основаны на сравнении профилей ВСАА у здоровых людей, людей с метаболическими нарушениями, пациентов с ГБ и пациентов с ИБС.

В первых работах, связанных с изучением ВСАА, была отмечена их роль в развитии метаболических нарушений — в особенности инсулинорезистентности. В последующем как в экспериментальных, так и в клинических исследованиях данное предположение было проверено и подтвердило участие ВСАА в развитие инсулинорезистентности [15]. До сих пор, однако, не совсем ясно, как метаболические пути, в которых задействованы ВСАА, связаны с её развитием, однако уже было показано, что повышение уровня ВСАА в плазме крови является ранним предиктором развития диабета [19].

Существуют противоречивые данные о взаимосвязи между наличием ССЗ и изменениями метаболического профиля в зависимости от общих характеристик (пол, возраст, ИМТ) и биохимических параметров (уровней липопротеинов и глюкозы в плазме). МН Mahbub с соавт. показали связь повышенного АД с увеличением концентрации ВСАА, но изменения уровня этих аминокислот не были значительными после корректировки на ИМТ [20].

Таблица 5. Площади под ROC-кривой для различия групп без ССЗ по сравнению с группой ССЗ

Аминокислота	Без ССЗ vs ССЗ <sup>1</sup>		Все участники <sup>2</sup>	
	AUC	Диагностическая точность	AUC	Диагностическая точность
Валин, мкМ	0,64	Достаточная	0,72	Хорошая
Лейцин, мкМ	0,63	Достаточная	0,70	Хорошая
Изолейцин, мкМ	0,63	Достаточная	0,70	Хорошая

AUC были получены в результате анализа ROC-кривой.

AUC<sup>1</sup> были рассчитаны с целью оценки диагностической точности для различения двух групп («без-ССЗ» против «ССЗ»), AUC<sup>2</sup> были рассчитаны с целью оценки диагностической точности для различения всех участников исследования (метаболические нарушения, ГБ, ГБ + ремоделирование, ИБС), AUC были получены в результате анализа ROC-кривой.

AUC – площадь под кривой, ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания, ГБ – гипертоническая болезнь, ИБС – ишемическая болезнь сердца, ROC – Receiver operating characteristic

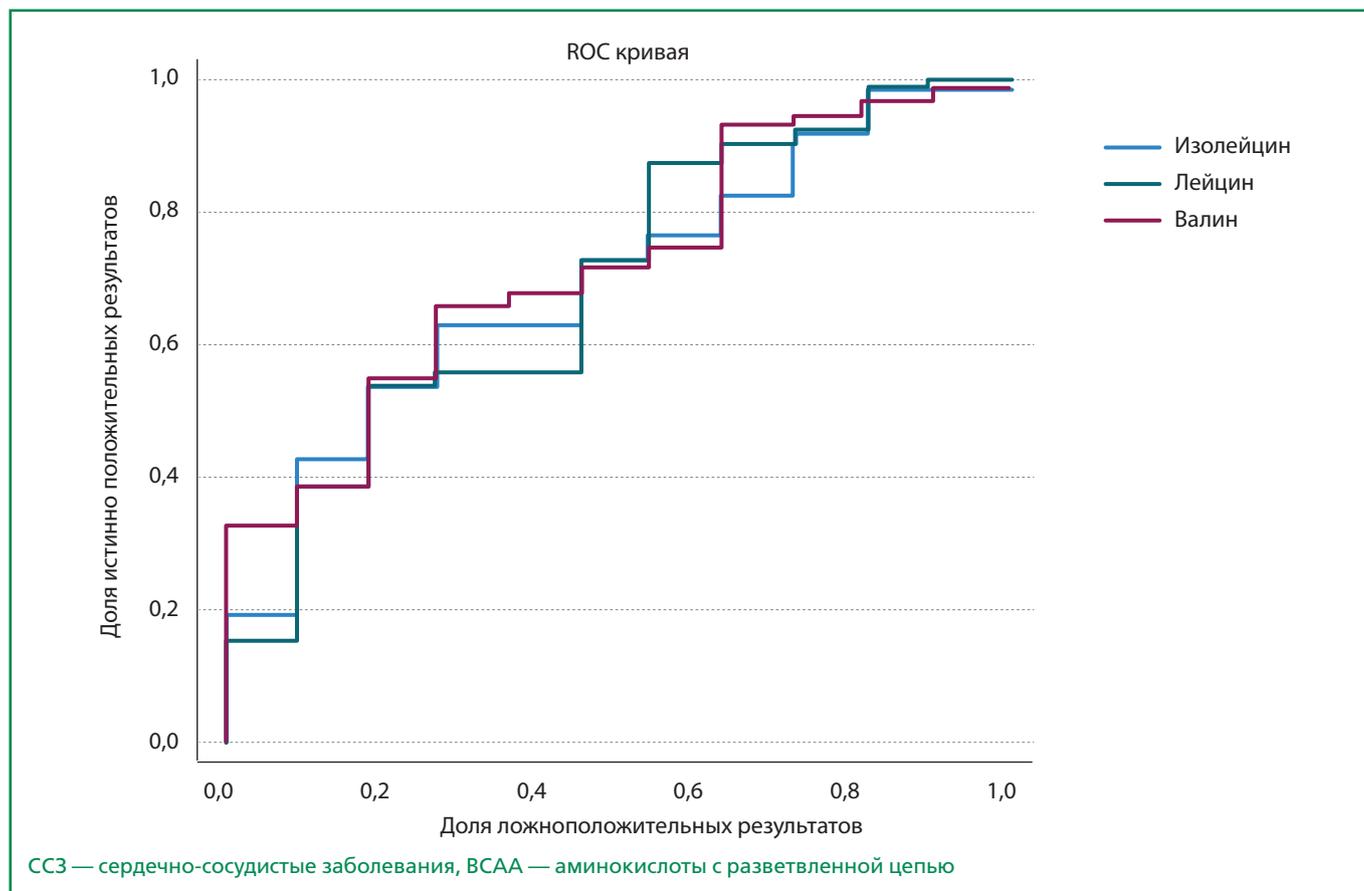


Рисунок 3. ROC-кривые, различающие содержание ВСАА в плазме крови между группой без ССЗ и группой с ССЗ

В то же время другие авторы продемонстрировали, что связь между повышением уровня циркулирующих ВСАА и гипертонией не зависит от ИМТ [21]. Особого внимания заслуживает проспективное популяционное когортное исследование PREVEND, в рамках которого была проведена количественная оценка уровня ВСАА с помощью ядерного магнитного резонанса у взрослых преимущественно европеоидной расы (период наблюдения составил 8,6 лет). В данной работе была продемонстрирована тесная взаимосвязь между содержанием ВСАА в плазме крови и развитием артериальной гипертонии, которые напрямую коррелировали с возрастом, ИМТ, курением, диастолическим артери-

альным давлением, глюкозой и триглицеридами плазмы. Также была продемонстрирована прогностическая роль ВСАА в развитии ГБ [22].

Интересным представляется ряд исследований, оценивавших взаимосвязь уровней ВСАА с различными вариантами дислипидемии и инсулинорезистентностью [21, 23]. Так, связь циркулирующих аминокислот с показателями липидного спектра не зависит от наличия инсулинорезистентности, и была продемонстрирована даже у лиц без сахарного диабета 2 типа [21]. В других работах сообщалось о корреляции уровней циркулирующих ВСАА с толщиной комплекса интима-медиа, что свидетельствует о роли измененного метаболизма ВСАА в развитии дисли-

пидемии и, как следствие, атеросклероза [23]. Эти результаты в совокупности дают основание предположить, что метаболические изменения ВСАА связаны в первую очередь с нарушениями липидного обмена и тем самым способствуют прогрессированию атеросклероза и, как следствие, развитию ИБС.

На основании результатов нашей работы, а также результатов исследований других авторов стало возможным найти патофизиологическое обоснование связи между повышением уровня ВСАА и прогрессированием ССЗ. Имеющиеся данные свидетельствуют о том, что ВСАА принимают значимое участие в регуляции липидного обмена в жировой ткани, в формировании чувствительности тканей к инсулину и, как следствие, оказывают влияние на метаболизм глюкозы. Помимо повышения чувствительности к инсулину за счет активации рецепторов mTOR, ВСАА вероятно играет роль в синтезе белков, липидов, а также в аутофагии клетки [24]. Кроме того, ВСАА оказывает влияние и на процессы производства/использования энергии, питательных веществ, а также на кишечную сигнализацию посредством toll-like рецептора 4 типа [25]. Она, в свою очередь, лежит в основе формирования хронического воспаления за счет экспрессии макрофагами интерлейкина-6, интерлейкина-10, фактора некроза опухоли  $\alpha$ , оксида азота [26]. Известно также, что инсулинорезистентность формируется при высоком содержании жировой ткани (при морбидном ожирении) и атеросклерозе вследствие реакции на хроническое воспаление интимы сосудов. В свою очередь на фоне ожирения и инсулинорезистентности увеличивается синтез свободных

жирных кислот, способствуя развитию факторов риска ССЗ [27, 28]. Участвуя в регуляции всех указанных патологических процессов, ВСАА, вероятно, лежат в основе развития и прогрессирования ССЗ.

#### Ограничения исследования

Ограничениями нашего исследования было небольшое количество участников в подгруппах без ССЗ, более молодой возраст данной группы пациентов, неравное количество участников во всех исследуемых подгруппах.

## Заключение

Наше исследование показало значимое увеличение ВСАА, а именно лейцина и изолейцина, на этапах по сердечно-сосудистого континуума от пациентов с наличием факторов риска, до пациентов с ГБ и ИБС. Определение концентрации ВСАА в плазме крови имеет перспективы в диагностике ИБС. Тем не менее, необходимы дальнейшие проспективные исследования с целью ответа на вопрос: действительно ли ВСАА являются независимыми предикторами ССЗ.

#### Отношения и Деятельность. Нет.

#### Relationships and Activities. None.

**Финансирование.** Исследование проведено при поддержке Первого МГМУ им. И. М. Сеченова (Сеченовский Университет).

**Funding.** The study was performed with the support of the I. M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).

## References/Литература

1. Dzaug V, Braunwald E. Resolved and unresolved issues in the prevention and treatment of coronary artery disease: a workshop consensus statement. *Am Heart J.* 1991;121(4 Pt 1):1244-63. DOI:10.1016/0002-8703(91)90694-d.
2. Taegtmeier H, Young ME, Lopuschuk GD, et al. American Heart Association Council on Basic Cardiovascular Sciences. Assessing Cardiac Metabolism: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circ Res.* 2016;118(10):1659-701. DOI:10.1161/RES.0000000000000097.
3. Kukharensko A, Brito A, Kozhevnikova MV, et al. Relationship between the plasma acylcarnitine profile and cardiometabolic risk factors in adults diagnosed with cardiovascular diseases. *Clin Chim Acta.* 2020;507:250-256. DOI:10.1016/j.cca.2020.04.035.
4. Nie C, He T, Zhang W, Ma X. Branched Chain Amino Acids: Beyond Nutrition Metabolism. *Int J Mol Sci.* 2018;19(4):954. DOI:10.3390/ijms19040954.
5. Li T, Zhang Z, Kolwicz SC Jr, et al. Defective Branched-Chain Amino Acid Catabolism Disrupts Glucose Metabolism and Sensitizes the Heart to Ischemia-Reperfusion Injury. *Cell Metab.* 2017;25(2):374-385. DOI:10.1016/j.cmet.2016.11.005.
6. Wagenmakers AJ, Veerkamp JH. Degradation of branched-chain amino acids and their derived 2-oxo acids and fatty acids in human and rat heart and skeletal muscle. *Biochem Med.* 1982;28(1):16-31. DOI:10.1016/0006-2944(82)90051-5.
7. Herman MA, She P, Peroni OD, et al. Adipose tissue branched chain amino acid (BCAA) metabolism modulates circulating BCAA levels. *J Biol Chem.* 2010;285(15):11348-56. DOI:10.1074/jbc.M109.075184.
8. Zhang L, Wei TT, Li Y, et al. Functional Metabolomics Characterizes a Key Role for N-Acetylneuraminic Acid in Coronary Artery Diseases. *Circulation.* 2018;137(13):1374-1390. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.117.031139.
9. Yang R, Dong J, Zhao H, et al. Association of branched-chain amino acids with carotid intima-media thickness and coronary artery disease risk factors. *PLoS One.* 2014;9(6):e99598. DOI:10.1371/journal.pone.0099598.
10. Yang P, Hu W, Fu Z, et al. The positive association of branched-chain amino acids and metabolic dyslipidemia in Chinese Han population. *Lipids Health Dis.* 2016;15:120. DOI:10.1186/s12944-016-0291-7.
11. Mels CM, Schutte AE, Schutte R, et al. The link between vascular deterioration and branched chain amino acids in a population with high glycated haemoglobin: the SABPA study. *Amino Acids.* 2013;45(6):1405-13. DOI:10.1007/s00726-013-1611-0.
12. Magnusson M, Lewis GD, Ericson U, et al. A diabetes-predictive amino acid score and future cardiovascular disease. *Eur Heart J.* 2013;34(26):1982-9. DOI:10.1093/eurheartj/ehs424.
13. Wang TJ, Larson MG, Vasani RS, et al. Metabolite profiles and the risk of developing diabetes. *Nat Med.* 2011;17(4):448-53. DOI:10.1038/nm.2307.
14. Newgard CB. Interplay between lipids and branched-chain amino acids in development of insulin resistance. *Cell Metab.* 2012;15(5):606-14. DOI:10.1016/j.cmet.2012.01.024.
15. Newgard CB, An J, Bain JR, et al. A branched-chain amino acid-related metabolic signature that differentiates obese and lean humans and contributes to insulin resistance. *Cell Metab.* 2009;9(4):311-26. DOI: 10.1016/j.cmet.2009.02.002.
16. Kobalava Z.D., Konradi A.O., Nedogoda S.V., et al. Arterial hypertension in adults. Clinical guidelines 2020. *Russian Journal of Cardiology.* 2020;25(3):3786 (In Russ.) [Кобалава Ж.Д., Конради А.О., Недогода С.В., и др. Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал.* 2020;25(3):3786]. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2020-3-3786>
17. Clinical practice guidelines for Stable coronary artery disease. *Russian Journal of Cardiology.* 2020;25(11):4076 (In Russ.) [Стабильная ишемическая болезнь сердца. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал.* 2020;25(11):4076]. DOI:10.15829/1560-4071-2020-4076.
18. Anderson L, Hunter CL. Quantitative mass spectrometric multiple reaction monitoring assays for major plasma proteins. *Mol Cell Proteomics.* 2006;5(4): 573-88. DOI: 10.1074/mcp.M500331-MCP200.

19. Lee CC, Watkins SM, Lorenzo C, et al. Branched-Chain Amino Acids and Insulin Metabolism: The Insulin Resistance Atherosclerosis Study (IRAS). *Diabetes Care*. 2016;39(4):582-8. DOI:10.2337/dc15-2284.
20. Mahbub MH, Yamaguchi N, Hase R, et al. Plasma Branched-Chain and Aromatic Amino Acids in Relation to Hypertension. *Nutrients*. 2020;12(12):3791. DOI: 10.3390/nu12123791.
21. Flores-Guerrero JL, Connelly MA, Shalaura I, et al. A metabolomic index based on lipoprotein subfractions and branched chain amino acids is associated with incident hypertension. *Eur J Intern Med*. 2021;94:56-63. DOI:10.1016/j.ejim.2021.07.002.
22. Shah SH, Bain JR, Muehlbauer MJ, et al. Association of a peripheral blood metabolic profile with coronary artery disease and risk of subsequent cardiovascular events. *Circ Cardiovasc Genet*. 2010;3(2):207-14. DOI:10.1161/CIRCGENETICS.109.852814.
23. Lind L. A detailed lipoprotein profile in relation to intima-media thickness and echogenicity of three major arteries. *Clin Physiol Funct Imaging*. 2019;39(6):415-421. DOI:10.1111/cpf.12594.
24. Mao Z, Zhang W. Role of mTOR in Glucose and Lipid Metabolism. *Int J Mol Sci*. 2018;19(7):2043. DOI:10.3390/ijms19072043.
25. Eguchi A, Iwasa M, Tamai Y, et al. Branched-chain amino acids protect the liver from cirrhotic injury via suppression of activation of lipopolysaccharide-binding protein, toll-like receptor 4, and signal transducer and activator of transcription 3, as well as *Enterococcus faecalis* translocation. *Nutrition*. 2021;86:111194. DOI:10.1016/j.nut.2021.111194.
26. Fang X, Miao R, Wei J, et al. Advances in multi-omics study of biomarkers of glycolipid metabolism disorder. *Comput Struct Biotechnol J*. 2022;25(20):5935-5951. DOI: 10.1016/j.csbj.2022.10.030.
27. Després JP, Lamarche B, Mauriège P, et al. Hyperinsulinemia as an independent risk factor for ischemic heart disease. *N Engl J Med*. 1996;334(15):952-7. DOI:10.1056/NEJM199604113341504.
28. Lavrenova EA, Drapkina OM. Insulin resistance in obesity: pathogenesis and effects. *Obesity and metabolism*. 2020;17(1):48-55 (In Russ.) [Лавренова Е.А., Драпкина О.М. Инсулинорезистентность при ожирении: причины и последствия. *Ожирение и метаболизм*. 2020;17(1):48-55]. DOI:10.14341/omet9759.

Сведения об Авторах/About the Authors

**Мария Владимировна Кожевникова** [Maria V. Kozhevnikova]

eLibrary SPIN 8501-9812, ORCID 0000-0003-4778-7755

**Екатерина Олеговна Коробкова** [Ekaterina O. Korobkova]

eLibrary SPIN 2000-6309, ORCID 0000-0003-2873-704X

**Анастасия Викторовна Кривова** [Anastasia V. Krivova]

eLibrary SPIN 6666-2845, ORCID 0000-0001-5800-7713

**Алексей Владимирович Кухаренко** [Alexey V. Kukharenskiy]

eLibrary SPIN 9830-2310, ORCID 0000-0002-2416-6377

**Наталья Евгеньевна Москалева** [Natalia E. Moskaleva]

eLibrary SPIN 1210-2210, ORCID 0000-0002-7309-8913

**Ксения Михайловна Шестакова** [Ksenia M. Shestakova]

eLibrary SPIN 6384-0572, ORCID 0000-0001-6554-3936

**Наталья Владимировна Месонжник** [Natalia V. Mesonzhnik]

eLibrary SPIN 6424-7816, ORCID 0000-0001-8860-5853

**Антон Александрович Агеев** [Anton A. Ageev]

eLibrary SPIN 3169-4583, ORCID 0000-0002-2161-2140

**Андрей Андреевич Болдин** [Andrey A. Boldin]

ORCID 0000-0001-6785-3751

**Алекс Брито** [Alex Brito]

ORCID 0000-0002-6212-8814

**Светлана Александровна Апполонова** [Svetlana A. Appolonova]

ORCID 0000-0002-9032-1558

**Елена Витальевна Привалова** [Elena V. Privalova]

ORCID 0000-0001-6675-7557

**Юрий Никитич Беленков** [Yuri N. Belenkov]

ORCID 0000-0002-3014-6129

# КЛИНИЧЕСКИЙ ОПЫТ

## Трудноконтролируемое осложненное течение инфекционного эндокардита трикуспидального клапана вследствие несоответствия лечения клиническим рекомендациям с решающей ролью молекулярно-биологического исследования тканей клапана в этиологической диагностике

Котова Е. О.<sup>1,3\*</sup>, Моисеева А. Ю.<sup>1</sup>, Домонова Э. А.<sup>2</sup>, Сильвейстрова О. Ю.<sup>2</sup>, Писарюк А. С.<sup>1,3</sup>, Кахкцян П. В.<sup>4</sup>, Бабухина Ю. И.<sup>4</sup>, Кобалава Ж. Д.<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup>Российский университет дружбы народов (РУДН), Медицинский институт, Москва, Россия

<sup>2</sup>Центральный НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора, Москва, Россия

<sup>3</sup>ГБУЗ ГКБ им. В. В. Виноградова ДЗМ, Москва, Россия

<sup>4</sup>Национальный медицинский исследовательский центр сердечно-сосудистой хирургии им. А. Н. Бакулева Минздрава России, Москва, Россия.

Представлено клиническое наблюдение несоответствия лечения клиническим рекомендациям и принципам подбора эмпирической антибактериальной терапии (АБТ) у молодой пациентки с внутривенной наркоманией, длительно страдающей вирусным гепатитом С, с впервые выявленной ВИЧ-инфекцией, с перенесенной новой коронавирусной инфекцией (COVID-19) и развитием неконтролируемого стафилококкового инфекционного эндокардита (ИЭ) трикуспидального клапана, осложненного рецидивом раннего протезного ИЭ. Успешное лечение было достигнуто только сочетанием репротезирования трикуспидального клапана и назначением этиотропной терапии против methicillin-susceptible *S. aureus* (MSSA). Типовой клинический сценарий на всех этапах стационарного лечения не сопровождался выбором адекватной эмпирической АБТ, несмотря на высокую вероятность связи с MSSA, что и определило трудности этиологической диагностики и осложненное течение ИЭ. Ключевую роль для этиологической диагностики имело только исследование тканей сердечного клапана методом полимеразной цепной реакции (ПЦР). Применение ПЦР-исследования тканей резецированного клапана в добавление к традиционным микробиологическим является ценным диагностическим методом, особенно при ИЭ неустановленной этиологии.

**Ключевые слова:** инфекционный эндокардит, полимеразная цепная реакция, ПЦР-исследование тканей клапана, внутривенная наркомания, клинические рекомендации, антибактериальная терапия.



**Для цитирования:** Котова Е. О., Моисеева А. Ю., Домонова Э. А., Сильвейстрова О. Ю., Писарюк А. С., Кахкцян П. В., Бабухина Ю. И., Кобалава Ж. Д. Трудноконтролируемое осложненное течение инфекционного эндокардита трикуспидального клапана вследствие несоответствия лечения клиническим рекомендациям с решающей ролью молекулярно-биологического исследования тканей клапана в этиологической диагностике. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2023;19(3):240-247. DOI:10.20996/1819-6446-2023-2689. EDN AMCDP

### Intractable complicated course of tricuspid valve infective endocarditis due to non-compliance of treatment with clinical guidelines with a decisive role of molecular biological study in etiological diagnosis: a case report

Kotova E. O.<sup>1,3\*</sup>, Moiseeva A. Yu.<sup>1</sup>, Domonova E. A.<sup>2</sup>, Silveystrova O. Yu.<sup>2</sup>, Pisaryuk A. S.<sup>1,3</sup>, Kakhktsyan P. V.<sup>4</sup>, Babukhina J. I.<sup>4</sup>, Kobalava Zh. D.<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup>Peoples' Friendship University of Russia (RUDN), Medical Institute, Moscow, Russia

<sup>2</sup>Central Research Institute of Epidemiology, Moscow, Russia

<sup>3</sup>V. V. Vinogradov City Hospital, Moscow, Russia

<sup>4</sup>A. N. Bakulev National Medical Research Center of Cardiovascular Surgery, Moscow, Russia

A clinical observation of the treatment non-compliance consequences with clinical guidelines and principles of empirical therapy selection in a female patient with intravenous drug abuse, viral hepatitis C and HIV infection, with a history of a COVID-19 and the development of uncontrolled staphylococcal infective endocarditis (IE) of the tricuspid valve, complicated recurrence of early prosthetic IE is presented. Successful treatment was achieved only by a combination of tricuspid valve replacement and the appointment of etiotropic therapy for *S. aureus* (MSSA). The typical clinical scenario was not accompanied by the choice of adequate empirical antibiotic therapy, despite the high suspicion of association with MSSA, which determined the complicated course of IE. Only the polymerase chain reaction of the heart valve tissue played a key role in the etiological diagnosis. The use of valve tissue polymerase chain reaction in addition to traditional microbiological methods is a valuable diagnostic study.

**Keywords:** infective endocarditis, polymerase chain reaction, valve PCR, intravenous drug addiction, clinical guidelines, antibiotic therapy.

**For citation:** Kotova E. O., Moiseeva A. Yu., Domonova E. A., Silveystrova O. Yu., Pisaryuk A. S., Kakhktsyan P. V., Babukhina J. I., Kobalava Zh. D. Intractable complicated course of tricuspid valve infective endocarditis due to non-compliance of treatment with clinical guidelines with a decisive role of molecular biological study in etiological diagnosis: a case report. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2023;19(3):240-247. DOI:10.20996/1819-6446-2023-2689. EDN AMCDP

## Введение

Внутривенное употребление психоактивных препаратов и иммуносупрессия, вызванная вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ), перенесенной новой коронавирусной инфекцией (COVID-19), вирусным гепатитом С (ВГС) увеличивают риск и тяжесть течения инфекционного эндокардита (ИЭ) [1-4]. ИЭ – потенциально смертельное заболевание, требующее госпитализации с длительным курсом антибактериальной терапии (АБТ), часто в сочетании с кардиохирургическим лечением. В настоящее время диагностика ИЭ основывается на модифицированных критериях Duke, при этом идентификация возбудителя имеет решающее значение для выбора оптимальной этиотропной терапии, определяя благоприятный прогноз заболевания [1, 4]. Высокий процент ИЭ с отрицательными результатами традиционно применяемого микробиологического исследования крови диктует поиск высокоточных и чувствительных методов диагностики, таких, как полимеразная цепная реакция (ПЦР) [5]. Следует отметить, что несмотря на все трудности диагностики ИЭ, в реальной клинической практике соответствие ведения пациентов с ИЭ клиническим рекомендациям составляет не более 58% [6].

## Описание клинического случая

Пациентка С. 47 лет с 20-летним стажем употребления внутривенных психоактивных препаратов, курящая, без предшествующего кардиологического анамнеза. Начало заболевания с марта 2021г., когда появилась лихорадка, максимально до 39,5°C, с ознобом и потливостью (рис. 1). Амбулаторное лечение азитромицином – без эффекта. С учетом лихорадки заподозрен и подтвержден COVID-19 (по компьютерной томографии (КТ) органов грудной клетки 1 стадия), тогда же выявлены положительные маркеры ВИЧ и ВГС, при эхокардиографии (ЭхоКГ) предположительно ИЭ трикуспидального клапана (ТК). Также известно, что в 2019 г. установлены 4 зубных имплантата без осложнений и АБТ, а незадолго до начала лихорадки подтверждает несколько внутривенных инъекций психоактивных препаратов.

При исследовании крови в первую госпитализацию: общевоспалительный синдром [С-реактивный белок (СРБ) 55,5 (0-5 мг/л), лейкоциты 13,7 (4-9×10<sup>9</sup>/л), скорость оседания эритроцитов (СОЭ) 43 (2-15 мм/ч)], анемия легкой степени тяжести [гемоглобин 95 (120-160 г/л)], сохранная функция почек [креатинин 73 (59-104 мкмоль/л), скорость клубочковой фильтрации (СКФ) по формуле СКD-EPI 85 (90-140 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>)]. Микробиологическое исследование крови для этиологической диагностики ИЭ не выполнялось. Проводилась терапия левифлоксацином 500 мг и дексаметазоном 8 мг внутривенно.

В апреле 2021 г. переведена в инфекционную больницу, где подтвержден диагноз ВИЧ-инфекции (стадия 3, субклиническая) и ИЭ ТК, двусторонняя полисегментарная септическая пневмония. За время госпитализации наблюдались нарастание воспалительных маркеров [СРБ с 12,8 до 56,5 мг/л, лейкоциты с 3,4 до 8,8×10<sup>9</sup>/л], прогрессирование анемии до средней степени тяжести (гемоглобин 73 г/л), но функция почек была сохранная [креатинин 50-52 мкмоль/л, СКФ по формуле СКD-EPI 111-110 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>]. При микробиологическом исследовании крови – роста нет; мочи – *Klebsiella pneumoniae* 10<sup>4</sup> КОЕ/мл, резистентная к АБТ; мокроты – *Klebsiella pneumoniae* 10<sup>6</sup> КОЕ/мл, чувствительная к меропенему, полимиксину, амикацину. ПЦР-исследование крови отрицательное. При ЭхоКГ: две вегетации ТК 14×10 и 19×12 мм, трикуспидальная регургитация (ТР) 3-4 степени.

Получала антиретровирусную терапию (АРВТ) (тенофовир, элсульфавирин, ламивудин); АБТ [ванкомицин 2 г/сут+тигекцилин 0,1 г/сут со сменой на меропенем 3 г/сут+линезолид 1,2 г/сут+доксикалин 0,2 г/сут+амикацин 1 г/сут, с учетом данных микробиологического исследования мокроты], дексаметазон внутривенно, без отчетливого эффекта на течение пневмонии и ИЭ.

Для продолжения лечения ИЭ в конце мая 2021 г. пациентка переводится в кардиологический стационар, где с учетом сохраняющейся лихорадки проведена смена АБТ на меропенем 3 г/сут+ванкомицин 2 г/сут с дальнейшим переходом на цефазолин 8 г/сут+рифампицин 0,6 г/сут+флуконазол 150 мг. На фоне терапии впервые достигнута стойкая нормотермия и снижение воспалительных маркеров крови [лейкоциты с 9,7 до 6,0×10<sup>9</sup>/л, СРБ с 47,8 до

Осложненный инфекционный эндокардит, роль полимеразной цепной реакции  
Complicated infective endocarditis, the role of polymerase chain reaction

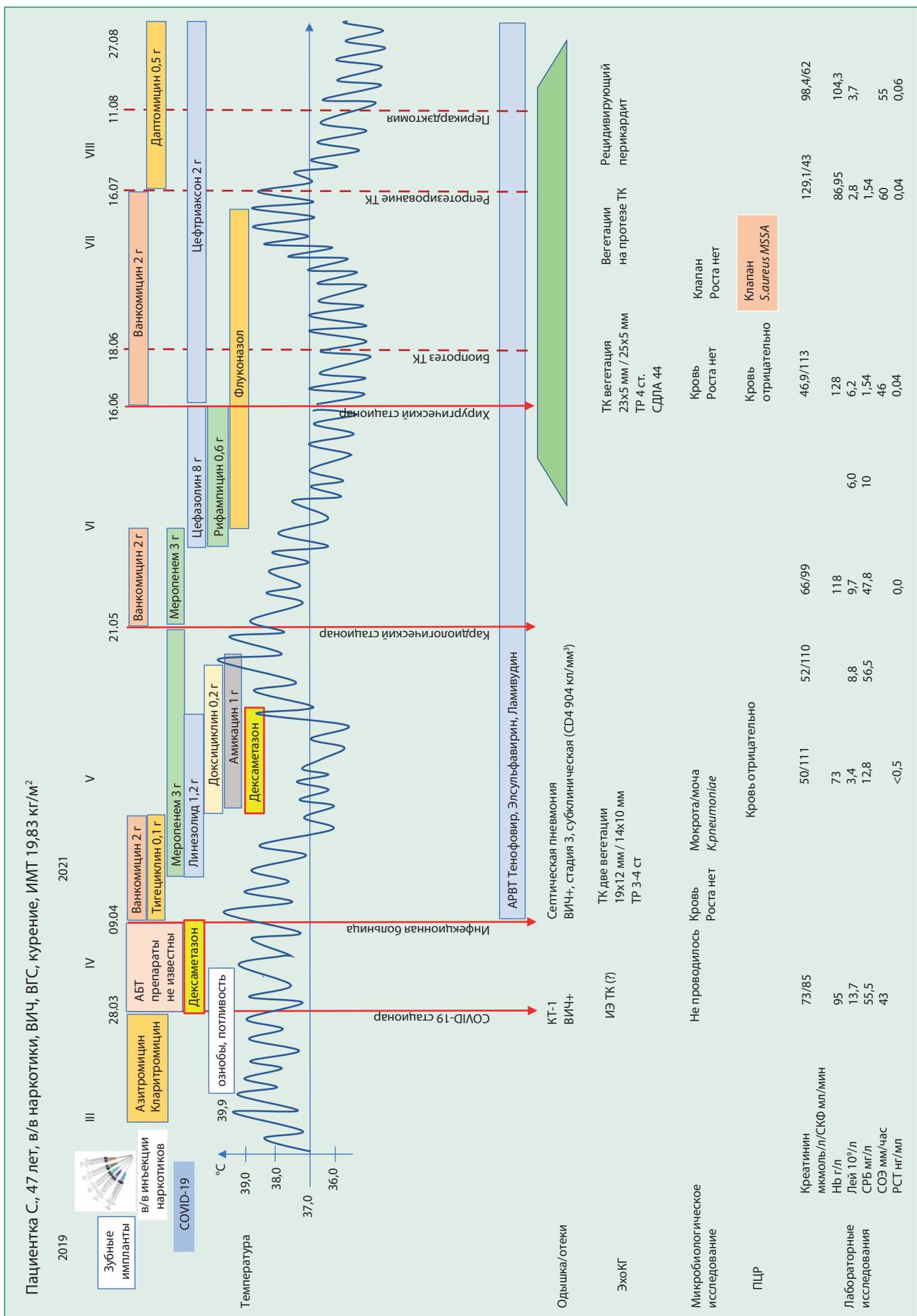


Рисунок 1. Схема развития болезни

10 мг/л, прокальцитонин (PCT) 0,05 нг/мл], однако, при ЭхоКГ отмечено увеличение размеров вегетаций на ТК до 25×5 мм, появление легочной гипертензии (систолическое давление в легочной артерии 44 мм рт.ст.), увеличение ТР до 4 степени, расширение правого предсердия с нарастанием симптомов сердечной недостаточности (отеки, одышка), резистентных к проведению диуретической терапии. Учитывая тяжелую ТР и необходимость профилактики эмболических осложнений (размер вегетаций >20 мм) пациентка была переведена в кардиохирургический стационар в июне 2021 г. для дальнейшего оперативного лечения клапанной патологии.

При поступлении: температура тела 36,6°C. Одышка при незначительной нагрузке, отеки голеней и стоп. Дыхание жесткое, влажные мелкопузырчатые хрипы в нижних отделах обоих легких, частота дыхательных движений 22/мин. Систолический шум вдоль левого края грудины, частота сердечных сокращений 80/мин. Артериальное давление 110/75 мм рт.ст. Печень +3 см от края реберной дуги.

При исследовании крови: невыраженный общевоспалительный синдром [СРБ 1,54 мг/л, лейкоциты  $6,2 \times 10^9$ /л, СОЭ 46 мм/ч, PCT – 0,04 нг/мл], гемоглобин 128 г/л, сохранная функция почек [креатинин 46,9 мкмоль/л, СКФ по формуле CKD-EPI 113 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>]. Коагулограмма и анализы мочи без особенностей. В двух последовательных (>12 часов) образцах крови при микробиологическом исследовании роста не выявлено, параллельное ПЦР-исследование крови (повторно) – результат отрицательный. ЭКГ без патологии.

Выполнена операция протезирования ТК биопротезом БиоЛАБ № 31 в условиях искусственного кровообращения (ИК). При микробиологическом исследовании ткани клапана роста не выявлено. При ПЦР-исследовании ткани клапана выявлена ДНК methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* (MSSA) в высокой концентрации ( $1,3 \times 10^6$  копии/мл). При патогистологическом исследовании клапана подтверждена активность ИЭ: скопление колоний грамположительных микроорганизмов в толще клапана, лейкоцитов, единичных нитей фибрина.

В раннем послеоперационном периоде на фоне проводимого стандартного курса АБТ активного ИЭ (ванкомицин 2 г/сут+цефтриаксон 2 г/сут+флуконазол 150 мг) у пациентки сохранялась лихорадка в вечернее время, в анализах крови без динамики [лейкоциты  $2,8 \times 10^9$ /л, СРБ 1,54 мг/л, СОЭ 60 мм/ч, PCT 0,04 нг/мл], КТ органов грудной клетки и послеоперационная рана без признаков воспалительных изменений. Обращало на себя внимание снижение фильтрационной функции почек с развитием острого повреждения почек (ОПП) 1 стадии [креатинин 129,1 мкмоль/л, СКФ по формуле CKD-EPI 43 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>]. Учитывая подозрение на рецидив ИЭ, пациентке выполнена чреспищеводная ЭхоКГ, при которой выявлена вегетация на биопротезе, в связи

с чем, проведено повторное хирургическое лечение – репротезирование ТК биологическим протезом БиоЛАБ № 28, в условиях ИК. В последующем отмечалось рецидивирующее значительное накопление жидкости в полости перикарда, что потребовало проведения повторных пункций перикардальной сумки и перикардэктомии.

Принимая во внимание результаты ПЦР-исследования тканей резецированного клапана, проведена смена АБТ на даптомицин 500 мг/сут+цефтриаксон 2 г/сут, что совместно с ранее проведенным повторным хирургическим лечением привело к терапевтическому успеху. Пациентка выписана в удовлетворительном состоянии без признаков активности ИЭ и с полным восстановлением фильтрационной функции почек [креатинин 70 мкмоль/л, 89 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>].

Заключительный диагноз: Основной: Первичный инфекционный эндокардит ТК, вызванный MSSA, активная стадия. Операция протезирования ТК биопротезом БиоЛАБ № 31 на работающем сердце, в условиях ИК от 18.06.2021 по поводу трикуспидальной недостаточности. Операция репротезирования ТК биологическим протезом БиоЛАБ № 28, в условиях ИК от 16.07.2021 по поводу раннего протезного эндокардита.

Осложнения: НК 2Б. NYHA III ФК. Рецидивирующий экссудативный перикардит (постперикардитомный). Операция двусторонней перикардэктомии от 11.08.2021. ОПП 1 стадии. Железодефицитная анемия легкой степени тяжести.

Сопутствующие заболевания: ВИЧ-инфекция, стадия 3, субклиническая. Хронический ВГС. Перенесенная COVID-19 (март 2021 г.).

## Обсуждение

Представленное клиническое наблюдение представляет интерес по нескольким диагностическим и терапевтическим вопросам: соблюдение сроков диагностики ИЭ; правильность проведения этиологической диагностики; соответствие клиническим рекомендациям и своевременность назначения эмпирической АБТ; обоснованность выбора препарата для смены АБТ; своевременность определения показаний для хирургического лечения; правильность терапии после хирургического лечения; влияние дополнительных препаратов на течение заболевания.

Несмотря на трудности постановки диагноза ИЭ в стационаре COVID-19, учитывая сходство первых симптомов ИЭ ТК и COVID-19 (лихорадка, повышение воспалительных маркеров в крови, пневмония по данным компьютерной томографии), в данном клиническом наблюдении сроки своевременной диагностики соблюдены и диагноз ИЭ был заподозрен быстро. Однако в дальнейшем ни эмпирическая, ни последующая беспорядочная смена АБТ

у пациентки (табл. 1) не соответствовали современным клиническим рекомендациям [1, 4], несмотря на типовой клинический сценарий ИЭ (внутривенные инъекции наркотических препаратов, высокая вероятность ассоциации с *MSSA*, типичная локализация на ТК), что сыграло решающую роль в отсутствии

идентификации возбудителя из крови и драматично тяжелом осложненном течении ИЭ.

Показания к операции у пациентов с правосторонним ИЭ более строги, чем при левосторонней локализации: наличие правосторонней сердечной недостаточности с плохим ответом на диуретики, возникшей

Таблица 1. Схема лечения пациентки с комментариями [1, 4]

Схема 1/ 20.03–28.03.21	Характеристика препаратов	Схема 2/ 29.03–09.04.21	Характеристика препаратов
Азитромицин (амбулаторно)	Макролид, против внутриклеточных возбудителей	Левифлоксацин 500 мг	Респираторный фторхинолон III поколения, широкий спектр
<p><i>Комментарий:</i> Необоснованное назначение АБТ до выяснения причин повышения температуры</p> <p><i>Рекомендации:</i> Назначение АБТ только после выявления связи повышения температуры с бактериальной инфекцией</p>		<p><i>Комментарий:</i> Необоснованное назначение АБТ на вирусную пневмонию (COVID-19), с подозрением на ИЭ была переведена в другой стационар</p> <p><i>Рекомендации:</i> Назначение АБТ только после выявления связи повышения температуры с бактериальной инфекцией</p>	
Схема 3/ 09.04–29.04.21	Характеристика препаратов	Схема 4/ 29.04–21.05.21	Характеристика препаратов
1. Ванкомицин 2 г/сут 2. Тигециклин 100 мг ↓ 3. Меропенем 3 г/сут 4. Линезолид 1,2 г/сут	1. Гликопептид, бактерицидный, менее эффективен при <i>S. aureus</i> 2. Тетрациклин, бактериостатик в отношении <i>S. aureus</i> , назначается при ИЭ <i>off-label</i> 3. Карбапенем, бактерицидный, широкий спектр, мало активен против <i>Staphylococcus spp.</i> 4. Оксазолидинон, бактериостатик, эффективен против <i>S. aureus</i> , назначается при ИЭ <i>off-label</i>	1. Меропенем 3 г/сут 2. Линезолид 1,2 г/сут 3. Доксциклин 0,2 г/сут 4. Амикацин 1 г/сут	1. Карбапенем, бактерицидный, широкий спектр, мало активен против <i>Staphylococcus spp.</i> 2. Оксазолидинон, бактериостатик, эффективен против <i>S. aureus</i> , назначается при ИЭ <i>off-label</i> 3. Тетрациклин, бактериостатик, эффективен против внутриклеточных возбудителей 4. Аминогликозид, бактерицидный, против грамотрицательной флоры
<p><i>Комментарий:</i> Избыточная, нерациональная комбинация АБТ. Ванкомицин — препарат 2 линии при ПИЭ, назначается в монотерапии при невозможности назначения оксациллина или цефазолина, или при аллергии к бета-лактамам (ЕОК нет, УУР С, УДД 5). Тигециклин — назначается при ИЭ с подозрением на конфекцию <i>S. aureus</i> с грамотрицательной флорой в сложных случаях с ранее предшествовавшей неэффективной АБТ и только при участии клинического фармаколога (ЕОК нет, УУР С, УДД 5). Меропенем не относится к препаратам, рекомендованным для применения у больных ИЭ. Линезолид — не относится к препаратам первой — второй линии при лечении ИЭ, особенно ПИЭ, назначается при ИЭ в качестве альтернативной терапии на стафилококковый ИЭ и в сложных случаях в комбинации с бета-лактамами препаратами при участии клинического фармаколога (ЕОК нет, УУР С, УДД 4). <i>Рекомендации:</i> Препаратами выбора для стартовой эмпирической терапии неосложненного ПИЭ и с наибольшей вероятностью инфицирования <i>S. aureus</i> являются оксациллин или цефазолин (ЕОК нет, УУР С, УДД 4)</p>		<p><i>Комментарий:</i> Избыточная, нерациональная комбинация АБТ. Меропенем и линезолид (см. ранее). Доксциклин рекомендован для применения у больных ИЭ при наличии доказанной связи с внутриклеточными возбудителями (<i>Brucella sp.</i>, <i>Coxiell burnetii</i>, <i>Bartonella sp.</i>, <i>Tropheryma whipplei</i>). Аминогликозиды не относятся к препаратам выбора для ПИЭ, могут быть назначены в качестве второй линии эмпирической терапии в комбинации с пенициллинами, ванкомицином или даптомицином, при подозрении на связь с <i>MRSA</i> (ЕОК нет, УУР С, УДД 5) <i>Рекомендации:</i> На данном этапе уже упущена возможность назначения стартовой эмпирической терапии по схеме 3. Возможные варианты смены АБТ: комбинация даптомицина в высоких дозах (<math>\geq 10</math> мг/кг) с бета-лактамами препаратами или фосфомицином (ЕОК IIВ, УУР С, УДД 5); фосфомицина с имипенемом+циластатин (УУР В, УДД 2); новые бета-лактамы антибактериальные препараты, например цефтаролина фосамил (УУР С, УДД 4); комбинация бета-лактамы антибактериальных препаратов с высокими дозами Ко-тримоксазола [Сульфаметоксазол+Триметоприм] и клиндамицина (ЕОК нет, УУР С, УДД 4)</p>	
Схема 5/ 22.05.–27.05.2021	Характеристика препаратов	Схема 6/ 28.05.–10.06.2021	Характеристика препаратов
1. Ванкомицин 2 г/сут 2. Меропенем 3 г/сут	1. Гликопептид, бактерицидный, менее эффективен при <i>S. aureus</i> 2. Карбапенем, бактерицидный, широкий спектр, мало активен против <i>Staphylococcus spp.</i>	1. Цефазолин 8 г/сут 2. Рифампицин 600 мг 3. Флуконазол 150 мг	1. Цефалоспорин 1 поколения, бактерицидный, активен против <i>S. aureus</i> , рекомендован при ПИЭ 2. Ансамидин, бактерицидный, широкого спектра 3. Противогрибковый препарат
<p><i>Комментарий:</i> Необоснованное продолжение АБТ ранее неэффективными препаратами. <i>Рекомендации:</i> Возможные варианты смены АБТ: комбинация даптомицина в высоких дозах (<math>\geq 10</math> мг/кг) с бета-лактамами препаратами или фосфомицином (ЕОК IIВ, УУР С, УДД 5); фосфомицина с имипенемом+циластатин (УУР В, УДД 2); новые бета-лактамы антибактериальные препараты, например цефтаролина фосамил (УУР С, УДД 4); комбинация бета-лактамы антибактериальных препаратов с высокими дозами Ко-тримоксазола [Сульфаметоксазол+Триметоприм] и клиндамицина (ЕОК нет, УУР С, УДД 4)</p>		<p><i>Комментарий:</i> Нерациональный выбор АБТ у пациентки с активно леченным ИЭ нативного клапана. Цефазолин препарат выбора для стартовой АБТ неосложненного ПИЭ, на данном этапе ИЭ уже имел осложненное течение, нерациональный дэскалационный выбор препарата. Рафампицин — назначается только для ИЭ ПК и добавляется к терапии на 3–5-й день (ЕОК IIВс, УУР С УДД 2). Назначение флуконазола без доказанной грибковой инфекции не обосновано. <i>Рекомендации:</i> Смотри схему 5</p>	

Таблица 1. Продолжение

Схема 7/ 16.06.–15.07.2021	Характеристика препаратов	Схема 8/ 16.07.–27.08.2021	Характеристика препаратов
1. Ванкомицин 2 г/сут 2. Цефтриаксон 2 г/сут 3. Флуконазол 150 мг	1. Гликопептид, бактерицидный, менее эффективен при <i>S. aureus</i> 2. Цефалоспорины III поколения, широкий спектр, эффективен против <i>MRSA</i> 3. Противогрибковый препарат	1. Даптомицин 0,5 г/сут 2. Цефтриаксон 2 г/сут	1. Циклический липопептид, бактерицидный, эффективен только на Gr+, в первую очередь против <i>S. aureus</i> , в том числе <i>MRSA</i> , особенно при ПИЭ 2. Цефалоспорины III поколения, широкий спектр, эффективен против <i>MRSA</i>
<p><b>Комментарий:</b> Возможная схема альтернативной терапии больных стафилококковым ИЭ, преимущественно <i>MRSA</i>, сочетанием бета-лактамов антибактериальных препаратов с ванкомицином (ЕОК нет, УУР С, УДД 5), однако, учитывая предыдущий неуспех лечения Ванкомицином — назначение данной схемы является нерациональным и необоснованным.                      Назначение флуконазола без доказанной грибковой инфекции не обосновано.  <b>Рекомендации:</b> Смотри схему 5</p>		<p><b>Комментарий:</b> Обоснованная, адекватная смена терапии. Даптомицин в высоких дозах (<math>\geq 10</math> мг/кг) в сочетании с бета-лактамами антибактериальными препаратами рекомендован пациентам со стафилококковым ИЭ, в том числе <i>MRSA</i> со сниженной чувствительностью к ванкомицину (ЕОК IB, УУР С, УДД 5). Несмотря на то, что на данном этапе назначена этиотропная терапия, эта схема лечения должна была быть назначена как эмпирическая еще на этапе схемы 5.</p>	
<p>АБТ — антибактериальная терапия, COVID-19 — острая респираторная инфекция, вызываемая коронавирусом SARS-CoV-2, <i>S. aureus</i> — <i>Staphylococcus aureus</i>, off-label — использование лекарственных средств по показаниям, не утверждённым государственными регулирующими органами, не упомянутым в инструкции по применению, ЕОК — Европейское общество кардиологов, УУР — уровень убедительности рекомендаций, УДД — уровень достоверности доказательств, ИЭ — инфекционный эндокардит, ПИЭ — правосторонний ИЭ, <i>MRSA</i> — метициллинрезистентный золотистый стафилококк, ИЭ ПК — инфекционный эндокардит протезированного клапана</p>			

в результате тяжелой ТР; отсутствие эффекта от АБТ или бактериемия (например, ассоциированная с *S. aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*), сохраняющаяся в течение 7 дней и более; наличие на ТК больших вегетаций  $> 20$  мм [1, 4]. В данном клиническом наблюдении показания для оперативного лечения имелись задолго до проведенного вмешательства — еще в мае наблюдалось неконтролируемое течение инфекции и необходимость профилактики эмболических осложнений, в июне присоединилась сердечная недостаточность, которая и оставалась ведущей в клинике, однако операция проведена только в июле, что еще раз демонстрирует низкую приверженность врачей к клиническим рекомендациям и уже ранее было отмечено Н. Tissot-Dupont и соавт. [6].

Одной из диагностических проблем в представленном клиническом наблюдении была сложность идентификации возбудителя ИЭ, позволившая бы своевременно назначить этиотропную терапию. В ряде исследований, посвященных этиологической диагностике ИЭ, отмечена низкая чувствительность и эффективность традиционно применяемого микробиологического исследования крови и клапана, отрицательные результаты в общей популяции встречаются от 2 до 71% случаев, у внутривенных наркоманов с ИЭ от 9,5% до 47,6% [1, 4, 7, 8]. Добавление молекулярно-биологического метода исследования (ПЦР), особенно тканей резецированных клапанов, в алгоритм этиологической диагностики ИЭ может значительно улучшить качество исследований [5, 9]. Так, М. Halavaaga и соавт. в 2020 г. провели исследование 313 случаев ИЭ у 291 пациента (повторный ИЭ в 22 случаях), доля лиц, употребляющих инъекционные психоактивные вещества и страдающих ИЭ составила 31% ( $n=97/291$ ), микробиологическое исследование крови было отрица-

тельно в 12,5% ( $n=39/313$ ) случаев, из которых дополнительное применение серологического и ПЦР-исследования позволило выявить возбудитель еще в 30,8% ( $n=12/39$ ) случаях из резецированных клапанов или эмболического материала [10]. Кроме того, у пациентов с предшествовавшей длительной АБТ идентифицировать ДНК возбудителя удастся значительно чаще при исследовании ткани сердечного клапана методом ПЦР [5, 9, 10], как и в представленном клиническом наблюдении, что еще раз доказывает большую значимость молекулярно-биологических методов при ИЭ с отрицательными результатами микробиологического исследования.

Тяжесть и характер поражения клапана пациентки полностью согласуются с выявленным этиологическим агентом, *MSSA*, который связан с деструктивным течением ИЭ, имеет высокую вирулентность и способность поражать интактные клапаны. *S. aureus*, особенно *MSSA*, — наиболее частый (40-74% случаев) возбудитель ИЭ ТК у лиц, употребляющие внутривенные психоактивные вещества [1, 4, 8, 11]. Неоднократные попытки в представленном наблюдении выявления возбудителя разными методами этиологической диагностики (культуральный и ПЦР-исследования крови) на всех этапах госпитального лечения оказались безуспешными, вероятно по причине низкой концентрации возбудителя в крови на фоне активной АБТ. Следует отметить, что пациентка имела типичный профиль ИЭ, определяющий высокую вероятность инфицирования *MSSA* и согласно клиническим рекомендациям с первых дней ей должна была быть назначена антистафилококковая эмпирическая схема терапии. Несмотря на то, что единственным эффективным методом выявления возбудителя оказалось исследование тканей клапана методом ПЦР, оно лишь подтвердило исходные предположения об этиологии заболевания, которые, к сожалению, не были учтены ни

на одном из этапов госпитализации при выборе эмпирической АБТ. Определение этиологии ИЭ для пациентки ключевым образом повлияло на тактику ведения со сменой терапии на этиотропную (комбинация даптомицина с цефтриаксоном, см. табл. 1), что совместно с хирургическим лечением привело к терапевтическому успеху.

Лица, употребляющие инъекционные психоактивные вещества более подвержены рецидиву ИЭ, чем пациенты с ИЭ без анамнеза употребления психоактивных препаратов [12]. Повторная операция на клапанах сердца при рецидиве ИЭ у лиц, употребляющих внутривенные психоактивные вещества ассоциируется с повышенным риском 30-дневной смертности (отношение шансов 2,22, 95% доверительный интервал 1,22–4,06;  $p=0,01$ ) [11, 12].

Развитие ОПП не является редким осложнением после операции на сердце: в исследовании X. Zeng и соавт. у 52,2% ( $n=433$ ) пациентов развилось ОПП, в большинстве случаев 1 стадии, после кардиохирургического лечения [13]. В представленном наблюдении течение заболевания в послеоперационном периоде осложнилось ОПП 1 стадии на фоне рецидива ИЭ и повторных хирургических вмешательств с полным восстановлением фильтрационной функции почек к моменту выписки из стационара.

Кроме того, кардиохирургическое вмешательство у пациентки осложнилось постперикардитомным синдромом (ПКС), который чаще всего протекает бессимптомно и имеет благоприятный прогноз, однако в 1-2% случаев это осложнение может оказаться жизнеугрожающим при развитии тампонады сердца [14]. Все применяемые медикаментозные препараты для лечения проявлений ПКС в настоящее время являются *off-label* и в целом, схема лечения соответствует лечению острого экссудативного перикардита. Основу лечения составляет назначение нестероидных противовоспалительных препаратов, а в качестве второй линии, в случае неэффективности терапии, возможно назначение глюкокортикоидов (ГК) [14]. В представленном случае проводилась терапия нестероидными противовоспалительными препаратами без значимого эффекта, однако, учитывая активный рецидивирующий ранний протезный ИЭ, назначение ГК было опасно и противопоказано. В случае развития тампонады сердца или клинически значимого экссудативного перикардита, резистентного к медикаментозному лечению, пациентам с ПКС для улучшения качества жизни рекомендуется выполнение перикардиоцентеза или перикардэктомии [14], что и было выполнено пациентке с положительным эффектом.

На прогноз ИЭ также влияет иммунный статус. ВИЧ-инфекция часто ассоциирована с употреблением инъекционных психоактивных веществ и играет особую роль в риске развития ИЭ. ВИЧ оказывает негативное влияние на выживаемость только при наличии тяжелой иммуносупрессии. Исследование, про-

веденное J. Pulvirenti и соавт., показало, что у пациентов с ВИЧ-инфекцией и ИЭ с уровнем CD4-клеток  $<200$  клеток/ $\text{мм}^3$ , смертность была значительно выше, чем у пациентов с CD4-клетками  $>200$  клеток/ $\text{мм}^3$  [1, 4]. У представленной пациентки имелся благоприятный иммунный статус ВИЧ-инфекции (субпопуляция Т-цитотоксических клеток CD3+CD8+CD4-CD45+ составляла 904 клеток/ $\text{мм}^3$ , иммунорегуляторный индекс CD4/CD8 0,42).

При назначении лекарственной терапии необходимо учитывать возможное нежелательное лекарственное взаимодействие АРВТ и АБТ. Нами было проанализировано взаимодействие всех назначенных пациентке препаратов на разных этапах госпитализации, среди которых выявлена нерекомендуемая комбинация амикацина с тенофовиром<sup>1</sup>.

Помимо того, что сопутствующая COVID-19 может задерживать диагностику ИЭ, соответственно, влияя на прогноз и летальность от ИЭ, непосредственно COVID-19 сам по себе является фактором риска для ИЭ в результате развития воспалительной реакции и гиперкоагуляционного состояния, вторичных по отношению к COVID-19, а также может вызывать повреждение структур клапана [2]. Кроме того, при тяжелом течении COVID-19 часто назначаются ГК. В представленном клиническом наблюдении как минимум в двух стационарах назначался дексаметазон внутривенно с уже известным ИЭ осложненного течения, что явилось дополнительной причиной, повлиявшей на течение заболевания, которая могла спровоцировать активацию возбудителя за счет снижения иммунной активности.

Кроме того, было показано, что пациенты с активной инфекцией ВГС имеют значительно более высокую восприимчивость к инфекциям, вызванным *S. aureus* [отношение шансов =3,3, 95% доверительный интервал 1,1-9,8;  $p=0,03$ ]. Смертность у пациентов с ИЭ, принимавших внутривенные психоактивные препараты, была значительно выше у пациентов с ВГС, чем у пациентов без ВГС (32% против 5%,  $p=0,0178$ ) [3].

Таким образом, особенностью данного клинического наблюдения является трудно-контролируемое течение ИЭ ТК у пациентки с полиморбидным состоянием, способствующим ослаблению иммунного статуса (наркотическая зависимость, ВГС, сопутствующая ВИЧ-инфекция, перенесенная COVID-19), наличием множественных отягощающих факторов для прогрессирования инфекционного процесса (неверная стартовая эмпирическая АБТ, неоднократная и безосновательная смена АБТ, назначение ГК при активном ИЭ, нерациональные комбинации АБТ и АРВТ, несвоевременное определение показаний для хирургической коррекции), который осложнился ранним протезным ИЭ и рецидивирующим экссудативным перикардитом с последующими репротезированием и перикардэктомией.

<sup>1</sup> ARVT Calc. [cited by March 17, 2022]. Available from: [www.calc.arvt.ru/](http://www.calc.arvt.ru/)

Принципиальной задачей было определение этиопатогенетического агента ИЭ для подбора оптимальной этиотропной АБТ, однако, несмотря на своевременное и неоднократно проведенное микробиологическое и ПЦР-исследования крови, идентифицировать возбудитель удалось только исследованием ткани иссеченного сердечного клапана методом ПЦР, учитывая результаты которого, произведена смена АБТ, что в совокупности с повторным хирургическим лечением привело к благоприятному исходу. Подчеркивается ценность комплексного лабораторного исследования крови и тканей резецированного клапана методами этиологической диагностики (микробиологический анализ + ПЦР) для выявления возбудителя ИЭ, а также необходимость следования клиническим рекомендациям на всех этапах ведения пациента с ИЭ, особенно при выборе АБТ, что позволит снизить количество случаев заболевания с неустановленной этиологией и привести к успеху лечения.

## Заключение

Урок представленного клинического наблюдения — ценность следования клиническим рекомен-

дациям на всех этапах ведения пациентки. Типовой клинический сценарий (молодая пациентка с внутривенной наркоманией, ВГС, ВИЧ-инфекцией, перенесенной COVID-19 и стафилококковым ИЭ ТК) на всех этапах стационарного лечения не сопровождался выбором адекватной эмпирической АБТ, несмотря на высокую вероятность связи с *MSSA*, что и определило трудности этиологической диагностики (снижение концентрации возбудителя в крови на фоне активной беспорядочной АБТ) и осложненное течение заболевания. Ключевую роль в определении этиологического диагноза ИЭ имело исследование ткани сердечного клапана методом ПЦР, определившее назначение правильной, этиотропной АБТ и успешный исход, однако для данной пациентки не имевшее дополнительного эпидемиологического значения, а лишь подтвердившее имевшиеся предположения об этиологии заболевания. Исследование ткани клапана методом ПЦР в добавление к традиционным микробиологическим методам, является ценным диагностическим исследованием, особенно при ИЭ неустановленной этиологии.

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

## References/Литература

- Habib G, Lancellotti P, Antunes MJ, et al.; ESC Scientific Document Group. 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):3075-3128. DOI:10.1093/eurheartj/ehv319.
- Kumanayaka D, Mutyala M, Reddy DV, Slim J. Coronavirus Disease 2019 Infection as a Risk Factor for Infective Endocarditis. *Cureus*. 2021;13(5):e14813. DOI:10.7759/cureus.14813.
- Kaka AS, Filice GA, Kuskowski M, Musher DM. Does active hepatitis C virus infection increase the risk for infection due to *Staphylococcus aureus*? *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2017;36(7):1217-1223. DOI:10.1007/s10096-017-2912-0.
- Demin AA, Kobalava ZD, Skopin II, et al. Infectious endocarditis and infection of intracardiac devices in adults. Clinical guidelines 2021. *Russian Journal of Cardiology*. 2022;27(10):5233. (in Russ.) [Демин А.А., Кобалава Ж.Д., Скопин И.И., и др. Инфекционный эндокардит и инфекция внутрисердечных устройств у взрослых. Клинические рекомендации 2021. Российский кардиологический журнал. 2022;27(10):5233]. DOI:10.15829/1560-4071-2022-5233.
- Kotova EO, Domonova EA, Kobalava ZhD, et al. Modern trends in identification of causative agents in infective endocarditis. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2021;17(1):153-164 (In Russ.) [Котова Е.О., Домонова Э.А., Кобалава Ж.Д., и др. Современные тренды этиологической диагностики инфекционного эндокардита. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии 2021;17(1):153-164]. DOI:10.20996/1819-6446-2021-02-14.
- Tissot-Dupont H, Casalta JP, Gouriet F, et al. International experts' practice in the antibiotic therapy of infective endocarditis is not following the guidelines. *Clinical Microbiology and Infection*. 2017;23:736-739. DOI:10.1016/j.cmi.2017.03.007.
- Danilov AI, Alekseeva IV, Asner TV, et al. Real practice of therapy of infective endocarditis in the Russian Federation: intermediate results of the MAESTRO study. *Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy*. 2013;15(2):suppl 1:18-9 (In Russ.) [Данилов А.И., Алексеева И.В., Аснер Т.В. и др. Реальная практика терапии инфекционного эндокардита в РФ: промежуточные результаты исследования МАЭСТРО. Клиническая Микробиология и Антимикробная Химиотерапия. 2013;15(2):приложение 1:18-9].
- Scheggi V, Del Pace S, Ceschia N, et al. Infective endocarditis in intravenous drug abusers: clinical challenges emerging from a single-centre experience. *BMC Infect Dis*. 2021;21(1):1010. DOI:10.1186/s12879-021-06697-1.
- Fournier PE, Gouriet F, Casalta JP, et al. Blood culture-negative endocarditis: Improving the diagnostic yield using new diagnostic tools. *Medicine (Baltimore)*. 2017;96(47):e8392. DOI:10.1097/MD.00000000000008392.
- Halavaara M, Martelius T, Anttila VJ, Järvinen A. Three Separate Clinical Entities of Infective Endocarditis-A Population-Based Study From Southern Finland 2013-2017. *Open Forum Infect Dis*. 2020;7(9):ofaa334. DOI:10.1093/ofid/ofaa334.
- Zubarevich A, Szczechowicz M, Osswald A, et al. Surgical treatment of infective endocarditis in intravenous drug abusers. *J Cardiothorac Surg*. 2021;16(1):97. DOI:10.1186/s13019-021-01491-1.
- Pericàs JM, Llopis J, Athan E, et al. Prospective Cohort Study of Infective Endocarditis in People Who Inject Drugs. *J Am Coll Cardiol*. 2021;77(5):544-555. DOI:10.1016/j.jacc.2020.11.062.
- Zeng X, McMahon GM, Brunelli SM, et al. Incidence, outcomes, and comparisons across definitions of AKI in hospitalized individuals. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2014;9(1):12-20. DOI:10.2215/CJN.02730313.
- Adler Y, Charron P, Imazio M, et al. 2015 ESC Guidelines for the diagnosis and management of pericardial diseases. *Russian Journal of Cardiology*. 2016;(5):117-162. (In Russ.) [Adler Y, Charron P, Imazio M et al. Рекомендации ESC по диагностике и ведению пациентов с заболеваниями перикарда 2015. Российский кардиологический журнал. 2016;(5):117-162]. DOI:10.15829/1560-4071-2016-5-117-162.

### Сведения об Авторах/About the Authors

**Котова Елизавета Олеговна** [Elizaveta O. Kotova]

eLibrary SPIN 6397-6480, ORCID 0000-0002-9643-5089

**Моисеева Александра Юрьевна** [Alexandra Yu. Moiseeva]

eLibrary SPIN 1121-0207, ORCID 0000-0003-0718-5258

**Домонова Эльвира Алексеевна** [Elvira A. Domonova]

eLibrary SPIN 1781-8807, ORCID 0000-0001-8262-3938

**Сильвейстрова Ольга Юрьевна** [Olga Yu. Silveystrova]

eLibrary SPIN 8943-4356, ORCID 0000-0001-8412-9765

**Писарюк Александра Сергеевна** [Alexandra S. Pisaryuk]

eLibrary SPIN 5602-1059, ORCID 0000-0003-4103-4322

**Кахкцян Павел Варздатович** [Pavel V. Kakhktsyan]

eLibrary SPIN 9092-1870, ORCID 0000-0002-8781-5012

**Бабухина Юлия Игоревна** [Julia I. Babukhina]

eLibrary SPIN 2000-2010, ORCID 0000-0002-1454-467X

**Кобалава Жанна Давидовна** [Zhanna D. Kobalava]

eLibrary SPIN 9828-5409, ORCID 0000-0002-5873-1768

# КЛИНИЧЕСКИЙ ОПЫТ

## Рецидивирующие кровотечения на фоне стандартной антикоагулянтной терапии у коморбидной пациентки с фибрилляцией предсердий: клиническое наблюдение

Кудрявцева А. А., Колпачкова Е. В.\*, Гебекова З. А., Садулаева Т. А., Соколова А. А., Напалков Д. А.

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

Вопрос о безопасности прямых оральных антикоагулянтов (ПОАК), несмотря на их высокую эффективность в профилактике тромботических осложнений при фибрилляции предсердий (ФП), остается актуальным в связи с риском развития геморрагических осложнений на фоне приема стандартных доз, что требует тщательного персонализированного подхода. В статье представлен клинический случай развития спонтанных гематом на коже верхних и нижних конечностей и гемартроза коленного сустава на фоне приема 20 мг ривароксабана у пациентки 72 лет с ФП без нарушений функции почек и печени. В связи с повышением остаточной концентрации ривароксабана в плазме крови было проведено фармакогенетическое исследование и тест «Тромбодинамика». Фармакогенетическое исследование не выявило значимых полиморфизмов генов, связанных с метаболизмом ривароксабана. Однако тест «Тромбодинамика» позволил подтвердить наличие значимой гипокоагуляции на остаточной концентрации препарата в крови, что могло стать причиной рецидивирующих геморрагических осложнений у пациентки. Кроме того, пациентка принимала амиодарон в дозировке 200 мг в сутки, что не позволило исключить вероятность межлекарственного взаимодействия, несмотря на противоречивость литературных данных.



**Ключевые слова:** фибрилляция предсердий, антикоагулянтная терапия, кровотечение, тест «Тромбодинамика», фармакогенетика, фармакокинетика.



**Для цитирования:** Кудрявцева А. А., Колпачкова Е. В., Гебекова З. А., Садулаева Т. А., Соколова А. А., Напалков Д. А. Рецидивирующие кровотечения на фоне стандартной антикоагулянтной терапии у коморбидной пациентки с фибрилляцией предсердий: клиническое наблюдение. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2023;19(3):248-253. DOI:10.20996/1819-6446-2023-2900. EDN TFAGIG

### Recurrent bleeding during standard anticoagulant therapy in comorbid patients with atrial fibrillation: a clinical case report

Kudriavtseva A. A., Kolpachkova E. V., Gebekova Z. A., Sadulaeva T. A., Sokolova A. A., Napalkov D. A.  
I. M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

The question of the safety of direct oral anticoagulants (DOACs), despite their high efficacy in the prevention of thrombotic events in atrial fibrillation (AF), remains relevant due to the risk of developing hemorrhagic events while taking standard doses, which requires a thorough personalized approach. The article presents a clinical case of the development of spontaneous hematomas on the skin of the upper and lower extremities and hemarthrosis of the knee joint while taking 20 mg of rivaroxaban in a 72-year-old patient with AF without impaired renal and hepatic function. Due to the increase in the residual plasma concentration of rivaroxaban, a pharmacogenetic study and the Thrombodynamics (TD) test were performed. A pharmacogenetic study did not reveal significant gene polymorphisms associated with the metabolism of rivaroxaban. However, TD allowed us to confirm the presence of significant hypocoagulation at the peak of the residual blood concentration of the drug in the blood, which could cause recurrent hemorrhagic events in the patient. In addition, the patient is taking amiodarone at a dosage of 200 mg per day, which does not allow us to rule out drug-drug interaction, despite the inconsistency of the literature data.

**Keywords:** atrial fibrillation, anticoagulant therapy, bleeding, Thrombodynamics test, pharmacogenetics, pharmacokinetics.

**For citation:** Kudriavtseva A. A., Kolpachkova E. V., Gebekova Z. A., Sadulaeva T. A., Sokolova A. A., Napalkov D. A. Recurrent bleeding during standard anticoagulant therapy in comorbid patients with atrial fibrillation: a clinical case report. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2023;19(3):248-253. DOI:10.20996/1819-6446-2023-2900. EDN TFAGIG

\*Corresponding Author (Автор, ответственный за переписку): kat86502844@yandex.ru

Received/Поступила: 27.03.2023

Review received/Рецензия получена: 05.04.2023

Accepted/Принята в печать: 26.06.2023

## Введение

Фибрилляция предсердий (ФП) является одной из важнейших проблем в клинической практике врача любой специальности. За последние два десятилетия распространенность ФП выросла на 13%, причем частота ее возникновения увеличивается с возрастом, а у лиц 70 лет и старше ФП встречается в 5-15% случаев [1].

Антикоагулянтная терапия претерпела значительные изменения за последние годы: предпочтение отдается прямым оральным антикоагулянтам (ПОАК) благодаря удобному режиму дозирования и выбору дозы, отсутствию необходимости рутинного контроля показателей свертывающей системы крови и меньшему количеству взаимодействий с лекарственными препаратами и пищевыми продуктами по сравнению с варфарином. ПОАК являются высокоэффективными средствами для профилактики тромботических осложнений при фибрилляции предсердий (ФП), однако в связи с повышением риска развития геморрагических осложнений вопрос о безопасном приеме антикоагулянтной терапии неизменно остается актуальным [2, 3]. Общеизвестно, что безопасность лекарственных средств напрямую зависит от индивидуальных особенностей организма и требует персонализированного подхода.

Представлен клинический случай развития геморрагических осложнений у пожилой пациентки, не имеющей нарушения функции почек и печени, на фоне терапии прямыми ингибиторами Ха фактора в адекватно назначенных дозах.

## Описание клинического случая

Пациентка П., 72 лет обратилась в УКБ №1 Сеченовского университета в июне 2021 г. в связи с возникновением спонтанных гематом на коже туловища, а также верхних и нижних конечностей. Из анамнеза известно, что в октябре 2020 г. у пациентки впервые возник пароксизм ФП. В связи с высоким риском тромбоэмболических осложнений (ТЭО) (3 балла по шкале CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc) было принято решение о назначении постоянной антикоагулянтной терапии. Был рекомендован прием ривароксабана в дозе 20 мг/сут (клиренс креатинина по формуле Кокрофт-Голт: 67 мл/мин, скорость клубочковой фильтрации по СКД-EPI = 74 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>). Синусовый ритм был восстановлен с помощью электроимпульсной терапии, в дальнейшем для его контроля назначен амиодарон в дозе 200 мг/сутки. Также из анамнеза известно, что пациентка длительно страдает гипертонической болезнью, постоянно принимает валсартан в сочетании с гидрохлоротиазидом в дозе 160+12,5 мг/сут, розувастатин 20 мг/сут. В течение полугода после выписки на назначенной терапии пациентка не

отмечала каких-либо клинически значимых кровотечений. Однако летом 2021 г. пациентка стала отмечать возникновение спонтанных гематом на коже верхних конечностей. Осенью 2021 г. в связи с возникновением боли в левом коленном суставе пациентка обратилась к травматологу-ортопеду, была проведена пункция левого коленного сустава и эвакуировано 10 мл крови. Кровотечение было расценено как клинически значимое и было решено заменить ривароксабан на другой представитель класса ПОАК с иным механизмом действия, однако от приема дабигатрана пациентка категорически отказалась, поэтому выбор был остановлен на другом ингибиторе Ха фактора – апиксабана в дозе 5 мг 2 раза в сутки. Сопутствующая гипотензивная, гиполипидемическая и антиаритмическая терапия не менялась. При этом пациентка отрицает нарушение кратности приема препаратов, смещение приема препаратов по времени или увеличение их дозы. Стоит отметить, что в 2020 г. пациентке проводилось эндопротезирование правого коленного сустава, и при назначении профилактических доз в послеоперационном периоде геморрагических осложнений не наблюдалось, что делает маловероятным наличие мутации в генах свертывающей системы крови. Кроме того, семейный анамнез и акушерский анамнез пациентки по заболеваниям системы гемостаза не отягощен, и ранее развитие неспровоцированных геморрагических событий не отмечала до начала приема антикоагулянтной терапии после дебюта ФП.

Тем не менее, на фоне приема апиксабана (5 мг 2 раза в сутки) у пациентки продолжали появляться спонтанные кровоизлияния на коже верхних и нижних конечностей. Снова была предпринята попытка замены ПОАК, однако от приема дабигатрана пациентка вновь категорически отказалась. Консилиумом врачей было принято решение о снижении дозы апиксабана до 2,5 мг 2 раза в сутки, после чего кровоизлияния в подкожно-жировую клетчатку прекратились.

*При осмотре:* Рост 161 см, вес 70 кг, ИМТ 27 кг/м<sup>2</sup>. Общее состояние удовлетворительное. Положение активное. Температура тела: 36,5°C. Кожные покровы и видимые слизистые обычной окраски и влажности, на коже голеней экзантема с экскориациями, «отцветающие» гематомы на внутренней области предплечий до 5 см в диаметре. Отеков нет. Частота дыхательных движений – 16 в мин. Sat O<sub>2</sub> – 98%. При аускультации легких дыхание везикулярное, проводится во все отделы, хрипы не выслушиваются. При аускультации сердца – ритм правильный, шумы сердца не выслушиваются. ЧСС 76 уд./мин. Артериальное давление 137/83 мм рт.ст. Стул регулярный. Живот мягкий, при пальпации безболезненный. Мочеиспускание регулярное, безболезненное. Симптом поколачивания отрицательный с обеих сторон.

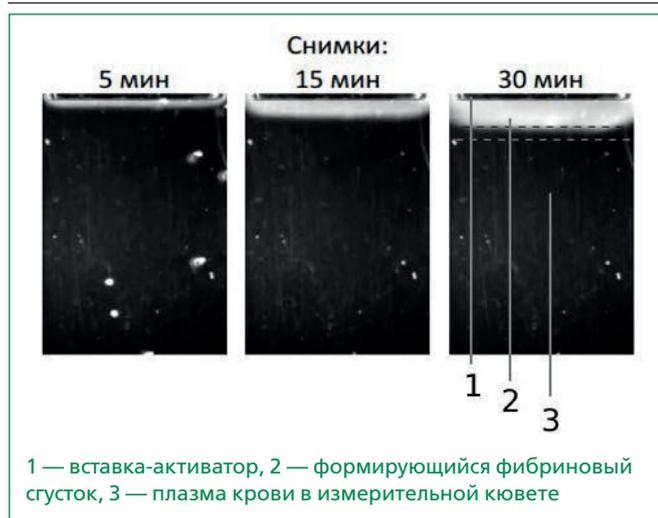


Рисунок 1. Умеренная гипокоагуляция на остаточной концентрации ривароксабана

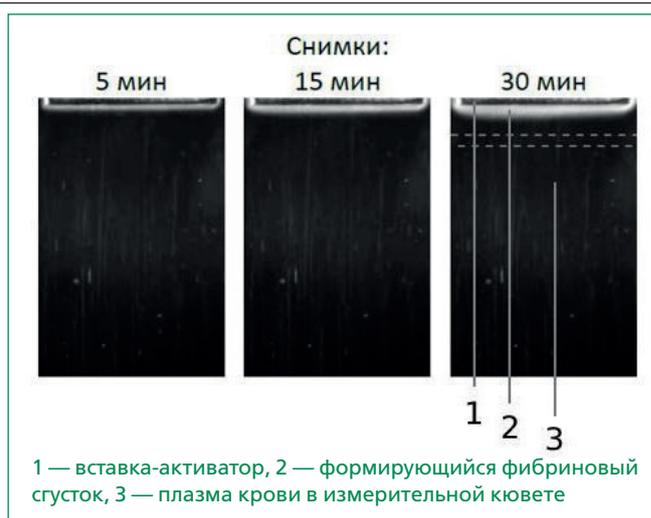


Рисунок 2. Выраженная гипокоагуляция на пике действия ривароксабана



Рисунок 3. Характеристика тромбодинамических параметров. На снимках в разные временные промежутки представлено формирование фибринового сгустка, характерного для нормокоагуляции у здорового добровольца

Данные лабораторных методов исследования на фоне приема ривароксабана 20 мг/сут: Общий анализ крови: эритроциты  $4,2 \times 10^{12}/л$ , гемоглобин – 131 г/л, тромбоциты  $214 \times 10^9/л$ , лейкоциты  $5,5 \times 10^9/л$ .

Коагулограмма: Активированное частичное тромбoplastиновое время (АЧТВ) 37,3 с., Международное нормализованное отношение (МНО) 1,59, Протромбин по Квику 45%, фибриноген 3,38 г/л, биохимический анализ крови в норме, общий анализ мочи – мочевой осадок без патологии.

Данные лабораторных методов исследования на фоне приема аписабана 5 мг 2 раза в сутки:

Общий анализ крови: эритроциты  $4,0 \times 10^{12}/л$ , гемоглобин 129 г/л, тромбоциты  $286 \times 10^9/л$ , лейкоциты  $5,8 \times 10^9/л$ .

Коагулограмма: АЧТВ 29,4 с., МНО 1,01, Протромбин по Квику 98%, фибриноген 3,41 г/л, биохими-

ческий анализ крови в норме, общий анализ мочи – мочевой осадок без патологии.

В рамках развернутого обследования пациентке была определена остаточная равновесная концентрация ривароксабана в плазме крови –  $C_{ss\min}$  111 нг/мл (по данным A. L. Sennesael и соавт. [9] в норме остаточная концентрация ривароксабана в плазме составляет от 12 до 251 нг/мл, соответственно данный показатель в пределах референсных значений). Кроме того, в дополнение к стандартному исследованию свертывающей системы крови при помощи коагулограммы, пациентке был проведен тест «Тромбодинамика», по результатам которого на остаточной концентрации ривароксабана (перед очередным плановым приемом препарата) определялась умеренная гипокоагуляция за счет показателя Tlag (времени задержки роста сгустка) – 1,75 мин, и выраженная гипокоагуляция на пике действия (че-

рез 2 часа после приема очередной дозы препарата) за счет показателей  $T_{lag}$  – 2,45 мин и  $V_i$  (начальной скорости роста сгустка) – 27,3 мкм/мин (рис. 1 и рис. 2).

Тест “Тромбодинамика” представляет собой метод интегральной оценки состояния системы гемостаза, который основан на регистрации роста фибринового сгустка, образующегося при активации свертывания локально на поверхности вставки – активатора с иммобилизованным на ней тканевым фактором [17]. На рис. 3 представлены качественные и количественные показатели теста “Тромбодинамика”, их нормальный диапазон значений у здоровых людей и фотографии роста сгустка при нормальном состоянии плазмы.

Более того, пациентке было проведено фармакогенетическое исследование, которое не подтвердило наличия значимых полиморфизмов генов *ABCB1* (*rs1045642 C3435T*, *rs2032582*), изоферментов *CYP2J2* (*rs890293 A>C*), *CYP3A4\*22* (*rs35599367 C>T*), *CYP3A5\*3* (*rs776746 A6986G*), участвующих в метаболизме ривароксабана и способных повышать риск развития кровотечений. Однако стоит обратить внимание на прием амиодарона, потенциально способного взаимодействовать с ривароксабаном и увеличивать риск геморрагических осложнений.

## Обсуждение

Геморрагические осложнения – наиболее частые побочные реакции, связанные с приемом ПОАК. Для сведения к минимуму риска кровотечений на фоне терапии ПОАК рекомендовано оценивать риск кровотечений по общеизвестным шкалам с последующим персонализированным выбором антикоагулянта для каждого определенного пациента, проводить предварительное обследование пациентов с целью поиска возможного источника состоявшегося кровотечения, а также корректировать имеющиеся факторы риска кровотечения. Особого внимания заслуживают уязвимые категории пациентов: пожилые со сниженной функцией почек и полипрагмазией, а также пациенты с легкой и умеренной печеночной недостаточностью [4]. Нашей пациентке на момент развития геморрагического синдрома было 72 года, функция почек была сохранена и заболеваний печени у нее не наблюдалось.

Важно отметить, что ривароксабан, ингибитор Ха фактора, является субстратом переносчика Р-гликопротеина (Р-gp), который кодируется геном *ABCB1* и метаболизируется цитохромом Р450, изоферментами *CYP3A4*, *CYP3A5*, *CYP2J2*. Примерно 1/3 неизмененного ривароксабана выводится почками, а остальные 2/3 метаболизируются в печени. Р-gp в основном отвечает за активную почечную экскрецию ривароксабана [5]. Пациенты с почечной недостаточностью и одновременным приемом препаратов, являющихся ингибиторами изоферментов цитохрома Р450 и Р-gp, могут иметь более высокий плазменный

уровень антикоагулянта, а также период полувыведения и, как следствие, обладать повышенным риском развития кровотечения [5]. Проанализировав клиническую ситуацию нашей пациентки, было принято решение провести фармакогенетическое исследование по следующим полиморфизмам: гена *ABCB1* (*rs1045642 C3435T*), (*rs 2032582*) и *CYP2J2* (*rs 890293 A>C*), *CYP3A4\*22* (*rs 35599367 C> T*), *CYP3A5\*3* (*A6986G rs776746*). Ранее был проведен поиск литературных источников о полиморфизмах гена *ABCB1* по базе данных PubMed (MEDLINE), в ходе которого были продемонстрированы противоречивые и неоднородные результаты по данной теме. Согласно одним публикациям, полиморфные варианты гена *ABCB1* оказывают влияние на метаболизм ривароксабана, увеличивая его остаточную и максимальную концентрации в плазме крови и период полувыведения и, как следствие, повышают риск кровотечений, особенно у пациентов с почечной недостаточностью и при одновременном приеме препаратов из группы ингибиторов *CYP3A5* [6-8]. Другие исследователи публикуют данные об отсутствии существенного влияния перечисленных выше генетических вариантов *ABCB1* на индивидуальную вариабельность концентраций ривароксабана в плазме, в связи с чем необходимы дальнейшие работы для понимания роли гена *ABCB1* в сочетании с генетическими полиморфизмами изоферментов *CYP2J2*, *CYP3A4* и *CYP3A5*. В представленном клиническом случае, нами не было обнаружено существенного влияния полиморфизмов гена *ABCB1* на фармакокинетику ривароксабана, а, следовательно, исследованные полиморфизмы не влияли на развитие геморрагических событий у данной пациентки [6-8].

Кроме того, пациентке было проведено исследование остаточной плазменной концентрации ривароксабана в крови, значение которой оказалось в пределах референсных значений. Так как у пациентки не нарушена фильтрационная функция почек, нет заболеваний печени, то можно было бы предположить, что возникающие гематомы, вероятно, связаны с межлекарственным взаимодействием. Из таких возможных препаратов наша пациентка получала амиодарон. То же касается и апиксабана, имеющего схожий механизм действия с ривароксабаном, – они оба являются прямым и обратимым ингибитором Ха фактора свертывания крови. Отсутствие прямого сравнения и незначительные различия в фармакокинетики и фармакодинамике антикоагулянтов между собой, в том числе разные режимы дозирования, развитие геморрагических осложнений у пациентки на фоне приема полной дозы обоих препаратов не позволяют предположить, что истиной причиной данных кровотечений является определенный антикоагулянт. Возможно, что на фоне приема прямого ингибитора тромбина – дабигатрана, другого представителя класса ПОАК с иным механизмом действия, побочного эффекта удалось бы избежать, однако от приема да-

бигатрана пациентка категорически отказалась. По данным A. L. Sennesael и соавт. остаточная концентрация ривароксабана в плазме составляет от 12 до 251 нг/мл (медианное значение 94 нг/мл) [9], а результаты проспективного обсервационного многоцентрового исследования S. Testa и соавт. у пациентов с ФП, получавших ривароксабан, уровни плазменной концентрации препарата могли варьировать почти в 15 раз [10]. Наиболее вероятным объяснением этой изменчивости может быть индивидуальный метаболизм ПОАК у таких пациентов.

Амиодарон является комбинированным ингибитором P-gp и слабым ингибитором CYP3A4, что может способствовать снижению элиминации ривароксабана [11]. Результаты исследования W. Mueck и соавт. свидетельствуют о том, что ривароксабан не взаимодействует в клинически значимой степени с ингибиторами CYP3A4 или P-gp, за исключением сильных комбинированных ингибиторов, к которым относятся антимиотики группы азолов (за исключением флуконазола) и ингибиторы протеазы ВИЧ [11]. Так как амиодарон не относится к данной группе препаратов, то при отсутствии других факторов, влияющих на элиминацию ривароксабана, маловероятно, что он способен повышать риск кровотечений в результате межлекарственных взаимодействий [11]. Результаты мета-анализа F. Lupercio и соавт. также свидетельствуют об отсутствии значимого повышения риска большого кровотечения при совместном приеме амиодарона и ПОАК, однако в качестве клинических исходов не рассматривались незначительные геморрагические осложнения [12]. Тем не менее, ограничениями большинства исследований по данной теме был ретроспективный дизайн, отсутствие данных о точных дозировках ПОАК и небольшой размер выборок, что свидетельствовало о низкой репрезентативности полученных данных. В популяционном ретроспективном когортном исследовании с пациентами пожилого возраста (старше 66 лет), получавших различные ПОАК совместно с ингибиторами P-gp/CYP3A4 (верапамил, дилтиазем или амиодарон) и метопрололом или амлодипином, не было выявлено различий в риске серьезных кровотечений по сравнению с применением последних препаратов [13]. Интересные результаты были продемонстрированы в ходе фармакокинетического моделирования лекарственного взаимодействия ривароксабана и амиодарона при почечной недостаточности [14]. При клиренсе креатинина от 50 до 79 мл/мин прием ривароксабана в дозе 20 мг/сутки с амиодароном 200 мг 3 раза в сутки приводил к клинически значимому увеличению экспозиции ривароксабана. Однако неясно, как повышенная остаточная концентрация ривароксабана влияла на клинические исходы у данных пациентов, а именно развитие любых геморрагических событий [14]. В то же время, в другом ретроспективном когортном исследовании с участием 50018 пациен-

тов, одновременный прием ривароксабана и амиодарона был связан с повышенным риском развития больших и клинически значимых кровотечений, что может свидетельствовать в пользу клинически значимого взаимодействия между этими препаратами [15]. Помимо исследований с участием большого числа пациентов, в литературе описано несколько клинических случаев по данной проблеме. В одном из них пациентка 88 лет со скоростью клубочковой фильтрации 50 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> была направлена на дообследование в связи с повышенным значением МНО [16]. В плазме крови определялся сверхтерапевтический уровень остаточной концентрации ривароксабана, при этом никаких геморрагических осложнений не было зарегистрировано. По мнению авторов, лекарственное взаимодействие между амиодароном и ривароксабаном, сохраняющееся спустя 3 недели после прекращения приема амиодарона, может выступать основной причиной снижения элиминации ривароксабана и повышения МНО, особенно у пожилых пациентов и при снижении функции почек [16]. Резюмируя вышеизложенное, оценка лекарственного взаимодействия требует тщательного персонализированного подхода, так как результаты исследований, посвященных данному вопросу, довольно противоречивы, и влияние амиодарона на клинические исходы у пациентов, получавших ривароксабан, неоднозначно и требует дальнейшего изучения.

Тест «Тромбодинамика», в отличие от других коагулологических тестов, учитывает физиологические особенности процесса свертывания крови. Он позволяет оценить все этапы формирования фибринового сгустка в условиях *in vitro*. В лабораторной и клинической практике тест уже продемонстрировал высокую чувствительность к состояниям гиперкоагуляции и гипокоагуляции на фоне различных клинических состояний [17]. В настоящее время опыт применения данного теста у пациентов с ФП, принимающих ПОАК, ограничен. Результаты небольшого исследования с участием 100 пациентов с различными формами ФП, принимавших ПОАК, продемонстрировали, что в момент минимального эффекта антикоагулянта в плазме крови средние значения и медианы всех показателей теста «Тромбодинамика» определялись в диапазоне нормокоагуляции [17]. Кроме того, были отмечены наблюдения, при которых перед приемом очередной дозы антикоагулянта значения параметров теста «Тромбодинамика» выходили за пределы допустимого референсного значения в обе стороны: как гипокоагуляции (повышение Ttag и снижение Vi), так и гиперкоагуляции. Авторам не удалось выявить связь между тромбодинамическими параметрами и клиническими исходами из-за низкой частоты геморрагических и тромботических событий у пациентов, а также практической невозможности получить образец крови для анализа в момент события,

но все же удалось определить параметры теста, показавших наибольшую чувствительность к вышеуказанным состояниям на фоне приема ПОАК — начальная скорость и время задержки роста сгустка. Таким образом, в силу индивидуальных особенностей метаболизма пациентов необходим персонализированный подбор дозы ПОАК и регулярный контроль степени коагуляции для того, чтобы как можно эффективнее избежать развития побочных эффектов и снизить риск тромбоза. Представляется, что тест «Тромбодинамика» может стать многообещающей и перспективной методикой в качестве измерения эффективности и безопасности любого перорального антикоагулянта. Однако, необходимы крупные проспективные исследования, которые смогут в большей степени пролить свет на эту тему.

Подводя итог вышеизложенному и учитывая несколько путей элиминации ривароксабана, можно предположить, что повышение плазменной остаточной концентрации данного препарата с риском развития побочных эффектов зависит от сочетания множества факторов, в том числе межлекарственного взаимодействия, определяющих изменение его фармакокинетики, а не только возраста и функционального состояния почек и печени.

## Заключение

Высокая потребность в постоянном приеме ПОАК пациентам с ФП и отсутствие стандартизованных методов контроля их безопасности ставят перед клиницистами сложную дилемму: как сохранить терапевтическое действие препарата и не допустить развития геморрагических осложнений. В данном клиническом случае было продемонстрировано проведение расширенного обследования пациентки с применением генетического и фармакокинетического исследований, а также теста «Тромбодинамика». Именно последний позволил подтвердить наличие достаточной гипокоагуляции на остаточной концентрации ривароксабана в крови, что, по-видимому, и могло стать причиной рецидивирующих геморрагических осложнений у данной пациентки. Тест «Тромбодинамика» не является стандартом для обследования пациентов, принимающих ПОАК, однако описанный нами клинический случай демонстрирует перспективу данного метода исследования в персонализированном подборе доз ПОАК в непростых клинических ситуациях.

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

## References/Литература

- Hindricks G, Potpara T, Dagres N, et al.; ESC Scientific Document Group. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. *Eur Heart J*. 2021;42(5):373-498. DOI:10.1093/eurheartj/ehaa612.
- Weitz JI, Semchuk W, Turpie AG, et al. Trends in Prescribing Oral Anticoagulants in Canada, 2008-2014. *Clin Ther*. 2015;37(11):2506-2514.e4. DOI:10.1016/j.clinthera.2015.09.008.
- Budnitz DS, Pollock DA, Weidenbach KN, et al. National surveillance of emergency department visits for outpatient adverse drug events. *JAMA*. 2006;296(15):1858-66. DOI:10.1001/jama.296.15.1858.
- Kubitza D, Becka M, Mueck W, et al. Effects of renal impairment on the pharmacokinetics, pharmacodynamics and safety of rivaroxaban, an oral, direct Factor Xa inhibitor. *Br J Clin Pharmacol*. 2010;70(5):703-12. DOI:10.1111/j.1365-2125.2010.03753.x.
- Kubitza D, Becka M, Zuehlsdorf M, et al. Body Weight Has Limited Influence on the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, or Pharmacodynamics of Rivaroxaban (BAY 59-7939) in Healthy Subjects. *J Clin Pharmacol*. 2007;47(2):218-26. DOI:10.1177/009127000626058.
- Trujillo T, Dobesh PP. Clinical use of rivaroxaban: Pharmacokinetic and pharmacodynamic rationale for dosing regimens in different indications. *Drugs*. 2014;74(14):1587-603. DOI:10.1007/s40265-014-0278-5.
- Lenoir C, Terrier J, Gloor Y, et al. Impact of the Genotype and Phenotype of CYP3A and P-gp on the Apixaban and Rivaroxaban Exposure in a Real-World Setting. *J Pers Med*. 2022;12(4):526. DOI:10.3390/jpm12040526.
- 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):413-420. DOI:10.1007/s40292-019-00342-4.
- Sennesael AL, Larock AS, Douxfils J, et al. Rivaroxaban plasma levels in patients admitted for bleeding events: insights from a prospective study. *Thromb J*. 2018;16:28. DOI:10.1186/s12959-018-0183-3.
- Testa S, Tripodi A, Legnani C, et al. START-laboratory register. Plasma levels of direct oral anticoagulants in real life patients with atrial fibrillation: results observed in four anticoagulation clinics. *Thromb Res*. 2016;137:178-183. DOI:10.1016/j.thromres.2015.12.001.
- Mueck W, Kubitza 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.
- Lupercio F, Romero J, Peltzer B, et al. Efficacy and Safety Outcomes of Direct Oral Anticoagulants and Amiodarone in Patients with Atrial Fibrillation. *Am J Med*. 2018;131(5):573.e1-573.e8. DOI:10.1016/j.amjmed.2017.11.047.
- Hill K, Sucha E, Rhodes E, et al. Amiodarone, Verapamil, or Diltiazem Use With Direct Oral Anticoagulants and the Risk of Hemorrhage in Older Adults. *CJC Open*. 2021;4(3):315-323. DOI:10.1016/j.cjco.2021.11.002.
- Cheong EY, Goh JJN, Hong Y, et al. Rivaroxaban With and Without Amiodarone in Renal Impairment. *J Am Coll Cardiol*. 2018;71(12):1395-1397. DOI:10.1016/j.jacc.2018.01.044.
- Chang SH, Chou JJ, Yeh YH, et al. Association Between Use of Non-Vitamin K Oral Anticoagulants With and Without Concurrent Medications and Risk of Major Bleeding in Nonvalvular Atrial Fibrillation. *JAMA*. 2017;318(13):1250-1259. DOI:10.1001/jama.2017.13883.
- Skov K, Falskov B, Jensen EA, et al. Supratherapeutic rivaroxaban levels: A persistent drug-drug interaction after discontinuation of amiodarone. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2020;127(4):351-353. DOI:10.1111/bcpt.13419.
- Gebekova ZA, Ivanov II, Asambayeva A, et al. Thrombodynamics Test in Assessment of the Risk of Thrombus Formation in Patients with Atrial Fibrillation Taking Direct Oral Anticoagulants. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2022;18(5):544-552 (In Russ.) [Гебекова З.А., Иванов И.И., Асамбаева А., и др. Тромбодинамический тест в оценке риска тромбообразования у пациентов с фибрилляцией предсердий, принимающих прямые пероральные антикоагулянты. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2022;18(5):544-552]. DOI:10.20996/1819-6446-2022-09-07.

Сведения об Авторах/About the Authors

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

**Екатерина Владимировна Колпачкова** [Ekaterina V. Kolpachkova]  
eLibrary SPIN 5121-0410, ORCID 0000-0003-2766-087X

**Танзила Адамовна Садулаева** [Tanzila A. Sadulaeva]  
eLibrary SPIN 2630-5185 ORCID 0000-0001-5933-8346

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

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

**Дмитрий Александрович Напалков** [Dmitry A. Napalkov]  
eLibrary SPIN 2894-5010 ORCID 0000-0001-5938-8917

# СТРАНИЦЫ НАЦИОНАЛЬНОГО ОБЩЕСТВА ДОКАЗАТЕЛЬНОЙ ФАРМАКОТЕРАПИИ

## Полифармация: определение, влияние на исходы, необходимость коррекции

Марцевич С. Ю. \*, Кутишенко Н. П., Лукина Ю. В., Драпкина О. М.

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

Обзор посвящен современной проблеме – полифармации. Универсальное определение и четкие критерии для этого понятия до сих пор не сформированы, но считается, что это назначение 5 и более лекарственных препаратов (ЛП). В статье обсуждаются частота и основные причины полифармации, продемонстрирована ее четкая связь с возрастом, а наличие избыточного веса и ожирения, мультиморбидность, низкая физическая активность, хрупкость четко ассоциированы с полифармацией. Также предрасполагают к полифармации когнитивные нарушения, инвалидность, длительный болевой синдром и злокачественные заболевания. Отсутствие постоянного лечащего врача, проживание в доме престарелых, консультирование несколькими специалистами, плохое ведение медицинской документации ассоциированы с полифармацией. Считается, что полифармация приводит к целому ряду неблагоприятных последствий: увеличивает риск падений, побочных эффектов ЛП, госпитализаций и даже смерти. Основной причиной этого считают возникновение различных неблагоприятных взаимодействий между ЛП, в том числе непредсказуемых, однако причинно-следственная связь этих явлений с полифармацией доказана далеко не всегда. Изучение приверженности к назначенной терапии при полифармации является непростой задачей, на сегодняшний день четкого ответа на вопрос, влияет ли полифармация на приверженность к лекарственной терапии, не получено. В статье подробно представлены проблемы потенциально нерациональных назначений, рассматриваются основные методы предупреждения и борьбы с полифармацией. Очевидно, что наиболее приемлемыми методами являются отмена ЛП, которые не показаны или противопоказаны больному, и назначение тех ЛП, для которых имеются прямые показания, но которые больной не получает. Терапия пациента должна быть максимально индивидуализирована с учетом многочисленных факторов, связанных с особенностями течения болезни, прогнозом, образом жизни больного, его физическим и ментальным состоянием.



**Ключевые слова:** полифармация, лечение, лекарственный препарат, мультиморбидность.

**Для цитирования:** Марцевич С. Ю., Кутишенко Н. П., Лукина Ю. В., Драпкина О. М. Полифармация: определение, влияние на исходы, необходимость коррекции. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2023;19(3):254-263. DOI:10.20996/1819-6446-2023-2924. EDN ULZCTC

### **Polypharmacy: definition, impact on outcomes, need for correction**

Martsevich S. Yu. \*, Kutishenko N. P., Lukina Yu. V., Drapkina O. M.

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

The review is devoted to a modern problem of polypharmacy. A universal definition and clear criteria for this concept have not yet been formed, but it is believed that this is the prescribing of at least 5 medications (M). The article discusses the frequency and main causes of polypharmacy, demonstrates its clear relationship with the age. The presence of overweight and obesity, multimorbidity, low physical activity, fragility are clearly associated with polypharmacy. Cognitive impairment, disability, long-term pain syndrome and malignant diseases also predispose to polypharmacy. The absence of a permanent attending physician, living in a nursing home, consulting with several specialists, poor management of medical records are associated with polypharmacy. It is believed that polypharmacy leads to a following number of adverse consequences: it increases the risk of falls, side effects of M, hospitalizations and even death. The main reason for this is the occurrence of various adverse interactions between M, including unpredictable ones, but the causal relationship of these phenomena with polypharmacy is not always proven. To study of adherence to prescribed therapy with polypharmacy is not an easy task, to date, there is no clear answer to the question whether polypharmacy affects adherence to drug therapy. The article presents in detail the problems of potentially irrational prescriptions, discusses the main methods of preventing and combating polypharmacy. Obviously, the most acceptable methods are the cancellation of drugs that are not indicated or contraindicated to the patient, and the prescribing of those drugs for which there are direct indications, but which the patient does not receive. The patient's therapy should be individualized as much as possible, taking into account numerous factors related to the peculiarities of the disease course, the prognosis, the patient's lifestyle, his physical and mental status.

**Keywords:** polypharmacy, treatment, medicine, multimorbidity.

**For citation:** Martsevich S. Yu., Kutishenko N. P., Lukina Yu. V., Drapkina O. M. Polypharmacy: definition, impact on outcomes, need for correction. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2023;19(3):254-263. DOI:10.20996/1819-6446-2023-2924. EDN ULZCTC

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

Received/Поступила: 28.06.23

Review received/Рецензия получена: 03.07.2022

Accepted/Принята в печать: 04.07.2023

## Введение

Назначение большого количества лекарств, или полифармация, длительно рассматривалось как отрицательная сторона фармакотерапии. С ней связывали возникновение побочных действий и даже отрицательное влияние на исходы болезни, в том числе на показатели смертности. Вместе с тем с позиций современных клинических рекомендаций до сих пор не существует ни четкого определения, что такое полифармация, ни однозначной оценки необходимости коррекции этого явления. Цель данной работы – проанализировать основные данные доказательной медицины о прогностической роли полифармации, необходимости ее коррекции и существующих способах ее устранения.

## Терминология и определение полифармации

Под полифармацией или полифармакотерапией традиционно понимают назначение большого количества лекарственных препаратов (ЛП). Для обозначения данного явления также используется термин «полипрагмазия». Несмотря на то, что термины «полифармация» и «полипрагмазия» рассматриваются как синонимы, между ними есть определенное различие<sup>1</sup>. Полипрагмазия более широкий термин и подразумевает избыточное использование всех медицинских назначений: ЛП, медицинских обследований, процедур и вмешательств, в то время как полифармация оценивает назначение только ЛП. В разных источниках количество ЛП для определения полифармации различно, но чаще всего считают, что это назначение 5 и более ЛП<sup>2</sup>. Иногда используются термины «полифармация» (более 5 лекарств) и «выраженная полифармация» (более 10 лекарств).

В последнее время стало понятно, что только количественное определение полифармации не может полностью отражать ее сущность. Поэтому все чаще появляются качественные определения полифармации, связывающие назначение большого количества ЛП с необходимостью их применения. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) достаточно давно предлагает менее конкретное определение полифармации, как «одновременное назначение многих лекарств или назначение избыточного количества лекарств» [1].

Кроме термина «полифармация» для определения избыточного количества назначаемых ЛП в медицинской литературе могут использоваться и другие термины. В систематическом обзоре [2] было показано, что из проанализированных статей в 54% употреблялся термин «полифармация», в 17% статей – термин «политерапия» (polytherapy), в небольшом количестве статей – термины «совместное назначение» (co-prescribing), «использование большого количества лекарств» (multiple medication use), «комедикация» (co-medication), «полимедикация» (poly-medication), «одновременное применение» (concomitant use) [2].

Считается, что более уместно пользоваться терминами «нерациональная и рациональная (или необходимая) полифармация». В отечественной литературе впервые термин «рациональная и нерациональная фармакотерапия» при полиморбидности и полипрагмазии у пожилых больных были использованы Л. Б. Лазебником и соавт. [3].

Точного определения рациональной полифармации не существует. Разные авторы вкладывают в этот термин разные понятия, но чаще – это несоответствие тем или иным критериям нерационального назначения ЛП (например, критериям Бирса, индексу MAI) [4]. Также считается, что целесообразно использовать клинически ориентированные определения полифармации, т. е. в каждом конкретном случае сопоставлять количество назначенных ЛП с особенностями течения заболеваний у конкретного больного и реальной потребностью в этих ЛП [3, 5].

Анализ 110 статей, в которых обсуждалась проблема полифармации, показал, что в общей сложности этот термин имел 138 определений [4]. 111 (80,4%) определений включали только цифровое определение (от 2 до 11 и более лекарств), 15 включали цифровое определение и длительность терапии, 12 давали только качественное определение. Только 6,4% статей в классификации учитывали различие между рациональной и нерациональной полифармацией. Цифровые определения полифармации не включали специфические виды коморбидности, следствием этого была сложность оценки полифармации в конкретных клинических ситуациях [4].

На сегодняшний день стало очевидным, что цифровое определение полифармации ни в коем случае не может отражать ее сущности и часто вступает в прямое противоречие с современными клиническими рекомендациями. Так, например, согласно современным клиническим рекомендациям больной ишемической болезнью сердца (ИБС), перенесший инфаркт миокарда, страдающий артериальной гипертонией, стенокардией и хронической сердечной недостаточностью, а также страдающий сахарным диабетом должен получать не менее 10-12 ЛП, что, согласно цифровому определению, классифицируется как «выраженная полифармация» [6].

<sup>1</sup> Словари и энциклопедии на Академике (активен 30.06.2023). Доступен на: <https://dic.academic.ru/dic.nsf/medic/5675>

<sup>2</sup> Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 2 ноября 2012 г. №575н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю «Клиническая фармакология» (активен 30.06.2023). Доступен на: <https://minzdrav.gov.ru/documents/9146-prikaz-ministerstva-zdravoohraneniya-rossiyskoy-federatsii-ot-2-noyabrya-2012-g-575n-ob-utverzhenii-poryadka-okazaniya-meditsinskoy-pomoschi-po-profilu-lyu-klinicheskaya-farmakologiya>

## Частота, причины и способы оценки полифармации

Нередко наличие одного заболевания (например, стабильно протекающей ИБС) требует назначения нескольких ЛП. Даже для снижения артериального давления у больных артериальной гипертензией (АГ) высокого риска современные клинические рекомендации предлагают назначение 2-3 препаратов [7]. При наличии нескольких заболеваний количество ЛП увеличивается. Считается, что полифармация особенно распространена у пожилых больных. В некоторых странах более 50% пожилых больных старше 60 лет принимают 5 или более ЛП, как правило, вследствие мультиморбидности. В исследовании С. В. Батюкиной и соавт. при анализе историй болезни пожилых пациентов с фибрилляцией предсердий (ФП) и хронической болезнью почек (ХБП), проходивших лечение в терапевтическом отделении многопрофильного стационара, показано, что одновременное назначение пяти и более ЛП являлось обычным явлением и присутствовало в 100% случаев у больных с ФП и ХБП IIIa стадии и у 95% пациентов с ФП и ХБП IIIb-IV стадии [8].

Увеличению частоты полифармации в популяции способствует также увеличение продолжительности жизни [4]. Однако она может встречаться и у молодых больных, имеющих одно заболевание, протекающее с осложнениями, или при наличии нескольких факторов риска, требующих медикаментозной коррекции.

В значительной степени частота полифармации зависит от того, какие критерии использовались для ее выявления. Кроме того, далеко не во всех исследованиях возможно определить, какое количество лекарств реально принимали больные. По данным систематического анализа M. Delara и соавт. [2], оценивавших частоту полифармации в 94 наблюдательных исследованиях различного типа (кросс-секционных, случай-контроль, проспективных когортных), в которые включались больные старше 19 лет, она колебалась от 20 до 85%, составив в среднем 37%. Была отмечена прямая связь полифармации с возрастом. Не было выявлено связи с полом, годом проведения исследования, дизайном исследования и его географической локализацией [2].

По данным одного из исследований, между 1995 и 2010 гг. доля больных, которым были выписаны  $\geq 5$  препаратов, удвоилась и достигла 20,8%; доля больных, которым были выписаны  $\geq 10$  препаратов утроилась и составила 5,8% [9]. Выписка  $\geq 10$  препаратов четко ассоциировалась с пожилым возрастом, она также чаще наблюдалась в регионах, где проживает более бедное население, в домах для престарелых. Доля больных, у которых выявлялись потенциально опасные лекарственные взаимодействия, увеличилась вдвое и составила 13% в 2010 г. [9].

Способы оценки полифармации не всегда так просты, как может показаться. Использование круп-

ных баз данных, на основании которых строятся выводы многих исследований, дает значительно искаженную информацию, так как при этом не учитываются по крайней мере 2 важных факта: ничего не известно о том, принимал ли больной выписанный ему ЛП и ничего не известно о приеме безрецептурных ЛП, которые пожилые больные принимают достаточно часто. Регистры позволяют оценить полифармацию, но только в том случае, если они предполагают непосредственный контакт с больным и при условии применения специальных подходов к оценке, реально получаемой больным терапии (анкеты, опросники). Больные также не всегда способны дать точную информацию о принимаемых ими ЛП. Показано, что лишь сочетание двух методов – анализа всех назначений и опроса больного способно дать истинную картину реально принимаемых ЛП [10].

## Факторы, предрасполагающие к полифармации

Факторы, способствующие полифармации, достаточно многочисленны, причем разные исследователи по-разному оценивают их значимость. По данным одного из исследований, принадлежность к женскому полу снижала риск полифармации и одновременно уменьшала риск проблем, связанных с ЛП. Наличие избыточного веса и ожирения, мультиморбидность, низкая физическая активность, хрупкость ассоциировались с повышенной частотой полифармации [11].

Авторы другого исследования среди факторов, предрасполагающих к полифармации, выделяют связанные с пациентом (к ним относят возраст старше 62 лет, наличие когнитивных нарушений, наличие инвалидности, хрупкость, отсутствие постоянного лечащего врача, множественные хронические заболевания – болевой синдром, сахарный диабет, ИБС, злокачественные заболевания, проживание в доме престарелых, консультирование несколькими специалистами), а также факторы, связанные с организацией системы здравоохранения (к ним относят плохое ведение медицинской документации, плохое исполнение назначений врача, отсутствие надлежащего учета специфических проявлений болезни, использование автоматической системы выписки рецептов) [12].

Отсутствие единообразия в списке факторов, предрасполагающих к полифармации, в значительной степени объясняется тем, что в разных исследованиях для анализа были доступны разные факторы. Используемые опросники в разных исследованиях также значительно отличались.

Логично предположить, что существует прямая связь между полифармацией и мультиморбидностью. Некоторые исследователи даже считают, что полифармация прямо указывает на наличие мультиморбид-

ности [13]. Однако нередко полифармацию можно встретить и при наличии одного заболевания, например у больного с ИБС, перенесшего острый инфаркт миокарда. Клинические рекомендации в таком случае предлагают назначение не менее 5 ЛП, что, безусловно, нельзя рассматривать как полифармацию.

Нередко у больного, получающего несколько ЛП, появляются побочные эффекты. Для их купирования иногда назначают другие препараты, которые не только увеличивают степень полифармации, но и сами по себе могут давать побочные эффекты. Данный вариант полифармации называется каскадом назначений. Такая ситуация, например, встречается у пожилых больных с мультиморбидностью, которым назначают одновременно несколько психотропных препаратов, часто дающие побочные эффекты [12].

## Мультиморбидность и приверженность к терапии

Изучение приверженности к назначенной терапии при полифармации является непростой задачей. В первую очередь это связано с тем, что большинство исследований используют крупные базы данных или регистры, оценка реальной приверженности в которых в принципе невозможна. Очевидно, что адекватная оценка приверженности возможна только в клинических исследованиях, когда врач непосредственно контактирует с больным. В такие исследования обычно включается относительно небольшое количество больных, однако их результаты намного более информативны. При этом изучение приверженности далеко не всегда входит в задачи таких исследований. Так, по данным одного из систематических обзоров, только в 13 исследованиях из 22 сообщалось о приверженности к лечению, 5 из них являлись рандомизированными контролируруемыми исследованиями [14].

Следует иметь в виду, что выявление факторов, ассоциированных с неприверженностью, в значительной степени зависит от того, какие показатели доступны исследователям. Как известно, точнее всего приверженность больного к назначенному лечению можно определить либо с помощью прямого опроса больного, либо с помощью специальных опросников (либо с помощью и того, и другого). От того, насколько подробен используемый опросник, какие вопросы в него включены, в значительной степени зависит полученный результат о факторах, ассоциированных с неприверженностью.

Традиционно принято считать, что у пожилых больных неприверженность к назначенной терапии встречается особенно часто вследствие целого ряда факторов, связанных в первую очередь с возрастом больных и количеством принимаемых ЛП как результатом мультиморбидности.

Однако, существующие доказательства свидетельствуют о том, что возраст как таковой не следует рассматривать как независимый фактор риска неприверженности. Среди факторов, ассоциированных с неприверженностью, называют низкий образовательный уровень, невысокий экономический статус, умственные или физические нарушения, некоторые хронические заболевания, такие, как хроническая почечная недостаточность [15]. Вклад в неприверженность могут вносить такие факторы, как снижение сообразительности, нарушения зрения, отсутствие понимания больным важности назначенного лекарства, которые могут быть связаны и с возрастом, и с мультиморбидностью [15]. В одной из работ показано, что у пожилых больных с мультиморбидностью покупка ЛП за наличный расчет, а также отсутствие медицинской страховки являются одними из главных факторов плохой приверженности к терапии [16].

В исследовании, проводившемся в одном из центров оказания первичной медицинской помощи в Португалии, в которое включались пожилые больные с мультиморбидностью, приверженность оценивали с помощью специального и достаточно подробного опросника. Из 1089 больных 47,7% были расценены как неприверженные. Анализ показал, что факторами, ассоциированными с неприверженностью, были забывчивость, сложности с проглатыванием лекарств, опасение побочных эффектов, цена лекарств, сомнения в отношении необходимости приема лекарства и отсутствие веры в то, что лекарство поможет. Возраст и наличие мультиморбидности сами по себе не ассоциировались с неприверженностью [17].

Многоцентровое одномоментное исследование было проведено в 12 территориальных клиниках в Китае, в которое включали больных 65 лет и старше с мультиморбидностью и полифармацией [18]. Потенциально нерациональные назначения оценивали с помощью критериев Бирса [19]. Приверженность к лечению оценивали с помощью визуально-аналоговой шкалы. Всего включено 773 больных. Показано, что частота неприверженности составила 31,8%. Она ассоциировалась с полом, когнитивными нарушениями, перенесенным инсультом, посещением одного и того же врача, самолечением, высокой стоимостью лекарств. Прямой ассоциации между полифармацией и неприверженностью отмечено не было [18].

В другом одномоментном исследовании, выполненном у 93 пожилых больных с мультиморбидностью и полифармацией, частота неприверженности была выше и составила 79,6%. Факторами, связанными с неприверженностью, были побочные действия, удобство применения, а также предшествующий опыт применения ЛП [20].

В ретроспективное когортное исследование на основе крупной базы данных были включены 122655 пожилых больных, у которых регистрировалась по-

лифармация при вновь назначенной терапии [21]. В этом исследовании было введено понятие «ежедневный коэффициент обладания полифармацией» (daily polypharmacy possession ratio, DPPR). Чаще всего назначались антигипертензивные препараты (89%). Принадлежность к женскому полу, возраст старше 85 лет и мультиморбидность ассоциировались со сниженной приверженностью к назначению. В то же время высокая приверженность к терапии ассоциировалась с улучшенной выживаемостью [21].

Многоцентровое одномоментное исследование у больных с сахарным диабетом 2-го типа показало, что приверженность к лечению в целом была невысокой. Плохая приверженность ассоциировалась с плохим контролем уровня гликемии. Количество заболеваний и количество принимаемых ЛП было обратно связано с приверженностью к терапии [22].

Таким образом, плохая приверженность к терапии ассоциировалась с разными факторами. Очевидно, что все перечисленные выше факторы просто не могут быть одновременно зарегистрированы в одном исследовании, соответственно, судить о том, какие факторы являются наиболее важными, связанными с неприверженностью, не представляется возможным. Кроме того, ни в одном из перечисленных выше исследований не ставилась цель напрямую сравнить неприверженность и полифармацию. Этим можно объяснить противоречивость результатов.

Одно из немногих исследований, где ставилась конкретная задача изучить ассоциацию между коморбидностью и приверженностью к терапии, проводилось в Иране [23]. Включены 280 последовательно поступавших больных (возраст более 18 лет) с АГ. Коморбидность оценивали по числу сопутствующих заболеваний. У всех больных оценивали приверженность к медикаментозной терапии с помощью 8-вопросной анкеты Мориски-Грина (MMAS-8, валидированной в Иране) [24]. Наиболее частыми коморбидными состояниями были ИБС (23,2%), сахарный диабет (19,6%) и дислипидемия (18,2%). Средний показатель MMAS-8 score в группе больных с коморбидностью составил 5,68, а у больных без коморбидности — 5,83 (различия статистически незначимы). Таким образом, наличие сопутствующих заболеваний отчетливо не влияло на приверженность больных к назначенной терапии. Следует признать, что методический уровень этого исследования был невысоким, поэтому его выводы надо воспринимать с осторожностью.

Таким образом, четкого ответа на вопрос, влияет ли полифармация на приверженность к лекарственной терапии, на сегодняшний день нет. Возможно, этот вопрос и не требует четкого ответа, в первую очередь потому, что как полифармация, так и приверженность, является относительными понятиями, которые не имеют четкого количественного определения и разными исследователями определяются по-разному.

## Клинические последствия полифармации

Считается, что полифармация приводит к целому ряду неблагоприятных последствий: увеличивает риск падений, побочных эффектов ЛП, госпитализаций и даже смерти [11]. Основной причиной этого считают возникновение различных неблагоприятных взаимодействий между ЛП, в том числе непредсказуемых. Часто приводят конкретные клинические состояния и исходы заболевания, которые напрямую связывают с полифармацией, особенно у пожилых больных. Однако причинно-следственная связь этих явлений с полифармацией доказана далеко не всегда.

### **Хрупкость (frailty)**

Несмотря на то, что хрупкость часто присутствует у пожилых больных и часто сочетается с полифармацией, прямых доказательств о причинно-следственной связи этих состояний не существует. Есть ряд наблюдательных исследований, продемонстрировавших, что в течение длительного наблюдения (около 8 лет) частота хрупкости была в 2,5 раза выше у больных, принимавших 7 и более ЛП [24]. Некоторые полагают, что эта связь может быть обратной: повышенная хрупкость приводит к увеличению числа назначаемых лекарств [25].

### **Падения (falls)**

Целый ряд исследований показал наличие ассоциации между полифармацией и падениями. Например, наличие такой связи подтвердило основанное на регистре исследование, выполненное в Швеции [26]. Однако введение поправки на ЛП, увеличивающие риск падений, значительно ослабило выраженность этой ассоциации. В длительном исследовании у пожилых больных, проводившемся в Англии, было продемонстрировано, что частота падений у лиц с полифармацией (назначение 5 и более ЛП) была на 21% выше, чем у лиц без полифармации [27]. Гиперполифармация или выраженная полифармация (назначение 10 и более ЛП) ассоциировалась с увеличением риска падений на 50%. В другом исследовании только число назначенных ЛП, увеличивающих риск падений, ассоциировалось с повышенным риском госпитализаций, на основании чего был сделан вывод, что полифармация сама по себе не может считаться независимым фактором риска падений [28].

Следует учитывать, что падения могут вызывать конкретные ЛП (нейролептики, транквилизаторы и ряд других), поэтому рассматривать связь падений с полифармацией без учета, какие именно препараты назначались, вряд ли корректно.

### **Физическое состояние**

По данным систематического обзора, оценивавшего влияние полифармации на физическое состояние больного в пожилом возрасте, выявлена тесная ассоциация между этими двумя факторами, однако не было установлено, какой из них является причиной, а какой — следствием [29]. Очевидно, что на се-

годняшний день нет прямых доказательств того, что полифармация сама по себе способствует ухудшению физического состояния больного.

#### **Госпитализации**

В ряде исследований, проводившихся у пожилых, показано, что существует ассоциация между выраженностью полифармации и частотой госпитализаций [30, 31]. В большом наблюдательном когортном исследовании, которое проводилось на базе гериатрического госпиталя, было показано, что полифармация (назначение 6-9 ЛП в последние 3 месяца) и выраженная полифармация (назначение более 10 ЛП в последние 3 месяца) ассоциировались с увеличенным риском повторных госпитализаций [32].

#### **Когнитивные расстройства**

Полифармация, включавшая назначение психотропных и антихолинергических ЛП ассоциировалась с когнитивными нарушениями в нескольких исследованиях [33]. Так, в 12-летнем исследовании на базе регистра, которое проводилось в Южной Корее, было показано, что полифармация ассоциировалась с увеличением риска развития деменции [34]. Однако и в этих исследованиях о причинно-следственной связи между полифармацией и когнитивными расстройствами судить не представляется возможным.

#### **Показатели смертности**

Известно, что полифармация увеличивает риск нерациональных назначений, развития побочных эффектов и даже смертельных исходов [4, 35, 36]. О связи полифармации с повышенным риском смертности, особенно у пожилых больных, упоминается в нескольких недавних систематических обзорах. Однако, говоря о смертельных исходах как результате полифармации, как правило, ссылаются на исследования невысокого качества [9, 37]. Об этом же свидетельствуют ряд исследований, использовавших крупные базы данных. Так, в недавно проведенном когортном исследовании с длительным наблюдением (более 3000000 больных, данные получены из базы данных) в Корее, полифармация ассоциировалась с повышенным риском общей смертности, даже после введения поправки на коморбидность [38]. Похожие данные были получены на основании анализа так называемого Датского регистра [39]. Это исследование включило 1,338,058 лиц старше 65 лет. Полифармация оценивалась в момент включения. Связь между полифармацией и смертностью оценивалась через 5 лет после включения с помощью регрессии Кокса. Вводилась поправка для устранения искажения в зависимости от показаний (*confounding by indication*). Анализ показал, что полифармация может включать самые разнообразные сочетания ЛП, которые могут оказывать влияние на полученный результат. После введения поправок в методике *propensity score* было обнаружено, что полифармация и избыточная полифармация оказывают значимое отрицательное влияние на показатели смертности.

Следует учитывать, однако, что все эти исследования, построенные на анализе крупных баз данных, страдают очень многими недостатками и за счет этого невысокой доказательностью. Даже существующие современные статистические методы борьбы со смещающими факторами не позволяют полностью их контролировать. Кроме того, есть очевидные факторы, понятные любому клиницисту, которые делают малоубедительными результаты, полученные при анализе баз данных. Во-первых, в таких базах данных далеко не всегда учитывается тяжесть заболевания и упоминаются данные о сопутствующих заболеваниях, наличием которых может объясняться назначение избыточного количества ЛП. Во-вторых, в этих базах нет никаких сведений о реальной приверженности больных к назначенному лечению. О нем судят по выписанным рецептам, но на самом деле неизвестно, принимал ли больной выписанный ЛП, и если принимал, то соблюдал ли он назначенный режим приема. В-третьих, базы данных не позволяют судить о мотивах выбора ЛП врачом, наличии показаний и противопоказаний к его назначению. В-четвертых, в базах данных никак не учитывается прием безрецептурных ЛП, которые могут оказать существенное влияние на полифармацию. Кроме того, при анализе баз данных не учитываются индивидуальные данные больного, поэтому отсутствуют сведения о нерациональных взаимодействиях ЛП и побочных действиях.

Поэтому есть намного больше оснований доверять относительно небольшим клиническим исследованиям, которые, хотя и не являются рандомизированными, но предполагают непосредственный контакт с больным и дают возможность выявить те показатели, о которых говорилось выше. Есть только одно серьезное клиническое исследование, изучавшее ассоциацию между полифармацией и смертностью. В. Schöttker с соавт. [40] изучали ассоциацию между полифармацией и показателями смертности от неонкологических заболеваний. При этом вводились поправки на «смещение результатов по показаниям» (*confounding by indication*). В это исследование включены 2687 больных (средний возраст 70 лет), выбранных из популяции в 2008–2010. Полифармацию определяли как назначение  $\geq 5$  препаратов, гиперполифармацию – как назначение  $\geq 10$  препаратов. Мультиморбидность выявлена у 10,7%, полифармация – у 47,4% (8,6% принимали  $\geq 10$  препаратов). За 4,4 года наблюдения умерли 87 больных от причин, не связанных с раком. При полифармации и особенно при гиперполифармации наблюдали значимое увеличение смертности более чем в 2 раза.

Однако эта связь теряла статистическую значимость при введении дополнительной поправки на полифармацию. Наблюдалось значимое взаимодействие между гиперполифармацией и мультиморбидностью. Авторы исследования считают, что поли-

фармация может представлять опасность лишь при отсутствии мультиморбидности [40].

Таким образом, непосредственная связь полифармации и показателей смертности с позиций доказательной медицины не может считаться строго доказанной. Необходимы грамотно спланированные клинические проспективные исследования, которые могут доказать наличие или отсутствие такой связи.

## Полифармация и побочные действия ЛП

Существует вероятность того, что ЛП, назначенные для длительного лечения одного заболевания (например, глюкокортикоиды для лечения полимиалгии при ревматоидном артрите), могут способствовать появлению других хронических заболеваний, например, диабета, катаракты, остеопороза, способствуя тем самым появлению мультиморбидности [5]. Это происходит за счет отсроченных побочных действий ЛП. Совместное назначение некоторых препаратов (например, нестероидных противовоспалительных препаратов и некоторых антидепрессантов) может привести к желудочно-кишечному кровотечению [11]. Однако приведенные выше примеры совсем не обязательно предполагают наличие полифармации.

Развитие побочных действий ЛП на фоне полифармации может парадоксально приводить к еще большей степени полифармации за счет того, что для купирования побочных эффектов назначаются другие лекарства (так называемый «каскад назначений», см. выше).

## Полифармация и потенциально нерациональные назначения. Только ли полифармация виновата?

Под нерациональным назначением понимают применение ЛП, которое несет в себе повышенный риск побочных действий, более частое или более длительное назначение ЛП, чем клинически показано, применение ЛП, взаимодействующих между собой, применение противопоказанных ЛП, неприменение или недостаточное назначение ЛП с доказанным действием, которые показаны, но не назначаются по иррациональным причинам, назначение ЛП при отсутствии показаний [41]. Как видно из определения, полифармация напрямую не входит в понятие потенциально нерационального назначения ЛП, ни один из его критериев не включает полифармацию как таковую, однако она может быть следствием некоторых видов нерационального назначения, в первую очередь, назначения нерациональных комбинаций ЛП.

Длительное исследование у 1791 больного пожилого возраста показало, что полифармация, которая была выявлена в 45,2% случаев, ассоциировалась

с возникновением проблем, связанных с ЛП, которые оценивали по опроснику медикаментозного риска (Medication Risk Questionnaire) [11]. С полифармацией были ассоциированы демографические факторы, образ жизни, питание, уровень оказания медицинской помощи, а также ряд немедицинских факторов. Поэтому выраженность полифармации должна оцениваться индивидуально, с учетом выраженности мультиморбидности и ряда других факторов [11].

Многие критерии потенциально нерационального назначения ЛП включают недостаточное использование ЛП (underuse) и неправильное назначение ЛП (misuse). В проспективном когортном исследовании у 503 больных старше 80 лет частота полифармации составила 58%, частота неправильного назначения ЛП (оценивали по STOPP-критериям) – 56%, частота недостаточного использования ЛП (оценивали по START-критериям) – 67%. Недостаточное назначение ЛП ассоциировалось с повышенным риском госпитализаций и смертности, даже при введении поправок на полифармацию и неправильное назначение ЛП [42]. При этом избыточное назначение ЛП (фактически, полифармация) не приводило к статистически значимому ухудшению прогноза заболевания. Как следует из результатов этого исследования, полифармация не являлась самой частой проблемой при назначении ЛП у пожилых больных при назначении лекарственной терапии.

## Борьба с полифармацией

Полифармацию ни в коем случае нельзя рассматривать в отрыве от мультиморбидности, особенностей течения заболевания и конкретных ЛП, назначенных больному. Только после этого можно рассматривать вмешательства, направленные на уменьшение выраженности полифармации и проблем, связанных с ЛП [11]. Поэтому борьбу с полифармацией нельзя рассматривать как самоцель. Фактически, борьба с полифармацией в современных исследованиях сводится к борьбе с нерациональными назначениями ЛП [3].

Существует документ, принятый международной группой борьбы за уменьшение нерациональных назначений и полифармации (International Group for Reducing Inappropriate Medication Use & Polypharmacy – IGRIMUP), в котором приводятся основные последствия нерациональных назначений и полифармации и предлагаются методы борьбы с этими явлениями [43]. В этом документе также предлагаются основные методы борьбы с нерациональными назначениями и полифармацией, которые в основном носят декларативный характер и являются типичным «соглашением экспертов». Кроме того, в этом документе намечены основные направления дальнейших исследований, посвященных данной

проблеме [43]. В отсутствие строго доказательных данных о возможности предотвращения этих явлений, данный документ, по-видимому, можно рассматривать только как руководство к действию.

#### **Отмена лекарственных препаратов (deprescribing)**

Поскольку длительное время полифармацию рассматривали как фактор риска осложнений и даже смертности больных, одним из первых способов борьбы с ней был так называемый депрескрайбинг, или отмена лекарств. Однако четко принципы депрескрайбинга разработаны лишь для некоторых категорий больных (пожилых пациентов с АГ, больных с сахарным диабетом). Причем и в этих случаях депрескрайбинг рассматривается не как способ борьбы с полифармацией как таковой, а как способ борьбы с побочными действиями и нерациональными назначениями [44]. Однако до сих пор не существует строгих доказательств того, что депрескрайбинг как таковой способен улучшить приверженность больных к лечению и повлиять на исходы заболевания [14]. Также не существует доказательств того, что депрескрайбинг терапии способен улучшить клиническое состояние больного [45].

Принимая решение о депрескрайбинге терапии, врач всегда должен соотносить пользу и риск конкретного ЛП. При необходимости отмены какого-то конкретного препарата следует разъяснять больному и его родственникам важность депрескрайбинга терапии, так как больные не всегда охотно отказываются от приема препарата, который они длительно принимали [12, 46]. В отечественной литературе основные принципы депрескрайбинга терапии были впервые изложены Л. Б. Лазебником и соавт. [47].

Увлечение процессом депрескрайбинга с целью снижения выраженности полифармации может привести к обратному эффекту: больной не будет получать согласно клиническим рекомендациям необходимых ему ЛП, что может оказаться намного более опасным с точки зрения исходов болезни, чем полифармация как таковая. Поэтому одновременно с депрескрайбингом терапии часто ставится вопрос о необходимости эскалации, т.е. назначения показанных больному и ранее отмененных препаратов. В итоге авторы призывают к соблюдению принципа «отменять ненужные лекарства – назначать необходимые лекарства» (appropriate drugs in, inappropriate drugs out) [45].

В систематическом обзоре было продемонстрировано, что четких доказательств того, что депрескрайбинг терапии у пожилых больных улучшает приверженность к лечению не существует. Возможно, это связано с тем, что в большинстве проанализированных исследований отсутствовала четкая оценка приверженности, поскольку ни в одном исследовании приверженность не являлась конечной точкой [14]. Авторы другого систематического обзора приходят к выводу, что депрескрайбинг у пожилых хрупких больных является возможным, безопасным, легко переносится и может в определенной степени

улучшать самочувствие больных [48]. Данным этого исследования противоречат недавно опубликованные данные ретроспективного исследования, в котором с помощью методики *propensity score* изучали безопасность отмены статинов у 29 047 пожилых больных с полифармацией. Мотивы отмены статинов были неизвестны. Анализ показал, что прекращение приема статинов было ассоциировано с увеличением вероятности несмертельных и смертельных сердечно-сосудистых осложнений [49].

Следует учитывать, что нередко депрескрайбинг терапии происходит «автоматически», когда один врач отменяет назначения другого. Теоретически это может приводить к нежелательным явлениям, в связи с чем депрескрайбинг должен осуществляться по единому для больного плану [12].

Необходимо помнить о том, что целый ряд ЛП, относящихся к самым различным классам (бета-блокаторы, ряд антидепрессантов и др.), могут давать так называемый синдром отмены. К сожалению, ни одни из существующих критериев нерационального назначения ЛП не указывают, как конкретно должен проводиться депрескрайбинг терапии. По-видимому, принимая решение о необходимости отмены того или иного препарата, особенно у больных пожилого возраста, врач должен проявлять максимальную осторожность и стараться выяснить, присущ ли данному ЛП синдром отмены.

#### **Другие методы борьбы с полифармацией**

До сих пор непонятно, насколько другие вмешательства, направленные на снижение полифармации, такие, например, как тщательный анализ назначений и соответственно его коррекция, приведут к клиническому улучшению. Более того, теоретически снижение количества принимаемых ЛП в результате депрескрайбинга терапии может привести к увеличению «ошибок неназначения». Несмотря на все увеличивающееся количество исследований, изучающих воздействие на полифармацию, до сих пор отсутствует доказанный подход в борьбе с этим явлением.

Использование критериев нерационального назначения ЛП (критерии Бирса, критерии STOPP/START) снижает вероятность ненужных назначений. Д. А. Сычев и соавт. предлагают использовать для борьбы с полифармацией индекс нерационального назначения (так называемый индекс MAI) [50]. Однако использование ни одного из этих критериев четко не продемонстрировало положительного влияния на исходы заболевания и снижения риска полифармации. В последней версии американских критериев Бирса содержится рекомендация об уменьшении числе антихолинергических препаратов у пожилых больных (таких препаратов должно быть не более одного), что, также скорее, является не борьбой с полифармацией как таковой, а борьбой с потенциально нерациональными назначениями [51].

Как уже отмечалось, методы борьбы с полифармацией фактически сочетаются с методами борьбы

с нерациональными назначениями ЛП. В исследовании Spire (The Supporting Prescribing in Older Adults with Multimorbidity in Irish Primary Care) у пожилых больных с мультиморбидностью изучали возможности врача общей практики провести индивидуализированную оценку принимаемой больным терапии и скорректировать ее в отношении потенциально нерациональных назначений [52]. Это вмешательство привело к незначительному, но статистически значимому уменьшению количества назначенных ЛП, однако при этом не наблюдалось снижения потенциально нерациональных назначений. Авторы этого исследования считают, что борьба с полифармацией может дать эффект только на популяционном, а не на индивидуальном уровне [52].

Следует упомянуть о попытке использования ИТ-технологий в борьбе с нерациональными назначениями и полифармацией. Такой подход был изучен в прагматическом рандомизированном контролируемом исследовании PRIMA-eDS (Polypharmacy in chronic diseases: Reduction of Inappropriate Medication and Adverse drug events in older populations by electronic Decision Support) [53]. В исследование были включены 3904 больных 75 лет и старше, регулярно принимавших 8 и более ЛП, наблюдавшихся их лечащим врачом. Больные были случайным образом разделены на 2 группы (при этом они продолжали наблюдаться у своих лечащих врачей): одна группа (1953 больных) получала лечение, основанное на предложенном компьютером варианте терапии, другая группа (1951 больной) была контрольной. Компьютерный алгоритм, предлагавший назначение ЛП, был основан на множестве параметров: клинических рекомендациях, данных литературы о побочных действиях ЛП, базе данных о лекарственных взаимодействиях (INXBASE database), списка потенциально нерациональных препаратах для пожилых больных (так называемый PIM list) [54]. Проспективное наблюдение за больными продолжалось около 2 лет. В конце исследования общее коли-

чество назначаемых лекарств несколько снизилось в обеих группах, в большей степени — в основной группе. Однако никакого различия в частоте достижения первичной конечной точки (внеплановая госпитализация или смерть) выявлено не было. Поскольку различия между двумя группами больных по окончании исследования были относительно небольшими, думается, что мощность этого исследования была просто недостаточной, чтобы выявить возможные различия между двумя тактиками лечения. Таким образом, вопрос о возможности и целесообразности использования ИТ-технологий для оптимизации терапии и уменьшения полифармации является крайне важным, но на сегодняшний день остается открытым.

## Заключение

Полифармация — достаточно условное понятие, не имеющее единого определения. Она может быть связана с многочисленными факторами — демографическими, клиническими, образом жизни, питанием, качеством медицинской помощи, мультиморбидностью. При полифармации увеличивается риск потенциально нерациональных назначений. Убедительных данных о том, что полифармация сама по себе увеличивает смертность больных, не существует. Борьба с полифармацией как таковой не должна быть самоцелью. Необходимо отменять те ЛП, которые не показаны или противопоказаны больному, и одновременно назначать те ЛП, к назначению которых имеются прямые показания, но которые больной не получает. При этом очень важно максимально индивидуализировать терапию, учитывать многочисленные факторы, связанные с особенностями течения болезней, их прогнозом, образом жизни больного, его физическим и ментальным состоянием.

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

## References/Литература

1. Monégat M, Sermet C, Perronin M, Rococo E. Polypharmacy: definitions, measurement and stakes involved — review of the literature and measurement tests. *Quest d'économie la Santé*. 2014;204:1-8.
2. Delara M, Murray L, Jafari B, et al. Prevalence and factors associated with polypharmacy: a systematic review and meta-analysis. *BMC Geriatrics*. 2022;22:601. DOI:10.1186/s12877-022-03279-x.
3. Lazebnik LB, Konev YV, Drozdov VN, Efremov LI. Polipragmaziya: geriatricheskiy aspekt problem. *Consilium Medicum*. 2007;9(12):29-34 (In Russ.) [Лазебник Л. Б., Конеv Ю. В., Дроздов В. Н., Ефремов Л. И. Полипрагмазия: гериатрический аспект проблемы. *Consilium Medicum*. 2007;9(12):29-34].
4. Masnoon N, Shakib S, Kalisch-Ellett L, Caughey G. What is polypharmacy? A systematic review of definitions. *BMC Geriatrics*. 2017;17(1):230. DOI:10.1186/s12877-017-0621-2.
5. Pazan F, Martin W. Polypharmacy in older adults: a narrative review of definitions, epidemiology and consequences. *Eur Geriatr Med*. 2021;12(3):443-452. DOI:10.1007/s41999-021-00479-3.
6. 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):119-177. DOI: 10.1093/eurheartj/ehx393.
7. Arterial hypertension in adults. Clinical guidelines 2020. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(3):3786. (In Russ.) Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(3):3786. DOI:10.15829/1560-4071-2020-3-3786.
8. Batyukina SV, Ostroumova OD, Kochetkov AI, et al. Aspects of practical application of 'STOPP/START' criteria in elderly patients with atrial fibrillation and chronic kidney disease in therapeutic department of multispecialty hospital. *Medical Alphabet*. 2021;1(1):57-65 (In Russ.) [Батюкина С. В., Остроумова О. Д., Кочетков А. И. и др. Аспекты практического применения критериев STOPP/START у пациентов старшей возрастной группы с фибрилляцией предсердий и хронической болезнью почек в терапевтическом отделении многопрофильного стационара. *Медицинский алфавит*. 2021;1(1):57-65]. DOI:10.33667/2078-5631-2021-1-57-65.
9. Guthrie B, Makubate B, Hernandez-Santiago V, Dreischulte T. The rising tide of polypharmacy and drug-drug interactions: population database analysis 1995-2010. *BMC Medicine*. 2015;13:74. DOI:10.1186/s12916-015-0322-7.
10. Van der Heyden J, Berete F, Renard F, et al. Assessing polypharmacy in the older population: comparison of a self-reported and prescription based method. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2021;30(12):1716-1726. DOI:10.1002/pds.5321.
11. Ye L, Yang Huang J, Franse CB, et al. Factors associated with polypharmacy and the high risk of medication-related problems among older community-

- dwelling adults in European countries: a longitudinal study. *BMC Geriatrics*. 2022;7:22(1):841. DOI:10.1186/s12877-022-03536-z.
12. Halli-Tierney AD, Scarbrough C, Carroll D. Polypharmacy: Evaluating Risks and Describing. *Am Fam Physician*. 2019;100(1):32-38.
  13. Brilleman SL, Salisbury C. Comparing measures of multimorbidity to predict out-comes in primary care: a cross sectional study. *Fam Pract*. 2013;30(2):172-178. DOI:10.1093/fampra/cms060.
  14. Ulley J, Harrop D, Ali A, et al. Describing interventions and their impact on medication adherence in community-dwelling older adults with polypharmacy: a systematic review. *BMC Geriatrics*. 2019;19(1):15. DOI:10.1186/s12877-019-1031-4.
  15. Corsonello A, Pedone C, Garasto S, et al. The impact of comorbidity on medication ad-herence and therapeutic goals. *BMC Geriatrics*. 2010;10(Suppl 1):L21. DOI:10.1186/1471-2318-10-S1-L21.
  16. Allaham K, Feyasa MB, Govender RD, et al. Medication adherence among patients with multimorbidity in the United Arab Emirates. *Patient Pref Adherence*. 2022;16:1187-120. DOI: 10.2147/PPA.S355891.
  17. Gomes D, Ana Isabel Placido AI, M6 R, et al. Daily medication management and adherence in the polymedicated elderly: a cross-sectional study in Portugal. *Int J Environ Res Public Health*. 2019;17(1):200. DOI:10.3390/ijerph17010200.
  18. Liu J, Yu Y, Yan S et al. Risk factors for self-reported medication adherence in community-dwelling older patients with multimorbidity and polypharmacy: a multicenter cross-sectional study. *BMC Geriatrics*. 2023;23(1):75.
  19. By the 2019 American Geriatrics Society Beers Criteria® Update Expert Panel. American Geriatrics Society 2019 Updated AGS Beers Criteria® for Potentially Inappropriate Medication Use in Older Adults. *J Am Geriatr Soc*. 2019;67(4):674–94. DOI:10.1111/jgs.15767.
  20. González-Bueno J, Sevilla-Sánchez D, Puigoriol-Juveny E. Factors associated with medication non-adherence among patients with multimorbidity and polypharmacy admitted to an intermediate care center. *Int. J. Environ. Res. Public Health*. 2021;18(18):9606. DOI:10.3390/ijerph18189606.
  21. Franchi C, Ludergnani M, Merlino L, et al. Multiple medication adherence and related outcomes in community-dwelling older people on chronic polypharmacy: a retrospective cohort study on administrative claims data. *Int. J. Environ. Res. Public Health*. 2022;19(9):5692. DOI:10.3390/ijerph19095692.
  22. Sendekie AK, Netera AK, Kasahun AE, Belachew EA. Medication adherence and its impact on glycemic control in type 2 diabetes mellitus patients with comorbidity: A multicenter cross-sectional study in Northwest Ethiopia. *PLoS ONE*. 2022;17(9):e0274971. DOI:10.1371/journal.pone.0274971.
  23. Saadat Z, Nikdoust F, Aerab-Sheibani H, et al. Adherence to antihypertensives in patients with comorbid condition. *Nephrourol Mon*. 2015;7(4):e29863. DOI:10.5812/numonthly.29863.
  24. Palmer K, Villani ER, Vetrano DL, et al. Association of polypharmacy and hyperpolypharmacy with frailty states: a systematic review and meta-analysis. *Eur Geriatr Med*. 2019;10(1):9-36. DOI:10.1007/s41999-018-0124-5.
  25. Gutiérrez-Valencia M, Izquierdo M, Cesari M, et al. The relationship between frailty and polypharmacy in older people: A systematic review. *Br J Clin Pharmacol*. 2018;84(7):1432-1444. DOI:10.1111/bcp.13590.
  26. Laflamme L, Monárrez-Espino J, Johnell K, et al. Type, number or both? A population-based matched case-control study on the risk of fall injuries among older people and number of medications beyond fall-inducing drugs. *PLoS One*. 2015;10(3):e0123390. DOI:10.1371/journal.pone.0123390.
  27. Dhalwani NN, Fahami R, Sathanapally H, et al. Association between poly-pharmacy and falls in older adults: a longitudinal study from England. *BMJ Open*. 2017;7(10):e016358. DOI:10.1136/bmjopen-2017-016358.
  28. Ryan-Atwood TE, Hutchinson-Kern M, Ilomäki J, et al. Medication Use and Fall-Related Hospital Admissions from Long-Term Care Facilities: A Hospital-Based Case-Control Study. *Drugs Aging*. 2017;34(8):625-633. DOI:10.1007/s40266-017-0472-8.
  29. Katsimpris A, Linseisen J, Meisinger C, Volaklis K. The Association Between Polypharmacy and Physical Function in Older Adults: a Systematic Review. *J Gen Intern Med*. 2019;34(9):1865-1873. DOI:10.1007/s11606-019-05106-3.
  30. Beer C, Hyde Z, Almeida OP, et al. Quality use of medicines and health outcomes among a cohort of community dwelling older men: an observational study. *Br J Clin Pharmacol*. 2011;71(4):592-9. DOI:10.1111/j.1365-2125.2010.03875.x.
  31. Lalic S, Sluggett JK, Ilomäki J, et al. Polypharmacy and Medication Regimen Complexity as Risk Factors for Hospitalization Among Resi-dents of Long-Term Care Facilities: A Prospective Cohort Study. *J Am Med Dir Assoc*. 2016;17(11):1067. e1-1067.e6. DOI:10.1016/j.jamda.2016.08.019.
  32. Salvi F, Rossi L, Lattanzio F, Cherubini A. Is polypharmacy an independent risk factor for adverse outcomes after an emergency department visit? *Intern Emerg Med*. 2017;12(2):213-220. DOI:10.1007/s11739-016-1451-5.
  33. Wastesson JW, Morin L, Tan ECK, Johnell K. An update on the clinical consequences of polypharmacy in older adults: a narrative review. *Expert Opin Drug Saf*. 2018;17(12):1185-1196. DOI:10.1080/14740338.2018.1546841.
  34. Park HY, Park JW, Song HJ et al. The Association between polypharmacy and dementia: a nested case-control study based on a 12-year longitudinal cohort database in South Korea. *PLoS One*. 2017;12(1):e0169463. DOI:10.1371/journal.pone.0169463.
  35. Leelakanok N, Holcombe AL, Lund BC, et al. Association between polypharmacy and death: a systematic review and metaanalysis. *J Am Pharm Assoc*. 2017;57(6):729-738. e710. DOI:10.1016/j.japh.2017.06.002.
  36. Davies LE, Spiers G, Kingston A, et al. Adverse outcomes of polypharmacy in older people: systematic review of reviews. *J Am Med Dir Assoc*. 2020;21(2):181-7. DOI:10.1016/j.jamda.2019.10.022.
  37. Jyrkkä J, Enlund H, Lavikainen P, et al. Association of polypharmacy with nutritional status, functional ability and cognitive capacity over a three-year period in an elderly population. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2011;20(5):514-22. DOI:10.1002/pds.2116.
  38. Chang TI, Park H, Kim DW, et al. Polypharmacy, hospitalization, and mortality risk: a nationwide cohort study. *Sci Rep*. 2020;10(1):18964. DOI:10.1038/s41598-020-75888-8.
  39. Brockhattingen KK, Anru PL, Masud T, et al. Association between number of medications and mortality in geriatric inpatients: a Danish nationwide register-based cohort study. *Eur Geriatr Med*. 2020;11(6):1063-1071. DOI:10.1007/s41999-020-00390-3.
  40. Schöttker B, Saum K, Muhlack DC, et al. Polypharmacy and mortality: new insights from a large cohort of older adults by detection of effect modification by multi-morbidity and comprehensive correction of confounding by indication. *Eur J Clin Pharmacol*. 2017;73:1041-1048. DOI:10.1007/s00228-017-2266-7.
  41. Assiri GA, Shebl NA, Mahmoud MA, et al. What is the epidemiology of medication errors, error-related adverse events and risk factors for errors in adults managed in community care contexts? A systematic review of the international literature. *BMJ Open*. 2018;8(5):e019101. DOI:10.1136/bmjopen-2017-019101. Erratum in: *BMJ Open*. 2019;9(5):e019101corr1.
  42. Wauters M, Elseviers M, Vaes B, et al. Too many, too few, or too unsafe? Impact of in-appropriate prescribing on mortality, and hospitalization in a cohort of community-dwelling oldest old. *Br J Clin Pharmacol*. 2016;82(5):1382-1392. DOI:10.1111/bcp.13055.
  43. Mangin D, Bahat G, Beatrice A, et al. International Group for Reducing Inappropriate Medication Use & Polypharmacy (IGRIMUP): Position Statement and 10 Recommendations for Action. *Drugs Aging*. 2018;35(7):575-587. DOI:10.1007/s40266-018-0554-2.
  44. Ostroumova OD, Cherniaeva MS, Sychev DA. Deprescribing Antihypertensive Drugs in Patients of Older Age Groups. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2020;16(1):82-93 (in Russ.) [Остроумова О.Д., Черняева М.С., Сычев Д.А. Депрескрийбинг антигипертензивных препаратов у пациентов старших возрастных групп. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2020;16(1):82-93]. DOI:10.20996/1819-6446-2020-02-14.
  45. Wehling M, Petrovic M. Deprescribing or represcribing: not just a semantic dilemma. *European Geriatric Medicine*. 2022;13(3):529-530. DOI:10.1007/s41999-021-00583-4.
  46. Chock YL, Wee YL, Gan SL, et al. How Willing Are Patients or Their Caregivers to Deprescribe: a Systematic Review and Meta-analysis. *J Gen Intern Med*. 2021;36(12):3830-40. DOI:10.1007/s11606-021-06965-5.
  47. Lazebnik LB, Konev IuV. Geriatric pharmacotherapy. *Adv Gerontol*. 2009;22(1):139-149 (In Russ.) Лазебник Л.Б., Конево Ю.В. Гериатрическая фармако-терапия. *Успехи геронтологии* 2009;22(1):139-149.
  48. Ibrahim K, Cox NJ, Stevenson JM, et al. A systematic review of the evidence for deprescribing interventions among older people living with frailty. *BMC Geriatrics*. 2021;21:258 DOI:10.1186/s12877-021-02208-8.
  49. Rea F, Biffi A, Ronco R, et al. Cardiovascular outcomes and mortality associated with discontinuing statins in older patients receiving polypharmacy. *JAMA Network Open*. 2021;4(6):e2113186. DOI:10.1001/jamanetworkopen.2021.13186.
  50. Sychev D, Sosnovsky E, Otdelenov V. Medical appropriateness index as a method for polypharmacy control. *Clin. Pharmacol. Ther.*, 2016;25(3):79-82 (In Russ.) [Сычев Д.А., Сосновский Е.Е., Отделенов В.А. Индекс рациональности применения лекарственного средства как метод борьбы с полипрагмазией. *Клиническая фармакология и терапия*. 2016;25(3):79-82.
  51. by the 2023 American Geriatrics Society Beers Criteria® Update Expert Panel. American Geriatrics Society 2023 updated AGS Beers Criteria for potentially inappropriate medication use in older adults *J Am Geriatr Soc*. 2023. DOI:10.1111/jgs.18372. Epub ahead of print.
  52. McCarthy C, Clyne B, Boland F, et al. GP-delivered medication review of polypharmacy, deprescribing, and patient priorities in older people with multi-morbidity in Irish primary care (SPPIRE Study): A cluster randomised controlled trial. *PLoS Med*. 2022;19(1):e1003862. DOI:10.1371/journal.pmed.1003862.
  53. Rieckert A, Reeves D, Altiner A, et al. Use of an electronic decision support tool to reduce polypharmacy in elderly people with chronic diseases: cluster randomised controlled trial. *BMJ*. 2020;369:m1822. DOI:10.1136/bmj.m1822.
  54. Renom-Guiteras A, Meyer G, Thürmann PA. The EU(7)-PIM list: a list of potentially inappropriate medications for older people consented by experts from seven European countries. *Eur J Clin Pharmacol*. 2015;71(7):861-75. DOI:10.1007/s00228-015-1860-9.

Сведения об Авторах/About the Authors

**Марцевич Сергей Юрьевич** [Sergey Yu. Martsevich]  
eLibrary SPIN 7908-9554, ORCID 0000-0002-7717-4362  
**Кутишенко Наталья Петровна** [Natalia P. Kutishenko]  
eLibrary SPIN 7893-9865, ORCID 0000-0001-6395-2584

**Лукина Юлия Владимировна** [Yulia V. Lukina]  
eLibrary SPIN 8949-4964, ORCID 0000-0001-8252-3099  
**Драпкина Оксана Михайловна** [Oksana M. Drapkina]  
eLibrary SPIN 4456-1297, ORCID 0000-0002-4453-8430

# КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

## Клинический случай развития желудочковой тахикардии и инфаркта миокарда на фоне приема антиаритмических препаратов

Гурбанова А. А. \*, Переверзева К. Г., Якушин С. С., Буданова И. В.

Рязанский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова Минздрава России, Рязань, Россия

В статье анализируется случай развития желудочковой тахикардии и инфаркта миокарда (ИМ) 2 типа, возникших на фоне приема диэтиламинопропионил-этоксикарбониламинофенотиазина (этацизина) и соталола у пациента 80 лет, с анамнезом ишемической болезни сердца (ИБС), ИМ и хронической сердечной недостаточности со сниженной фракцией выброса (33%) левого желудочка. В 2020 г. пациенту был установлен диагноз «Желудочковая экстрасистолия» и начата антиаритмическая терапия этацизином 150 мг в сутки и соталолом 160 мг в сутки. В 2022 г. у пациента был зарегистрирован эпизод клинической смерти в связи с желудочковой тахикардией с успешной реанимацией. Установлен диагноз «Острый коронарный синдром без подъема сегмента ST», выполнена коронароангиография, на которой не было обнаружено значимого стеноза коронарных артерий. При дальнейшем обследовании динамика биомаркеров некроза миокарда подтвердила диагноз «Острый ИМ». В анализируемом случае развитие желудочковой тахикардии и ИМ, наиболее вероятно, связано с приемом этацизина в сочетании с соталолом, назначенных при наличии противопоказаний к их применению. При назначении антиаритмической терапии следует учитывать наличие противопоказаний к назначаемым лекарственным препаратам.



**Ключевые слова:** желудочковая тахикардия, инфаркт миокарда, антиаритмическая терапия, инфаркт миокарда 2 типа.



**Для цитирования:** Гурбанова А. А., Переверзева К. Г., Якушин С. С., Буданова И. В. Клинический случай развития желудочковой тахикардии и инфаркта миокарда на фоне приема антиаритмических препаратов. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2023;19(3):264-269. DOI:10.20996/1819-6446-2023-2914. EDN TFOVWD

### Ventricular tachycardia and myocardial infarction during antiarrhythmic therapy: a case report

Gurbanova A. A. \*, Pereverzeva K. G., Yakushin S. S., Budanova I. V.  
Ryazan State Medical University, Ryazan, Russia

The article analyzes the case of the development of ventricular tachycardia and type 2 myocardial infarction (MI) in an 80-year-old patient with a history of coronary artery disease, MI and chronic heart failure. In 2020, the patient was diagnosed with ventricular extrasystole and started antiarrhythmic therapy with diethylamino propionylethoxycarbonylaminophenothiazine 150 mg per day and sotalolol 160 mg per day. In 2022, the patient had an episode of clinical death due to ventricular tachycardia with successful resuscitation. A diagnosis of non-ST-elevation acute coronary syndrome was made, coronary angiography was performed, which did not reveal significant coronary stenosis. Upon further examination, the dynamics of biomarkers of myocardial necrosis confirmed the diagnosis of acute MI. In the analyzed case, the development of ventricular tachycardia and MI is most likely associated with the intake of diethylaminopropionylethoxycarbonylaminophenothiazine in combination with sotalolol, prescribed in the presence of contraindications to their use.

**Keywords:** ventricular tachycardia, myocardial infarction, antiarrhythmic therapy, myocardial infarction type 2.

**For citation:** Gurbanova A. A., Pereverzeva K. G., Yakushin S. S., Budanova I. V. Ventricular tachycardia and myocardial infarction during antiarrhythmic therapy: a case report. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2023;19(3):264-269. DOI:10.20996/1819-6446-2023-2914. EDN TFOVWD

\*Corresponding Author (Автор, ответственный за переписку): gurbanovaarzu2@gmail.com

Received/Поступила: 29.05.2023

Review received/Рецензия получена: 05.06.2022

Accepted/Принята в печать: 26.06.2023

## Введение

В настоящее время отмечается рост частоты инфаркта миокарда (ИМ) 2 типа. По данным ретроспективного анализа случаев ИМ в Соединенных

Штатах Америки, частота случаев ИМ 2 типа варьирует от 14 до 21% [1]. Согласно четвертому универсальному определению ИМ, в основе патогенезе ИМ 2-го типа лежит несоответствие между доставкой и потребностью миокарда в кислороде, которое

приводит к его ишемическому повреждению [1]. Нарушение соотношения “доставка/потребность” миокарда в кислороде, приводящее к острой ишемии миокарда, может быть вызвано несколькими факторами одновременно и быть обусловлено, например, спазмом коронарных артерий (КА), их тромбозом, эмболией, тяжелой анемией, а также повышением потребности миокарда в кислороде на фоне устойчивой тахикардии [1]. При этом в подавляющем большинстве случаев к устойчивой тахикардии, способной спровоцировать ишемию миокарда, относят желудочковую тахикардию (ЖТ) с длительностью пароксизма  $\geq 30$  с [2]. Устойчивая ЖТ может быть следствием врожденной или приобретенной структурной патологии сердца, метаболических нарушений, носить идиопатический характер или возникать в результате приема различных лекарственных препаратов [2]. При этом лекарственно-индуцированная мономорфная ЖТ встречается значительно реже полиморфной ЖТ и, в частности, ЖТ Torsades de Pointes. Механизмы развития мономорфной ЖТ включают активацию или ингибирование натриевых каналов миокарда, перегрузку внутриклеточным кальцием, стимуляцию миокардиальных  $\beta_2$ -рецепторов и индукцию коронарной ишемии [3]. Наиболее часто мономорфную ЖТ вызывают инотропные средства, антиаритмические препараты, бронходилататоры, и значительно реже — антиагреганты, нейролептики и другие группы лекарственных препаратов [3].

Известно, что сочетание двух и более лекарственных препаратов, обладающих сходными побочными эффектами, увеличивает вероятность их наступления [4]. Таким образом, сочетание двух антиаритмических препаратов, обладающих проаритмогенным эффектом, особенно у пациентов с очагами фиброза миокарда или при наличии рубцовых изменений в нем, способствует возникновению аритмии [3].

Частота развития проаритмического эффекта диэтиламинопропионилэтоксикарбониламинофенотиазина (этацизина) составляет 7-28% [5]. Механизм его проаритмогенного действия связан с ингибированием натриевых каналов, в результате чего снижается скорость желудочковой проводимости и ее рефрактерность, что может способствовать повторному входу импульса в желудочковую проводящую систему [3]. Наиболее вероятна реализация данного механизма после перенесенного ИМ и при других видах сердечной патологии, приводящей к снижению сократимости мышцы сердца и развитию сердечной недостаточности<sup>1</sup>.

Нарушения ритма на фоне приема соталолола встречаются в 1,9-5,1% случаев [5]. Механизм развития лекарственно-индуцированной ЖТ на фоне

приема соталолола не ясен. При этом известно, что при одновременном его применении с антиаритмическими препаратами I класса возможно выраженное расширение комплекса QRS, что повышает риск развития желудочковой аритмии<sup>2</sup>. Представляем клиническое наблюдение развития ЖТ и ИМ 2 типа, возникших на фоне приема этацизина и соталолола у пациента 80 лет, с анамнезом ИБС, ИМ и хронической сердечной недостаточности со сниженной фракцией выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ).

## Описание клинического случая

Пациент Б., 80 лет, с 1980-х гг. страдает ишемической болезнью сердца (ИБС), гипертонической болезнью, перенес два ИМ, коронароангиография (КАГ) не проводилась. В 2004 г. выполнена имплантация электрокардиостимулятора (ЭКС) Vitatron DR слева в режиме DDD по поводу атриовентрикулярной блокады 2 степени 2 типа. В 2012 г. была произведена замена ЭКС на Altrua 60DR, в 2020 г. на Adapta DR слева в режиме DDD в связи с истощением источника питания. 6 марта 2020 г. пациенту проводилась эхокардиография (ЭхоКГ), по данным которой ФВ ЛЖ составила 33%, имелась диффузная гипокинезия стенок ЛЖ. При очередном обследовании 9 ноября 2020 г. по данным холтеровского мониторирования электрокардиограммы была выявлена бессимптомная желудочковая экстрасистолия (ЖЭС) с частотой 50 в час. В связи с чем были назначены: этацизин 150 мг в сутки (мг/сут.) и соталол 160 мг/сут. Помимо данной терапии пациент постоянно получал периндоприл 5 мг/сут., торасемид 5 мг/сут., спиронолактон 50 мг/сут., ацетилсалициловую кислоту 75 мг/сут., аторвастатин 10 мг/сут. На фоне измененного лечения ухудшения самочувствия пациент не отмечал, жалоб на перебои в работе сердца не предъявлял.

14 сентября 2022 г. общее состояние ухудшилось. В 15:00 у пациента в покое появились жалобы на давящие боли за грудиной, частые перебои в работе сердца, выраженные одышку, потливость, слабость и тошноту. Около 18:00 сын обнаружил его лежащим на полу без сознания, оказал сердечно-легочную реанимацию, вызвал скорую медицинскую помощь. На ЭКГ, зарегистрированной бригадой скорой медицинской помощи, была выявлена тахикардия с широкими комплексами QRS, внутривенно вводился амиодарон.

При поступлении в кардиологический стационар в 18:34 общее состояние тяжелое, в нижних отделах обоих легких влажные мелкопузырчатые хрипы, частота дыхательных движений 19 в минуту, ритм сердца правильный с частотой 110 ударов в минуту, артериальное давление 70/40 мм рт. ст.

<sup>1</sup> Rlsnet. Инструкция по применению диэтиламинопропионилэтоксикарбониламинофенотиазина (по состоянию на 19 мая 2023 г.). Доступно на: <https://www.rlsnet.ru/active-substance/dietilaminopropioniletoksikarbonilaminofenotiazin-1759>

<sup>2</sup> Vidal. Инструкция по применению соталолола (по состоянию на 19 мая 2023 г.). Доступно на: <https://www.vidal.ru/drugs/molecule/974>

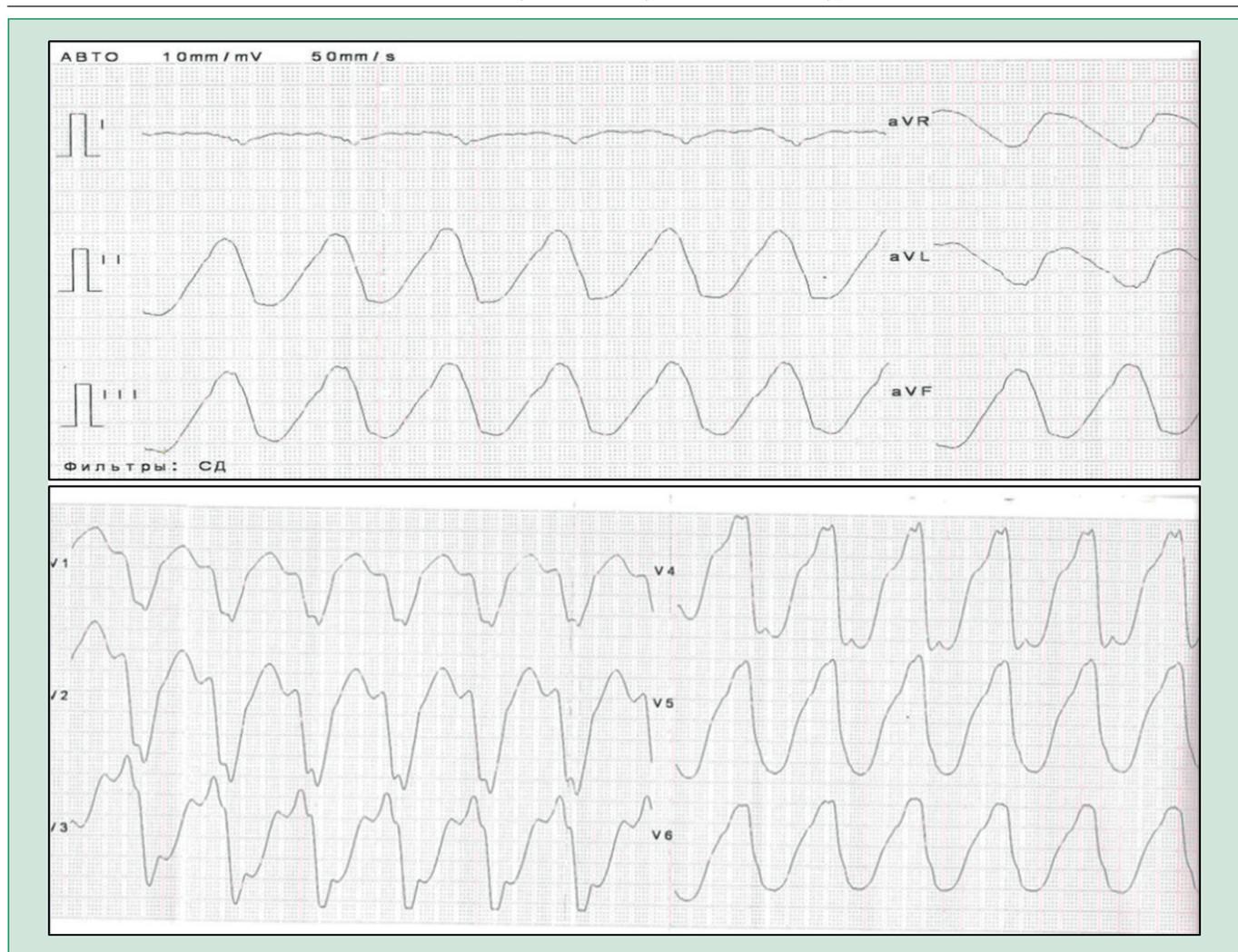


Рисунок 1. ЭКГ при поступлении (14.09.2022 г.)

На ЭКГ (14.09.2022 г.) при поступлении была зарегистрирована ЖТ с частотой 150 уд./мин (рис. 1). Поставлен диагноз: «острый коронарный синдром без подъема сегмента ST ЭКГ». В связи с выявленной ЖТ и очень высоким риском неблагоприятного исхода [6] пациенту была экстренно выполнена КАГ (14.09.2022 г. в 18:50) с намерением выполнить чрескожное коронарное вмешательство. По данным КАГ правая КА в верхнем сегменте сужена на 50%, все остальные КА стенозов не имеют (рис. 2).

Вместе с тем динамика биомаркеров некроза миокарда, представленная в табл. 1, свидетельствовала о произошедшем ИМ. Остальные показатели биохимического анализа крови были в пределах референсных значений. В общем анализе крови также без клинически значимых отклонений, умеренный лейкоцитоз и увеличение скорости оседания эритроцитов.

По результатам ЭхоКГ от 15.09.2022 г. имеются дилатация полостей сердца, выраженная диффузная гипокинезия стенок ЛЖ, выраженное снижение сократимости миокарда ЛЖ (ФВ ЛЖ 25%), атероскле-

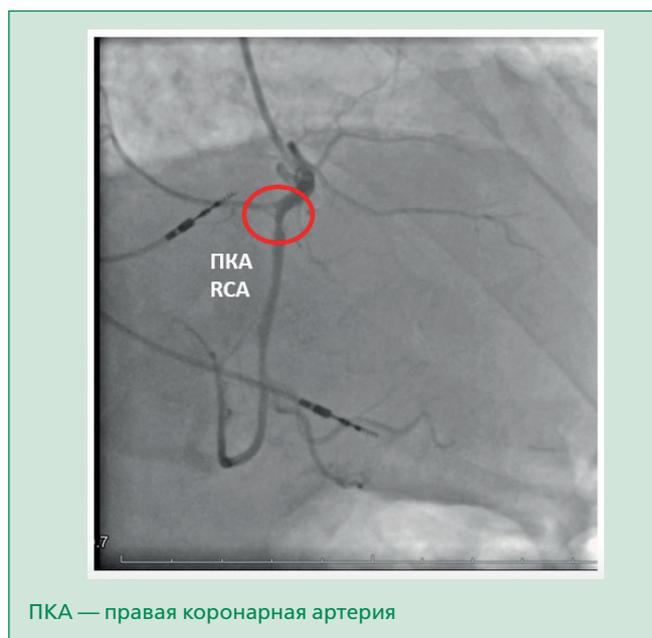


Рисунок 2. Результат коронароангиографии. Стеноз ПКА в верхнем сегменте на 50%

Таблица 1. Динамика биомаркеров некроза миокарда

Дата	Тропонин I, нг/мл (N<0,026)	Креатининфосфокиназа-МВ, Е/л (N<24,0)
14.09.2022	53,9	8
15.09.2022	1656	17,9
16.09.2022	-	9,3
19.09.2022	-	7,4

Таблица 2. Сравнительная таблица данных ЭхоКГ

Параметр	02.04.2021	15.09.2022
Аорта, см (N<3,7)	3,0x3,8	4,2
Левое предсердие, см (N<3,6)	5,8x7,0x5,5	5,45x7,68
Конечный диастолический размер, см (N<5,5)	6,5	6,46
Конечный систолический размер, см (N<3,7)	5,5	5,7
Фракция выброса % (N>58%)	25	25
Толщина межжелудочковой перегородки, см (N<1,1)	не утолщена	не утолщена
Толщина задней стенки ЛЖ, см (N<1,1)	не утолщена	не утолщена
Правый желудочек, см (N<2,6)	2,8	3,1
Правое предсердие, см (N 3,8*4,6)	4,3x5,8	4,6x5,9
Очаговые изменения	Диффузная гипокинезия стенок ЛЖ	Выраженная диффузная гипокинезия стенок ЛЖ
Аортальный клапан	Регургитация I степени	Регургитация I степени
Митральный клапан	Регургитация II степени	Регургитация I-II степени
Трикуспидальный клапан	Регургитация I-II степени	Регургитация I-II степени
Комментарии	В полости ПП и ПЖ 55 сигналы от электродов ЭКС. Систолический градиент давления на ТК 35 мм рт. ст. Сепарация, утолщение листков перикарда в области задней стенки ЛЖ 18 мм, боковой стенки ЛЖ 16 мм, передней стенки 10 мм.	В полости ПП и ПЖ эхосигналы от электродов ЭКС. Систолический градиент давления на ТК 30 мм рт. ст.
ЛЖ – левый желудочек, ЛП – левое предсердие, ПЖ – правый желудочек, ПП – правое предсердие, ТК – трикуспидальный клапан, ЭКС – электрокардиостимулятор		

роз аорты, небольшая недостаточность аортального клапана, умеренная легочная гипертензия. Данные ЭхоКГ от 02.04.2021 г. практически идентичны, что отражает наличие ИМ в анамнезе, а также затрудняет диагностику локализации настоящего ИМ (табл. 2).

Для уточнения локализации и объёма поражения миокарда при существенных затруднениях интерпретации данных ЭКГ и ЭхоКГ возможно применение магнитно-резонансной томографии сердца и сцинтиграфии миокарда с <sup>99m</sup>Tc-пирофосфатом, которые не использовались в данном случае в связи с отсутствием технической возможности.

По результатам холтеровского мониторирования электрокардиограммы от 20.09.2022 г. регистрируется навязанный ритм от ЭКС в режиме DDD с частотой сердечных сокращений 60 в мин. На этом фоне выявлено: одиночные ЖЭС – 147, парные ЖЭС – 32, эпизоды спонтанного желудочкового ритма, сливные комплексы.

Пациенту был поставлен следующий клинический диагноз:

Основной: «ИБС: инфаркт миокарда 2 типа, диагностированный по биомаркерам некроза мио-

карда (14.09.22 г.). Постинфарктный кардиосклероз (неизвестной давности). Желудочковая экстрасистолия. Пароксизм желудочковой тахикардии (14.09.22 г.). Стеноз правой коронарной артерии 50% (КАГ от 14.09.22 г.)». Фоновые заболевания: Гипертоническая болезнь, 3 стадия. Риск 4. Контролируемая. Целевой уровень АД 130-139/70-79 мм рт.ст.» Осложнения: «Killip 2. Имплантация ЭКС Vitatron DR слева, DDD по поводу атриовентрикулярной блокады 2 степени, 2 типа (2004 г.). Замена на ЭКС Altrua 60DR (2012 г.), замена на ЭКС Adapta DR слева в режиме DDD (2020 г.). Хроническая сердечная недостаточность II Б ст., со сниженной ФВ (ФВ ЛЖ 25%), ФК 3».

## Обсуждение

Поскольку у пациента Б. нет гемодинамически значимых стенозов КА, фактором развития ИМ могла послужить ЖТ, приведшая к ишемическому дисбалансу [7]. Следовательно, описываемый случай можно отнести ко второму типу ИМ. Необходимо

отметить, что диагноз ИМ 2 типа был установлен на основании совокупной клинической информации, без проведения внутрисосудистого ультразвукового исследования или оптической когерентной томографии с целью обнаружения осложненной атеросклеротической бляшки КА, что допустимо [8]. ИМ 2 типа диагностирован по биомаркерам некроза миокарда – наряду с симптомами ишемии миокарда у пациента имелось повышение уровня тропонина I, а ЭКГ-диагностика локализации ИМ была затруднена вследствие наличия у пациента имплантированного ЭКС [9]. Данные ЭхоКГ также не позволили установить локализацию ИМ вследствие имеющейся ранее диффузной гипокинезии стенок ЛЖ.

В рассматриваемом клиническом случае наиболее вероятной причиной развития ЖТ стал прием этацизина в сочетании с соталолом, которые были назначены несмотря на имевшиеся противопоказания к их применению. В частности, антиаритмики I класса, к которым относится этацизин, не должны применяться для лечения ЖЭС у пациентов с ИБС, в т.ч. переживших ИМ, а также у пациентов с другими формами сердечной патологии, приводящими к снижению сократительной функции ЛЖ (значение ФВ ЛЖ < 40% по данным ЭхоКГ), гипертрофии миокарда ЛЖ (>14 мм по данным ЭхоКГ) [2], а соталол согласно клиническим рекомендациям нецелесообразно назначать пациентам, имеющим значения ФВ ЛЖ <20% по данным ЭхоКГ, гипертрофию миокарда ЛЖ >14 мм по данным ЭхоКГ, а также признаки сердечной недостаточности [2], по данным инструкции по медицинскому применению – соталол не следует применять у пациентов с ФВ ЛЖ <40% без серьезных желудочковых аритмий<sup>3</sup>.

Более того, данные лекарственные препараты были назначены не только при наличии противопоказаний к ним, но и в отсутствии показаний к их назначению у данного пациента.

Почти у 80% больных, перенесших ИМ, обнаруживаются ЖЭС различного типа [10]. Бессимптомная ЖЭС с частотой экстрасистол, не превышающей 15% в сутки от общего количества сердечных сокращений, у пациента с хронической сердечной недостаточностью с низкой ФВ ЛЖ не требовала терапии антиаритмическими препаратами I и III класса, была

необходима терапия  $\beta$ -адреноблокаторами, прежде всего, как препаратами, улучшающими прогноз в данной группе пациентов [2, 11].

То, что проаритмогенное действие антиаритмических препаратов в анализируемом клиническом случае реализовалось спустя практически два года от начала их приема, может быть объяснено тем, что течение лекарственно-индуцированных заболеваний в 74,08% случаев бывает латентным [4], то есть у нашего пациента могли и ранее быть пароксизмы неустойчивой и даже устойчивой ЖТ, которые 14.09.2022 г. реализовались в устойчивый пароксизм ЖТ, приведший к ИМ. Более того, по данным отдельных авторов, побочные эффекты лекарственных препаратов наиболее часто возникают отсрочено – через 1-3 года приема [12], так, в исследованиях CAST I и CAST II длительность приема антиаритмиков была большой и составляла около 10 месяцев [13, 14].

Для определения причинно-следственной связи между приемом лекарственного средства и развитием побочного действия используется шкала Наранжо [15]. Согласно ей, данный клинический случай оценивается как возможный (2 балла), так как имеется соответствие следующим пунктам: были ранее достоверные сообщения об этой реакции, побочная реакция была подтверждена объективно. Проверка остальных пунктов шкалы вызывает затруднения по соображениям безопасности пациента и из-за отсутствия технических возможностей.

## Заключение

Несмотря на то, что использование шкалы Наранжо позволяет отнести данный клинический случай только к категории «возможно связанный с приемом лекарственного препарата», логика клинического мышления относит его к категории «вероятно связанных с лекарственными препаратами».

Демонстрируемый клинический случай акцентирует внимание на необходимости тщательного соблюдения инструкций по медицинскому применению и клинических рекомендаций по использованию лекарственных средств, в том числе из группы антиаритмических лекарственных препаратов.

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

<sup>3</sup> Isgeotar. Инструкция по применению соталола (по состоянию на 19 мая 2023 г.). Доступно на: <https://www.isgeotar.ru/sotalol.html>

## References/Литература

- Fourth universal definition of myocardial infarction (2018). Russian Journal of Cardiology. 2019;(3):107-138 (In Russ.) [Четвертое универсальное определение инфаркта миокарда (2018). Российский кардиологический журнал. 2019;(3):107-138]. DOI:10.15829/1560-4071-2019-3-107-138.
- Lebedev DS, Mikhailov EN, Neminuschiy NM, et al. Ventricular arrhythmias. Ventricular tachycardias and sudden cardiac death. 2020 Clinical guidelines. Russian Journal of Cardiology. 2021;26(7):4600. (In Russ.) [Лебедев Д.С., Михайлов Е.Н., Неминущий Н.М. и др. Желудочковые нарушения ритма. Желудочковые тахикардии и внезапная сердечная смерть. Клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал. 2021;26(7):4600]. DOI:10.15829/1560-4071-2021-4600.
- Leonova MV. Drug-induced arrhythmias. Medical Council. 2020;(21):26-40 (In Russ.) [Леонова М.В. Лекарственно-индуцированные аритмии. Медицинский Совет]. 2020;(21):26-40]. DOI:10.21518/2079-701X-2020-21-26-40.
- Sychev DA, Ostroumov OD, Kochetkov AI, eds. Drug-Induced Diseases / Edited by — M.: Prometheus, 2022 (In Russ.) [Сычев Д.А., Остроумова О.Д.,

- Кочетков А.И., редакторы. Лекарственно-индуцированные заболевания. — М.: Прометей, 2022).
5. Tsaregorodtsev DA. The problem of drug-resistant arrhythmias. Russian Journal of Cardiology. 2001;(2):68-75 (In Russ.) [Царегородцев Д.А. Проблема медикаментознорезистентных аритмий. Российский кардиологический журнал. 2001;(2):68-75].
  6. 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., Затеищиков 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].
  7. Yakushin SS, Nikulina NN, Seleznev SV. Myocardial infarction. М.: GEOTAR-Media, 2018. (In Russ.) [Якушин С.С., Никулина Н.Н., Селезнев С.В. Инфаркт миокарда. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2018].
  8. Averkov OV, Barbarash OL, Boytsov SA, et al. Differentiated approach in diagnostics, diagnosis formulation, case management and statistical accounting of type 2 myocardial infarction (Position Paper). Russian Journal of Cardiology. 2019;(6):7-21 (In Russ.) [Аверков О.В., Барбараш О.Л., Бойцов С.А. и др. Дифференцированный подход в диагностике, формулировке диагноза, ведении больных и статистическом учете инфаркта миокарда 2 типа (согласованная позиция). Российский кардиологический журнал. 2019;(6):7-21. DOI:10.15829/1560-4071-2019-6-7-21].
  9. Iskenderov BG, Lokhina TV, Minkin AA. Differential diagnosis of ischemic myocardial damage against the background of continuous pacing. Russian journal of cardiology. 2003;(3):15-18. (In Russ.) [Искендеров Б.Г., Лохина Т.В., Минкин А.А. Дифференциальная диагностика ишемического повреждения миокарда на фоне постоянной электрокардиостимуляции. Российский кардиологический журнал. 2003;(3):15-18].
  10. Molyanova A.A., Nikulina N.N. The prognostichesky importance of infringements of the rhythm and conductivity at sick of the myocardial infarction. I.P. Pavlov Russian Medical Biological Herald. 2012;20(1):138-143 (In Russ.) [Молянова А.А., Никулина Н.Н. Прогностическая значимость нарушений ритма и внутрижелудочковой проводимости у больных острым инфарктом миокарда. Российский медико-биологический вестник им. академика И.П. Павлова. 2012;20(1):138-143. DOI:10.17816/PAVLOVJ20121138-143].
  11. Chronic heart failure. Clinical guidelines 2020. Russian Journal of Cardiology. 2020;25(11):4083. (In Russ.) [Хроническая сердечная недостаточность. Клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал. 2020;25(11):4083. DOI:10.15829/1560-4071-2020-4083].
  12. Khasaeva EI, Deulina LE. Side effects of drugs. Studnet 2022;5(5):10 (in Russ.) Хасаева Е.И., Деулина Л.Е. Побочные действия лекарственных средств. Studnet 2022;5(5):10.
  13. Cardiac Arrhythmia Suppression Trial (CAST) Investigators. Preliminary report: effect of encainide and flecainide on mortality in a randomized trial of arrhythmia suppression after myocardial infarction. N Engl J Med. 1989;321(6):406-412. DOI: 10.1056/NEJM198908103210629.
  14. Cardiac Arrhythmia Suppression Trial II Investigators. Effect of the antiarrhythmic agent moricizine on survival after myocardial infarction. N Engl J Med. 1992;327(4):227-233. DOI:10.1056/NEJM199207233270403.
  15. Sychev DA, Ostroumova OD, Pereverzev AP, et al. Drug-induced diseases: approaches to diagnosis, correction and prevention. Pharmacovigilance. Pharmateka. 2020;27(6):113-126 (In Russ.) [Сычев Д.А., Остроумова О.Д., Переверзев А.П., и др. Лекарственно-индуцированные заболевания: подходы к диагностике, коррекции и профилактике. Фармаконадзор. Фарматека. 2020;27(6):113-126. DOI:10.18565/pharmateca.2020.6.113-126].

Сведения об Авторах/About the Authors

**Гурбанова Арзу Арифовна** [Arzu A. Gurbanova]

eLibrary SPIN 7180-1543, ORCID 0000-0001-9767-1027

**Переверзева Кристина Геннадьевна** [Kristina G. Pereverzeva]

eLibrary SPIN 4995-1465, ORCID 0000-0001-6141-8994

**Якушин Сергей Степанович** [Sergey S. Yakushin]

eLibrary SPIN 7726-7198, ORCID 0000-0002-1394-3791

**Буданова Ирина Владимировна** [Irina V. Budanova]

eLibrary SPIN 8440-2807, ORCID 0000-0002-3590-7214

# КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

## Хроническая сердечная недостаточность с улучшенной фракцией выброса левого желудочка у пациента с тахииндуцированной кардиомиопатией: клиническое наблюдение

Правкина Е. А. \*, Кочнова Е. Н., Переверзева К. Г., Якушин С. С.

Рязанский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова Минздрава России, Рязань, Россия

Сердечная недостаточность и аритмии патогенетически тесно взаимосвязаны и взаимоотягощают друг друга. При этом тахииндуцированная кардиомиопатия занимает особое место, поскольку является обратимой патологией при соответствующем лечении. Представлено наблюдение пациента пожилого возраста с артериальной гипертензией и фибрилляцией предсердий, сопровождавшимися прогрессирующим нарастанием явлений хронической сердечной недостаточности и осложнявшимися его ведение нестабильной фильтрационной функцией почек, гематурией и мозговым инсультом. В данном клиническом случае наличие персистирующей аритмии привело к тахииндуцированной кардиомиопатии. Комплексный подход с применением современных методов обследования и лечения с доказанной эффективностью (в частности, электроимпульсной терапии и радиочастотной абляции) позволил восстановить синусовый ритм и достичь компенсации хронической сердечной недостаточности. Динамика клинического состояния пациента, лабораторных показателей и эхокардиографической картины позволила ретроспективно убедиться в верности предположения о кардиомиопатии, вызванной фибрилляцией предсердий, как основной причине прогрессирования сердечной недостаточности, и классифицировать случай как хроническую сердечную недостаточность с улучшенной фракцией выброса.

**Ключевые слова:** хроническая сердечная недостаточность с улучшенной фракцией выброса, хроническая сердечная недостаточность с восстановленной фракцией выброса, тахииндуцированная кардиомиопатия, N-терминальный мозговой натрийуретический пропептид.



**Для цитирования:** Правкина Е. А., Кочнова Е. Н., Переверзева К. Г., Якушин С. С. Хроническая сердечная недостаточность с улучшенной фракцией выброса левого желудочка у пациента с тахииндуцированной кардиомиопатией: клиническое наблюдение. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2023;19(3):270-276. DOI:10.20996/1819-6446-2023-2875. EDN UZDNTF

### Heart failure with improved ejection fraction in patients with tachycardia-induced cardiomyopathy: a case report

Pravkina E. A. \*, Kochnova E. N., Pereverzeva K. G., Yakushin S. S.  
Ryazan State Medical University, Ryazan, Russia

Heart failure and arrhythmias are pathogenetically closely interconnected and they are mutually aggravating each other. At the same time, tachycardia-induced cardiomyopathy is particularly a reversible disease with proper treatment. This article presents a case report of an elderly patient with hypertension and atrial fibrillation, which are associated to an advanced heart failure and complicating the management of a decreasing kidneys filtration capacity, hematuria and brain stroke. In this case report, tachycardia-induced cardiomyopathy is caused by persistent atrial fibrillation. A complex approach to diagnosis and evidence-based treatment (in particular cardioversion and radiofrequency ablation) made it possible to restore sinus rhythm and compensate heart failure. Dynamics of the clinical state of the patient, laboratory indicators, echocardiographic characteristics allowed us to retrospectively verify atrial fibrillation-mediated cardiomyopathy as the main cause of heart failure progression, and classify this clinical case as heart failure with improved ejection fraction.

**Keywords:** chronic heart failure with improved ejection fraction, chronic heart failure with recovered ejection fraction, tachycardia-induced cardiomyopathy, N-terminal pro-brain natriuretic peptide.

**For citation:** Pravkina E. A., Kochnova E. N., Pereverzeva K. G., Yakushin S. S. Heart failure with improved ejection fraction in patients with tachycardia-induced cardiomyopathy: a case report. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2023;19(3):270-276. DOI:10.20996/1819-6446-2023-2875. EDN UZDNTF

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

Received/Поступила: 14.02.2023

Review received/Рецензия получена: 16.02.2023

Accepted/Принята в печать: 21.02.2023

## Введение

В марте 2021 г. был опубликован международный консенсусный документ «Универсальное определение и классификация сердечной недостаточности», в котором предложен новый вариант хронической сердечной недостаточности (ХСН) – с улучшенной фракцией выброса (ФВ) [1]. Обоснованием изменения в классификации послужило то, что синдром сердечной недостаточности (СН) динамичен и у ряда пациентов ФВ может изменяться в сторону увеличения. Так, по данным наблюдательного исследования у 37% пациентов с дилатационной кардиомиопатией и низкой ФВ было отмечено ее увеличение более чем на 10% или улучшение до нормы [2]. Выделение нового варианта ХСН позволило привлечь внимание кардиологов на малую изученность проблемы и особую клиническую ситуацию у таких пациентов [3].

ХСН с улучшенной ФВ (ХСНуФВ), по мнению экспертов, следует устанавливать при наличии типичной симптоматики и трех критериев: 1) сведения о снижении ФВ <40% в анамнезе, 2) абсолютное улучшение ФВ  $\geq$ 10%, 3) значение ФВ при повторном измерении >40% [1]. Таким образом, ХСНуФВ диагностируется только *post factum* с учетом анамнеза пациента и повторной эхокардиографии (ЭхоКГ).

Вышеописанная динамика ФВ может наблюдаться при кардиомиопатиях и особенно характерна для тахииндуцированной кардиомиопатии (ТКМП), при которой желудочковая дисфункция обратима и является не причиной, а результатом аритмии. Диагностировать ТКМП, по мнению экспертов, при ФП возможно в большинстве случаев при частоте желудочковых сокращений выше 100 в минуту после исключения иных причин СН, а высоковероятно подтвердить – только ретроспективно в случае эффективной терапии нарушения ритма сердца и улучшении ФВ. Применение в практике современных методов лечения аритмий может приводить к увеличению доли пациентов, у которых изменения ФВ соответствуют критериям ХСНуФВ, что повышает интерес к данной теме.

Цель публикации – представить клиническое наблюдение пациента с рецидивирующей ФП и развитием ТКМП с последующим восстановлением синусового ритма и ФВ до нормальных значений при использовании современных подходов к терапии.

## Описание клинического случая

Пациент Г., 1953 года рождения, без вредных привычек, по данным медицинской документации и со слов с 2005 г. страдает гипертонической болезнью. Ранее регулярно принимал назначенные врачом антигипертензивные препараты. Из сопутствующих заболеваний в разные периоды жизни были диагностированы подагра, хронический пие-

лонефрит, хронический гастрит, а также в 2009 г. проходил оперативное лечение по поводу катаракты обоих глаз.

С 2010 г. отмечал быстро купирующиеся самостоятельно эпизоды частого сердцебиения, при самостоятельном измерении АД автоматическим прибором фиксировалось аритмичное учащение пульса до 130 уд./мин. В 2013 г. впервые удалось верифицировать аритмию – короткие пароксизмы фибрилляции предсердий (ФП). В том же году проводилась ЭхоКГ, по данным которой ФВ составляла 64% (табл. 1). С этого времени пациент принимал по назначению врача ацетилсалициловую кислоту (антикоагулянты не назначались), бисопролол, а также лаптокоитина гидробромид. Со слов, на протяжении семи лет на фоне приема указанных лекарственных препаратов продолжали беспокоить кратковременные приступы учащенного сердцебиения, общее состояние оставалось без ухудшения, пациент за медицинской помощью не обращался, не обследовался.

В августе 2020 г. возник не купирувавшийся самостоятельно в течение нескольких дней эпизод ФП. Амбулаторно кардиологом по месту жительства были назначены: ривароксабан (доза не известна), бисопролол, а также индапамид и эналаприл. По данным суточного мониторирования электрокардиограммы (ЭКГ) регистрировалась ФП с частотой желудочковых сокращений 56-188 (92 в среднем) в минуту за все время исследования и 63-188 (102 в среднем) в минуту за время бодрствования, а также 1007 одиночных желудочковых экстрасистол, при этом ишемических изменений не зарегистрировано.

Через 3 недели антикоагулянтной подготовки пациент был направлен на госпитализацию для попытки восстановления синусового ритма. На фоне ФП пациент предъявлял жалобы на одышку при физической нагрузке, перебои в работе сердца, потливость, тревожность (по шкале The European Heart Rhythm Association – класс IIb), однако объективно состояние пациента было удовлетворительным, признаков застоя по обеим кругам кровообращения не отмечалось. Проводилось лабораторное обследование, в результатах обращали на себя внимание микрогематурия, дислипидемия, гиперурикемия и нарушение азотистого обмена (мочевина 8,27 ммоль/л, креатинин 126,5 мкмоль/л, расчетная скорость клубочковой фильтрации: 51 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, расчетный клиренс креатинина по Кокрофту-Голту 68 мл/мин). По данным ЭхоКГ отмечено снижение до ФВ 47%, диффузная гипокинезия миокарда левого желудочка (ЛЖ) с небольшой гипертрофией и дилатацией полости, увеличение левого предсердия (ЛП) до 4,67 см, а также дилатация правого предсердия, правого желудочка (табл. 1). 21.09.2020 проведена успешная электрическая кардиоверсия без осложнений.

Был поставлен диагноз: Основной: Гипертоническая болезнь III стадии, контролируемая артериальная гипертензия. Гиперурикемия. Дислипидемия.

Таблица 1. Динамика ЭхоКГ за 2013-2022 гг

	22.01.2013*	18.09.2020	09.07.2021	21.09.2021	11.10.2021	12.01.2022*	15.10.2022*
Левое предсердие, см	4,9	4,67	5,0	5,2	5,4	объем 96 мл	5,1
Правое предсердие, см	4,3*6,3	4,5*4,8	4,9*5,8	5,5*5,9	5,6*4,9	объем 68 мл	4,3*5,1
ПЗР ПЖ, см	2,85	3,0	2,9	3,4	3,35	–	3,4
Конечный диастолический размер, см	6,2	6,2	6,2	6,6	6,6	5,7	6,3
Конечный систолический размер, см	4,0	4,7	4,7	5,5	5,4	–	4,3
Фракция выброса, %	64	47	47	34	37	45	60
Митральная регургитация, степень	3	2	2-3	3	3	2	3
Аортальная регургитация, степень	2	2	2	2	2-3	1	1-2
Трикуспидальная регургитация, степень	3	2	2	1-2	2	1	2-3
Нарушение функции левого желудочка	–	диффузный гипокинез	диффузный гипокинез	диффузный гипокинез	диффузный гипокинез	диффузный гипокинез	Va>Ve
ГДсТК, мм рт. ст.	26	23	27	28	31	СДЛА – 37	38
Нижняя полая вена	–	–	–	на вдохе не спадается	на вдохе не спадается	–	–

\*исследование выполнено при синусовом ритме.  
ПЗР ПЖ – переднезадний размер правого желудочка, ГДсТК – систолический градиент давления на трикуспидальном клапане, СДЛА – систолическое давление в легочной артерии

Ожирение 1 степени. Гипертрофия межжелудочковой перегородки. Риск сердечно-сосудистых осложнений IV (очень высокий). Целевое артериальное давление 130-139/70-79 мм рт.ст. Осложнения: Недостаточность митрального (регургитация 2 степени), аортального (регургитация 2 степени), трикуспидального (регургитация 2 степени) клапанов. Персистирующая форма фибрилляции предсердий. Успешная электроимпульсная терапия (ЭИТ) (21.09.2020). Частая желудочковая экстрасистолия. ХСН с промежуточной ФВ, I стадии, ФК I. Умеренная легочная гипертензия. При выписке пациенту рекомендован прием: ривароксабан 20 мг в сутки, лаппаконитина гидробромид и сотагексал в качестве антиаритмической терапии, а также кандесартан и розувастатин.

В июне 2021 г. повторно возник эпизод ФП, но несмотря на отсутствие самостоятельного восстановления ритма, пациент сразу за медицинской помощью не обратился. С этого времени стала прогрессировать СН: снизилась толерантность к физической нагрузке, появилась пароксизмальная ночная одышка. Коррекция терапии на амбулаторном этапе не имела эффекта, пациент был вновь госпитализирован 08.07.2021 в кардиодиспансер для попытки восстановления синусового ритма. По данным ЭхоКГ регистрировались изменения сходные с предшествующим исследованием, однако размер ЛП достиг 5,0 см (табл. 1). При медикаментозной кардиоверсии (внутривенно амиодарон) 10.07.2021 восстановился синусовый ритм, однако появились жалобы на кратковременный самостоятельно купированный эпизод болей в грудной клетке, а также интенсивную тошноту, рвоту и головокружение. С учетом повышения уровня тропонинов проводилась дифференциальная диагностика инфаркта миокарда и нарушения мозгового кровообращения. Динамика ЭКГ и ЭхоКГ отсутствовала, однако наблюдалась умеренная моз-

жечковая атаксия. При рентгеновской компьютерной томографии был выявлен инфаркт в правой гемисфере мозжечка, в связи с чем пациента перевели в отделение больных с острым нарушением мозгового кровообращения в областную больницу. При ультразвуковой доплерографии магистральных артерий головы определялся магистральный кровоток. В первые сутки рецидивировала ФП, попыток восстановления ритма не предпринято. По данным суточного мониторирования ЭКГ регистрировалась постоянная форма ФП с частотой желудочковых сокращений 56-157 в минуту, а также частая желудочковая экстрасистолия (58 в час), ишемических изменений не обнаружено. При выписке у пациента сохранялись головокружение и легкая мозжечковая атаксия, рекомендованы метопролол, ривароксабан 20 мг в сутки, лозартан с амлодипином, аторвастатин, а также впервые спиринолактон для постоянного приема.

При контроле анализов крови при амбулаторном наблюдении отмечались значительные колебания уровня креатинина крови, в связи с чем доза ривароксабана менялась. Обследован у уролога и нефролога, причина гематурии и изменений фильтрационной функции почек не была установлена. У пациента сохранялась тахиформа ФП, амбулаторная смена бета-блокаторов с титрацией доз до максимально переносимых существенного пульсурежающего эффекта не имела. Прогрессивно нарастали явления СН: беспокоили одышка при незначительной физической нагрузке, приступы сердечной астмы, нарушилась жизнедеятельность (по шкале The European Heart Rhythm Association – класс III). С декомпенсацией ХСН лечился стационарно 21.09. – 01.10.2021. При поступлении состояние пациента средней тяжести, ортопноэ, дыхание в нижних отделах легких ослабленное, единичные сухие хрипы, частота дыхания 24 в минуту, тоны сердца ослаблены, ритм неправильный с частотой сердечных сокращений 126

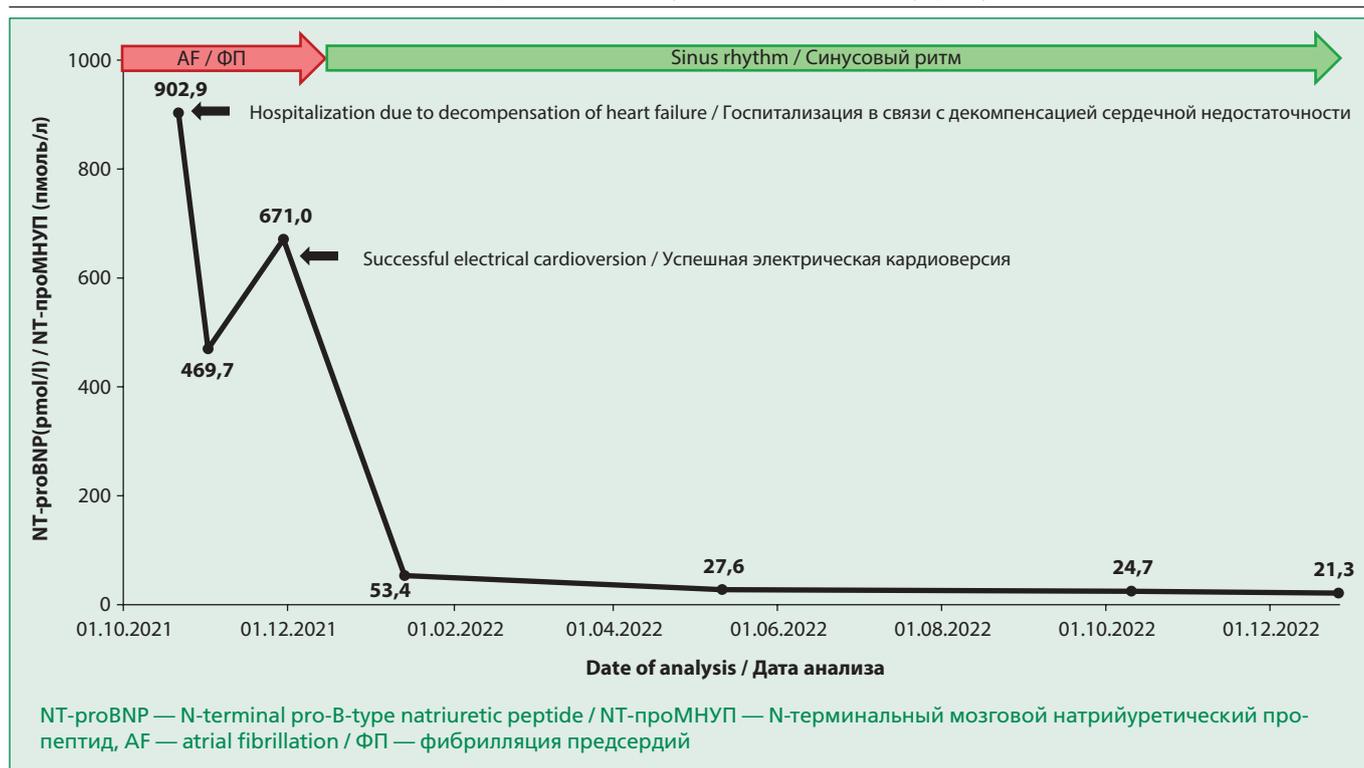


Рисунок 1. Динамика уровня N-терминального мозгового натрийуретического пропептида с 21.10.2021 по 26.12.2022

ударов в минуту, артериальное давление 140/80 мм рт.ст., печень +1 см, отеки стоп. Зафиксирована низкая ФВ (34%) и дилатация всех камер сердца, в частности ЛП (5,2 см) (табл. 1). В данную госпитализацию сохранялась микрогематурия, с учетом клиренса креатинина 40-44 мл/мин пациент принимал ривароксабан 15 мг в сутки. Проводилась терапия внутривенно коргликоном, фуросемидом, перорально спиронолактоном, торасемидом, энalapрилом с переводом на лозартан. В заключительный клинический диагноз вынесена «Дилатационная кардиомиопатия. Перманентная ФП, нормосистолия. ХСН с низкой ФВ IIБ стадии, ФК IV. Сердечная астма» и рекомендованы к постоянному приему ривароксабан 15 мг 1 р/д, лозартан, спиронолактон и впервые торасемид. Обращает на себя внимание ошибочное назначение при выписке пациенту верапамила в качестве пульсурежающего препарата.

После выписки у пациента прогрессировало ухудшение самочувствия, а именно беспокоили непрерывная одышка и увеличившиеся отеки нижних конечностей. По результатам ЭхоКГ от 11.10.2021 сохранялась диффузная гипокинезия миокарда ЛЖ с низкой ФВ, ЛП увеличилось до 5,4 см (см. табл. 1). По причине декомпенсации ХСН пациент вновь был госпитализирован 19.10.2021. Впервые определено значение N-терминального мозгового натрийуретического пропептида, которое составило 902,9 пмоль/л (рис. 1). Верапамил был отменен, проводилось лечение внутривенно диуретиками, а также валсартаном, спиронолактоном, ривароксабаном, бисопрололом

в комбинации с амиодароном (пациентом отмечено уменьшение сердцебиения и улучшение переносимости аритмии), аллопуринолом, аторвастатином, омега-3 жирными кислотами. После купирования застойных явлений пациент переведен на валсартан/сакубитрил и торасемид. С учетом того, что у пациента по ЭхоКГ 2013 г. на фоне синусового ритма ФВ составляла 64% и в дальнейшем на фоне длительных эпизодов ФП ФВ стала снижаться и достигла уровня, соответствующего ХСН с низкой ФВ (34-37%), стала обсуждаться основополагающая роль ФП в прогрессирующем развитии СН, а именно — ТКМП. Форма ФП в диагнозе была изменена на персистирующую, в данную госпитализацию от ЭИТ решено воздержаться с учетом технической невозможности проведения чреспищеводной ЭхоКГ, предшествующего мозжечкового инсульта и применения различных доз ривароксабана за последние 3 недели по причине нестабильности функции почек. Пациент направлен на консультацию аритмолога для обсуждения выбора стратегии контроля ритма с проведением ЭИТ и аблации, которым было принято решение о проведении дообследования пациента в федеральном научно-клиническом центре.

В первую госпитализацию в федеральный центр (29.11-04.12.2021) выполнена стресс-ЭхоКГ с физической нагрузкой на тредмиле для исключения роли ишемии миокарда в развитии ФП (проба отрицательная). При чреспищеводной ЭхоКГ внутрисердечного тромбоза не обнаружено. ЭИТ прошла успешно с восстановлением синусового ритма, и пациент отметил выраженное улучшение самочувствия

в виде уменьшения одышки, возникающей при физической нагрузке, отеки нижних конечностей на момент выписки отсутствовали. Консервативную терапию рекомендовано продолжить. При коронароангиографии, проведенной 17.01.2022 во время второй госпитализации в федеральный центр, выявлен стенозирующий атеросклероз огибающей артерии (65-70%), а также неровность контуров в других коронарных артериях. С учетом необходимости оценки гемодинамической значимости данного стеноза было проведена повторная стресс-ЭхоКГ с физической нагрузкой (проба отрицательная). Проведена титрация дозы валсартана/сакубитрила до 200 мг в сутки, в остальном рекомендовано продолжить прежнюю терапию. Во время заключительной госпитализации 25.02.2022 выполнена криобаллонная изоляция устьев легочных вен. С момента выписки по настоящее время пациент принимает все назначенные препараты, а именно: валсартан/сакубитрил, амиодарон (поддерживается синусовый ритм с частотой сердечных сокращений (ЧСС) 56-60 уд./мин без добавления биспролола), спиронолактон, ривароксабан, аторвастатин, аллопуринол, омега-3, торасемид (был постепенно отменен). Одышка уменьшилась до минимальной, пациент не госпитализировался в течение года, не рецидивировала ФП и признаки декомпенсации ХСН, восстановилась жизнедеятельность до уровня 2020 г. На контрольной ЭхоКГ от 15.10.2022 ФВ составила 60%, размер ЛП сократился до 5,1 см. (табл. 1).

## Обсуждение

С одной стороны, развитие на фоне артериальной гипертензии ФП и ХСН у пациента пожилого возраста, как в представленном наблюдении, — классический случай в рутинной кардиологической практике. ФП и ХСН имеют общую основу для развития из факторов риска, структурных и электрофизиологических изменений, нейрогуморальной активации, при этом ФП вызывает и/или усугубляет СН, которая, в свою очередь, способствует развитию ФП и ухудшает исходы. В практических рекомендациях по ведению пациентов с ХСН в одном из пунктов для сохранения ФВ отмечено «восстановление и поддержание синусового ритма у пациентов с ФП» с проведением при необходимости ЭИТ и аблации [4]. Такой подход позволяет предотвратить переход пациентов в категорию с промежуточной и низкой ФВ с ухудшением прогноза. Однако предшествующие повторные ЭИТ, развитие мозгового инсульта, нарушения функции почек, сложности антикоагулянтной терапии, выраженная дилатация камер сердца и представления врачей о неизбежном необратимом прогрессировании заболеваний могут способствовать отказу от активной тактики, что и наблюдалось в представленном случае при госпитализации в сентябре 2021 г.

С другой стороны, снижение ФВ при ФП у ряда пациентов может быть очень значительным и объясняться развитием особой формы потенциально обратимой дилатационной кардиомиопатии — ТКМП, осторожность к которой, вероятно, недостаточно велика. Согласно опубликованным исследованиям, у пациентов с ФП ТКМП развивается в 10-50% случаев, а распространенность ФП в популяции, в свою очередь, хорошо известна [10].

Диагностика ТКМП трудна по ряду причин. Во-первых, она основывается на выявлении у пациента с симптомной ХСН клинико-инструментальных характеристик, ни одна из которых не является патогномоничным признаком ТКМП, а именно: 1) несинусовый ритм с ЧСС >100 уд./мин/ ФП/ желудочковая экстрасистолия ≥10% сокращений; 2) исключение других причин ХСН; 3) полное или частичное восстановление функции ЛЖ после восстановления синусового ритма или достижения целевой ЧСС [5, 6]. Согласно третьему критерию, диагностика может быть только ретроспективной, поэтому в «остром» периоде можно только предполагать диагноз.

Во-вторых, к настоящему времени не имеется специфических биомаркеров, дополнительных тестов и инструментальных обследований, а также алгоритмов для подтверждения ТКМП. В связи с чем следует рассматривать возможность ТКМП во всех ситуациях, когда выявляется новая систолическая дисфункция ЛЖ с СН при наличии ФП. По мере развития ТКМП, когда на первый план выходит классическая клиника ХСН, установить, вызвана ли ФП СН и кардиомиопатией или наоборот, становится значительно сложнее, поэтому так важен своевременный диагноз ТКМП.

В-третьих, «ФВ не является надежным показателем сократительной способности, зависит от нагрузки и может варьироваться в зависимости от гемодинамического статуса и состояния. Более того, поскольку измерение ФВ ЛЖ подвержено значительной вариабельности внутри или между приборами для исследования, небольшие изменения ФВ ЛЖ необходимо интерпретировать с осторожностью» [1]. Эти ограничения применения ЭхоКГ в реальной практике хорошо демонстрирует представленный случай. Однако общая динамика изменений ФВ за период клинического наблюдения подтверждалась повторными измерениями и соотносится с изменением объективного статуса пациента, его субъективного самочувствия в разное время, а также значениями N-терминального мозгового натрийуретического пропептида, что позволяет использовать ее при анализе случая и говорить как о ТКМП, так и о ХСНуФВ.

Кроме того, ТКМП — диагноз исключения, поэтому пациенту следует проводить дообследование, в том числе для исключения иных кардиомиопатий. Осложняет диагностику ТКМП (у всех пациентов и в представленном случае, в частности) наличие заболеваний, которые могут быть причиной ХСН,

помимо аритмии. По современным представлениям все случаи ТКМП можно разделить на две подгруппы: «чистые», когда тахикардия является единственным механизмом нарушения функции ЛЖ, и наиболее распространенные «сочетанные», когда существуют другие сопутствующие причины дисфункции ЛЖ [7]. Наличие артериальной гипертензии, гипертрофии ЛЖ, пожилой возраст и дислипидемия, конечный диастолический размер более 5,5 см снижали уверенность в наличии ТКМП у нашего пациента, а также повышали вероятность ишемического генеза ФП и ХСН. Тем более, при коронарографии был выявлен стеноз 65-70% огибающей артерии, однако с учетом отрицательной пробы с физической нагрузкой, отсутствием клиники и верифицированной ишемии у пациента был диагностирован только атеросклероз коронарных артерий. Ретроспективный анализ показал тот факт, что у пациента существенно изменялся вместе с ФВ только конечный систолический размер, остальные показатели были с персистирующими отклонениями. Также в пользу ТКМП говорит изначально сохраненная ФВ при наличии дилатаций камер и клапанных регургитаций и полная нормализация ФВ с прочей сопоставимой картиной при контрольном исследовании, что является подтверждением обратимости изменений как критерия ТКМП в представленном случае. Говоря о динамике N-терминального мозгового натрийуретического пропептида за 2021-2022 гг., можно отметить значительное снижение показателей после восстановления синусового ритма с последующей стойкой нормализацией, что согласуется с литературными данными о «быстром падении уровня натрийуретического пептида после контроля ЧСС» при ТКМП [6]. Важно учитывать, что ФП непосредственно может приводить к повышению уровня обсуждаемого пропептида и при ее наличии «рекомендуется использовать более высокие пороговые уровни для диагностики СН» [8].

Порог ЧСС, который может привести к ТКМП, продолжает обсуждаться, «вклад продолжительности аритмии, типа, стойкости и нерегулярности еще предстоит определить» [9]. Отмечено, что хаотичность сокращений при ФП вносит вклад в нарушение сократительной функции и систолическая дисфункция ЛЖ часто присутствует, несмотря на адекватный контроль ЧСС [6]. Это привело к замене некоторыми авторами классического названия «ТКМП» современным термином «кардиомиопатия, вызванная аритмией» [10]. Таким образом, диагноз ТКМП у нашего пациента не стоит ставить под сомнение из-за периодической регистрации ЧСС менее 100 в минуту. Сейчас есть уверенность, что при ведении пациентов с ФП стратегия контроля ритма с возрастающей ролью аблаций предпочтительнее контроля ЧСС. Нашему пациенту было необходимо проведение аблации поскольку, с одной стороны, она «рекомендовано симптоматичным пациентам с ФП и СН со

сниженной ФВ для улучшения симптомов и функции сердца, когда в качестве причины СН предполагается тахизависимая (аритмогенная) кардиомиопатия», с другой стороны, аблацию проводят, если «контроль частоты желудочковых сокращений не сопровождается улучшением состояния (сохраняются выраженные симптомы ФП или развиваются клинические проявления СН)» [11]. При этом размеры ЛП не обсуждаются.

В итоге обсуждения диагноза ТКМП хочется отметить, что клинические характеристики пациента сходны с таковыми в двух независимых исследованиях отечественных и зарубежных авторов [12, 13].

В представленном случае у пациента по данным контрольной ЭхоКГ улучшилась систолическая функция ЛЖ, явления ХСН регрессировали, что позволяет отнести пациента к группе ХСНуФВ. С учетом стабильного состояния пациента врачами был постепенно отменен только торасемид с учетом отсутствия клиники застоя в обоих кругах кровообращения, при этом увеличена доза валсартана/сакубитрила. Кроме того, обсуждается вопрос о инициации терапии ингибиторами натрий-глюкозного ко-транспортера 2 типа, несмотря на полную компенсацию ХСН и нормальную ФВ [14]. Такой подход к терапии обоснован рядом соображений. Известно, что «после постановки диагноза и при эффективной терапии симптомы могут исчезнуть (класс I по NYHA), однако структурные, клеточные и молекулярные аномалии могут продолжать усугубляться незаметно» [1]. Согласно имеющимся публикациям при улучшении ФВ «пациенты все еще имеют отклонения в биомаркерах, испытывают значительное количество госпитализаций по поводу СН», имеют повышенный риск развития сердечно-сосудистых осложнений, у них может наблюдаться рецидив симптомов и/или развитие дисфункции левого желудочка в будущем [3, 15]. Учитывая отсутствие сведений об эффектах долгосрочной отмены терапии у таких пациентов, результаты исследования TRED-HF и данные о рецидивах ТКМП следует продолжать прием терапии, обозначенной в рекомендациях для пациентов с СН и низкой ФВ [10, 13, 15]. Следует помнить, что при амбулаторном ведении пациентов с ХСНуФВ каждые 6 месяцев рекомендовано выполнение ЭхоКГ, ЭКГ и исследование концентрации мозговых натрийуретических пептидов [15].

#### **Ограничения исследования**

Ретроспективный анализ медицинских данных до октября 2021 г.; отсутствие анализа на N-терминальный мозговой натрийуретический пропептид до 21.10.2021; отсутствие ЭхоКГ при синусовом ритме в 2019-2020 гг., а также на протяжении 7 месяцев после проведения аблации; отсутствие ХМ-ЭКГ в течение всего периода наблюдения после проведения аблации; магнитно-резонансная томография сердца не проводилась за весь период наблюдения.

## Заключение

Представленное наблюдение затрагивает сразу две актуальные темы кардиологии – ТКМП и ХСНуФВ, которые мало представлены в отечественных публикациях и практически не обсуждаются в российских клинических рекомендациях. Клинический случай демонстрирует современные возможности «вернуть вспять» ХСН, приостановив её прогрессирование даже на стадии IIб. Показан потенциал практически полного восстановления систолической функции ЛЖ, если в основе СН лежит ТКМП. Авторами подчеркива-

ется необходимость уделять особое внимание пациентам с улучшенной ФВ и неверность установки у них диагноза ХСН с сохраненной/промежуточной ФВ, а также необходимость в дальнейшем проведения терапии как пациентам с низкой ФВ. Восстановление и контроль ритма у пациентов с ФП – ключевой момент для сохранения ФВ ЛЖ и предотвращения или успешной борьбы с ТКМП, при этом абляция как радикальный метод играет ведущую роль.

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

## References/Литература

1. Bozkurt B, Coats AJS, Tsutsui H, et al. Universal definition and classification of heart failure: a report of the Heart Failure Society of America, Heart Failure Association of the European Society of Cardiology, Japanese Heart Failure Society and Writing Committee of the Universal Definition of Heart Failure. *Eur J Heart Fail.* 2021;23(3):352-380. DOI:10.1002/ehfj.2115.
2. Merlo M, Caiffa T, Gobbo M, et al. Reverse Remodeling in Dilated Cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol.* 2011;57(13):1468-76. DOI:10.1016/j.jacc.2010.11.030.
3. Basuray A, French B, Ky B, et al. Heart failure with recovered ejection fraction: clinical description, biomarkers, and outcomes. *Circulation.* 2014;129(23):2380-7. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.113.006855.
4. Upadhyay B, Kitzman DW. Heart failure with preserved ejection fraction: New approaches to diagnosis and management. *Clin Cardiol.* 2020;43(2):145-155. DOI:10.1002/clc.23321.
5. Huizar JF, Ellenbogen KA, Tan AY, et al. Arrhythmia-induced cardiomyopathy: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol.* 2019;73(18):2328-2344. DOI:10.1016/j.jacc.2019.02.045.
6. Albakri A. Tachycardia-induced cardiomyopathy: a review of literature on clinical status and meta-analysis of diagnosis and clinical management method. *Integr Mol Med.* 2018;5:1-13. DOI:10.15761/IMM.1000324.
7. Fenelon G, Wijns W, Andries E, et al. Tachycardiomyopathy: mechanisms and clinical applications. *Pacing Clin Electrophysiol.* 1996;19(1):95-106. DOI:10.1111/j.1540-8159.1996.tb04796.x.
8. Chaulin AM, Duplyakov DV. Increased natriuretic peptides not associated with heart failure. *Russian Journal of Cardiology.* 2020;25(45):4140 (In Russ.) [Чаулин А.М., Дупляков Д.В. Повышение натрийуретических пептидов, не ассоциированное с сердечной недостаточностью. *Российский кардиологический журнал.* 2020;25(45):4140]. DOI:10.15829/1560-4071-2020-4140.
9. Bozkurt B, Colvin M, Cook J, et al. Current diagnostic and treatment strategies for specific dilated cardiomyopathies: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation.* 2016;134(23):e579-e646. DOI:10.1161/CIR.0000000000000455.
10. Báez Cabanillas MV, Colque R, Tibaldi MÁ, et al. Emerging concepts in heart failure management and treatment: focus on tachycardia-induced cardiomyopathy. *Drugs Context.* 2023;12:2022-8-4. DOI: 10.7573/dic.2022-8-4.
11. 2020 Clinical practice guidelines for Chronic heart failure. *Russian Journal of Cardiology.* 2020;25(11):4083 (In Russ.) [Хроническая сердечная недостаточность. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал.* 2020;25(11):4083]. DOI:10.15829/1560-4071-2020-4083.
12. Mueller KAL, Heinzmann D, Klingel K, et al. Histopathological and Immunological Characteristics of Tachycardia-Induced Cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol.* 2017;69(17):2160-72. DOI:10.1016/j.jacc.2017.02.049.
13. Orlov OS, Bogdanova AA, Shchekochikhin DY, et al. Long-term prognosis in patients with tachycardia-induced cardiomyopathy. *Russian Journal of Cardiology and Cardiovascular Surgery.* 2022;15(5):508-513 (In Russ.) [Орлов О.С., Богданова А.А., Щекочихин Д.Ю., и др. Оценка отдаленного прогноза у пациентов с тахикардия-индуцированной кардиомиопатией. *Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия.* 2022;15(5):508-513]. DOI:10.17116/kardio202215051508.
14. Nikulina NN. Actualization of positions of gliflozins in treatment algorithms for patients with heart failure: chronology of success. *I.P. Pavlov Russian Medical Biological Herald.* 2022;30(3):411-421 (In Russ.) [Никулина Н.Н. Актуализация позиций глифлозинов в алгоритмах лечения пациентов с сердечной недостаточностью: хронология успеха. *Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова.* 2022;30(3):411-421]. DOI:10.17816/PAVLOVJ109598.
15. Wilcox JE, Fang JC, Margulies KB, et al. Heart failure with recovered left ventricular ejection fraction: JACC Scientific Expert Panel. *J Am Coll Cardiol.* 2020;76(6):719-734. DOI:10.1016/j.jacc.2020.05.075.

### Сведения об Авторах/About the Authors

**Правкина Екатерина Алексеевна** [Ekaterina A. Pravkina]  
eLibrary SPIN 5754-5210, ORCID 0000-0001-7114-435X  
**Кочнова Евгения Николаевна** [Evgenia N. Kochnova]  
eLibrary SPIN 2951-8650, ORCID 0000-0002-5697-271X

**Переверзева Кристина Геннадьевна** [Kristina G. Pereverzeva]  
eLibrary SPIN 4995-1465, ORCID 0000-0001-6141-8994  
**Якушин Сергей Степанович** [Sergey S. Yakushin]  
eLibrary SPIN 7726-7198, ORCID 0000-0002-1394-3791

## Электропорация миокарда — альтернатива термическим методам лечения фибрилляции предсердий

Арчаков Е. А. \*, Баталов Р. Е., Хлынин М. С., Сморгон А. В., Попов С. В.

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

Фибрилляция предсердий — одна из самых распространенных аритмий сердца. По всем оценкам количество больных с этой аритмией будет только увеличиваться. В настоящее время основными и часто используемыми методами лечения фибрилляции предсердий являются радиочастотная и криобаллонная аблации. Однако накопленный опыт их применения выявил ряд недостатков — отсутствие долгосрочной изоляции легочных вен, иногда возникающие осложнения процедуры, которые грозят серьезными последствиями вплоть до рисков летального исхода. Относительно недавно в зарубежной литературе появились сведения о применении альтернативного способа воздействия на аритмогенные очаги. Метод основан на применении нетермической аблации импульсным полем (АИП), которая приводит к появлению пор в кардиомиоцитах и их некрозу, что вызывает более устойчивую электрическую изоляцию легочных вен в левом предсердии. Края поражений при этом воздействии обычно очень четкие с узкой зоной перехода от нормальной ткани к ткани с полным некрозом, при этом без повреждения соседних структур, например, таких как кровеносные сосуды, нервы и пищевод. В настоящее время опубликованной в литературе информации по использованию АИП для интервенционного лечения сердечных аритмий считается перспективным направлением и является объектом исследования многих ведущих научных групп по всему миру. Цель данного обзора — структурировать наиболее значимые сведения о применении АИП, представленные в литературе, проанализировать ее возможности, эффективность и недостатки.



**Ключевые слова:** фибрилляция предсердий, радиочастотная аблация, криобаллонная аблация, аблация импульсным полем.



**Для цитирования:** Арчаков Е. А., Баталов Р. Е., Хлынин М. С., Сморгон А. В., Попов С. В. Электропорация миокарда — альтернатива термическим методам лечения фибрилляции предсердий. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2023;19(3):277-281. DOI:10.20996/1819-6446-2023-2840. EDN ZKADWM

### Myocardial electroporation — an alternative to thermal methods of atrial fibrillation treatment

Archakov E. A. \*, Batalov R. E., Khlynin M. S., Smorgon A. V., Popov S. V.  
Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Tomsk, Russia

Atrial fibrillation is one of the most common cardiac arrhythmias. By all estimates, the number of patients with this arrhythmia will only increase. Currently, the main and most used methods for the treatment of atrial fibrillation are radiofrequency and cryo-balloon ablation. However, the accumulated experience of their use has revealed a number of shortcomings — the lack of long-term pulmonary vein isolation, as well as life-threatening procedure complications. Relatively recent foreign studies showed data on the use of an alternative method of influencing arrhythmogenic foci. The method is based on the use of non-thermal pulsed field ablation, which leads to the appearance of pores in cardiomyocytes and their necrosis, which causes a more stable electrical left atrial pulmonary vein isolation. The margins of the lesions in this exposure are usually very sharp with a narrow transition from normal tissue to tissue with the complete necrosis, while not damaging neighboring structures such as blood vessels, nerves and esophagus. At present, information published in the literature on the use of pulsed field ablation in various fields of medicine, including oncology and cardiology, is clearly not enough. The implementation of this method for the interventional treatment of cardiac arrhythmias is considered a promising direction and is the subject of research by many leading scientific groups around the world. The purpose of this review is to structure the most significant information on the use of pulsed field ablation, presented in the literature, to analyze its possibilities, effectiveness, and disadvantages.

**Keywords:** atrial fibrillation, radiofrequency ablation, cryo-balloon ablation, pulsed field ablation.

**For citation:** Archakov E. A., Batalov R. E., Khlynin M. S., Smorgon A. V., Popov S. V. Myocardial electroporation — an alternative to thermal methods of atrial fibrillation treatment. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2023;19(3):277-281. DOI:10.20996/1819-6446-2023-2840. EDN ZKADWM

\*Corresponding Author (Автор, ответственный за переписку): aea\_cardio@mail.ru

Received/Поступила: 01.12.2022

Review received/Рецензия получена: 11.12.2022

Accepted/Принята в печать: 16.06.2023

## Введение

Фибрилляция и трепетание предсердий (ФП и ТП) являются наиболее распространенными аритмиями и продолжают оказывать прогрессивное и существенное влияние на общественное здравоохранение на глобальном уровне. По некоторым оценкам в 2019 г. было зарегистрировано 59,7 млн (95% ДИ 45,7-75,3 млн) распространенных случаев ФП/ТП, что примерно вдвое больше, чем в 1990 г. [1]. В большинстве регионов мира показатели распространенности увеличиваются, что позволяет предположить, что необходимы дополнительные усилия для улучшения профилактики и медицинской помощи при ФП/ТП на глобальном уровне.

По разным данным эффективность термических методов (радиочастотной абляции (РЧА) и криоабляции) лечения ФП составляет примерно от 55% до 92% [2]. Кроме этого, продолжают появляться публикации о развитии осложнений, связанных с данными вмешательствами. Рецидив аритмии после термических абляций вынуждает проводить повторные операции, что приводит к снижению приверженности пациентов к лечению и выполнению рекомендаций.

Как РЧА, так и криобаллонная абляция, имеют свои преимущества и недостатки. Считается, что преимуществом является малоинвазивность и относительная безопасность. К недостаткам можно отнести иногда возникающие осложнения процедуры, которые грозят серьезными последствиями вплоть до летального исхода. Одна из проблем, с которыми сталкиваются оперирующие хирурги – сопутствующее повреждение интимно прилегающих к левому предсердию структур, таких как диафрагмальный, блуждающий нервы, пищевод, бронхи. Нередко такие повреждения остаются своевременно не диагностированными и могут вызывать формирование предсердно-пищеводных, предсердно-бронхиальных фистул, парез диафрагмы с последующим прогрессированием дыхательной недостаточности, гастропарез с выраженными диспепсическими проявлениями. Доказано, что первые два осложнения практически в 90% случаев заканчиваются летально [3].

Другой проблемой РЧА и криобаллонной абляции является отсутствие долгосрочной изоляции легочных вен (ЛВ). Известно, что достижение непрерывного кольца предсердного некроза вокруг ЛВ без разрывов проводимости, может быть затруднено. Несмотря на достижение острой электрической изоляции почти всегда, ее механизм представляет собой комбинацию некроза миокарда и значительной степени отека тканей, что зачастую приводит к обратимому повреждению тканей и, в конечном счете, к рецидиву ФП.

В связи с этим в интервенционном подходе к лечению ФП назрели перемены. Учитывая отсутствие значимого прогресса в понимании механизмов ФП, основной точкой приложения в оперативном лечении

этой аритмии остается воздействие на аритмогенные очаги в левом предсердии – устья ЛВ. Относительно недавно в зарубежной литературе появились сведения о применении альтернативного способа изоляции ЛВ. Метод основан на применении абляции импульсным полем (АИП), которая приводит к появлению пор в кардиомиоцитах и их апоптозу, что вызывает устойчивую электрическую изоляцию ЛВ [4-7].

Воздействие на биологические мембраны электрическим полем достаточно высокой напряженности приводит к быстрому и существенному увеличению их электропроводности и проницаемости. Этот эффект – электропорация мембраны – может быть как обратимым, так и необратимым. Электропорация инициирует проникновение молекул воды в липидный бислой мембраны, вызывая переориентацию соседних липидов с их полярными головными группами к этим молекулам воды. Поры, образующиеся в клеточной плазматической мембране, обеспечивают путь для транспорта широкого спектра молекул, включая ДНК, в клетку и из нее. Таким образом, клетки постепенно распадаются и высвобождают свое содержимое без термического воздействия. Границы ареала повреждения при АИП зависят от типа клетки, ее свойств, среды, в которой находятся клетки – ее электрической проводимости, осмолярности и содержащихся в ней растворенных веществ [8].

## Применение АИП в медицине

Первые публикации по использованию электропорации электрическим полем появились более 20 лет назад. Тогда исследователи впервые описали влияние высоковольтных коротких электрических импульсов на увеличение проницаемости плазматической мембраны биологических клеток [9, 10].

Последнее время появилось немало публикаций в зарубежной литературе, которые описывают использование АИП в различных доклинических и клинических испытаниях [11-13].

Первые работы в этой области связаны с использованием этой методики при злокачественных новообразованиях различных локализаций. G. Onik и соавт. [14] изучили применение нетермической АИП на ткани предстательной железы в экспериментах *in vivo*. Шесть самцов собак получили лечение простаты с помощью зондов для АИП, которые вводили чрескожно или трансректально. Поражения при АИП в простате имели уникальные характеристики по сравнению с термическими поражениями. Край поражения при АИП были очень четкими с узкой зоной перехода от нормальной ткани к ткани с полным некрозом, наблюдалась полная деструкция внутри очага АИП. При этом такие структуры, как уретра, сосуды, нервы и прямая кишка не пострадали [14].

L. Tianchi и соавт. [15] проанализировали литературу по применению АИП при лечении рака печени.

В данный обзор включали клинические, экспериментальные, наблюдательные исследования и обзоры. Авторы заключили, что АИП успешно зарекомендовал себя как ценный метод при лечении рака печени как в доклинических, так и в клинических испытаниях [15].

Учитывая первые положительные эффекты от применения АИП в онкологии, методика параллельно набирала популярность и в области кардиологии, где давно шли поиски энергии, которую можно безопасно использовать для деструкции определенных аритмогенных очагов в сердце.

## Применение АИП в кардиологии

Пионерами в этом стали J. Lavee и соавт., которые провели АИП на эпикарде правого и левого предсердий работающего сердца пяти свиньям, используя последовательность из 8, 16 или 32 импульсов постоянного тока от 1500 до 2000 В, по 100 мкс, с частотой 5 в сек, между двумя параллельными электродами длиной 4 см [16]. Авторы первыми предложили новый способ выполнения абляции предсердий, который потенциально может обеспечить очень быстрое, точное повреждение с полной трансмуральностью без локального нагревательного эффекта.

Недавние работы по изучению возможностей нетермической абляции были проведены в опытах *in vitro*. Так, A. Sugrue и соавт. [17] провели гистологический анализ после проведения АИП на кардиомиоцитах. Вторичным результатом было понимание безопасности и повреждение соседних с кардиомиоцитами структур. Авторы утверждают, что их доклинические исследования АИП показали эффективное и безопасное повреждение целевых клеток [17].

D. W. Hunter и соавт. оценивали селективное повреждение миокарда при использовании электропорации [18]. Для этого использовали крысиные желудочковые кардиомиоциты, нейроны коры головного мозга крысы и клетки гладкой мускулатуры пищевода. При выполнении экспериментов *in vitro* исследователи проверяли не только гибель клеток после воздействия АИП, но и электрическую проводимость методом оптического картирования. По их данным, блок проведения возникал, когда погибало от 50% до 80% клеток вблизи электрода, при этом требовалось  $400 \pm 50$  В/ч/см. Кроме того, выявлено, что культуры желудочковых кардиомиоцитов новорожденных крыс давали самую высокую степень гибели клеток при одинаковом электрическом поле. Результат предполагает, что электропорация может быть более селективным методом при изоляции ЛВ, чем термические способы [18].

Кроме того, были проведены и другие исследования на лабораторных животных. Так, Y. Xuying и соавт. выполнили АИП бифазными импульсами на сердцах мини-свиньям Vata [19]. Авторы показали,

что эти воздействия эффективно блокировали проведение электрической активности от ЛВ к предсердию со снижением сокращения миокарда, и не приводили к стенозу ЛВ [19].

В другой работе, проведенной на лабораторных свиньях, сравнивалась биполярная АИП (с монофазной (АИП Mono) и двухфазной (АИП Vi) волной) у 7 свиней с орошаемой РЧА у 3 свиней [20]. Авторы оценивали потенциалы из вен в острый период (непосредственно сразу после абляции) и через примерно 10 недель после воздействия. В последующем изучена гистология миокарда. Все целевые вены (n=46) были успешно изолированы с первой попытки у всех животных. Долгосрочная изоляция ЛВ была значительно выше в группе АИП Vi (18/18 АИП Vi, 10/18 АИП Mono, 3/6 РЧА, p=0,002). При морфологическом анализе показатели трансмуральности были одинаковыми во всех группах, признаки повреждения нерва обнаружены у свиней после РЧА. Сужение ЛВ было отмечено только в когорте животных после РЧА [20].

В исследовании M. T. Stewart и соавт. внутрисердечные абляции были выполнены у 6 свиней с использованием разных источников энергии либо АИП, либо РЧА [21]. У всех животных регистрировалась электрограмма, измерялась амплитуда сигналов с эндокарда. Через 2 недели после вмешательства проводилась аутопсия и гистологический анализ миокарда. По результатам выявлено снижение амплитуды электрограмм до 0,05 мВ у 67,5% животных после АИП и 27,0% после РЧА (p<0,001). Блокада проведения импульса после воздействия отмечалась у 100% при АИП против 92,0% при РЧА (p=0,005). Через 2 недели АИП привела к трансмуральному и гомогенному появлению фиброза. Воздействие радиочастотной энергией показало более выраженную воспалительную реакцию, распространяющуюся на эпикардальный жир, повреждение и тромбоз мелких артерий. Авторы утверждают, что внутрисердечная АИП может быть использована для создания фиброзных поражений, имеет положительный острый и хронический электрические эффекты, без повреждения нецелевой ткани [21].

После успешных апробаций в лабораториях и положительных отзывах методика постепенно внедрилась в клинику. Это стало возможным после регистрации и сертификации одной из компаний по производству медицинской техники специализированного генератора и нескольких электродов для проведения АИП [21]. С этого времени появилась возможность применения АИП у человека.

## Первые клинические сведения о применении АИП в кардиологии

Основные работы в этом направлении инициировали V. Y. Reddy и соавт. в 2018 г. [21]. В одном из

первых исследований авторы сравнили эффективность и безопасность применения АИП при эндокардиальном (изоляция ЛВ) и эпикардальном подходе (создание «box lesions»). Во всех случаях до и после процедуры проводилось эндокардиальное вольтажное картирование. В исследование включено 22 пациента, которым под общей анестезией проведена эндокардиальная (15 больных) и эпикардальная АИП (7 больных). Катетерная изоляция ЛВ была успешной у всех 15 пациентов (100%). Общее время процедуры составило  $67 \pm 10,5$  мин, время катетера внутри пациента  $19 \pm 2,5$  мин, время рентгеноскопии  $12 \pm 4,0$  мин. Хирургическое «box lesions» левого предсердия было успешным у 6 (86%) пациентов из 7. При этом время нахождения катетера внутри больного составило  $50,7 \pm 19,5$  мин. Осложнений процедуры не было. В своих выводах авторы отметили, что полученные данные открывают новую эру тканеспецифической сверхбыстрой абляции ФП [21, 22].

После этого последовательно проведено еще несколько клинических исследований: IMPULSE (A Safety and Feasibility Study of the IOWA Approach Endocardial Ablation System to Treat Atrial Fibrillation), PEFCAT (A Safety and Feasibility Study of the FARAPULSE Endocardial Ablation System to Treat Paroxysmal Atrial Fibrillation) и PEFCAT II (Expanded Safety and Feasibility Study of the FARAPULSE Endocardial Multi Ablation System to Treat Paroxysmal Atrial Fibrillation) с включением 121 пациента с пароксизмальной формой ФП [23]. Всем больным выполнялась изоляция ЛВ с использованием катетеров для АИП в виде корзинки или в виде цветка и системы Farastar или Farapulse (MenloPark, California, США). Инвазивное картирование выполняли через 2-3 мес. При восстановлении проведения в ЛВ они были повторно изолированы с помощью АИП или РЧА. Рецидив оценивался в течение 1 года наблюдения после 90-дневного «слепого» периода. По результатам этих работ выявлено, что у 121 пациента острая изоляция ЛВ была достигнута в 100% случаев с помощью только АИП. Повторное инвазивное картирование выполнено в 110 случаях через  $93,0 \pm 30,1$  дней с документированной стойкой изоляцией 84,8% ЛВ (64,5% больных), и 96,0% ЛВ (84,1% больных) у пациентов, получавших оптимизированную АИП с двухфазной формой волны. Первичные нежелательные явления произошли в 2,5% случаев (2 перикардиальных выпота или тампонада, 1 гематома, 1 транзиторная ишемическая атака). Авторы провели оценку кривой Каплана-Мейера и отметили отсутствие какой-либо предсердной аритмии для всей когорты больных в  $78,5 \pm 3,8\%$  случаев, отсутствие только ФП — в  $81,1 \pm 3,8\%$ . Выводы, проведенных исследований гласят, что изоляция ЛВ со стратегией «single-shot» катетером для АИП обеспечивает хороший стабильный и долгосрочный эффект и приемлемую безопас-

ность при низкой частоте рецидивов предсердных аритмий в течение 1 года [23].

В 2022 г. вышла статья, которая подытожила весь имеющийся на данный момент багаж знаний о клиническом применении АИП с вовлечением нескольких центров, использующих данную процедуру при ФП, и большого количества пациентов. Речь идет о ретроспективном исследовании MANIFEST-PF, включающее 1758 больных [24]. Все 24 клинических центра использовали пентаспальный катетер для АИП. В среднем на центр приходилось 73 пациента (от 7 до 291), полная когорта включала 1758 пациентов: средний возраст 61,6 года (диапазон 19-92), женщины 34%, проводимая операция была первой по поводу ФП для 94% больных, соотношение пароксизмальная/персистирующая ФП в выборке составило 58/35%. При большинстве процедур использовали глубокую седацию без интубации (82,1%). Изоляция ЛВ прошла успешно во всех случаях. Среднее время процедуры — 65 мин (38-215). Осложнений со стороны пищевода и диафрагмального нерва не было. Значительные осложнения встретились в 1,6% случаях. Основными были тампонада перикарда (0,97%) и инсульт (0,4%), один инсульт закончился летальным исходом (0,06%). Незначительные осложнения (3,9%) были преимущественно сосудистыми (3,3%), но также включали транзиторный парез диафрагмального нерва (0,46%) и транзиторная ишемическая атака (0,11%). Редкие осложнения включали спазм коронарных артерий, кровохарканье и сухой кашель, сохраняющийся в течение 6 недель (по 0,06%).

В результате этого исследования на большой когорте пациентов АИП продемонстрировала высокую эффективность при изоляции ЛВ и предпочтительный профиль безопасности. Однако частота «общих» катетерных осложнений (тампонада, инсульт) подчеркивает потребность в дальнейшем усовершенствовании и улучшении процедуры [24].

## Заключение

Все проведенные исследования по АИП указывают на более высокую эффективность в изоляции ЛВ по сравнению с термическими методами воздействия, высокую селективность повреждения целевого миокарда. Несмотря на все эти преимущества, методика на настоящий момент далека от «идеальной» в связи с иногда возникающими осложнениями, что требует дальнейшего изучения и усовершенствования протокола вмешательства.

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

## References/Литература

1. Roth GA, Mensah GA, Johnson CO, et al; GBD-NHLBI-JACC Global Burden of Cardiovascular Diseases Writing Group. Global Burden of Cardiovascular Diseases and Risk Factors, 1990-2019: Update From the GBD 2019 Study. *J Am Coll Cardiol*. 2020;76(25):2982-3021. DOI:10.1016/j.jacc.2020.11.010.
2. Eshmatov OR, Batalov RE, Archakov EA, et al. Efficacy and safety of anticoagulant therapy in patients with various forms of atrial fibrillation after interventional treatment. The results of a three-year follow-up. *Kardiologiya*. 2022;62(8):19-26 (In Russ.) [Эшматов О.Р., Баталов Р.Е., Арчаков Е.А. и др. Эффективность и безопасность антикоагулянтной терапии у пациентов с различными формами фибрилляции предсердий после интервенционного лечения. Результаты трехлетнего наблюдения. *Кардиология*. 2022;62(8):19-26]. DOI:10.18087/cardio.2022.8.n2046.
3. Chavez P, Messerli FH, Casso Dominguez A, et al. Atrioesophageal fistula following ablation procedures for atrial fibrillation: systematic review of case reports. *Open Heart*. 2015;2(1):e000257. DOI:10.1136/openhrt-2015-000257.
4. Krassowska W. Effects of electroporation on transmembrane potential induced by defibrillation shocks. *Pacing Clin Electrophysiol*. 1995;18(9 Pt 1):1644-1660. DOI:10.1111/j.1540-8159.1995.tb06986.x.
5. du Pré BC, van Driel VJ, van Wessel H, et al. Minimal coronary artery damage by myocardial electroporation ablation. *Europace*. 2013;15(1):144-149. DOI:10.1093/europace/eus171.
6. Zager Y, Kain D, Landa N, et al. Optimization of Irreversible Electroporation Protocols for In-vivo Myocardial Decellularization. *PLoS One*. 2016;11(11):e0165475. DOI:10.1371/journal.pone.0165475.
7. Sugrue A, Vaidya VR, Livia C, et al. Feasibility of selective cardiac ventricular electroporation. *PLoS One*. 2020;15(2):e0229214. DOI:10.1371/journal.pone.0229214.
8. Kotnik T, Frey W, Sack M, et al. Electroporation-based applications in biotechnology. *Trends Biotechnol*. 2015;33(8):480-488. DOI:10.1016/j.tibtech.2015.06.002.
9. Tekle E, Astumian RD, Chock PB. Electroporation by using bipolar oscillating electric field: an improved method for DNA transfection of NIH 3T3 cells. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1991;88(10):4230-4234. DOI:10.1073/pnas.88.10.4230.
10. Chang DC. Cell poration and cell fusion using an oscillating electric field. *Biophys J*. 1989;56(4):641-652. DOI:10.1016/S0006-3495(89)82711-0.
11. Neven K, van Driel V, van Wessel H, et al. Epicardial linear electroporation ablation and lesion size. *Heart Rhythm*. 2014;11(8):1465-1470. DOI:10.1016/j.hrthm.2014.04.031.
12. Neven K, van Driel V, van Wessel H, et al. Safety and feasibility of closed chest epicardial catheter ablation using electroporation. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2014;7(5):913-919. DOI:10.1161/CIRCEP.114.001607.
13. Padmanabhan D, Naksuk N, Killu AK, et al. Electroporation of epicardial autonomic ganglia: Safety and efficacy in medium-term canine models. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2019;30(4):607-615. DOI:10.1111/jce.13860.
14. Onik G, Mikus P, Rubinsky B. Irreversible electroporation: implications for prostate ablation. *Technol Cancer Res Treat*. 2007;6(4):295-300. DOI:10.1177/153303460700600405.
15. Lyu T, Wang X, Su Z, et al. Irreversible electroporation in primary and metastatic hepatic malignancies: A review. *Medicine (Baltimore)*. 2017;96(17):e6386. DOI:10.1097/MD.00000000000006386.
16. Lavee J, Onik G, Mikus P, et al. A novel nonthermal energy source for surgical epicardial atrial ablation: irreversible electroporation. *Heart Surg Forum*. 2007;10(2):E162-E167. DOI:10.1532/HSF98.20061202.
17. Sugrue A, Vaidya V, Witt C, et al. Irreversible electroporation for catheter-based cardiac ablation: a systematic review of the preclinical experience. *J Interv Card Electrophysiol*. 2019;55(3):251-265. DOI:10.1007/s10840-019-00574-3.
18. Hunter DW, Kostecki G, Fish JM, et al. In Vitro Cell Selectivity of Reversible and Irreversible: Electroporation in Cardiac Tissue. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2021;14(4):e008817. DOI:10.1161/CIRCEP.120.008817.
19. Ye X, Liu S, Yin H, et al. Study on Optimal Parameter and Target for Pulsed-Field Ablation of Atrial Fibrillation. *Front Cardiovasc Med*. 2021;8:690092. DOI:10.3389/fcvm.2021.690092.
20. Koruth J, Kuroki K, Iwasawa J, et al. Preclinical Evaluation of Pulsed Field Ablation: Electrophysiological and Histological Assessment of Thoracic Vein Isolation. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2019;12(12):e007781. DOI:10.1161/CIRCEP.119.007781.
21. Reddy VY, Koruth J, Jais P, et al. Ablation of Atrial Fibrillation With Pulsed Electric Fields: An Ultra-Rapid, Tissue-Selective Modality for Cardiac Ablation. *JACC Clin Electrophysiol*. 2018;4(8):987-995. DOI:10.1016/j.jacep.2018.04.005.
22. Stewart MT, Haines DE, Verma A, et al. Intracardiac pulsed field ablation: Proof of feasibility in a chronic porcine model. *Heart Rhythm*. 2019;16(5):754-764. DOI:10.1016/j.hrthm.2018.10.030.
23. Reddy VY, Dukkupati SR, Neuzil P, et al. Pulsed Field Ablation of Paroxysmal Atrial Fibrillation: 1-Year Outcomes of IMPULSE, PEFCAT, and PEFCAT II. *JACC Clin Electrophysiol*. 2021;7(5):614-627. DOI:10.1016/j.jacep.2021.02.014.
24. Ekanem E, Reddy VY, Schmidt B, et al. Multi-national survey on the methods, efficacy, and safety on the post-approval clinical use of pulsed field ablation (MANIFEST-PF). *Europace*. 2022;24(8):1256-1266. DOI:10.1093/europace/ euac050.

### Сведения об Авторах/About the Authors

**Арчаков Евгений Александрович** [Evgenii A. Archakov]  
eLibrary SPIN 9724-3013, ORCID 0000-0002-2530-361X

**Баталов Роман Ефимович** [Roman E. Batalov]  
eLibrary SPIN 1371-4429, ORCID 0000-0003-1415-3932

**Хлынин Михаил Сергеевич** [Mikhail S. Khlynin]  
eLibrary SPIN 6737-5785, ORCID 0000-0002-9885-5204

**Сморгон Андрей Владимирович** [Andrey V. Smorgon]  
eLibrary SPIN 8735-3871, ORCID 0000-0002-6531-7223

**Попов Сергей Валентинович** [Sergey V. Popov]  
eLibrary SPIN 6853-7180, ORCID 0000-0002-9050-4493

## Биомаркеры в оценке уязвимости атеросклеротических бляшек: нарративный обзор

Ковальская А. Н.<sup>1\*</sup>, Дупляков Д. В.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Самарский государственный медицинский университет Минздрава России, Самара, Россия

<sup>2</sup>Самарский областной клинический кардиологический диспансер им. В. П. Полякова, Самара, Россия

**Цель.** Изучить роль биомаркеров в оценке уязвимости атеросклеротических бляшек.

**Материал и методы.** Проведен обзор источников литературы, исследующих биомаркеры уязвимости атеросклеротических бляшек, опубликованных за период 01.01.2016 г по 31.12.2022 г. Поиск литературы осуществлялся на английском и русском языках в базах данных Pubmed, Google Scholar, Elibrary.ru по ключевым словам «biomarkers of vulnerability plaque», «NLR and vulnerable plaque», «CRP and vulnerable plaque», «MMP-9 and vulnerable plaque», «TIMP-1 and vulnerable plaque», «Galectin-3 and vulnerable plaque», «NGAL and vulnerable plaque», «биомаркеры уязвимости бляшки», «NLR и уязвимая бляшка», «СРБ и уязвимая бляшка», «MMP-9 и уязвимая бляшка», «TIMP-1 и уязвимая бляшка», «Galectin-3 и уязвимая бляшка», «NGAL и уязвимая бляшка». Всего было найдено 183 статьи, из которых отобрано для подготовки данного обзора 42 статьи в полнотекстовом формате, содержащие оригинальные клинические исследования.

**Результаты.** Многочисленные исследования показали, что уязвимость и разрыв бляшки, а не ее размер и тяжесть стеноза, являются основной причиной сердечно-сосудистых событий у пациентов с ишемической болезнью сердца. Небольшие бляшки, богатые липидами чаще становятся нестабильными из-за воспалительной реакции, поддерживаемой взаимодействием между липопротеинами, моноцитами, макрофагами, Т-лимфоцитами и клетками сосудистой стенки. Особую роль в оценке уязвимости бляшек могут играть NLR, СРБ, NGAL, галектин-3, а также маркеры деградации внеклеточного матрикса (MMP-9, TIMP-1).

**Заключение.** В основе развития острого коронарного синдрома лежит дестабилизация атеросклеротической бляшки, которая происходит не только за счет изменения ее липидного состава, но и инфильтрации иммуновоспалительными клетками, деградации внеклеточного матрикса, а также активной воспалительной реакции и неоваскуляризации бляшки. Поэтому традиционных методов визуализации, характеризующих бляшку по ее внешнему виду и размеру, недостаточно для прогнозирования риска разрыва и развития острого тромботического события. Таким образом существует необходимость в выявлении новых биомаркеров, которые бы коррелировали с нестабильностью атеромы бляшек.



**Ключевые слова:** маркеры уязвимости бляшек, NLR, высокочувствительный С-реактивный белок, MMP-9, TIMP-1, Galectin-3, NGAL.



**Для цитирования:** Ковальская А. Н., Дупляков Д. В. Биомаркеры в оценке уязвимости атеросклеротических бляшек: нарративный обзор. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2023;19(3):282-288. DOI:10.20996/1819-6446-2023-2878. EDN DVSIQI

### Biomarkers in assessing the vulnerability of atherosclerotic plaques: a narrative review

Kovalskaya A. N.<sup>1\*</sup>, Duplyakov D. V.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Samara State Medical University, Samara, Russia

<sup>2</sup>V. P. Polyakov Samara Regional Clinical Cardiology Dispensary, Samara, Russia

**Aim.** To study the role of biomarkers in assessing the vulnerability of atherosclerotic plaques.

**Material and methods.** A review of literature sources investigating the biomarker assessment of the vulnerability of atherosclerotic plaques published for the period 01.01.2016 to 31.12.2022 was carried out. Literature search was carried out in English and Russian in PubMed databases, in Google Academy, Elibrary.ru according to the following keywords: "biomarkers of plaque vulnerability", "NLR and vulnerable plaque", "CRP and vulnerable plaque", "MMP-9 and vulnerable plaque", "TIMP-1 and vulnerable plaque", "galectin-3 and vulnerable plaque", "NGAL and vulnerable plaque". A total of 183 articles were found, of which 42 articles in full-text format containing original clinical studies were selected for the preparation of this review.

**Results.** Numerous studies have shown that the vulnerability and rupture of the plaque, rather than its size and severity of stenosis, are the main cause of cardiovascular events in patients with coronary heart disease. Small plaques rich in lipids often become unstable due to an inflammatory reaction supported by the interaction between lipoproteins, monocytes, macrophages, T-lymphocytes and vascular wall cells. NLR, CRP, NGAL, Galectin-3, as well as markers of extracellular matrix degradation (MMP-9, TIMP-1) can play a special role in assessing the vulnerability of plaques.

**Conclusion.** The development of acute coronary syndrome is based on the destabilization of the atherosclerotic plaque, which occurs not only due to changes in its lipid composition, but also infiltration by immuno-inflammatory cells, degradation of the extracellular matrix, as well as an active inflammatory reaction and neovascularization of the plaque. Therefore, traditional imaging methods that characterize the plaque by its appearance and size are not enough to predict the risk of rupture and the development of an acute thrombotic event. Thus, there is a need to identify new biomarkers that would correlate with the instability of plaque atheroma.

**Keywords:** markers of plaque vulnerability, NLR, hsCRP, MMP-9, TIMP-1, Galectin-3, NGAL.

**For citation:** Kovalskaya A. N., Duplyakov D. V. Biomarkers in assessing the vulnerability of atherosclerotic plaques: a narrative review. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2023;19(3):282-288. DOI:10.20996/1819-6446-2023-2878. EDN DVSIQI

\*Corresponding Author (Автор, ответственный за переписку): kovalskaya.an@gmail.com

## Введение

Уязвимые бляшки (УБ) являются одной из причин развития острого коронарного синдрома (ОКС) и внезапной смерти. К ним относятся любые типы бляшек с высокой вероятностью тромботических осложнений и быстрым прогрессированием. Они характеризуются тонкой фиброзной покрышкой, большим липидным пулом, инфильтрацией воспалительными клетками (особенно макрофагами), ремоделированием внеклеточного матрикса, неоваскуляризацией и внутренним кровоизлиянием. Зрелые бляшки в основном состоят из эндотелиальных клеток, гладкомышечных клеток сосудов, макрофагов и фиброзной покрышки, содержащей компоненты внеклеточного матрикса [1, 2]. Одним из вероятных механизмов предотвращения неблагоприятных сердечно-сосудистых событий может быть стабилизация и/или регрессия объема атеросклеротической бляшки. Необходимо совершенствовать выявление УБ до развития клинических проявлений [3]. В настоящее время получить представление об УБ *in vivo* можно с помощью внутрисосудистого ультразвука, мульти-спиральной компьютерной томографии, магнитного резонанса высокого разрешения, а также позитронно-эмиссионной томографии-компьютерной томографии и оптической когерентной томографии [4, 5]. Помимо различных методов визуализации, описан ряд биомаркеров, указывающих на наличие УБ. Однако до настоящего времени биомаркеры, которые могли бы надежно диагностировать наличие УБ не имеют применения в клинической практике.

Цель настоящего обзора – изучение роли биомаркеров в оценке уязвимости атеросклеротических бляшек.

Поиск литературы на английском языке был проведен в базах данных PubMed и Google Scholar по ключевым словам «biomarkers of vulnerability plaque», «NLR and vulnerable plaque», «CRP and vulnerable plaque», «MMP-9 and vulnerable plaque», «TIMP-1 and vulnerable plaque», «Galectin-3 and vulnerable plaque», «NGAL and vulnerable plaque», на русском языке в базе E-library по ключевым словам «биомаркеры уязвимости бляшки», «NLR и уязвимая бляшка», «СРБ и уязвимая бляшка», «MMP-9 и уязвимая бляшка», «TIMP-1 и уязвимая бляшка», «Galectin-3 и уязвимая бляшка», «NGAL и уязвимая бляшка» за период с 01.01.2016 г. по 31.12.2022 г. Всего было найдено 183 статьи, из которых отобрано для подготовки данного обзора 42 статьи в полнотекстовом формате, представляющие собой оригинальные клинические исследования.

УБ, то есть склонные к разрыву, делятся на две категории. Первая представляет собой бляшки с богатыми липидами некротическими ядрами, тонкими фиброзными покрышками и воспалительными клетками. Вторая группа включает в себя бляшки, характеризующиеся избыточным внеклеточным матриксом и эндотелиальным апоптозом. Многие воспалительные медиаторы – цитокины, хемокины играют важную роль в атерогенезе. Накоплены доказательства, подтверждающие важность окисленного липопротеина низкой плотности (oxLDL) в атерогенезе и патогенезе разрыва атеросклеротической бляшки. oxLDL индуцирует накопление липидов и вызывает провоспалительные и протромботические изменения, а также апоптоз клеток. Биологические эффект oxLDL могут быть опосредованы рецепторами oxLDL на клеточной поверхности, такими как лектиноподобный окисленный рецептор ЛНП (LOX)-1, растворимая часть лектиноподобного окисленного рецептора липопротеинов низкой плотности-1 (sLOX-1), продуцируемая при отщеплении LOX-1. Взаимодействие между oxLDL и его основным рецептором, LOX-1, по-видимому, играет роль в сосудистой дисфункции, включая апоптоз клеток и продукцию и активацию матриксных металлопротеиназ, вызывая разрыв или эрозию бляшки [4, 6].

Считается, что скопление воспалительных клеток вокруг места разрыва бляшки ответственно за дестабилизацию уязвимой бляшки. Воспаление стенки кровеносного сосуда является важным компонентом атеросклероза и вызывает отек, рост *vasa vasorum*, инфильтрацию иммунными клетками и высокую метаболическую активность в воспаленных бляшках [4].

## Биомаркеры воспаления

### **С-реактивный белок**

Одной из наиболее изучаемых воспалительных молекул является С-реактивный белок (СРБ), продуцируемый печенью в ответ на инфекцию или повреждение ткани. Сывороточный уровень СРБ <1,0 мг/л в исходном состоянии повышается в 1000 раз в острой фазе иммунного ответа. СРБ может связываться с окисленным или деградированным липопротеином низкой плотности (ЛНП), активирующим комплемент, и индуцировать экспрессию адгезионных молекул, поглощение ЛНП макрофагами, и продукцию хемокинов, привлекающих моноциты и другие иммуновоспалительные клетки к артериальной стенке. Повышенный уровень СРБ в сыворотке отражает тенденцию к разрыву бляшки в результате протромботической активности [7-9].

## NLR

Также одним из самых доступных маркеров является NLR (отношение нейтрофилов к лимфоцитам в общем анализе крови), увеличение которого ассоциировано с повышенным риском развития сердечно-сосудистых событий. Процесс разрыва бляшки может быть связан с нейтрофильной инфильтрацией и последующей адгезией нейтрофилов к тромбоцитам. J. Jiang и соавт. описывают, как среди пациентов с ОКС наблюдалось пограничное поражение коронарных артерий (стеноз 40-70%) [10]. NLR у пациентов с разрывом бляшки, выявленным по данным оптической когерентной томографии, было значительно выше, чем у пациентов без разрыва бляшки [3,85 (3,28, 4,77) против 2,13 (1,40, 2,81),  $p < 0,001$ ]. NLR было одним из независимых факторов риска разрыва бляшки при промежуточных поражениях коронарных артерий (ОШ 1,64, 95%, ДИ 1,18-2,29,  $p=0,003$ ) [10]. В норме значение NLR, как правило, не превышает 3,0 и является важным маркером для оценки прогноза пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями, предоставляет возможность проверить баланс или дисбаланс иммунных путей воспаления (количество нейтрофилов), а также реакцию организма на стресс (количество лимфоцитов). Одной из гипотез увеличения NLR является уменьшение количества лимфоцитов после запрограммированной гибели клеток (апоптоза) или перемещение лимфоцитов из периферической крови в сердечную ткань с последующей ее инфильтрацией, что было обнаружено у пациентов с острыми формами ишемической болезни сердца (ИБС). Увеличение NLR связано с прогрессированием атеросклероза, поскольку нейтрофилы и макрофаги усиливают фагоцитоз и деградацию ткани сосудов [11].

В свою очередь X. Li и соавт. продемонстрировали связь между NLR и наличием уязвимой каротидной бляшки, а также степенью ее уязвимости, оцениваемой с помощью ультразвукографии сонных артерий у пациентов с острым нарушением мозгового кровообращения [12]. В основных результатах их анализа была представлена тенденция к повышению уровня NLR в группе уязвимых каротидных бляшек по сравнению с другими группами, также уровень NLR положительно коррелировало со степенью уязвимости, и соответственно с ростом NLR стабильная каротидная бляшка с большей вероятностью может трансформироваться в уязвимую. Таким образом, повышенное NLR может объективно отражать состояние системного воспаления из-за дисбаланса между нейтрофилами и лимфоцитами, а более высокий уровень NLR предполагает более выраженную воспалительную реакцию [12].

## Цитокины

Цитокины представляют собой маркеры, участвующие в межклеточной передаче сигналов. Цитокины, участвующие в патогенезе атеросклероза,

включают интерлейкины (IL) и фактор некроза опухоли- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ). Концентрации IL-6, IL-18 и TNF- $\alpha$  связаны с повышенным риском будущих сердечно-сосудистых событий у здоровых людей [14]. IL-6 и TNF- $\alpha$  не только являются потенциальными маркерами наличия УБ в коронарных артериях, но также активируются у пациентов с нестабильной каротидной бляшкой. Подобно СРБ, интерлейкины и TNF- $\alpha$  не используются рутинно из-за их низкой специфичности [12].

TNF- $\alpha$  является проатерогенным цитокином, который секретируется макрофагами, лимфоцитами и гладкомышечными клетками сосудов. Проатерогенные эффекты включают сверхэкспрессию молекул адгезии, т. е. молекул внутриклеточной адгезии-1 (ICAM-1), молекул сосудистой адгезии-1 (VCAM-1) и моноцитарного хемотаксического белка-1 (MCP-1) в сосудистой стенке и активацию рецепторов, увеличивающих поглощение окисленных ЛНП в сосудистой стенке. Более того, в артериальной стенке активация рецептора TNF 1 (TNFR) способствует развитию атеросклеротического процесса, как на ранней, так и на поздней стадии за счет увеличения экспрессии молекул адгезии и хемокинов, а также стимуляции миграции и пролиферации гладкомышечных клеток [14].

IL-6 представляет собой плеiotропный иммуномодулирующий цитокин с молекулярной массой 26 кДа, который обладает как про-, так и противовоспалительными свойствами, основанными на различной активации рецепторов, и секретируется лимфоцитами, моноцитами, адипоцитами, гемопоэтическими и эндотелиальными клетками. IL-6 играет важную роль в развитии и прогрессировании атеросклероза, участвует в дисфункции эндотелиальных клеток, поглощении ЛНП и развитии пенистых клеток, пролиферации и миграции гладкомышечных клеток, также экспрессии молекул адгезии в сосудистой стенке. В случае повреждения артерии локальные Т-клетки секретируют множество провоспалительных биомаркеров, которые могут вызывать разрыв атеросклеротической бляшки. IL-6 может стимулировать синтез белков острой фазы, таких как СРБ, сывороточный амилоид А и фибриноген, переводя тем самым местное воспаление в системные реакции [13, 14].

Повышенный уровень IL-6 является предиктором прогрессирования атеросклероза сонных артерий, независимо от обычных сосудистых факторов риска, предполагая, что IL-6 может быть маркером прогрессирующего атеросклероза и, соответственно, терапевтической мишенью. У пациентов с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST (ИМнST), которым выполнялось первичное чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ), уровни IL-6 повышались, а уровни растворимого рецептора IL-6 (sIL-6R) и растворимого гликопротеина 130 (sgp130) снижались в течение первых двух недель. Более высокий уровень IL-6 и более низкое соотношение sIL-6R/IL-6 че-

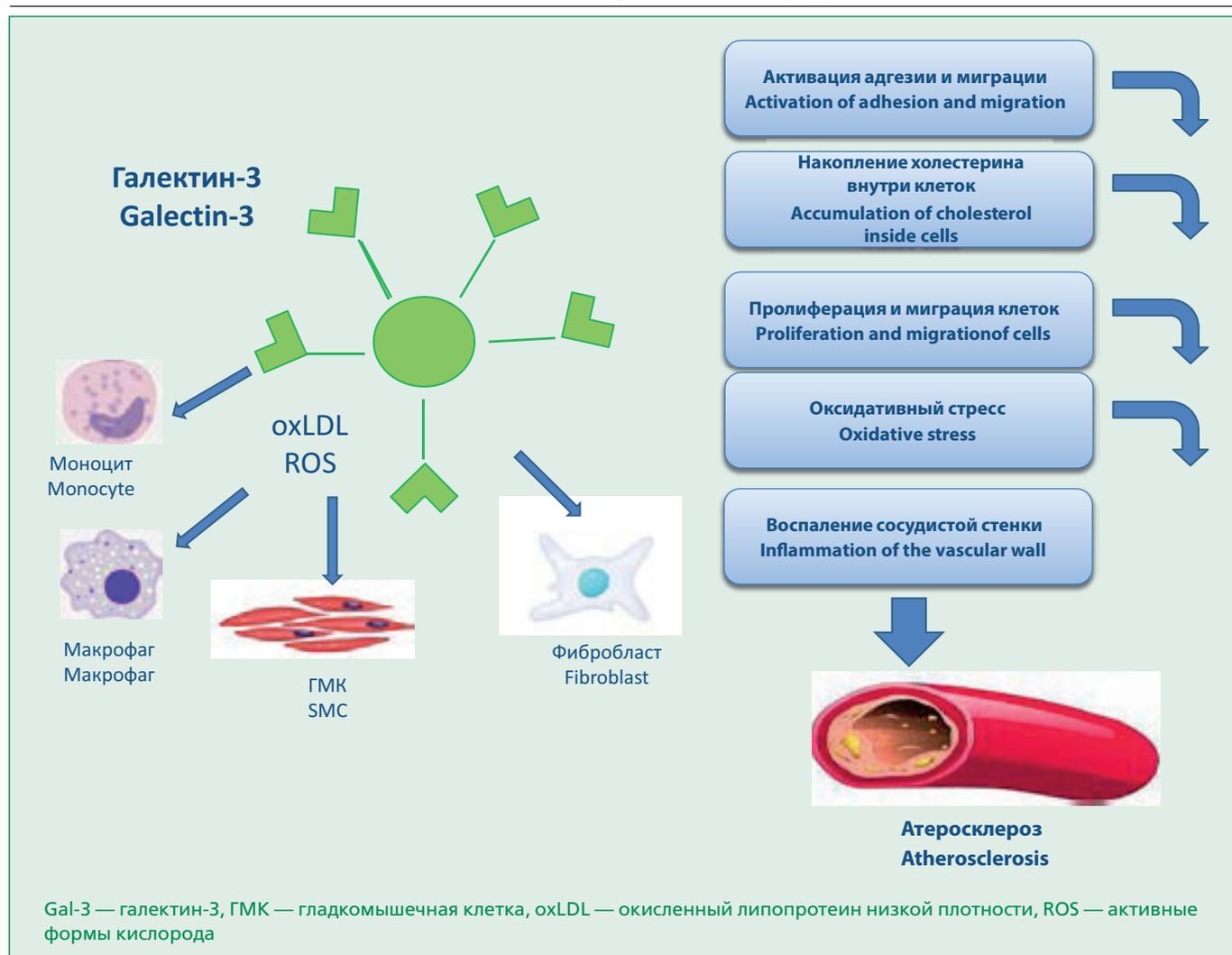


Рисунок 1. Участие галектина-3 в атерогенезе

рез 24 часа указывали на больший размер инфаркта и снижение фракции выброса через 4 месяца [15]. В субанализе исследования STABILITY, в котором изучались 14 611 пациентов со стабильной хронической ИБС была выявлена связь IL-6 с риском серьезных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, сердечно-сосудистой смерти, инфаркта миокарда, госпитализации по поводу сердечной недостаточности [16].

### Галектин-3

Галектин-3 представляет собой плейотропный лектин с молекулярной массой 35 кДа, связывающийся с бета-галактозидами, высвобождаемый во внеклеточный матрикс активированными сердечными макрофагами и регулирующий апоптоз, пролиферацию, воспаление и фиброз [17]. Галектин-3 секретируется в виде мономеров, но, когда количество мономеров велико, они связываются с образованием пентамеров, которые ускоряют повреждение сосудистой стенки [18]. Повышенная экспрессия галектина-3 была зарегистрирована при таких сердечно-сосудистых заболеваниях, как атеросклероз, ОКС

и сердечная недостаточность, артериальная гипертензия, кардиомиопатии, фибрилляция предсердий [19]. Галектин-3 участвует в различных патофизиологических процессах, включая апоптоз, адгезию, ангиогенез, способствует дифференцировке макрофагов, образованию пенных клеток, эндотелиальной дисфункции, пролиферации и миграции гладкомышечных клеток сосудов при атерогенезе (рис. 1) [20].

В исследовании L. Agnello и соавт. галектин-3 был описан как фактор, способствующий развитию и дестабилизации атероматозных бляшек за счет распространения воспалительной реакции, взаимодействия с липополисахаридами и содействия фенотипической трансформации внеклеточного матрикса [21]. Была продемонстрирована положительная связь между концентрацией галектина-3 в сыворотке крови с количеством и площадью кальцификации атероматозных бляшек. D. Ozturk и соавт. установили взаимосвязь между уровнем галектина-3 и структурой УБ коронарных артерий, определяемой по МСКТ. Было показано, что уровни галектина-3 связаны со

структурой бляшки и положительно коррелируют с общим количеством бляшек в пораженных сосудах [22, 23]. После перенесенного ОКС галектин-3 усиливает переход острого воспалительного состояния в хроническое, и вызывает миокардиальный фиброз, приводя к неблагоприятному ремоделированию желудочков. М. Li и соавт. указали, что галектин-3 в сыворотке был выше у пациентов с ОКС, чем у пациентов со стабильной ИБС и без ИБС, а также являлся независимым предиктором развития ОКС [24].

### Белок NGAL

Белок NGAL (липокалин, ассоциированный с нейтрофильной желатиназой) является членом семейства малых внеклеточных белков липокалинов и содержится в гранулах нейтрофилов человека, а также может выделяться макрофагами, гепатоцитами, эпителиальными и другими клетками во время воспаления и повреждения [7]. Предположительно NGAL является провоспалительным участником атеросклеротического процесса. Повышенная экспрессия NGAL в бляшках ассоциируется с их нестабильностью, характеризующейся высоким содержанием липидов, большим количеством макрофагов, низким содержанием гладкомышечных клеток и внутрибляшечным кровоизлиянием. Кроме того, значение NGAL положительно коррелирует со сложностью коронарного поражения и тяжестью ИБС у пациентов с ОКС [25]. NGAL может связываться с матриксной металлопротеиназой-9 (MMP-9) с образованием димерного комплекса NGAL/MMP-9, предотвращая тем самым деградацию MMP-9 и повышая собственную стабильность (рис. 2). Показаны более высокие уровни NGAL и комплексов NGAL/MMP-9 в бляшках при наличии геморрагии или тромба внутри бляшки [6].

W. Eilenberg и соавт. исследовали уровни NGAL и MMP-9/NGAL в образцах крови пациентов со стенозом сонных артерий [26]. У больных с клинически явным атеросклерозом сонных артерий были выявлены значительно более высокие уровни NGAL по сравнению с бессимптомными больными. В многомерном регрессионном анализе NGAL, но не MMP-9/NGAL был независимо связан с клинически явным стенозом сонных артерий. Циркулирующие NGAL и MMP-9/NGAL ассоциированы с уязвимостью бляшек у пациентов со стенозом сонных артерий. Эти же авторы при обследовании 83 пациентов с бессимптомным стенозом сонных артерий пришли к выводу, что уровни циркулирующих NGAL и MMP-9/NGAL значительно увеличиваются у бессимптомных пациентов с УБ [26]. Таким образом, NGAL может быть предложен в качестве биомаркера нестабильных каротидных бляшек у бессимптомных пациентов, которым в последующем может потребоваться проведение каротидной эндартерэктомии или стентирование сонных артерий.

A. Sahinarslan и соавт. в своем исследовании продемонстрировали, что у пациентов с острым инфарктом миокарда уровень NGAL и лейкоцитов в плазме

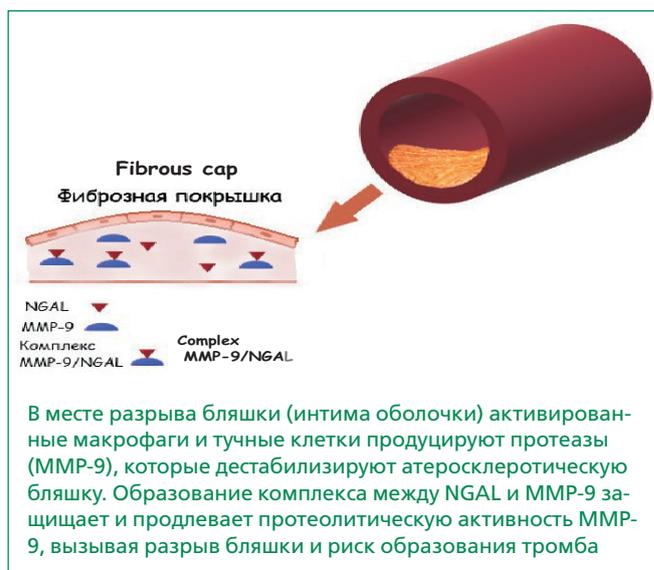


Рисунок 2. Роль NGAL и MMP-9 в развитии атеросклероза

был выше, чем у пациентов со стабильной ИБС [27]. A. В. Аксау и соавт. указывают на плохой прогноз у пациентов с высоким уровнем NGAL и ИМнСТ, после ЧКВ, по сравнению с пациентами, госпитализированными для проведения планового ЧКВ [28]. Точно так же высокие уровни NGAL независимо предсказывали риск смерти от всех причин и серьезные неблагоприятные сердечно-сосудистые события у пациентов с ИМнСТ, получавших ЧКВ. Кроме того, исследование показало, что высокие уровни СРБ и NGAL были связаны с плохими исходами, в то время как низкие уровни NGAL и СРБ были связаны со снижением риска неблагоприятных сердечно-сосудистых событий [28]. Это согласуется с выводами М. В. Зыкова и соавт., которые также сообщили, что высокий уровень NGAL является значимым предиктором смерти от всех причин, предполагая высокую прогностическую ценность NGAL у пациентов с ИМнСТ [29, 30].

Исследование М. Katagiri показало, что у пациентов с поражением трех коронарных артерий уровень NGAL в сыворотке был выше, чем у пациентов с поражением одной артерии. Кроме того, сообщалось о положительной связи между NGAL и показателем SYNTAX. Пациенты с высокими уровнями NGAL (>100 нг/мл) и мозгового натрийуретического пептида (BNP) (>25 пг/мл) имели более высокий балл SYNTAX, чем пациенты с низкими уровнями NGAL (<100 нг/мл) и BNP (<25 пг/мл) [31].

R. P. Woitas и соавт. проанализировали прогностическую роль NGAL в плазме у пациентов с ИБС, включая пациентов с нестабильной и стабильной ИБС, и выявили, что уровень NGAL в плазме был независимо связан со смертностью от всех причин, а также со смертностью от сердечно-сосудистых заболеваний после поправки на обычные сердечно-сосудистые факторы риска. Однако при поправке на уровень креатинина NGAL плазмы не предсказывал смерт-

ность от всех причин и смертность от сердечно-сосудистых заболеваний [32].

## Биомаркеры матриксного ремоделирования

### Матриксные металлопротеиназы

Матриксные металлопротеиназы (ММП) представляют собой цинк-зависимые эндопептидазы, которые расщепляют несколько белков внеклеточного матрикса и модулируют исход различных физиологических и патологических процессов, включая инфаркт миокарда, атеросклероз и застойную сердечную недостаточность. В дополнение к структурным компонентам внеклеточного матрикса ММП также включают множество лигандных и рецепторных субстратов, таких как цитокины, хемокины, факторы роста и молекулы адгезии, которые изменяют клеточную миграцию, адгезию и активацию. Таким образом, ММП оказывают сильное влияние на ремоделирование сердца через множественные механизмы.

Один из представителей ММП – ММП-9 секретируется различными клетками, включая кардиомиоциты, эндотелиальные клетки, нейтрофилы, макрофаги и фибробласты и коррелирует с концентрациями IL-6, СРБ и фибриногена в плазме, что указывает на то, что ММП-9 может прогнозировать неблагоприятные сердечно-сосудистые исходы независимо от связи с воспалительными маркерами [33, 34]. ММП-9 играет роль в стабильности атеросклеротических бляшек, поскольку противодействует утолщению интимы. Также ММП приводят к разрушению основных компонентов внеклеточного матрикса, что вызывает разрыв бляшки [35]. Т. Li и соавт. в своем исследовании показали, что уровни ММП-9 выше в УБ, чем в стабильных бляшках. Таким образом, ММП-9 может быть предиктором нестабильности атеросклеротических бляшек и фактором риска будущих неблагоприятных сердечно-сосудистых и цереброваскулярных событий [2].

Имеются клинические доказательства того, что генетический полиморфизм ММП может способствовать повышению уровня белка ММП и, таким образом, влиять на сердечно-сосудистые исходы. Полиморфизм С/Т ММП-9-1562 ассоциирован с повышенной частотой возникновения инфаркта миокарда [36, 37].

ММП эндогенно ингибируются тканевыми ингибиторами металлопротеиназ (ТИМП), состоящими из четырех членов, ТИМП-1, -2, -3 и -4.

ТИМП-1 ингибирует с высоким сродством ММП-9. ТИМП продуцируются и секретируются фибробласта-

ми, эпителиальными и эндотелиальными клетками и распределяется среди тканей. Активность ММП жестко регулируется эндогенными ТИМП, а нарушение регуляции активности способствует ремоделированию внеклеточного матрикса. Дисбаланс между уровнями ММП и ТИМП-1 приводит к нарушению регуляции протеолитической активности и обычно неблагоприятному ремоделированию внеклеточного матрикса и связан с прогрессированием и нестабильностью атеросклеротических бляшек в коронарных артериях наряду с неблагоприятным постинфарктным фиброзом и последующей сердечной недостаточностью. Большинство современных лекарственных препаратов, используемых в лечении инфаркта миокарда и сердечной недостаточности (иАПФ, бета-блокаторы, статины) действуют как косвенные ингибиторы ММП. Статины, широко применяемые в клинических условиях для лечения гиперлипидемии, могут подавлять развитие атеросклероза, стабилизировать уязвимые бляшки и дополнительно уменьшать тем самым неблагоприятные сердечно-сосудистые события [38]. Кроме этого, статины могут восстанавливать функцию эндотелиальных клеток, ингибировать пролиферацию и миграцию гладкомышечных клеток сосудов и ослаблять тем самым воспалительный эффект [39].

## Заключение

Традиционных методов визуализации, характеризующих бляшку по ее внешнему виду и размеру, недостаточно для прогнозирования риска разрыва и развития острого тромботического события. Таким образом существует необходимость в выявлении новых биомаркеров, которые бы коррелировали с нестабильностью атеромы бляшек.

Комбинированное использование различных сывороточных и тканевых биомаркеров может быть ключом к выявлению уязвимых атеросклеротических бляшек и получению точной стратификации пациентов по риску острых сосудистых событий. Сопоставление инструментальных методов исследования и биомаркерной панели позволит контролировать прогрессирование коронарного атеросклероза, оптимизировать методы профилактики сердечно-сосудистых рисков и корректировать оптимальную медикаментозную терапию у пациентов с острыми формами ИБС.

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

## References/Литература

- Lynch M, Barallobre-Barreiro J, Jahangiri M, Mayr M. Vascular proteomics in metabolic and cardiovascular diseases. *J Intern Med*. 2016;280(4):325–338. DOI:10.1111/joim.12486.
- Li T, Li X, Feng Y, et al. The Role of Matrix Metalloproteinase-9 in Atherosclerotic Plaque Instability. *Mediators Inflamm*. 2020;2020:3872367. DOI:10.1155/2020/3872367.
- Mushenkova NV, Summerhill VI, Zhang D, et al. Current Advances in the Diagnostic Imaging of Atherosclerosis: Insights into the Pathophysiology of Vulnerable Plaque. *Int J Mol Sci*. 2020;21(8):2992. DOI:10.3390/ijms21082992.
- Kumric M, Borovac JA, Martinovic D, et al. Circulating Biomarkers Reflecting Destabilization Mechanisms of Coronary Artery Plaques: Are We Looking for the Impossible? *Biomolecules*. 2021;11(6):881. DOI:10.3390/biom11060881.
- Theofilis P, Sagris M, Antonopoulos AS, et al. Non-Invasive Modalities in the Assessment of Vulnerable Coronary Atherosclerotic Plaques. *Tomography*. 2022;8(4):1742–1758. DOI:10.3390/tomography8040147.
- Kume N, Kita T. New scavenger receptors and their functions in atherogenesis. *Curr Atheroscler Rep*. 2002;4(4):253–7. DOI:10.1007/s11883-002-0001-y.
- Badimon L, Peña E, Arderiu G, et al. C-Reactive Protein in Atherothrombosis and Angiogenesis. *Front Immunol*. 2018;9:430. DOI:10.3389/fimmu.2018.00430.
- Scherbak SG, Kamilova TA, Lebedeva SV. Biomarkers of Carotid Stenosis. Physical and rehabilitation medicine, medical rehabilitation. 2021;3(1):104–130 (In Russ.) [Щербак С.Г., Камилова Т.А., Лебедева С.В., и др. Биомаркеры каротидного стеноза. Физическая и реабилитационная медицина, медицинская реабилитация. 2021;3(1):104–130]. DOI:10.36425/rehab64286.
- Utkina EA, Afanasyeva OI, Pokrovsky SN. C-reactive protein: pathogenetic characteristics and possible therapeutic target. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(6):4138. (In Russ.) [Уткина Е.А., Афанасьева О.И., Покровский С.Н. С-реактивный белок: патогенетические свойства и возможная терапевтическая мишень. Российский кардиологический журнал. 2021;26(6):4138.] DOI:10.15829/1560-4071-2021-4138.
- Jiang J, Zeng H, Zhuo Y, et al. Association of Neutrophil to Lymphocyte Ratio With Plaque Rupture in Acute Coronary Syndrome Patients With Only Intermediate Coronary Artery Lesions Assessed by Optical Coherence Tomography. *Front Cardiovasc Med*. 2022;9:770760. DOI:10.3389/fcvm.2022.770760.
- Chaulin AM, Grigorieva YuV, Pavlova TV, Duplyakov DV. Diagnostic significance of complete blood count in cardiovascular patients. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(12):3923. (In Russ.) [Чаулин А.М., Григорьева Ю.В., Павлова Т.В., Дупляков Д.В. Диагностическая ценность клинического анализа крови при сердечно-сосудистых заболеваниях. Российский кардиологический журнал. 2020;25(12):3923]. DOI:10.15829/1560-4071-2020-3923.
- Li X, Li J, Wu G. Relationship of Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio with Carotid Plaque Vulnerability and Occurrence of Vulnerable Carotid Plaque in Patients with Acute Ischemic Stroke. *Biomed Res Int*. 2021;2021:6894623. DOI:10.1155/2021/6894623.
- Wang XH, Liu SQ, Wang YL, Jin Y. Correlation of serum high-sensitivity C-reactive protein and interleukin-6 in patients with acute coronary syndrome. *Genet Mol Res*. 2014;13(2):4260–6.22. DOI:10.4238/2014.June.9.11.
- Chiorescu RM, Mocan M, Inceu AI, et al. Vulnerable Atherosclerotic Plaque: Is There a Molecular Signature? *Int J Mol Sci*. 2022;23(21):13638. DOI:10.3390/ijms232113638.
- Groot HE, Al Ali L, van der Horst ICC, et al. Plasma interleukin 6 levels are associated with cardiac function after ST-elevation myocardial infarction. *Clin Res Cardiol*. 2019;108(6):612–621. DOI:10.1007/s00392-018-1387-z.
- Held C, White HD, Stewart RAH, et al. Inflammatory Biomarkers Interleukin-6 and C-Reactive Protein and Outcomes in Stable Coronary Heart Disease: Experiences from the STABILITY (Stabilization of Atherosclerotic Plaque by Initiation of Darapladib Therapy) Trial. *J Am Heart Assoc*. 2017;6(10):e005077. DOI:10.1161/JAHA.116.005077.
- Hara A, Niwa M, Noguchi K, et al. Galectin-3 as a Next-Generation Biomarker for Detecting Early Stage of Various Diseases. *Biomolecules*. 2020;10(3):389. DOI:10.3390/biom10030389.
- Gao Z, Liu Z, Wang R, et al. Galectin-3 Is a Potential Mediator for Atherosclerosis. *J Immunol Res*. 2020;2020:1–11. DOI:10.1155/2020/5284728.
- Blanda V, Bracale UM, Di Taranto MD, Fortunato G. Galectin-3 in cardiovascular diseases. *Int J Mol Sci*. 2020;21(23):9232. DOI:10.3390/ijms21239232.
- Cheng Z, Cai K, Xu C, et al. Prognostic Value of Serum Galectin-3 in Chronic Heart Failure: A Meta-Analysis. *Front Cardiovasc Med*. 2022;9:783707. DOI:10.3389/fcvm.2022.783707.
- Agnello L, Bivona G, Lo Sasso B, et al. Galectin-3 in acute coronary syndrome. *Clin Biochem*. 2017;50(13–14):797–803. DOI:10.1016/j.clinbiochem.2017.04.018.
- Ozturk D, Celik O, Satilmis S, et al. Association between serum galectin-3 levels and coronary atherosclerosis and plaque burden/structure in patients with type 2 diabetes mellitus. *Coron Artery Dis*. 2015;26(5):396–401. DOI:10.1097/MCA.000000000000252.
- Sygitowicz G, Maciejak-Jastrzębska A, Sitkiewicz D. The Diagnostic and Therapeutic Potential of Galectin-3 in cardiovascular diseases. *Biomolecules*. 2021;12(1):46. DOI:10.3390/biom12010046.
- Li M, Guo K, Huang X, et al. Association Between Serum Galectin-3 Levels and Coronary Stenosis Severity in Patients with Coronary Artery Disease. *Front Cardiovasc Med*. 2022;9:818162. DOI:10.3389/fcvm.2022.818162.
- Kook H, Jang DH, Kim JH, et al. Identification of plaque ruptures using a novel discriminative model comprising biomarkers in patients with acute coronary syndrome. *Sci Rep*. 2020;10(1):20228. DOI:10.1038/s41598-020-77413-3.
- Eilenberg W, Stojkovic S, Piechota-Polanczyk A, et al. Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin (NGAL) is Associated with Symptomatic Carotid Atherosclerosis and Drives Pro-inflammatory State In Vitro. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2016;51(5):623–31. DOI:10.1016/j.ejvs.2016.01.009.
- Sahinarslan A, Kocaman SA, Bas D, et al. Plasma neutrophil gelatinase-associated lipocalin levels in acute myocardial infarction and stable coronary artery disease. *Coron Artery Dis*. 2011;22:333–8. DOI:10.1097/MCA.0b013e3283472a71.
- Akcaş AB, Ozlu MF, Sen N, et al. Prognostic significance of neutrophil gelatinase-associated lipocalin in ST-segment elevation myocardial infarction. *J Investig Med*. 2012;60(2):508–13. DOI:10.2310/JIM.0b013e31823e9d86.
- Zykov MV, Kashtalov VV, Bykova IS, et al. Clinical and prognostic value of serum neutrophil gelatinase-associated lipocalin in patients with ST-segment elevation myocardial infarction. *Kardiologiya*. 2016;56(5):24–9. (In Russ.) [Зыков М.В., Кашталов В.В., Быкова И.С., и др. Клинический и прогностический уровень липокалина, ассоциированного с нейтрофильной желатиной у пациентов с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST. Кардиология 2016;56(5):24–9]. DOI:10.18565/cardio.2016.5.24-29.
- Sivalingam Z, Larsen SB, Grove EL, et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a risk marker in cardiovascular disease. *Clin Chem Lab Med*. 2017;56(1):5–18. DOI:10.1515/cclm-2017-0120.
- Katagiri M, Takahashi M, Doi K, et al. Serum neutrophil gelatinase-associated lipocalin concentration reflects severity of coronary artery disease in patients without heart failure and chronic kidney disease. *Heart Vessels*. 2016;31(10):1595–602. DOI:10.1007/s00380-015-0776-8.
- Woitas R, Scharnagl H, Kleber ME, et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin levels are U-shaped in the Ludwigshafen Risk and Cardiovascular Health (LURIC) study-Impact for mortality. *PLoS One*. 2017;12(2):e0171574. DOI:10.1371/journal.pone.0171574.
- DeLeon-Pennell KY, Meschiari CA, Jung M, Lindsey ML. Matrix Metalloproteinases in Myocardial Infarction and Heart Failure. *Prog Mol Biol Transl Sci*. 2017;147:75–100. DOI:10.1016/bs.pmbts.2017.02.001.
- Olejzarz W, Łacheta D, Kubiak-Tomaszewska G. Matrix Metalloproteinases as Biomarkers of Atherosclerotic Plaque Instability. *Int J Mol Sci*. 2020;21(11):3946. DOI:10.3390/ijms21113946.
- Cabral-Pacheco GA, Garza-Veloz I, Castruita-De la Rosa C, et al. The Roles of Matrix Metalloproteinases and Their Inhibitors in Human Diseases. *Int J Mol Sci*. 2020;21(24):9739. DOI:10.3390/ijms21249739.
- Wang X, Shi LZ. Association of matrix metalloproteinase-9 C1562T polymorphism and coronary artery disease: a meta-analysis. *J Zhejiang Univ Sci B*. 2014;15(3):256–63. DOI:10.1631/jzus.B1300088.
- Zhang MM, Chang XW, Hao XQ, et al. Association between matrix metalloproteinase 9 C-1562T polymorphism and the risk of coronary artery disease: an update systematic review and meta-analysis. *Oncotarget*. 2017;9(10):9468–9479. DOI:10.18632/oncotarget.23293.
- Dorecka M, Francuz T, Garczorz W, et al. The influence of elastin degradation products, glucose and atorvastatin on metalloproteinase-1, -2, -9 and tissue inhibitor of metalloproteinases-1, -2, -3 expression in human retinal pigment epithelial cells. *Acta Biochim Pol*. 2014;61(2):265–70. DOI:10.18388/abp.2014.1894.
- Blum A. HMG-CoA reductase inhibitors (statins), inflammation, and endothelial progenitor cells-New mechanistic insights of atherosclerosis. *Biofactors*. 2014;40(3):295–302. DOI:10.1002/biof.1157.

Сведения об Авторах/About the Authors

Ковальская Анна Николаевна [Anna N. Kovalskaya]  
eLibrary SPIN 9315-5383, ORCID 0000-0003-4526-8003

Дупляков Дмитрий Викторович [D. V. Duplyakov]  
eLibrary SPIN 5665-9578, ORCID 0000-0002-6453-2976



05 октября 2023 года

# III МЕЖДУНАРОДНЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ФОРУМ «НАУЧНО-ПЕДАГОГИЧЕСКИЕ ШКОЛЫ ТЕРАПИИ И ПРОФИЛАКТИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЫ»

Прием заявок для участия с докладом заканчивается за 2 месяца до начала мероприятия

Срок подачи тезисов в рамках Форума заканчивается за 2 месяца до начала мероприятия



Формат участия -  
**ДИСТАНЦИОННЫЙ**

## Основные направления конференции:

- Личность лидера в становлении научной школы;
- Роль научно-образовательной среды в профессиональном развитии врача-терапевта;
- Научно-педагогические школы в подготовке научных и научно-педагогических кадров – опыт, проблемы, перспективы;
- Международное сотрудничество: лучшие практики в подготовке врачей-терапевтов;
- Аккредитация специалистов - новые векторы в профессиональном развитии врачей-терапевтов;
- Интеграция науки и образования;
- Качество подготовки врачей-терапевтов: критерии и технологии оценки;
- Индивидуальные образовательные траектории в профессиональном развитии врача-терапевта;
- Профилактическая деятельность – приоритет в охране здоровья граждан;
- Симуляционные технологии в формировании компетенций врача-терапевта;
- Педагогика в подготовке ординаторов и аспирантов;
- Подготовка врачей-терапевтов – взгляд на проблему практикующих врачей.

Программа подана на аккредитацию в Координационный совет НМО при Минздраве России для получения зачетных единиц (кредитов) в рамках Программы по непрерывному медицинскому и фармацевтическому образованию.



Информация  
о мероприятии доступна  
на сайте [www.ropniz.ru](http://www.ropniz.ru)

# АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ КЛИНИЧЕСКОЙ ФАРМАКОЛОГИИ

## Современные возможности использования лабораторных методов контроля эффективности и безопасности применения прямых пероральных антикоагулянтов

Гиляревский С. Р.<sup>1\*</sup>, Вереина Н. К.<sup>2</sup>, Голшмид М. В.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования Минздрава России, Москва, Россия

<sup>2</sup>Южно-Уральский государственный медицинский университет, Челябинск, Россия

Рассмотрены современные подходы к использованию лабораторных методов для усовершенствования тактики применения прямых пероральных антикоагулянтов (ПОАК). Приводятся клинические ситуации, при которых может быть обоснованное использование данных о концентрации ПОАК в крови, включая очень пожилой возраст, выраженное отклонение от нормы массы тела или нарушение функции почек. Рассматриваются данные о роли измерения уровня ПОАК в крови в случае развития заболеваний или осложнений, при которых требуется получение информации о сохранении антикоагулянтного действия ПОАК, например, при развитии тяжелого кровотечения или необходимости выполнения неотложного хирургического вмешательства. Обсуждаются преимущества и ограничения современных лабораторных методов оценки концентрации ПОАК в крови. Подчеркивается, что к одному из основных преимуществ применения ПОАК относится отсутствие необходимости контроля за лабораторными показателями у большинства пациентов. Приводятся данные фармакологических исследований, которые могут быть полезны в объяснении механизмов, определяющих более высокую безопасность одних ПОАК по сравнению с другими. Обсуждаются перспективные методы оценки уровня ПОАК в крови, а также возможность использования менее специфичных реактивов для оценки концентрации ПОАК. Рассматривается возможность использования менее специфичных, но более доступных методов оценки концентрации ингибиторов Ха фактора в крови, в частности реактива для оценки уровня антифактора, который применяется для определения уровня гепарина в крови. Приводятся мнения экспертов о роли оценки уровня ПОАК в крови и возможности тактики подбора доз ПОАК на основании данных лабораторных анализов.

**Ключевые слова:** прямые пероральные антикоагулянты, концентрация антикоагулянтов в крови, фибрилляция предсердий, апиксабан, ривароксабан, дабигатран.



**Для цитирования:** Гиляревский С. Р., Вереина Н. К., Голшмид М. В. Современные возможности использования лабораторных методов контроля эффективности и безопасности применения прямых пероральных антикоагулянтов. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2023;19(3):290-297. DOI:10.20996/1819-6446-2023-2922. EDN GUEZKX

### Current insights into the possible role of laboratory monitoring of effectiveness and safety of direct oral anticoagulants

Gilyarevsky S. R.<sup>1\*</sup>, Vereina N. K.<sup>2</sup>, Golshmid M. V.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Moscow, Russia

<sup>2</sup>South-Ural state medical university, Chelyabinsk, Russia

The article is devoted to the discussion of modern approaches to the use of laboratory methods to improve the tactics of using direct oral anticoagulants (DOACs) therapy. Clinical situations in which it may be reasonable to use data on the blood concentration of DOACs are given, including very old age, a marked deviation from the norm of body weight or impaired renal function. Data on the role of measuring the blood level of DOACs are considered in cases of the development of diseases or complications in which information is required on the preservation of the anticoagulant effect of DOACs, for example, in the development of severe bleeding or the need for urgent surgical intervention. The advantages and limitations of modern laboratory methods for assessing the blood concentration of DOACs are discussed. It is emphasized that one of the main advantages of using DOACs is the absence of the need to monitor laboratory parameters in most patients. Data from pharmacological studies are presented that may be useful in explaining the mechanisms that determine the higher safety of some DOACs compared to others. Promising methods for assessing the blood level of DOACs, as well as the possibility of using less specific reagents for assessing the concentration of DOACs, are considered. The possibility of using less specific, but more accessible methods for assessing the blood concentration of factor Xa inhibitors, in particular, a reagent for assessing the level of the antifactor, which is used to determine the blood level of heparin, is being considered. The opinions of experts on the role of assessing the blood level of DOACs and the possibility of tactics for selecting doses of DOACs based on laboratory analysis data are given.

**Keywords:** direct oral anticoagulants, blood concentration of anticoagulants, atrial fibrillation, apixaban, rivaroxaban, dabigatran.

**For citation:** Gilyarevsky S. R., Vereina N. K., Golshmid M. V. Current insights into the possible role of laboratory monitoring of effectiveness and safety of direct oral anticoagulants. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2023;19(3):290-297. DOI:10.20996/1819-6446-2023-2922. EDN GUEZKX

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

## Введение

Внедрение в клиническую практику прямых пероральных антикоагулянтов (ПОАК) стало важным этапом усовершенствования антикоагулянтной терапии, что позволило заменить ими антагонисты витамина К во многих клинических ситуациях [1, 2], а также в большинстве случаев избежать необходимости контроля эффективности и безопасности терапии с помощью лабораторных методов. Назначение ПОАК в постоянных дозах в отсутствие необходимости наблюдения за лабораторными показателями в ходе выполнения рандомизированных клинических исследований (РКИ) III фазы было по крайней мере не менее эффективно, чем применение варфарина в подобранной дозе для профилактики развития инсульта, обусловленного эмболиями из полостей сердца, а также сопровождалось меньшей вероятностью развития геморрагического инсульта [3].

Результаты дополнительного анализа фармакокинетических и/или фармакодинамических показателей, полученных в ходе выполнения крупных РКИ, включавших пациентов с фибрилляцией предсердий (ФП), свидетельствовали о наличии связи между клиническими характеристиками пациентов, концентрацией ПОАК в крови и фармакодинамической ответной реакцией, с одной стороны, и эффективностью и безопасностью применения ПОАК с другой. Основываясь на результатах таких анализов, производители ПОАК и представители регуляторных органов сформулировали противопоказания к назначению ПОАК, а также показания к выбору определенных доз с учетом концентрации препарата в крови и/или фармакодинамической ответной реакции, эффективности для снижения риска развития инсульта, а также с учетом риска развития кровотечения. Такие подходы к применению ПОАК должны были обеспечить оптимальное соотношение между пользой и риском в условиях клинической практики. Широкое использование ПОАК в постоянных дозах для профилактики развития тромботических осложнений стало основанием для дискуссий о роли лабораторных показателей при их применении, в том числе для подбора доз с целью дальнейшего повышения эффективности и безопасности терапии. Основанием для обсуждения таких вопросов стало использование ПОАК у пациентов, характеристики которых могли отличаться от таковых у участников крупных РКИ.

## В каких случаях при применении ПОАК может быть обоснованным использование лабораторных методов?

Вначале считалось, что использование лабораторных методов обоснованно только при развитии

острых клинических ситуаций, что и было отражено в соответствующих рекомендациях экспертов по лабораторной диагностике [4, 5]. Однако позже стали накапливаться данные, хотя и имеющие низкую доказательность, которые свидетельствовали в пользу применения лабораторных методов для оценки эффектов ПОАК и в некоторых других случаях [6, 7]. К характеристикам пациентов, у которых такие преимущества могли бы быть использованы для применения определенной тактики устранения антикоагулянтного действия или снижения дозы ПОАК, включают пожилой возраст [8, 9], тяжелую почечную недостаточность и зависимость от гемодиализа [9, 10], а также развитие кровотечения [11-13].

Некоторые эксперты предлагали измерять концентрацию ПОАК за день до выполнения вмешательств, сопровождающихся высоким риском кровотечения (например, перед сложными эндоскопическими вмешательствами, спинальной или эпидуральной анестезией, вмешательствами на органах грудной или брюшной полости, а также ортопедическими операциями с большим объемом вмешательства или нейрохирургическими операциями) [14-18]. Следует, однако, отметить, что такая тактика измерения концентрации ПОАК в настоящее время не подтверждается результатами исследований клинической практики, а надежность предлагаемых пороговых концентраций ПОАК, при которых мог увеличиваться риск развития кровотечений в такой ситуации, вызывают сомнения [19].

В ходе выполнения исследования PAUSE (Perioperative Anticoagulant Use for Surgery Evaluation) были получены данные о приемлемой частоте развития кровотечений при использовании предложенной тактики перерыва в приеме ПОАК, которая была основана на клинических данных и определенных пороговых концентрациях препарата (30 или 50 нг/мл или более) [20, 21]. Следует отметить, что для вмешательств с высоким риском развития кровотечения применение ривароксабана сопровождалось более высокой вероятностью остаточной концентрации 30 нг/мл и более по сравнению с применением апиксабана [21]. В то же время нельзя не учитывать, что до настоящего времени не установлено, какая концентрация ПОАК может считаться «безопасной» при выполнении хирургической операции или инвазивного вмешательства. Более того, считается, что у большинства пациентов безопасно просто на несколько часов отложить выполнение вмешательства, что в большинстве случаев обеспечит приемлемое снижение концентрации ПОАК до безопасного уровня [20, 21].

Имеются ограниченные данные о том, что у пациентов с индексом массы тела более 40 кг/м<sup>2</sup> может быть обоснованной оценка фармакокинетических и/или фармакодинамических показателей ПОАК [22, 23].

Однако нельзя не отметить, что результаты наиболее современного систематического обзора как рандомизированных, так и наблюдательных клинических исследований по оценке эффектов приема апиксабана, в которых были данные о пациентах с ожирением, свидетельствуют о сохранении преимуществ приема апиксабана по сравнению с варфарином как по показателям эффективности, так и показателям безопасности у пациентов с массой тела более 120 кг [24].

Теоретически измерение концентрации ПОАК могло бы быть обоснованным у пациентов с ФП в случае острого развития декомпенсации кровообращения, которое сопровождается повышением уровня биохимических показателей функции печени, снижением кровотока в кишечнике и трудно прогнозируемым изменением фармакокинетики ПОАК. В таких случаях может существенно увеличиваться риск развития кровотечения. Имеются результаты небольшого наблюдательного исследования, в которое были включены 565 пациентов с ФП, с медианой возраста 80 лет (участники регистра START Laboratory), которые свидетельствовали о том, что прием ПОАК сопровождался развитием кровотечений при более высокой максимальной концентрации препарата в крови [25]. В то же время тромботические осложнения в таком исследовании при приеме ПОАК развивались только у пациентов с более низкой концентрацией антикоагулянта в крови (у 8 из 10 пациентов с такими осложнениями уровень ПОАК в крови был ниже медианы концентрации в целом для всех пациентов) [26].

По мнению экспертов, измерение концентрации ПОАК может быть полезно для выявления ее чрезмерно высокого уровня с целью уточнения риска развития кровотечения, а также для выявления слишком низкого уровня для уточнения риска тромбоемболических осложнений и оценки последствий лекарственных взаимодействия, изменяющих концентрацию ПОАК [27]. Однако подчеркивается необходимость подтверждения обоснованности измерения концентрации ПОАК в крови для усовершенствования тактики лечения пациентов в указанных случаях. Кроме того, отмечается отсутствие определенных концентраций ПОАК, которые бы универсально у всех пациентов указывали на оптимальное соотношение риска и пользы их применения<sup>1</sup> [27].

Представляют интерес результаты недавно выполненного крупного международного многоцентрового ретроспективного когортного исследования [28], включавшего данные о 33 207 пациентах с ишемическим инсультом, у которых была выполнена тромболитическая терапия. В том числе у 832 пациентов, включенных в исследование, тромболитическая терапия была выполнена, несмотря на прием ПОАК в течение 48 ч до развития инсульта. Полученные ре-

зультаты свидетельствовали о том, что в подгруппе пациентов, которые приняли ПОАК в течение 48 ч до введения тромболитического препарата, частота развития внутричерепного кровоизлияния в течение 36 ч после тромболитической терапии была даже несколько меньше по сравнению с пациентами, которые до развития инсульта не принимали антикоагулянты (такой исход развился у 2,5 и 4,1% соответственно; стандартизованное отношение риска (ОР) 0,57 при 95% доверительного интервала (ДИ) от 0,36 до 0,92). Следует отметить отсутствие различий между пациентами, у которых оценивали концентрацию ПОАК в крови, и пациентами, у которых ее не измеряли по частоте развития внутричерепного кровоизлияния при выполнении тромболитической терапии в ранние сроки после приема ПОАК. Полученные данные позволяют предположить, что в такой клинической ситуации измерение уровня ПОАК в крови может быть излишним, а также о чрезмерно консервативном подходе к применению тромболитической терапии у пациентов, которые недавно приняли ПОАК. Впрочем, для подтверждения такого предположения необходимо выполнение РКИ с соответствующим протоколом со стратификационной рандомизацией в зависимости от приема ПОАК в течение 24 ч или между 24 ч и 48 ч до выполнения тромболитической терапии.

Имеются данные о том, что у детей концентрация ПОАК может быть ниже, чем у взрослых, а при оценке концентрации ингибиторов Ха фактора по уровню антифактора Ха могут потребоваться измененные методы анализа [29]. Кроме того, при изучении роли лабораторных тестов в подборе терапии ПОАК требуется приемлемое разделение детей на определенные возрастные группы [30].

### Мнение экспертов о клинических ситуациях, при которых данные об уровне ПОАК могут влиять на тактику лечения

Доказательная информация, на основании которой ПОАК были внедрены в клиническую практику, получена в ходе выполнения крупных РКИ, для включения в которые использовались определенные критерии, которые не во всем отражают характеристики пациентов, наблюдающихся в клинической практике. Следовательно, возможны клинические ситуации, при которых может быть важна информация о наличии в крови ПОАК (качественный анализ) или о его определенной концентрации. Ключевые РКИ по оценке эффектов ПОАК выполнялись с целью подтвердить возможность их использования без необходимости контроля лабораторных показателей благодаря благоприятным фармакодинамическим и фармакокинетическим характеристикам. В связи с этим в клиническую практику не планировали внедрение

<sup>1</sup> European Medicines Agency. Workshop on the role of pharmacokinetic and pharmacodynamic measurements in the use of direct oral anticoagulants. Available from: [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl1/4pages/news\\_and\\_events/events/2015/08/event\\_detail\\_001181.jsp&mid1/4WC0b01ac058004d5c3](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl1/4pages/news_and_events/events/2015/08/event_detail_001181.jsp&mid1/4WC0b01ac058004d5c3).

специфичных тестов для оценки эффектов таких препаратов и/или их концентрации [31].

На основании имеющихся в настоящее время данных, эксперты рабочей группы международного комитета по стандартизации в гематологии, сформулировали следующие рекомендации по измерению уровня ПОАК в крови [32]. Прежде всего, они отмечают, что в настоящее время недостаточно данных для рекомендаций по подбору доз ПОАК на основании только информации об уровне ПОАК в крови. Однако, измерение концентрации ПОАК облегчает выявление случаев повышенного клиренса ПОАК или, наоборот, его накопление, позволяя использовать измерение концентрации в тех случаях, когда преимущество такой тактики, скорее всего, будет преобладать над риском ее использования. Если результаты анализа концентрации ПОАК необходимы для принятия клинического решения в экстренных ситуациях, они должны быть получены в течение 30 мин. Однако, подчеркивается, что при интерпретации данных об уровне ПОАК в крови необходимо учитывать и дополнительные факторы, в частности данные анамнеза, тип ПОАК, применяемую дозу, а также принципиальную возможность использования информации о концентрации ПОАК для оптимизации тактики лечения (например, в случае выполнения хирургического вмешательства, а также развития кровотечения или при решении вопроса об обоснованности применении антагониста ПОАК).

Несмотря на то, что концентрацию ПОАК можно точно измерить с помощью жидкостной хроматографии и масс-спектрометрии (ЖХ-МС) такой метод не имеет практического значения для клинической практики, когда результаты анализа нужно получить быстро для своевременного принятия клинического решения. Далее остановимся на специфичных для ПОАК определенного типа методах оценки концентрации ПОАК, которые предлагают использовать в клинической практике.

Несмотря на отсутствие необходимости в оценке лабораторных показателей при применении ПОАК, по данным анкетирования пациентов, имеющих низкую приверженность терапии апиксабаном, наиболее часто предлагаемым пациентами подходом к повышению приверженности была возможность оценки эффектов или концентрации ПОАК [33].

Таким образом, в целом эксперты выделяют следующие возможные клинические ситуации, при которых может быть полезным измерение концентрации ПОАК в крови [31]: (1) точные данные о максимальной и минимальной концентрации у пациентов с чрезмерными отклонениями массы тела от нормальной, пожилых пациентов (80 лет и старше), а также в случае развития тромботических осложнений, несмотря на прием ПОАК; (2) приблизительная оценка уровня ПОАК в крови для оценки сохраняющихся эффектов ПОАК при развитии кровотечения или в случае предполагаемого неотложного хирургического вмешательства, т.е. в ситуациях, когда может

быть потребность в применении специфичного и неспецифичного кровоостанавливающего средства.

## Специфичные методы оценки концентрации дабигатрана

Измерение концентрации дабигатрана с помощью ЖХ-МС недоступно в условиях обычной клинической практики. В связи с этим применяют два других более доступных подхода к оценке уровня дабигатрана в крови, при которых используют соответствующие калибраторы и контроль. Тесты, основанные на змеином яде экарина, имеют высокую точность, а суть такого метода состоит в том, что змеиный яд превращает протромбин в крови пациента в мейзотромбин, протеиназный предшественник тромбина, который нейтрализуется дабигатраном [31]. Выраженность нейтрализации мейзотромбина дабигатраном оценивают либо с помощью реактивов, измеряющих образования тромбов (экариновое время свертывания), либо с помощью хромогенных реактивов. При использовании первого подхода свободный мейзотромбин превращает фибриноген в фибриновый тромб. Точность такого метода может ограничиваться низким уровнем протромбина и фибриногена в крови пациента. При втором подходе используют хромогенные реактивы экарина (реактив, дополняемый протромбином), а мейзотромбин действует на хромогенный субстрат, вызывая изменение цвета, так что в таких случаях результаты не зависят от уровня фибриногена в крови пациента.

Применение реактивов для измерения тромбинового времени в разведенной плазме также позволяет очень точно оценить уровень дабигатрана в крови. При выполнении такого теста к плазме донора, разведенной в соотношении 1:3, добавляют тромбин, калиброванный по концентрации дабигатрана в крови. Тест характеризует линейная зависимость концентрации от времени. Значения теста 65 с и более свидетельствуют о концентрации препарата в крови, которая превышает 200 нг/мл.

Применение всех указанных реактивов подразумевает использование коммерческих калибраторов дабигатрана и соответствующий контроль, что позволяет оценить концентрацию дабигатрана в крови примерно в таких же диапазонах, как и при использовании ЖХ-МС. К сожалению, такие методы не одобрены регуляторными органами в качестве стандартных, что обуславливает необходимость в каждой лаборатории подтверждать обоснованность их использования [31].

## Оптимальные концентрации ПОАК в крови при длительной антикоагулянтной терапии

Необходимым условием для создания рекомендаций по подбору доз ПОАК на основании оценки

концентрации препарата в крови считают наличие данных об оптимальном уровне ПОАК в крови при длительной антикоагулянтной терапии [34].

Диапазон терапевтических концентраций, по-видимому, можно считать установленным для дабигатрана, по крайней мере отчасти. Так, результаты дополнительного анализа данных об участниках части исследования RE-LY [35] свидетельствовали о наличии связи между уровнем дабигатрана в крови и риском развития неблагоприятных исходов. При повышении концентрации дабигатрана более 210 нг/мл риск развития кровотечения увеличивался в 2 раза. Таким образом, концентрацию дабигатрана более 210 нг/мл можно использовать в качестве верхней границы безопасной концентрации. Напротив, при снижении концентрации дабигатрана менее 28 нг/мл в 2 раза увеличивается риск развития тромботических осложнений. Следовательно, можно предполагать, что для профилактики таких осложнений концентрация дабигатрана должна быть не менее 28 нг/мл. Однако, нельзя не учитывать тот факт, что такие уровни дабигатрана в крови были установлены в ходе выполнения дополнительного анализа данных об участниках лишь одного РКИ III фазы и в настоящее время отсутствуют такие данные других РКИ ПОАК.

В ходе выполнения обсервационного исследования, включавшего 565 ранее нелеченых пациентов с ФП, некоторые результаты которого уже обсуждались ранее в статье, была предпринята попытка оценить концентрацию ПОАК в крови при развитии неблагоприятных исходов (как тромботических осложнений, так и кровотечений) [26]. Однако, учитывая небольшой объем выборки и небольшое число развившихся неблагоприятных исходов, авторам не удалось установить точки разделения концентраций ПОАК, которые были информативными для оценки риска развития тромботических осложнений [26] или кровотечений [25].

Такая информация о возможном терапевтическом диапазоне концентраций отсутствует для ингибиторов Ха фактора. Можно отметить лишь результаты нескольких клинических исследований. В ходе выполнения небольшого обсервационного исследования, выполненного в Японии [36], было установлено, что в подгруппе пациентов, у которых при применении ривароксабана развилось кровотечение, была выше максимальная концентрации препарата (по данным оценки активности антифактора Ха), и этот показатель был независимым прогностическим фактором развития кровотечения. Результаты ретроспективного исследования, выполненного в Китае, свидетельствовали об увеличении риска развития тромботических осложнений у пациентов с ФП, которые принимали ривароксабан при снижении минимальной концентрации ПОАК до уровня менее 12 нг/мл [37]. В то же время, данные полученные в ходе выполнения исследования, включавшего пациентов жителей Гонконга с ФП и хронической болезнью почек, соответствующей 1-3 стадии, указывали на то, что в подгруппе

пациентов, у которых развилось кровотечение, была выше минимальная концентрация ривароксабана в крови по сравнению с подгруппой пациентов, у которых не было кровотечения (такая концентрация составляла  $59,9 \pm 35,6$  и  $41,1 \pm 29,2$  нг/мл соответственно;  $p < 0,05$ ) [38]. Однако в оба исследования было включено небольшое число пациентов.

Сходные данные были получены и в исследовании, включавшем пациентов с ФП европеоидной расы [39, 40]. Концентрация антифактора Ха в группе пациентов, принимавших ривароксабан или апиксабан, у которых развилось кровотечение была выше по сравнению с минимальной концентрацией в группе контроля (для ривароксабана  $245,9 \pm 150,2$  и  $52,5 \pm 36,4$  нг/мл, соответственно,  $p < 0,001$ ; для апиксабана  $311,8 \pm 142,5$  и  $119,9 \pm 81,7$  нг/мл, соответственно,  $p < 0,001$ ). В подгруппе участников с кровотечением по сравнению с группой контроля без кровотечения был также выше максимальный уровень антифактора Ха для апиксабана ( $311,8 \pm 142,5$  и  $210,9 \pm 88,7$  нг/мл,  $p < 0,05$ ). При приеме ривароксабана также наблюдалась тенденция к более высокому уровню антифактора Ха в подгруппе с кровотечением, которая однако, не достигала уровня статистической значимости. Следует отметить, что вариабельность концентрации препарата в крови была наибольшей при приеме ривароксабана [39, 40].

Следует напомнить, что доза апиксабана 5 мг 2 раза в день, подходит большинству пациентов с ФП, так как препарат имеет широкий терапевтический диапазон, что обеспечивает эффективность и безопасность даже при наличии 1 из 3 известных критериев снижения дозы (возраст 80 лет или старше, масса тела 60 кг или менее, концентрация креатинина в крови 133 мкмоль/л или более). Более того, прием апиксабана 2 раза в сутки (по сравнению с приемом ривароксабана 1 раз в сутки) сопровождается меньшим диапазоном концентраций в крови при менее высокой максимальной концентрации, что, как указывалось ранее, может приводить к меньшему риску кровотечения. Более высокая минимальная концентрация при приеме ПОАК 2 раза в сутки обеспечивает сохранение эффективности.

## Специфичные методы оценки концентрации ингибиторов Ха фактора

Точное измерение концентрации ингибиторов Ха фактора также может быть выполнено с помощью ЖХ-МС, но как указывалось ранее, такой метод неприменим в условиях клинической практики. Однако имеются коммерческие реактивы для оценки концентрации ривароксабана и апиксабана, которые основаны на использовании хромогенных реактивов для оценки уровня антифактора Ха. Для приближения точности результатов к точности ЖХ-МС применение таких методов должно включать использование соответствующих калибраторов и контроля.

Таблица 1. Специфичные тесты для измерения концентрации ПОАК в крови

Тест	Дабигатран	Ривароксабан	Апиксабан	Примечание
ЖХ-МС	↑↑↑	↑↑↑	↑↑↑	Стандартный метод в исследованиях. Наиболее точный метод. Ограниченно применим в клинической практике.
Тромбиновое время в разведенной плазме	↑↑	×	×	Сильная связь с результатами ЖХ-МС. Невысокая точность при низких концентрациях ПОАК. Применимо в клинической практике и в исследованиях.
Экариновое время свертывания	↑↑	×	×	Сильная связь с результатами ЖХ-МС. Невысокая точность при низких концентрациях ПОАК. Применимо в клинической практике и в исследованиях.
«Хромогенные реактивы» для определения активности антифактора Ха*	×	↑↑	↑↑	Сильная связь с результатами ЖХ-МС. Невысокая точность при низких концентрациях ПОАК. Применимо в клинической практике и в исследованиях.
Измерение скорости образования тромбина	↑↑	↑↑	↑↑	Перспективный метод, но обоснованность применения не подтверждена. Применимо в клинических исследованиях.
Автоматическая тромбоэластография*	↑↑	↑↑	↑↑	Перспективный метод, но обоснованность применения не подтверждена. Применимо в клинических исследованиях.

\* – требуется использование реактивов, специфичных для препарата.  
 ↑↑ – высокая чувствительность; ↑↑↑ – отличная чувствительность; × – чувствительность отсутствует.  
 ЖХ-МС – жидкостная хроматография и масс-спектрометрия, ПОАК – прямые пероральные антикоагулянты.

В некоторых клиниках имеется возможность очень быстрого получения результатов анализа концентрации ривароксабана и апиксабана – в течение 30 мин. Однако в большинстве случаев получение анализа в такие короткие сроки невозможно из-за необходимости подготовки и активизации калибраторов и контроля до начала выполнения теста. По имеющимся данным, использование указанных методов, также как и методов для оценки уровня дабигатрана в крови, не одобрено регуляторными органами в качестве стандартных. Считается, что их использование полезно в первую очередь в клинических ситуациях, при которых не требуется неотложное принятие решения о тактике, например, для оценки приверженности терапии или при планировании хирургического вмешательства в жизненно важных органах (например, при нейрохирургических операциях или вмешательствах на позвоночнике).

Следует напомнить, что результаты анализа с помощью хромогенных реактивов для оценки активности антифактора Ха могут быть неточными при низких концентрациях ПОАК [41]. Как бы там ни было, врачи должны быть осведомлены об ограничениях лабораторной оценки уровня ПОАК в крови, которые доступны в настоящее время с целью уточнения тактики лечения [32].

### Возможность оценки концентрации апиксабана или ривароксабана с помощью реактива для оценки концентрации гепарина

Считается, что быстрая оценка наличия в крови достаточно высоких концентраций ингибитора Ха фактора при развитии кровотечения или для решения вопро-

са о возможности выполнения неотложного хирургического вмешательства возможна с помощью реактивов для оценки антифактора Ха, которые используются для стандартной оценки эффектов гепарина [31]. Такая оценка, вероятно, может быть достаточной для принятия решения о применении либо специфического антагониста ингибиторов Ха фактора (андексанета, который не зарегистрирован в Российской Федерации), либо концентрата протромбинового комплекса.

Следует, однако, отметить, что при оценке концентрации ривароксабана в одном исследовании была установлена достаточно сильная связь между результатами измерения активности антифактора Ха с помощью реактивов для оценки уровня гепарина в крови, который выражают в МЕ/мл, и уровнем ривароксабана, измеренного в нг/мл при использовании соответствующего калибратора [42]. Вскоре в другом исследовании такую связь установить не удалось [43].

По-видимому, более взвешенные выводы о роли реактивов для оценки уровня антифактора Ха, которые используются для стандартной оценки эффектов гепарина, для быстрой оценки уровня ингибиторов Ха фактора апиксабана или ривароксабана в крови были получены в ходе выполнения более современного исследования, в котором для анализа использовали образцы крови пациентов, принимавших стандартные дозы апиксабана по 5 мг 2 раза в сутки (n=53) или ривароксабана по 20 мг 1 раз в сутки (n=53) [44]. Для измерения активности антифактора Ха использовали реактив для оценки концентрации гепарина (Siemens Healthineers, Марбург, Германия), а также калибратор апиксабана и ривароксабана (Nyphen BioMed, Невиль-сюр-Уаз, Франция) для количественной оценки уровня ингибиторов Ха фактора в крови. В целом результаты свидетельствовали о хорошей согласованности между активностью ан-

тифактора Ха, которая была калибрована для низкомолекулярного гепарина и ривароксабана ( $\kappa = 0,76$ ) и очень хорошей согласованностью между активностью антифактора Ха, которая была калибрована для низкомолекулярного гепарина (НМГ) и апиксабана ( $\kappa = 0,82$ ). Точка разделения для активности антифактора Ха при применении НМГ составила 0,05 МЕ/мл, в то же время для исключения клинически значимых концентраций апиксабана или ривароксабана (т.е. менее 30 нг/мл) такая точка составляет 0,1 МЕ/мл. Следует, однако, отметить, что концентрацию апиксабана или ривароксабана, которая превышает 300 нг/мл, невозможно оценить с помощью реактива для оценки активности антифактора Ха для НМГ.

На основании полученных результатов авторы исследования делают вывод о том, что реактивы для оценки активности антифактора Ха для гепарина можно использовать только в неотложных ситуациях для исключения клинически значимых концентраций апиксабана или ривароксабана. В то же время, такой реактив неприменим для точной количественной оценки концентрации ингибиторов Ха фактора апиксабана или ривароксабана [44].

## Новые перспективные методы оценки концентрации ПОАК и требования к исследованиям по оценке клинической эффективности лабораторных методов

Из новых перспективных методов оценки концентрации ПОАК в крови выделяют использование реактивов для оценки образования тромбина [45] или новую автоматическую тромбоэластографию [46]. Однако на сегодняшний день недостаточно доказательных данных для того, чтобы рекомендовать использование таких методов с целью усовершенствования принятия клинического решения [32]. В табл. 1 приведены основные характеристики методов оценки концентрации ПОАК в крови.

Очевидно, что внедрение лабораторных методов оценки уровня ПОАК в крови в клиническую практику в определенных клинических ситуациях будет зависеть от доказательств эффективности измерения уровня ПОАК в крови для снижения риска развития тромбоэмболических осложнений или кровотечений при приеме

ПОАК [34]. В таких РКИ пациенты с ФП, которые длительно принимают ПОАК, должны быть распределены в группу стандартной тактики с применением постоянных доз ПОАК и группу подбора дозы ПОАК в зависимости от результатов анализа их концентрации в крови. Основным показателем в таких исследованиях должна быть частота развития инсульта или эмболий в сосуды большого круга кровообращения и кровотечения. В настоящее время такие РКИ не только не проводятся, но и не планируются. Трудно ответить на вопрос, можно ли было в таком исследовании подтвердить преимущества тактики с подбором дозы ПОАК на основании данных о его концентрации в крови. Напомним, что в ходе выполнения РКИ ANTARCTIC тактика наблюдения за функцией тромбоцитов с подбором терапии не приводила к улучшению клинических исходов у больных пожилого возраста с острым коронарным синдромом, которым выполняют коронарное стентирование [47]. Тем не менее, известно, что наблюдение за функцией тромбоцитов в настоящее время используется во многих центрах и в соответствии с международными клиническими рекомендациями считается обоснованной тактикой в клинических ситуациях, при которых имеется высокий риск развития осложнений. Однако результаты исследования ANTARCTIC не подтверждают целесообразность такой тактики или обоснованность рекомендаций по ее использованию [47].

## Заключение

В настоящее время с учетом многих неразрешенных вопросов, индивидуальный подбор ПОАК не может рекомендоваться в качестве стандартной тактики в условиях клинической практики. Тактику подбора доз ПОАК на основании результатов лабораторных анализов следует использовать с осторожностью, только у отдельных пациентов и только после тщательного сопоставления риска и преимуществ такой тактики. В то же время следует поддерживать продолжение исследований по оценке эффективности тактики подбора терапии с использованием результатов лабораторных анализов, позволяющих оценить концентрацию ПОАК в крови.

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

## References/Литература

1. Chan N, Sager PT, Lawrence J, et al. Is there a role for pharmacokinetic/pharmacodynamic-guided dosing for novel oral anticoagulants? *Am Heart J.* 2018;199:59-67. DOI:10.1016/j.ahj.2017.10.002.
2. Chan NC, Eikelboom JW, Weitz JI. Evolving Treatments for Arterial and Venous Thrombosis: Role of the Direct Oral Anticoagulants. *Circ Res.* 2016;118(9):1409-1424. DOI:10.1161/CIRCRESAHA.116.306925.
3. Lee JJ, Ha ACT, Dorian P, Verma M, et al. Meta-Analysis of Safety and Efficacy of Direct Oral Anticoagulants Versus Warfarin According to Time in Therapeutic Range in Atrial Fibrillation. *Am J Cardiol.* 2021;140:62-68. DOI:10.1016/j.amjcard.2020.10.064.
4. Gosselin RC, Adcock DM, Bates SM, et al. International Council for Standardization in Haematology (ICSH) recommendations for laboratory measurement of direct oral anticoagulants. *Thromb Haemost.* 2018;118(3):437-450. DOI:10.1055/s-0038-1627480.
5. Douxfils J, Ageno W, Samama CM, et al. Laboratory testing in patients treated with direct oral anticoagulants: a practical guide for clinicians. *J Thromb Haemost.* 2018;16(02):209-219. DOI:10.1111/jth.13912.
6. Toorop MMA, Lijfering WM, Scheres LJJ. The relationship between DOAC levels and clinical outcomes: The measures tell the tale. *J Thromb Haemost.* 2020;18(12):3163-3168. DOI:10.1111/jth.15104.

7. Douxfils J, Mullier F, Dogné JM. Dose tailoring of dabigatran etexilate: obvious or excessive? *Expert Opin Drug Saf.* 2015;14(8):1283-1289. DOI:10.1517/14740338.2015.1049995.
8. Kato ET, Giugliano RP, Ruff CT, et al. Efficacy and safety of edoxaban in elderly patients with atrial fibrillation in the ENGAGE AF-TIMI 48 trial. *J Am Heart Assoc.* 2016;5(05):e003432. DOI:10.1161/JAHA.116.003432.
9. Buckley LF, Rybak E, Aldemerdash A, et al. Direct oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation and renal impairment, extremes in weight, or advanced age. *Clin Cardiol.* 2017;40(01):46-52. DOI:10.1002/clc.22591.
10. Chan KE, Giugliano RP, Patel MR, et al. Nonvitamin K anticoagulant agents in patients with advanced chronic kidney disease or on dialysis with AF. *J Am Coll Cardiol.* 2016;67(24):2888-2899. DOI:10.1016/j.jacc.2016.02.082.
11. Levy JH, Ageno W, Chan NC, et al.; Subcommittee on Control of Anticoagulation. When and how to use antidotes for the reversal of direct oral anticoagulants: guidance from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost.* 2016;14(03):623-627. DOI:10.1111/jth.13227.
12. Lindhoff-Last E. Direct oral anticoagulants (DOAC) — Management of emergency situations. *Hamostaseologie.* 2017;37(4):257-266. DOI:10.5482/HAMO-16-11-0043.
13. Gendron N, Gay J, Lemoine M, et al. Usefulness of initial plasma dabigatran concentration to predict rebound after reversal. *Haematologica.* 2018;103(05):e226-e229. DOI:10.3324/haematol.2017.183400.
14. Steffel J, Verhamme P, Potpara TS, et al. The 2018 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. *Eur Heart J.* 2018;39(16):1330-1393. DOI:10.1093/eurheartj/ehy136.
15. Tripodi A. To measure or not to measure direct oral anticoagulants before surgery or invasive procedures: reply. *J Thromb Haemost.* 2016;14(12):2559-2561. DOI:10.1111/jth.13513.
16. Tripodi A. To measure or not to measure direct oral anticoagulants before surgery or invasive procedures. *J Thromb Haemost.* 2016;14(7):1325-1327. DOI:10.1111/jth.13344.
17. Tripodi A, Marongiu F, Moia M, et al. The vexed question of whether or not to measure levels of direct oral anticoagulants before surgery or invasive procedures. *Intern Emerg Med.* 2018;13(7):1029-1036. DOI:10.1007/s11739-018-1854-6.
18. Albaladejo P, Bonhomme F, Blais N, et al. Management of direct oral anticoagulants in patients undergoing elective surgeries and invasive procedures: Updated guidelines from the French Working Group on Perioperative Hemostasis (GIHP) — September 2015. *Anaesth Crit Care Pain Med.* 2017;36(1):73-76. DOI:10.1016/j.accpm.2016.09.002.
19. Rimsans J, Douxfils J, Smythe MA, Gosselin RC. Overview and Practical Application of Coagulation Assays in Managing Anticoagulation with Direct Oral Anticoagulants (DOACs). *Curr Pharmacol Rep.* 2020;6:241-259. DOI:10.1007/s40495-020-00232-7.
20. 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):1469-1478. DOI:10.1001/jamainternmed.2019.2431.
21. Shaw JR, Li N, Vanassche T, Coppens M, et al. Predictors of preprocedural direct oral anticoagulant levels in patients having an elective surgery or procedure. *Blood Adv.* 2020;4(15):3520-3527. DOI:10.1182/bloodadvances.2020002335.
22. Martin K, Beyer-Westendorf J, Davidson BL, et al. Use of the direct oral anticoagulants in obese patients: guidance from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost.* 2016;14(6):1308-1313. DOI:10.1111/jth.13323.
23. Moll S, Crona DJ, Martin K. Direct oral anticoagulants in extremely obese patients: OK to use? *Res Pract Thromb Haemost.* 2018;3(2):152-155. DOI:10.1002/rth2.12178.
24. Jamieson MJ, Byon W, Dettloff RW, et al. Apixaban Use in Obese Patients: A Review of the Pharmacokinetic, Interventional, and Observational Study Data. *Am J Cardiovasc Drugs.* 2022;22(6):615-631. DOI:10.1007/s40256-022-00524-x.
25. Testa S, Legnani C, Antonucci E, et al. Drug levels and bleeding complications in atrial fibrillation patients treated with direct oral anticoagulants. *J Thromb Haemost.* 2019;17(7):1064-1072. DOI:10.1111/jth.14457.
26. Testa S, Paoletti O, Legnani C, et al. Low drug levels and thrombotic complications in high-risk atrial fibrillation patients treated with direct oral anticoagulants. *J Thromb Haemost.* 2018;16(5):842-848. DOI:10.1111/jth.14001.
27. Salmonson T, Dogné JM, Janssen H, et al. Non-vitamin-K oral anticoagulants and laboratory testing: now and in the future: Views from a workshop at the European Medicines Agency (EMA). *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother.* 2017;3(1):42-47. DOI:10.1093/ehjcvp/pvw032.
28. Meinel TR, Wilson D, Gensicke H, et al.; DOAC-IVT Writing Group for the International DOAC-IVT, TRISP, and CRCS-K-NIH Collaboration. Intravenous Thrombolysis in Patients With Ischemic Stroke and Recent Ingestion of Direct Oral Anticoagulants. *JAMA Neurol.* 2023;80(3):233-243. DOI:10.1001/jamaneurol.2022.4782. Erratum in: *JAMA Neurol.* 2023;80(4):422.
29. Willmann S, Thelen K, Kubitzka D, et al. Pharmacokinetics of rivaroxaban in children using physiologically based and population pharmacokinetic modelling: an EINSTEIN-Jr phase I study. *Thromb J.* 2018;16:32. DOI:10.1186/s12959-018-0185-1.
30. Rahman M, George C, Monagle P. Hot topics in coagulation testing: Important considerations for testing children for bleeding/thrombotic disorders. *Int J Lab Hematol.* 2020;42(1):68-74. DOI:10.1111/ijlh.13198.
31. Sarode R. Direct oral anticoagulant monitoring: what laboratory tests are available to guide us? *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2019;2019(1):194-197. DOI:10.1182/hematology.2019000027.
32. Douxfils J, Adcock DM, Bates SM, Favaloro EJ, et al. 2021 Update of the International Council for Standardization in Haematology Recommendations for Laboratory Measurement of Direct Oral Anticoagulants. *Thromb Haemost.* 2021;121(8):1008-1020. DOI:10.1055/a-1450-8178.
33. Tarn D, Shih K, Tseng C, et al. Reasons for Nonadherence to the Direct Oral Anticoagulant Apixaban: A Cross-Sectional Survey of Atrial Fibrillation Patients. *JACC Adv.* 2023;2(1):100175. DOI:10.1016/j.jaccadv.2022.100175.
34. Samoš M, Bolek T, Stančíková L, et al. Tailored Direct Oral Anticoagulation in Patients with Atrial Fibrillation: The Future of Oral Anticoagulation? *J Clin Med.* 2022;11(21):6369. DOI:10.3390/jcm11216369.
35. Reilly PA, Lehr T, Haertter S, et al. The effect of dabigatran plasma concentrations and patient characteristics on the frequency of ischemic stroke and major bleeding in atrial fibrillation patients: the RE-LY Trial (Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy). *J Am Coll Cardiol.* 2014;63(4):321-328. DOI:10.1016/j.jacc.2013.07.104.
36. Sakaguchi T, Osanai H, Murase Y, et al. Monitoring of anti-Xa activity and factors related to bleeding events: A study in Japanese patients with nonvalvular atrial fibrillation receiving rivaroxaban. *J Cardiol.* 2017;70(3):244-249. DOI:10.1016/j.jcc.2016.11.013.
37. Gao H, Li Y, Sun H, et al. Trough Concentration Deficiency of Rivaroxaban in Patients With Nonvalvular Atrial Fibrillation Leading to Thromboembolism Events. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2022;80(6):869-876. DOI:10.1097/FJC.0000000000001360.
38. Sin CF, Wong KP, Wong HM, et al. Plasma Rivaroxaban Level in Patients With Early Stages of Chronic Kidney Disease—Relationships With Renal Function and Clinical Events. *Front Pharmacol.* 2022;13:888660. DOI:10.3389/fphar.2022.888660.
39. Škorňová I, Samoš M, Bolek T, et al. Direct Oral Anticoagulants Plasma Levels in Patients with Atrial Fibrillation at the Time of Bleeding: A Pilot Prospective Study. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2021;78(1):e122-e127. DOI:10.1097/FJC.0000000000001038.
40. Nosál V, Petrovičová A, Škorňová I, et al. Plasma levels of direct oral anticoagulants in atrial fibrillation patients at the time of embolic stroke: a pilot prospective multicenter study. *Eur J Clin Pharmacol.* 2022;78(4):557-564. DOI:10.1007/s00228-022-03280-8.
41. Favaloro EJ, Pasalic L, Curnow J, Lippi G. Laboratory Monitoring or Measurement of Direct Oral Anticoagulants (DOACs): Advantages, Limitations and Future Challenges. *Curr Drug Metab.* 2017;18(7):598-608. DOI:10.2174/1389200218666170417124035.
42. Yates SG, Smith S, Tharpe W, et al. Can an anti-Xa assay for low-molecular-weight heparin be used to assess the presence of rivaroxaban? *Transfus Apher Sci.* 2016;55(2):212-215. DOI:10.1016/j.transci.2016.06.005.
43. Sabor L, Raphaël M, Dogné JM, et al. Heparin-calibrated chromogenic anti-Xa assays are not suitable to assess the presence of significant direct factor Xa inhibitors levels. *Thromb Res.* 2017;156:36-38. DOI:10.1016/j.thromres.2017.05.024.
44. Margetić S, Čelap I, Delić Brkljačić D, et al. Chromogenic anti-FXa assay calibrated with low molecular weight heparin in patients treated with rivaroxaban and apixaban: possibilities and limitations. *Biochem Med (Zagreb).* 2020;30(1):010702. doi: 10.11613/BM.2020.010702.
45. Sairaku A, Nakano Y, Onohara Y, et al. Residual anticoagulation activity in atrial fibrillation patients with temporary interrupted direct oral anticoagulants: Comparisons across 4 drugs. *Thromb Res.* 2019;183:119-123. DOI:10.1016/j.thromres.2019.10.006.
46. Artang R, Dias JD, Walsh M, et al. Measurement of Anticoagulation in Patients on Dabigatran, Rivaroxaban, and Apixaban Therapy by Novel Automated Thrombelastography. *TH Open.* 2021;5(4):e570-e576. DOI:10.1055/a-1692-1415.
47. Cayla G, Cuisset T, Silvain J, et al. Platelet function monitoring to adjust antiplatelet therapy in elderly patients stented for an acute coronary syndrome (ANTARCTIC): an open-label, blinded-endpoint, randomised controlled superiority trial. *Lancet.* 2016;388(10055):2015-2022. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)31323-X.

Сведения об Авторах/About the Authors

**Гиляревский Сергей Руджерович** [Sergey R. Gilyarevsky]  
eLibrary SPIN 1683-2709, ORCID 0000-0002-8505-1848

**Верейна Наталья Константиновна** [Natalia K. Vereina]  
eLibrary SPIN 4777-7145, ORCID 0000-0003-0678-4224

**Голшмид Мария Владимировна** [Maria V. Golshmid]  
eLibrary SPIN 9339-1400, ORCID 0000-0002-9865-4998

# АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ КЛИНИЧЕСКОЙ ФАРМАКОЛОГИИ

## Нутрицевтическая поддержка в профилактике и лечении сердечно-сосудистых заболеваний

Грачева Е. В. \*, Старовойтова Е. А., Куликов Е. С., Кириллова Н. А., Федосенко С. В.,  
Балаганская М. А., Кромка Д. В.

Сибирский государственный медицинский университет, Томск, Россия

Сердечно-сосудистые заболевания – наиболее распространённая причина смерти во всем мире. В связи с этим существует потребность в поиске и реализации эффективных методов профилактики и лечения данной группы заболеваний. Модификация образа жизни – это важная составляющая комплекса профилактических и лечебных мер, включающая оптимизацию питания, повышение уровня физической активности, борьбу с вредными привычками. В настоящее время активно развивающимся направлением является использование биологически активных добавок к пище, с целью восполнения недостающих в рационе нутриентов и поддержания здоровья. В обзоре проведен анализ рандомизированных клинических исследований эффектов омега-3 полиненасыщенных жирных кислот, выполненных за последние 5 лет. В представленных исследованиях изучались как краткосрочные эффекты (влияние на липидный спектр крови, уровень артериального давления), так и отдаленные результаты (развитие инфаркта миокарда, инсульта, сердечно-сосудистой смертности). Указанная пищевая добавка продемонстрировала положительное влияние на ближайшие исходы, а именно снижение уровней общего холестерина, липопротеинов низкой плотности, триглицеридов (гиполипидемическое действие). Однако, весомого влияния на отдаленные результаты не было. Также представлена информация об исследованиях, в ходе которых изучались кардиопротективные эффекты таких пищевых добавок как: ресвератрол, красный дрожжевой рис, L-аргинин и куркумин. Анализ публикаций показал, что указанные пищевые добавки имеют потенциал уменьшения риска развития и прогрессирования сердечно-сосудистых заболеваний за счет возможного гиполипидемического, эндотелиопротективного, антигипертензивного действия. Нутрицевтическая поддержка может стать эффективным дополнением к основному комплексу мер и помочь уменьшить показатели заболеваемости и смертности по причине сердечно-сосудистых заболеваний.

**Ключевые слова:** сердечно-сосудистые заболевания, омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты, биологически активные добавки, нутрицевтики, профилактика



**Для цитирования:** Грачева Е. В., Старовойтова Е. А., Куликов Е. С., Кириллова Н. А., Федосенко С. В., Балаганская М. А., Кромка Д. В. Нутрицевтическая поддержка в профилактике и лечении сердечно-сосудистых заболеваний. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2023;19(3):298-306. DOI:10.20996/1819-6446-2023-2909. EDN WOTHWI

### Nutraceutical support in the prevention and treatment of cardiovascular diseases

gracheva E. V. \*, Starovoytova E. A., Kulikov E. S., Kirillova N. A., Fedosenko S. V., Balaganskaya M. A., Kromka D. V.  
Siberian State Medical University, Tomsk, Russia

Cardiovascular disease is the most common cause of death worldwide. In this regard, there is a need to find and implement effective methods for the prevention and treatment of such diseases. Lifestyle modification is an important component of a complex of preventive and therapeutic measures, including nutrition optimization, increased physical activity, and breaking bad habits. Currently, an actively developing area is the use of biologically active additives to food, in order to replenish the missing nutrients in the diet and maintain health. In the course of the present review, an analysis was made of randomized clinical trials performed over the past 5 years. The studies investigated both the short-term effects of taking omega-3 polyunsaturated fatty acids (effect on the blood lipid spectrum, blood pressure levels) and long-term results (development of myocardial infarction, stroke, cardiovascular mortality). This supplement has demonstrated a positive effect on immediate outcomes, namely the reduction of total cholesterol, low-density lipoprotein, triglycerides (lipid-lowering effect). However, there was no significant effect on long-term results. It also provides information on studies that have examined the cardioprotective effects of supplements such as resveratrol, red yeast rice, L-arginine, and curcumin. An analysis of publications has shown that these supplements have the potential to reduce the risk of development and progression of cardiovascular diseases due to possible hypolipidemic, endothelial protective, and antihypertensive effects. Nutraceutical support can be an effective addition to the basic treatment and help reduce morbidity and mortality due to cardiovascular disease.

**Keywords:** cardiovascular diseases, omega-3 polyunsaturated fatty acids, biologically active supplements, nutraceuticals, prevention

**For citation:** Gracheva E. V., Starovoytova E. A., Kulikov E. S., Kirillova N. A., Fedosenko S. V., Balaganskaya M. A., Kromka D. V. Nutraceutical support in the prevention and treatment of cardiovascular diseases. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2023;19(3):298-306. DOI:10.20996/1819-6446-2023-2909. EDN WOTHWI

\*Corresponding Author (Автор, ответственный за переписку): ledene98@mail.ru

Received/Поступила: 02.05.2023

Review received/Рецензия получена: 30.05.2023

Accepted/Принята в печать: 26.06.2023

## Введение

Сердечно-сосудистая патология была и остается ведущей причиной смертности населения во всем мире. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) опубликовала статистические данные за прошедшие 20 лет (с 2000 по 2019 гг.), отмечается неуклонный рост числа смертей, вызванных сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ), особенно в странах с низким и средним уровнем доходов<sup>1</sup>. Так, в западной части стран Тихого океана, с 2000 г. рост этого показателя превысил 2 миллиона и в 2019 г. составил почти 9 миллионов за год из зарегистрированных 55,4 миллионов случаев смерти. При этом, в Европейском регионе среди стран с высоким уровнем дохода было отмечено относительное снижение смертности от ишемической болезни сердца на 16% (327 000 случаев) за указанный период<sup>2</sup>. Такому результату способствовала разработка и поддержка профилактических мер на уровне государства, в том числе направленных на оптимизацию пищевого поведения. Так, например, европейские подходы к питанию (средиземноморская система питания) продемонстрировали эффективность в сравнении с «западной» моделью питания. Однако, несмотря на наметившуюся положительную тенденцию, смертность по причине ССЗ по-прежнему остается на высоком уровне, особенно среди лиц трудоспособного возраста<sup>3</sup>.

В глобальном плане действий ВОЗ по профилактике хронических неинфекционных заболеваний (ХНИЗ) и борьбе с ними отдельно отмечалась важность снижения таких модифицируемых факторов риска, как гиподинамия, нерациональное питание, курение, злоупотребление алкоголем<sup>4</sup>. Нерациональное питание является одним из основных модифицируемых факторов риска развития ССЗ, на который человек может воздействовать самостоятельно<sup>5</sup>.

ВОЗ разработаны рекомендации относительно компонентов здорового питания для взрослых людей, обеспечивающие защиту от ХНИЗ, включая болезни сердца. В соответствии с этими рекомендациями рациональное питание включает следующие компоненты:

- фрукты, овощи, бобовые, орехи и цельные злаки;

- потребление не менее 400 грамм (5 порций) овощей и фруктов в день;

- свободные сахара должны составлять менее 10%, а в целях обеспечения дополнительных преимуществ для здоровья – менее 5% от общей потребляемой энергии;

- жиры должны составлять менее 30% от общей потребляемой энергии, необходимо отдавать предпочтение ненасыщенным жирам (источниками являются: рыба, авокадо, орехи, подсолнечное, рапсовое и оливковое масло);

- сократить потребление насыщенных жиров (содержащихся в жирном мясе, сливочном масле, свином сале, сливках, пальмовом и кокосовом масле) менее 10% и трансжиров менее 1% от общей потребляемой энергии;

- заменить жирное мясо фасолью, бобовыми, чечевицей, рыбой, птицей или нежирными сортами мяса;

- отдавать предпочтение молочным продуктам (кефир, простокваша, йогурт, сыр) с низким содержанием жира;

- потребление менее 5 грамм соли в день, соль должна быть йодированной<sup>6</sup>.

Несмотря на разработанные правила рационального питания и популяризацию здорового образа жизни, проблема избыточной смертности по причине ХНИЗ остается крайне актуальной, а для решения этой проблемы необходима доработка имеющихся профилактических мер.

В настоящее время в России одним из документов, обобщающих имеющиеся данные о рациональном питании и образе жизни, являются методические рекомендации «Алиментарно-зависимые факторы риска хронических неинфекционных заболеваний и привычки питания: диетологическая коррекция в рамках профилактического консультирования» Российского общества профилактики неинфекционных заболеваний (РОПНИЗ) от 2021 г. [1]. В документе рассмотрены принципы здорового питания, методы коррекции пищевых привычек и модификации рациона при алиментарно-зависимых факторах риска ХНИЗ. Также рассматриваются возможности применения биологически активных добавок (БАД), как дополнение к традиционным мерам по изменению образа жизни с целью повышения эффективности профилактических мер в отношении возникновения и развития ССЗ [1].

В связи с доступностью и широкой распространенностью БАД, предлагающих нутриенты, потенциально дефицитные в ежедневном рационе, возникает вопрос в целесообразности их использования, как элемента профилактики ССЗ. В связи с этим цель данного обзора – анализ опубликованных результатов исследований с высоким уровнем доказательности, уточняющих необходимость потребления до-

<sup>1</sup> WHO reveals leading causes of death and disability worldwide: 2000-2019 [cited by February 16, 2023]. Available from: [www.who.int/news/item/09-12-2020-who-reveals-leading-causes-of-death-and-disability-worldwide-2000-2019](http://www.who.int/news/item/09-12-2020-who-reveals-leading-causes-of-death-and-disability-worldwide-2000-2019).

<sup>2</sup> The top 10 causes of death [cited by February 16, 2023]. Available from: [www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death](http://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death).

<sup>3</sup> Здравоохранение в России 2019: статистический сборник. М.: Росстат; 2019. Доступен на: <https://rosstat.gov.ru/storage/mediabank/Zdravoohran-2019.pdf>.

<sup>4</sup> Global action plan for the prevention and control of noncommunicable diseases 2013-2020 [cited by February 16, 2023]. Available from: <https://apps.who.int/iris/rest/bitstreams/442296/retrieve>

<sup>5</sup> Cardiovascular diseases (CVDs) [cited by February 16, 2023]. Available from: [www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-cvds](http://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-cvds).

<sup>6</sup> Healthy diet [cited by February 16, 2023]. Available from: [www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/healthy-diet](http://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/healthy-diet).

полнительных веществ для профилактики и лечения ССЗ.

Выполнен поиск и анализ исследований за период с 2017 по 2023 гг. в базе данных PubMed. Ключевыми словами для поиска были: *biologically active supplements, nutraceuticals, omega-3 polyunsaturated fatty acids, prevention, cardiovascular diseases*. В результате анализа отобрано 24 полнотекстовые публикации.

Представляют интерес ряд веществ, в отношении которых высказываются научно-обоснованные предположения об их профилактической и вспомогательной функции в комплексном лечении ССЗ. В данном обзоре рассматриваются омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты (ПНЖК), ресвератрол, L-аргинин, красный дрожжевой рис и куркумин.

## Эффективность БАД в отношении профилактики и лечения ССЗ

Омега-3 ПНЖК – собирательное название для группы жирных кислот, в числе которых наиболее ценными считаются: альфа-линоленовая кислота, эйкозапентаеновая кислота и докозагексаеновая кислота. Омега-3 ПНЖК – компонент клеточных мембран в организме человека, являются незаменимыми жирными кислотами, поступающими из пищевых продуктов. Основные пищевые источники: растительные масла, рыба жирных сортов, морепродукты. Согласно Методическим рекомендациям МР 2.3.1.0253-21 «Нормы физиологических потребностей в энергии и пищевых веществах для различных групп населения Российской Федерации» (от 22 июля 2021 г.) физиологическая потребность взрослых в омега-3 жирных кислотах составляет 1-2% от суточного рациона<sup>7</sup>.

Активно ведутся исследования и высказываются предположения о кардиопротективном действии омега-3 ПНЖК. Управление по контролю за продуктами питания и лекарствами США (FDA) в июне 2019 года отметило наличие исследований, подтверждающих, что потребление таких омега-3 ПНЖК, как эйкозапентаеновая кислота и докозагексаеновая кислота, в продуктах питания или пищевых добавках может снизить риск развития артериальной гипертензии (АГ) и ишемической болезни сердца<sup>8</sup>.

В целом все исследования по изучению возможной кардиопротективной функции омега-3 ПНЖК можно разделить на две группы: изучающие отдаленные

конечные точки (смертность от сердечно-сосудистых причин, инфаркт миокарда, инсульт и т.д.) и ближайшие изменения (изменения в липидном спектре крови, уровень артериального давления (АД)).

В отношении влияния приема омега-3 ПНЖК на развитие серьезных сердечно-сосудистых событий было проведено несколько крупномасштабных рандомизированных клинических исследований (РКИ) с общим количеством участников свыше 50 тысяч человек и средним периодом наблюдения более 5 лет. Данные исследования не подтвердили эффективность приема пищевых добавок омега-3 ПНЖК в отношении снижения частоты развития инфаркта миокарда, инсульта, сердечно-сосудистой смертности, повторной реваскуляризации [2-5].

С. Matsumoto и соавт. изучали влияние потребления омега-3 ПНЖК (морская рыба или пищевые добавки) на возникновение АГ у мужчин [6]. Количество участников составило 12279 человек (средний возраст  $53,0 \pm 8,7$  лет), изначально не страдавших АГ. Оценка уровня потребления омега-3 проводилась на основании пищевых опросников и интерпретации по таблицам состава пищевых продуктов. Средний период наблюдения составил 15,8 лет – за это время у 51,3% участников развилась АГ. Исследователи не обнаружили связи между потреблением рыбы или приемом пищевых добавок омега-3 ПНЖК и возникновением АГ. Однако, участники исследования в большинстве случаев употребляли омега-3 в суммарном объеме менее 2 г/сут, и это может объяснять отсутствие значимой роли в развитии АГ (недостаточный уровень потребления) [6].

В некоторых исследованиях также встречается информация о том, что дополнительный прием пищевых добавок, содержащих омега-3 ПНЖК приводит к увеличению риска развития фибрилляции предсердий. Так, в исследовании REDUCE-IT [7] приняли участие 8179 пациентов, принимавших статины и страдавших гипертриглицеридемией, повышенным уровнем липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП), с анамнезом атеросклероза или сахарного диабета 2 типа были рандомизированы в группы приема икосапент этила (этиловый эфир омега-3 ПНЖК-эйкозапентаеновой кислоты) 4 г/сут или плацебо. Согласно результатам данного исследования, в группе икосапент этила частота наступления таких неблагоприятных событий, как сердечно-сосудистая смертность, нефатальный инфаркт миокарда, нефатальный инсульт, коронарная реваскуляризация, госпитализация по поводу нестабильной стенокардии, была на 25% ниже, чем в контрольной группе. Однако, в группе вмешательства было отмечено незначительное, но статистически значимое увеличение частоты госпитализаций по поводу фибрилляции предсердий (3,1% против 2,1% в группе плацебо,  $p=0,004$ ). Поэтому необходимы дальнейшие исследования с целью изучения связи приема омега-3 ПНЖК и развития фибрилляции предсердий [7].

<sup>7</sup> Методические рекомендации МР 2.3.1.0253-21 «Нормы физиологических потребностей в энергии и пищевых веществах для различных групп населения Российской Федерации» от 22 июля 2021 г. Доступен на: <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/402716140>.

<sup>8</sup> FDA Announces New Qualified Health Claims for EPA and DHA Omega-3 Consumption and the Risk of Hypertension and Coronary Heart Disease [cited by February 16, 2023]. Available from: [www.fda.gov/food/cfsan-constituent-updates/fda-announces-new-qualified-health-claims-epa-and-dha-omega-3-consumption-and-risk-hypertension-and](http://www.fda.gov/food/cfsan-constituent-updates/fda-announces-new-qualified-health-claims-epa-and-dha-omega-3-consumption-and-risk-hypertension-and)

В то же время, исследования, направленные на изучение влияния приема пищевых добавок омега-3 ПНЖК на ближайшие изменяемые показатели (такие как липидный спектр крови) демонстрируют большую эффективность. Так, М. Yuan и соавт. (2020 г.) оценили эффективность приема омега-3 ПНЖК у пациентов с острым инфарктом миокарда, перенесших чрескожное коронарное вмешательство (n=60) [8]. Пациенты были рандомизированы в две группы, одной из которых был назначен ежедневный прием 2 г омега-3 ПНЖК в течение трех месяцев в дополнение к стандартной поддерживающей терапии. Вторая группа получала только поддерживающую терапию ССЗ согласно актуальным клиническим рекомендациям. В результате по сравнению с изолированным применением только стандартной поддерживающей терапии, добавление омега-3 ПНЖК привело к снижению в крови уровня триглицеридов (ТГ) на 6,3% ( $p<0,05$ ), аполипопротеина В на 4,9% ( $p<0,05$ ) и липопротеина (а) на 37,0% ( $p<0,05$ ), а также к повышению уровня оксида азота (NO) крови на 62,2% ( $p<0,05$ ) [8].

В исследовании E.S.G. Stroes и соавт. 162 пациента с тяжелой гипертриглицеридемией ( $\geq 500$  мг/дл) были рандомизированы в группы приема 2 г/сутки омега-3 ПНЖК или 2 г/сутки оливкового масла продолжительностью 12 недель [9]. Показатели липидного профиля оценивались в начале исследования, через 6, 10 и 12 недель. В группе омега-3 ПНЖК к концу исследования наблюдалось более выраженное снижение уровней ТГ (на 28,1%), холестерина, не связанного с липопротеинами высокой плотности (ХС не-ЛПВП) на 8,8% в сравнении с группой оливкового масла, где уровень снижения ТГ составил 10,2%, а ХС не-ЛПВП – 0,4%. Более выраженный эффект наблюдался у пациентов с изначальной концентрацией ТГ  $> 885$  мг/дл. Данные результаты свидетельствуют о том, что статистически значимое снижение уровня ТГ и ХС не-ЛПВП от исходного уровня за 12 недель вмешательства произошло в группе омега-3 по сравнению с оливковым маслом [9].

В клиническом исследовании, проведенном J. E. Jun и соавт. 200 пациентов в возрасте от 20 до 79 лет с высоким риском ССЗ (в соответствии с корейскими рекомендациями по дислипидемии) были рандомизированы в группы приема аторвастатина 20 мг/сут в комбинации с омега-3 ПНЖК 4 г/сут, либо в комбинации с плацебо [10]. Продолжительность вмешательства составила 8 недель. К концу исследования были получены следующие результаты: в группе омега-3 снились в сравнении с исходными значениями уровни ТГ на 29,8% против 3,6% ( $p<0,001$ ), не-ЛПВП – на 10,1% против 4,9% ( $p<0,001$ ), а изменения оказались значительнее, чем в группе аторвастатина [10].

Таким образом, исследования последних лет подчеркивают следующую тенденцию: прием омега-3 ПНЖК приводит к снижению некоторых факторов

риска развития ССЗ, а именно способствует снижению уровней ХС ЛПНП, ТГ, ХС не-ЛПВП, общего холестерина. Влияние на развитие конкретных сердечно-сосудистых событий не доказано, возможно, это связано с мультифакторностью данных состояний.

Из всех пищевых добавок с возможным кардиопротективным действием омега-3 ПНЖК являются наиболее изученными, проводились исследования с большим количеством участников.

## Ресвератрол

Ресвератрол (3, 5, 4'-тригидроксистерильбен) – полифенол растительного происхождения, содержится в винограде, красном вине, орехах, какао-бобах, ягодах, листьях эвкалипта. Имеются данные об антиоксидантных, противовоспалительных, антитромботических свойствах ресвератрола [11].

Являясь индуктором фермента NO-синтазы, ресвератрол повышает синтез NO, обуславливая эндотелиопротективные свойства, предупреждая повреждение клеток, опосредованное ишемией. Антиоксидантные свойства ресвератрола связаны со способностью повышать концентрацию глутатиона в моноцитах и лимфоцитах. Данный полифенол также снижает экспрессию провоспалительных цитокинов в эндотелии сосудов [12].

Исследование влияния ресвератрола на параметры гемодинамики и ишемии миокарда у пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца (n=85) продемонстрировало увеличение фракции выброса левого желудочка на 9,7%, снижение эпизодов ишемии на 45,9%, а также улучшение диастолической функции левого желудочка [13]. Результаты были достигнуты при приеме 100 мг/сут ресвератрола в дополнение к стандартной терапии в течение 2 месяцев [13].

Гиполипидемическое действие ресвератрола подтверждается исследованием, проведенным L. E. Simental-Mendía и соавт. [14]. Пациенты с впервые поставленным диагнозом дислипидемии (n=71, в возрасте от 20 до 65 лет) были рандомизированы в группы приема ресвератрола в дозе 100 мг/сут в течение 2 месяцев, либо плацебо. Наблюдалось снижение концентрации общего холестерина ( $201,4 \pm 34,4$  мг/дл против  $220,6 \pm 37,4$  мг/дл;  $p=0,04$ ) и ТГ ( $133,4 \pm 55,3$  мг/дл против  $166,7 \pm 68,5$  мг/дл;  $p=0,04$ ) в группе ресвератрола в сравнении с плацебо [14].

В.С.А. Marques и соавт. [15] изучали эндотелиопротективные свойства ресвератрола: 24 пациента (от 45 до 65 лет) с АГ и эндотелиальной дисфункцией были рандомизированы в группы приема 300 мг транс-ресвератрола или плацебо однократно. Перед вмешательством и через 1,5 часа после были измерены АД на плечевой артерии, систолическое АД в аорте и потоко-опосредованная вазодилатация.

В группе транс-ресвератрола была значительно увеличена потоко-опосредованная вазодилатация, особенно у женщин с более высоким уровнем ХС ЛПНП. Разницы между исходными и конечными значениями АД и систолического давления в аорте обнаружено не было [15].

R. Gal и соавт. провели исследование по изучению влияния ресвератрола на реологические свойства крови у 60 пациентов с сердечной недостаточностью со сниженной фракцией выброса (менее 40%), получавших стандартную терапию [16]. Срок вмешательства составил 3 месяца, пациенты были рандомизированы в группы приема 100 мг ресвератрола ежедневно или плацебо. Исходно и в конце вмешательства оценивались гематокрит, вязкость цельной крови и плазмы, агрегация и деформируемость эритроцитов, также проводился тест с 6-минутной ходьбой. Прием ресвератрола привел к снижению агрегации эритроцитов, что может оказывать положительное влияние на микроциркуляцию, снабжение тканей кислородом, и, как следствие, приводить к повышению толерантности к физической нагрузке у больных сердечной недостаточностью со сниженной фракцией выброса. Дистанция 6-минутной ходьбы значительно улучшилась ( $275 \pm 19,3$  м против  $298 \pm 21,6$  м;  $p < 0,05$ ) в группе ресвератрола по сравнению с исходным уровнем, но не изменилась в группе плацебо [16].

Представленные исследования демонстрируют возможную эффективность ежедневного приема ресвератрола в дозировке 100 мг/сут продолжительностью 2-3 месяца для первичной и вторичной профилактики ССЗ. В представленных исследованиях ресвератрол продемонстрировал гиполипидемическое действие, а именно, снижение общего холестерина и ТГ, эндотелиопротективное действие, улучшение диастолической и систолической функции миокарда левого желудочка, положительное влияние на реологию крови. Однако, данные имеют ряд ограничений: выборки малого объема, отсутствие анализа отдаленных сердечно-сосудистых событий, вопросы повышения биодоступности ресвератрола, конкретизация эффектов. Для преодоления указанных ограничений необходимы дальнейшие исследования.

## Красный дрожжевой рис

Красный дрожжевой рис – это ферментированный рис, полученный с помощью добавления к белому рису плесени *Monascus purpureus*. В процессе ферментации образуется основное действующее вещество – монаколин К (МКА), обладающий статиноподобными свойствами за счет способности ингибировать 3-гидрокси-3-метил-глутарил-КоА редуктазу. МКА является структурным аналогом ловастатина [17].

В связи с этим представляют интерес гиполипидемические эффекты красного дрожжевого риса.

V. Chen и соавт. провели исследование эффективности и безопасности пищевой добавки красного дрожжевого риса, богатого МКА, в отношении снижения уровня общего холестерина и ХС ЛПНП в сравнении с изменением образа жизни [18]. В исследовании приняли участие 117 пациентов с дислипидемией от умеренной до тяжелой степени (ХС ЛПНП  $> 3,4$  ммоль/л и  $< 4,9$  ммоль/л, или общий холестерин  $> 5,2$  ммоль/л и  $< 7,2$  ммоль/л) и низким риском развития ССЗ в соответствии с китайскими рекомендациями по лечению дислипидемии у взрослых. Участники случайным образом были распределены на 3 группы вмешательства (длительностью 60 дней): изменение образа жизни, изменение образа жизни и добавление низкой дозы МКА (1 пакетик чая в день, содержащего 3 г красного дрожжевого риса), изменение образа жизни и высокая доза МКА (2 пакетика чая в день). В результате исследования не было замечено различия в эффективности между низкой и высокой дозировками МКА – в обоих случаях эффективность оказалась выше, чем изменение образа жизни без использования пищевых добавок. В группе пациентов, которые изменили образ жизни и получали низкую дозу МКА, за период 60 дней произошло снижение холестерина ХС ЛПНП в среднем на 15,5%, снижение уровня общего холестерина – на 15,3%, а снижение ХС не-ЛПВП – на 35,4%. Серьезных побочных эффектов от применения указанной БАД за время исследования отмечено не было [18].

В исследовании T. Minamizuka и соавт. изучали влияние низких суточных доз красного дрожжевого риса (200 мг/сут), содержащего 2 мг МКА на липиды и АД у пациентов с легкой дислипидемией – уровень ХС ЛПНП от 3,62 ммоль/л до 4,65 ммоль/л ( $n=18$ ), в сравнении с диетотерапией (контроль,  $n=8$ ) на протяжении 8 недель [19]. Уровень ХС ЛПНП в группе красного дрожжевого риса снизился больше по сравнению с группой диетотерапии (в среднем на 0,96 ммоль/л против -0,20 ммоль/л, соответственно;  $p=0,030$ ), также снизился уровень общего холестерина (на 0,92 ммоль/л в группе красного дрожжевого риса, в контрольной группе изменения были незначительными;  $p=0,014$ ). Систолическое АД в группе красного дрожжевого риса снизилось в среднем на 6,8 мм рт.ст. в отличие от группы сравнения, где наблюдалось повышение АД на 4,9 мм рт.ст. ( $p=0,040$ ). Диастолическое АД снизилось в среднем на 2,4 мм рт.ст. в группе красного дрожжевого риса, в группе диетотерапии был отмечен подъем на 7,9 мм рт.ст. ( $p=0,018$ ) в сравнении с начальными показателями. Серьезных нежелательных явлений за время исследования отмечено не было [19].

TJ Wang и соавт. (2019 г.) провели рандомизированное контролируемое двойное слепое клиническое

исследование (n=69) по изучению эффективности красного дрожжевого риса, обогащенного МКА/гамма-аминомасляной кислотой, в отношении коррекции гиперлипидемии [20]. Продолжительность вмешательства составила 3 месяца. Ежедневно пациенты принимали 400 мг/сут красного дрожжевого риса (содержащего МКА 8 мг) или 335 мг/сут красного дрожжевого риса (содержащего гамма-аминомасляную кислоту 0,14 мг) в зависимости от группы, в которую были распределены. Контроль анализов осуществлялся пятикратно (до вмешательства, через 1 месяц, через 2 месяца, через 3 месяца после вмешательства, через 1 месяц после окончания), оценивались первичные исходы: показатели общего холестерина, ХС ЛПНП и ХС ЛПВП, ТГ, а так же вторичные исходы: АД, индекс массы тела, функция почек (азот мочевины крови, креатинин, скорость клубочковой фильтрации), печени (билирубин общий, щелочная фосфатаза, гаммаглутамилтрансфераза, аспартатаминотрансфераза, аланинаминотрансфераза), электролитный состав (Na, Cl, Ca, P, K), глюкоза сыворотки крови, инсулин, С-реактивный белок. Наиболее значимые результаты были получены в группе МКА – снизились общий холестерин (на 15,6%) и ХС ЛПНП (на 15,3%), отмечалось снижение ТГ, но оно не было статистически значимым [20].

В исследовании А. Mazza и соавт. [21] изучалось действие пищевой добавки, содержащей 10 мг МКА на липидный и углеводный профиль пациентов с эссенциальной гипертензией, гиперхолестеринемией, с низким сердечно-сосудистым риском (n=60). Срок вмешательства составил 1 месяц. Средний возраст участников –  $51,5 \pm 7,8$  лет. Пациенты были рандомизированы в группы приема нутрицевтической добавки, содержащей красный дрожжевой рис, поликозанола (алифатические спирты, производные восков растений), ресвератрола и пиколината хрома (биодоступная форма хрома) + соблюдение диеты, либо только диета. Положительный результат был получен в обеих группах, однако в группе пищевой добавки он был более значимым. Таким образом, при приеме пищевой добавки с МКА удалось добиться снижения от исходного уровня общего холестерина (с  $230,93 \pm 28,0$  мг/дл до  $188,63 \pm 18,1$  мг/дл;  $p < 0,001$ ), ХС ЛПНП (с  $153,10 \pm 22,5$  мг/дл до  $116,54 \pm 17,7$  мг/дл;  $p < 0,001$ ), глюкозы крови ( $89,1 \pm 7,6$  мг/дл до  $83,7 \pm 4,6$  мг/дл;  $p < 0,001$ ) [21].

Другое исследование А. Mazza и соавт. проводилось для изучения эффективности пищевой добавки, содержащей красный дрожжевой рис и коэнзим Q10 (1 капсула/сут, содержит 10 мг МКА и 30 мг коэнзим Q10), в сравнении с соблюдением только средиземноморской диеты у пациентов с метаболическим синдромом, АГ и гиперхолестеринемией (n=104) [22]. Срок вмешательства составил 2 месяца. В группе пищевой добавки помимо снижения уровня общего холестерина (на 17,2%), ХС ЛПНП (на 21,8%),

уровня ТГ (на 16%) и глюкозы (на 3,4%), отмечалось большее снижение систолического (-5,2 против -3,0 мм рт.ст.) и диастолического (-4,9 против -2,9 мм рт.ст.) АД в сравнении с группой пациентов, придерживающихся только диеты [22].

Таким образом, МКА, содержащийся в красном дрожжевом рисе, при приеме в дозировке от 2 до 10 мг в стуки в течение 1-2 месяцев продемонстрировал снижение ХС ЛПНП, общего холестерина, триглицеридов, уровня глюкозы крови, систолического и диастолического АД. Для однозначной рекомендации включения в рацион пищевой добавки красного дрожжевого риса, как кардиопротективного вещества, необходимы дальнейшие масштабные исследования с целью подтверждения полученных результатов, определения рациональной дозировки, синергетического взаимодействия с другими веществами, выявления побочных эффектов.

## L-аргинин

L-аргинин – условно незаменимая аминокислота, является предшественником синтеза NO. Пищевыми источниками L-аргинина являются орехи (арахис, грецкие орехи), рыба, соевый белок [23]. Действие L-аргинина опосредовано образованием NO, который является участником в процессах вазодилатации, передачи нервных импульсов, регуляции тонуса гладких мышц, снижения агрегации тромбоцитов.

Механизм действия L-аргинина активно изучался в конце XX – начале XXI вв., однако, крупномасштабных исследований по изучению кардиопротективных эффектов не проводилось.

F. Shiraseb и соавт. провели метаанализ, изучая влияние пероральных пищевых добавок L-аргинина на АД. В данный метаанализ были включены 22 РКИ [24]. Было отмечено значительное снижение систолического АД (взвешенная разность средних = -6,40 мм рт.ст.; 95% доверительный интервал (ДИ) [-8,74, -4,05];  $p < 0,001$ ) и диастолического АД (взвешенная разность средних = -2,64 мм рт.ст.; 95% ДИ [-3,94, -1,40];  $p < 0,001$ ) после приема L-аргинина. Эффективная суточная доза составила  $\geq 4$  г, причем доза, превышающая 9 г/сут не показала каких-либо преимуществ [24].

Двойное слепое рандомизированное контролируемое клиническое исследование, выполненное М. Salmani и соавт., с участием пациентов с сердечной недостаточностью (n=50), проводилось в течение 10 недель [25]. Пациенты были рандомизированы в группы приема 3 г/сут L-аргинина или плацебо. Исходно и после вмешательства оценивали сердечную функцию (эхокардиография и тест с 6-минутной ходьбой), АД и качество жизни (на основе опросника Миннесоты «Жизнь с сердечной недостаточностью»). После завершения вмешательства наблюдалась значительная положитель-

ная динамика в группе L-аргинина в сравнении с группой плацебо: улучшение фракции выброса ( $-6,5 \pm 8,7\%$  против  $-0,7 \pm 7,8\%$  соответственно;  $p=0,037$ ), функции левого желудочка ( $p=0,043$ ), диастолической дисфункции ( $p=0,01$ ) и изменение размеров левого желудочка во время диастолы ( $4 \pm 6$  мм против  $0,3 \pm 6,9$  мм;  $p=0,065$ ), снижение диастолического АД. Также в группе L-аргинина улучшились физические показатели и общий балл опросника качества жизни ( $10 \pm 6,7$  против  $4,1 \pm 9,4$ ;  $p=0,011$ ) [25].

В представленных исследованиях были продемонстрированы следующие положительные кардиопротективные эффекты L-аргинина: снижение АД, улучшение показателей систолической и диастолической функции миокарда левого желудочка, повышение уровня качества жизни. Для подтверждения полученных результатов необходимо проведение крупномасштабных исследований.

## Куркумин

Куркумин – полифенольное вещество, вырабатываемое растениями *Curcuma longa* и определяющее желтый цвет куркумы. Куркумин – основной компонент приправы карри, используемой в восточной кухне. Обладает способностью модулировать внутриклеточные сигнальные пути, подавляет выработку провоспалительных цитокинов: интерлейкина-1, интерлейкина-6, фактора некроза опухоли альфа, при этом оказывая антиоксидантное, противовоспалительное, противоопухолевое действие [26].

В исследовании S. Tabaei и соавт. изучалась возможность куркумина уменьшить повреждение миокарда после острого инфаркта миокарда [27]. Пациенты ( $n=72$ ) были распределены в две группы – в группе вмешательства пациенты получали капсулы куркумина с добавкой пиперина (алкалоид черного перца) (500 мг/сут, 95% куркуминоидов), контрольная группа получала капсулу плацебо. Продолжительность исследования составила 8 недель. Оценка показателей (фракция выброса, тропонин I, липидный спектр, гликированный гемоглобин, печеночные трансаминазы, показатели функции почек, электролиты) производилась исходно и в конце исследования. В группе куркумина в сравнении с плацебо значительно снизились показатели гликированного гемоглобина ( $-0,3 \pm 2,2$  против  $1,1 \pm 1,3$ ;  $p=0,002$ ), ХС ЛПНП ( $-10,3 \pm 20,7$  против  $0,2 \pm 22,5$ ;  $p=0,039$ ), аланинаминотрансферазы ( $-10,2 \pm 28,5$  против  $7,3 \pm 39,2$ ;  $p=0,029$ ), аспатаминотрансферазы ( $6,4 \pm 39,5$  против  $38,0 \pm 69,0$ ;  $p=0,018$ ). Концентрация ХС ЛПВП повысилась в группе куркумина в сравнении с плацебо ( $4,5 \pm 8,9$  против  $-1,6 \pm 7,7$ ;  $p=0,002$ ). На показатели фракции выброса, тропонина I, функции почек, электролиты значимого влияния вмешательство не оказало [27].

Влияние куркумина на повреждение миокарда, но уже после планового чрескожного коронарного вмешательства изучалось N Aslanabadi и соавт. [28]. Пациенты ( $n=110$ ) были рандомизированы в 2 группы: в группе вмешательства пациенты получили 480 мг однократно наномицеллы куркумина перорально и стандартное лечение перед чрескожным коронарным вмешательством, в группе контроля пациенты получили только стандартное лечение. Производилась оценка концентрации креатинфосфокиназы MB и тропонина I в сыворотке крови – до процедуры, через 8 часов, через 24 часа после процедуры. Однако существенной разницы показателей между обеими группами выявлено не было [28].

Также представляют интерес возможные эндотелиопротективные свойства куркумина.

MS Campbell и соавт. изучали эффект от использования биодоступной формы куркумина (с добавлением растворимых пищевых волокон пажитника) в отношении биомаркеров ССЗ и функции артерий у молодых мужчин с ожирением [29]. Участники ( $n=22$ ) были распределены в группу вмешательства – биодоступная форма куркумина или в контрольную группу – растворимые пищевые волокна пажитника в дозе 500 мг/сут на протяжении 12 недель. Наблюдалось снижение уровня гомоцистеина и повышение уровня ХС ЛПВП в группе куркумина. Существенных изменений уровня глюкозы, инсулина, лептина, адипонектина, биомаркеров окислительного стресса, функций эндотелия, центрального артериального давления в обеих группах отмечено не было [29].

Среди мужчин и женщин в возрасте 45-74 лет ( $n=39$ ) было проведено исследование (J. R. Santos-Parker и соавт., 2017 г.) влияния приема куркумина в дозе 2000 мг/день на протяжении 12 недель на эндотелиальную функцию резистивной (микрососудистой) и кондуктивной (макрососудистой) артерии, измеряемую с помощью эндотелийзависимой дилатации [30]. Авторами сделан вывод о том, что прием пищевой добавки куркумина улучшает функцию эндотелия путем повышения биодоступности оксида азота и снижения окислительного стресса сосудов [30].

Исследования демонстрируют возможное эндотелиопротективное и гиполипидемическое действие куркумина в дозе до 2000 мг/сут. Актуален вопрос по способам повышения уровня биодоступности куркумина при пероральном приеме и профилю его безопасности. Текущие исследования ограничены малой выборкой. В связи с этим существует необходимость проведения крупномасштабных исследований для подтверждения вышеперечисленных результатов.

## Заключение

Современные клинические исследования указывают на дополнительную эффективность приема до-

бавок в отношении первичной и вторичной профилактики ССЗ. Так, БАД могут использоваться в составе гиполипидемической, антигипертензивной терапии или самостоятельно, как источник недостающих в питании нутриентов или как вещества с кардиопротективным действием, однако, подход должен быть комплексным, где пищевые добавки являются одним из компонентов профилактики и лечения сердечно-сосудистой патологии.

На данном этапе наблюдается дефицит исследований с высоким уровнем доказательности, с большим количеством участников, поэтому эффективность и безопасность конкретных добавок и их дозировки не определены. Проведение крупномасштабных РКИ в различных когортах также позволит

выявить зависимость эффекта БАД от конкретных факторов, например: пола, возраста, наследственности, образа жизни, анамнеза по заболеваниям сердечно-сосудистой системы и др. Необходимо детально изучить взаимодействие активных компонентов БАД с стандартными лекарственными средствами, используемыми для профилактики и лечения ССЗ, с целью выявления удачных в терапевтическом плане комбинаций и исключения побочных эффектов при совместном приеме. Комплексный подход позволит снизить заболеваемость и смертность от ССЗ и повысить качество жизни пациентов.

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

## References/Литература

1. Drapkina O.M., Karamnova N.S., Kontsevaya A.V., al. Russian Society for the Prevention of Noncommunicable Diseases (ROPNIZ). Alimentary-dependent risk factors for chronic non-communicable diseases and eating habits: dietary correction within the framework of preventive counseling. Methodological Guidelines. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2021;20(5):2952. (In Russ.) [Драпкина О.М., Карамнова Н.С., Концевая А.В., и др. Российское общество профилактики неинфекционных заболеваний (РОПНИЗ). Алиментарно-зависимые факторы риска хронических неинфекционных заболеваний и привычки питания: диетологическая коррекция в рамках профилактического консультирования. Методические рекомендации. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2021;20(5):2952.] DOI: 10.15829/1728-8800-2021-2952.
2. Manson JE, Cook NR, Lee IM, et al. Marine n-3 Fatty Acids and Prevention of Cardiovascular Disease and Cancer. N Engl J Med. 2019;380(1):23-32. DOI:10.1056/NEJMoa1811403.
3. ASCEND Study Collaborative Group, Bowman L, Mafham M, et al. Effects of n-3 Fatty Acid Supplements in Diabetes Mellitus. N Engl J Med. 2018;379(16):1540-1550. DOI:10.1056/NEJMoa1804989.
4. Kalstad AA, Myhre PL, Laake K, et al. Effects of n-3 Fatty Acid Supplements in Elderly Patients After Myocardial Infarction: A Randomized, Controlled Trial. Circulation. 2021;143(6):528-539. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.120.052209.
5. Nicholls SJ, Lincoff AM, Garcia M, et al. Effect of High-Dose Omega-3 Fatty Acids vs Corn Oil on Major Adverse Cardiovascular Events in Patients at High Cardiovascular Risk: The STRENGTH Randomized Clinical Trial. JAMA. 2020;324(22):2268-2280. DOI:10.1001/jama.2020.22258.
6. Matsumoto C, Yoruk A, Wang L, et al. Fish and omega-3 fatty acid consumption and risk of hypertension. J Hypertens. 2019;37(6):1223-1229. DOI:10.1097/HJH.0000000000002062.
7. Bhatt DL, Steg PG, Miller M, et al. Effects of Icosapent Ethyl on Total Ischemic Events: From REDUCE-IT. J Am Coll Cardiol. 2019;73(22):2791-2802. DOI:10.1016/j.jacc.2019.02.032.
8. Yuan M, Zhang Y, Hua T, et al. Omega-3 polyunsaturated fatty acid supplementation improves lipid metabolism and endothelial function by providing a beneficial eicosanoid-pattern in patients with acute myocardial infarction: A randomized, controlled trial. Clin Nutr. 2021;40(2):445-459. DOI:10.1016/j.clnu.2020.05.034.
9. Stroes ESG, Susekov AV, de Bruin TWA, et al. Omega-3 carboxylic acids in patients with severe hypertriglyceridemia: EVOLVE II, a randomized, placebo-controlled trial. J Clin Lipidol. 2018;12(2):321-330. DOI:10.1016/j.jacl.2017.10.012.
10. Jun JE, Jeong IK, Yu JM, et al. Efficacy and Safety of Omega-3 Fatty Acids in Patients Treated with Statins for Residual Hypertriglyceridemia: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Clinical Trial. Diabetes Metab J. 2020;44(1):78-90. DOI:10.4093/dmj.2018.0265.
11. Teplova VV, Isakova EP, Klein OI, et al. Natural polyphenols: biological activity, pharmacological potential, means of metabolic engineering. Applied Biochemistry and Microbiology. 2018;54(3):221-237 (In Russ.) [Теплова В.В., Исакова Е.П., Кляйн О.И. и др. Природные полифенолы: биологическая активность, фармакологический потенциал, пути метаболической инженерии. Прикладная биохимия и микробиология. 2018;54(3):221-237]. DOI:10.1134/S0003683818030146.
12. Moiseeva AM, Zheleznyak NV, Generalova AG, Moiseev DV. Phytoalexin resveratrol: assays, mechanism of action, perspective of clinical use. Vestnik farmacii. 2012; 1(55):63-73 (In Russ.) [Моисеева А.М., Железняк Н.В., Генералова А.Г., Моисеев Д.В. Фитоалексин ресвератрол: методы определения, механизмы действия, перспективы клинического применения. Вестник фармации. 2012;1(55):63-73].
13. Chekalina NI. Resveratrol has a positive effect on parameters of central hemodynamics and myocardial ischemia in patients with stable coronary heart disease. Wiad Lek. 2017;70(2 pt 2):286-291.
14. Simental-Mendia LE, Guerrero-Romero F. Effect of resveratrol supplementation on lipid profile in subjects with dyslipidemia: A randomized double-blind, placebo-controlled trial. Nutrition. 2019;58:7-10. DOI:10.1016/j.nut.2018.06.015.
15. Marques BCAA, Trindade M, Aquino JCF, et al. Beneficial effects of acute trans-resveratrol supplementation in treated hypertensive patients with endothelial dysfunction. Clin Exp Hypertens. 2018;40(3):218-223. DOI:10.1080/10641963.2017.1288741.
16. Gal R, Praksch D, Kenyeres P, et al. Hemorheological Alterations in Patients with Heart Failure with Reduced Ejection Fraction Treated by Resveratrol. Cardiovasc Ther. 2020;2020:7262474. DOI:10.1155/2020/7262474.
17. Endo A. Monacolin K. A new hypocholesterolemic agent produced by a Monascus species. J Antibiot (Tokyo). 1979;32(8):852-4.
18. Benjian C, Xiaodan H, Huiting P, et al. Effectiveness and safety of red yeast rice predominated by monacolin K  $\beta$ -hydroxy acid form for hyperlipidemia treatment and management. J Tradit Chin Med. 2022;42(2):264-271. DOI:10.19852/j.cnki.jtcm.2022.02.007.
19. Minamizuka T, Koshizaka M, Shoji M, et al. Low dose red yeast rice with monacolin K lowers LDL cholesterol and blood pressure in Japanese with mild dyslipidemia: A multicenter, randomized trial. Asia Pac J Clin Nutr. 2021;30(3):424-435. DOI:10.6133/apcn.202109\_30(3).0009.
20. Wang TJ, Lien AS, Chen JL, et al. A Randomized Clinical Efficacy Trial of Red Yeast Rice (*Monascus pilosus*) Against Hyperlipidemia. Am J Chin Med. 2019;47(2):323-335. DOI: 10.1142/S0192415X19500150.
21. Mazza A, Schiavon L, Rigatelli G, et al. The short-term supplementation of monacolin K improves the lipid and metabolic patterns of hypertensive and hypercholesterolemic subjects at low cardiovascular risk. Food Funct. 2018;9(7):3845-3852. DOI:10.1039/c8fo00415c.
22. Mazza A, Lenti S, Schiavon L, et al. Effect of Monacolin K and COQ10 supplementation in hypertensive and hypercholesterolemic subjects with metabolic syndrome. Biomed Pharmacother. 2018;105:992-996. DOI:10.1016/j.biopha.2018.06.076.
23. Souci SW, Fachmann W, Kraut H. Food composition and nutrition tables. 5th ed. Stuttgart: Medpharm Scientific Publisher; 1994.
24. Shiraseb F, Asbaghi O, Bagheri R, et al. Effect of L-Arginine Supplementation on Blood Pressure in Adults: A Systematic Review and Dose-Response Meta-analysis of Randomized Clinical Trials. Adv Nutr. 2022;13(4):1226-1242. DOI:10.1093/advances/nmab155.
25. Salmani M, Alipoor E, Navid H, et al. Effect of L-arginine on cardiac reverse remodeling and quality of life in patients with heart failure. Clin Nutr. 2021;40(5):3037-3044. DOI:10.1016/j.clnu.2021.01.044.
26. Kostyuk VA. Biological activity of curcumin and perspectives for the pharmacological use. Journal of the Grodno State Medical University. 2022;20(2):144-151 (In Russ.) [Костюк В.А. Биологическая активность куркумина и перспективы его фармакологического использования. Журнал Гродненского государственного медицинского университета. 2022; 20(2):144-151]. DOI:10.25298/2221-8785-2022-20-2-144-151.
27. Tabae S, Sahebkar A, Aghamohammadi T, et al. The Effects of Curcumin Plus Piperine Supplementation in Patients with Acute Myocardial Infarction: A Randomized, Double-Blind, and Placebo-Controlled Trial. Adv Exp Med Biol. 2021;1328:199-211. DOI:10.1007/978-3-030-73234-9\_13.
28. Aslanabadi N, Entezari-Maleki T, Rezaee H, et al. Curcumin for the prevention of myocardial injury following elective percutaneous coronary intervention; a pilot

- randomized clinical trial. Eur J Pharmacol. 2019;858:172471. DOI:10.1016/j.ejphar.2019.172471.
29. Campbell MS, Ouyang A, I M K, et al. Influence of enhanced bioavailable curcumin on obesity-associated cardiovascular disease risk factors and arterial function: A double-blinded, randomized, controlled trial. Nutrition. 2019;62:135-139. DOI:10.1016/j.nut.2019.01.002.
30. Santos-Parker JR, Strahler TR, Bassett CJ, et al. Curcumin supplementation improves vascular endothelial function in healthy middle-aged and older adults by increasing nitric oxide bioavailability and reducing oxidative stress. Aging (Albany NY). 2017;9(1):187-208. DOI:10.18632/aging.101149.

Сведения об Авторах/About the Authors

**Грачева Елена Владимировна** [Elena V. Gracheva]

ORCID 0009-0006-4629-1124

**Старовойтова Елена Александровна** [Elena A. Starovoytova]

eLibrary SPIN 3943-0261, ORCID 0000-0002-4281-1157

**Куликов Евгений Сергеевич** [Evgeny S. Kulikov]

eLibrary SPIN 9934-1476, ORCID 0000-0002-0088-9204

**Кириллова Наталья Александровна** [Natalya A. Kirillova]

eLibrary SPIN 8308-5833, ORCID 0000-0001-9549-9614

**Федосенко Сергей Вячеславович** [Sergey V. Fedosenko]

eLibrary SPIN 1730-3808, ORCID 0000-0001-6655-3300

**Балаганская Марина Андреевна** [Marina A. Balaganskaya]

eLibrary SPIN 2540-9387, ORCID 0000-0002-7072-4130

**Кромка Данила Владимирович** [Danila V. Kromka]

ORCID 0009-0009-7151-7537



## III Международная научно-практическая конференция

# «Огановские чтения»

**8 декабря 2023 года**



Формат участия -  
**очный и дистанционный**

08 декабря 2023 г. накануне 86-летия академика РАН Рафаэля Гегамовича Оганова, первого директора ФГБУ «НМИЦ ТПМ» Минздрава России, состоится III Международная научно-практическая конференция «Огановские чтения» в память о выдающемся ученом.

Мероприятие включено в план научно-практических мероприятий Минздрава России на 2023 год.

### Основные темы мероприятия:

- Хронические неинфекционные заболевания в амбулаторной практике
- Диспансеризация и диспансерное наблюдение
- Коморбидная патология в амбулаторной практике
- Профилактика, диагностика и лечение возраст-ассоциированных заболеваний и гериатрических синдромов
- Паллиативная помощь в амбулаторных условиях
- Новые технологии в амбулаторной практике врача
- Смежные специальности (неврология, гастроэнтерология, кардиология, пульмонология, эндокринология, офтальмология, оториноларингология, и др.)
- Общественное здоровье, профилактика и реабилитация в практике врача ПМСП
- Приоритетные проекты Минздрава России по первичной медико-санитарной помощи
- Клинические рекомендации (протоколы) при оказании ПМСП населению



Информация  
о мероприятии  
доступна  
на сайте  
[www.ropniz.ru](http://www.ropniz.ru)

Программа подана на аккредитацию в Координационный совет НМО при Минздраве России для получения зачетных единиц (кредитов) в рамках Программы по непрерывному медицинскому и фармацевтическому образованию.

**Прием заявок для участия с докладом заканчивается за 2 месяца до начала мероприятия**

