

Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии

20(1)

Rational Pharmacotherapy in Cardiology

Научно-практический рецензируемый журнал для кардиологов и терапевтов

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

2024



**Особенности антигипертензивной терапии
в российской популяции**

**CRT-P implantation in patients with non-ischaemic
cardiomyopathy**

**Клинические факторы, ассоциированные с феноменом
невосстановленного коронарного кровотока**

**Режимы усиленной наружной контрпульсации
при стабильной ИБС**

Особенности течения повторного инфаркта миокарда

Саркома легочной артерии

**Бивентрикулярная аритмогенная кардиомиопатия под маской
инфаркта миокарда**

Профилактика осложнений при имплантации сердечных устройств

Практические аспекты терапии инфекционного эндокардита

Представлен в Scopus, Web of Science, DOAJ, Ulrich's Periodicals Directory, Cyberleninka
и Российском индексе научного цитирования (включен в ядро РИНЦ) Science Index (8%)



www.rpcardio.online

РФК

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 2024; т.20, №1 RATIONAL PHARMACOTHERAPY IN CARDIOLOGY 2024; v.20, N 1

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

Информация о подписке:

<https://roscardio.ru/subscription>

Объединенный каталог "Пресса России":
81306

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, К1

Представлен в Scopus, Web of Science, DOAJ, Ulrich's Periodicals
Directory, Cyberleninka и Российском индексе научного цитирования
(включен в ядро РИНЦ) Science Index (8%)

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

Адрес редакции:

101990, Москва, Петроверигский пер., 10, каб. 330
Тел. +7 (499) 553-68-10. E-mail: otsec.rfc@mail.ru

Editorial office address:

Petroverigsky per. 10, room 330. Moscow 101990
Ph. +7 (499) 553-68-10. E-mail: otsec.rfc@mail.ru

Отпечатано:

ООО "Издательство Проспект"
121471, г. Москва, ул. Рябиновая, 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

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 4 марта 2024 г. Цена свободная.

© РФК, 2005-2024

Главный редактор

Драпкина О.М. (Москва, Россия)

Заместители главного редактора

Марцевич С.Ю. (Москва, Россия)

Шалнова С.А. (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)

Дошчидин В.Л. (Москва, Россия)

Ежов М.В. (Москва, Россия)

Задонченко 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)

Митковская 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)

Научный редактор

Скрипка А.И. (Москва, Россия)

Editor-in-Chief

Drapkina O.M. (Moscow, Russia)

Deputies Editor-in-Chief

Martsevich S.Yu. (Moscow, Russia)

Shalnova S.A. (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)

Scientific Editor

Skripka A.I. (Moscow, Russia)

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

СОДЕРЖАНИЕ

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Особенности антигипертензивной терапии в российской популяции: данные исследования ЭССЕ-РФЗ

Баланова Ю. А., Шальнова С. А., Куценко В. А., Имаева А. Э., Ивлев О. Е., Евстифеева С. Е., Капустина А. В., Котова М. Б., Максимов С. А., Муромцева Г. А., Репкина Т. В., Гоношилова Т. О., Кудрявцев А. В., Белова Н. И., Шагров Л. Л., Сомотруева М. А., Ясенявская А. Л., Башкина О. А., Глуховская С. В., Левина И. А., Доржиева Е. Б., Урбанова Е. З., Боровкова Н. Ю., Курашин В. К., Токарева А. С., Рагино Ю. И., Симонова Г. И., Худякова А. Д., Никулин В. Н., Аслямов О. Р., Хохлова Г. В., Соловьева А. В., Родионов А. А., Крячкова О. В., Шамурова Ю. Ю., Михайлов Е. В., Тарабрина Ю. О., Атаев М. Г., Раджабов М. О., Гасанова З. М., Уметов М. А., Хакуашева И. А., Эльгарова Л. В., Ямашкина Е. И., Балькова Л. А., Усанова А. А., Никитина А. М., Саввина Н. В., Спиридонова Ю. Е., Наумова Е. А., Юдин В. С., Кескинов А. А., Юдин С. М., Концевая А. В., Драпкина О. М. 4

Клинические, электрические и функциональные изменения после имплантации CRT-P: кратковременные результаты у пациентов с неишемической кардиомиопатией

Мостафа Ш. А., Абд Альмониум А. М., Рамадан Х., Элькешк Э. С. 13

Влияние полиморфизмов генов CYP3A4/5, ABCB1 на остаточную равновесную концентрацию апиксабана и развитие кровотечений у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий и тромбозом глубоких вен

Федина Л. В., Сычев И. Н., Мирзаев К. Б., Варданян А. В., Глаголев С. В., Качанова А. А., Бочков П. О., Шевченко Р. В., Тучкова С. Н., Сычев И. В., Абдуллаев Ш. П., Сычев Д. А. 19

КЛИНИЧЕСКИЙ ОПЫТ

Клинические факторы, ассоциированные с развитием феномена невосстановленного коронарного кровотока у пациентов с острым коронарным синдромом

Константинова Е. В., Ильин Ю. С., Великоцкий А. А., Рахими Н. А., Богданова А. А., Площенко Е. В. 27

Эффективность различных режимов усиленной наружной контрпульсации у пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца, осложненной сердечной недостаточностью

Лишута А. С., Слепова О. А., Николаева Н. А., Хабарова Н. В., Привалова Е. В., Беленков Ю. Н. 35

СТРАНИЦЫ НАЦИОНАЛЬНОГО ОБЩЕСТВА ДОКАЗАТЕЛЬНОЙ ФАРМАКОТЕРАПИИ

Изучение особенностей течения повторного инфаркта миокарда в острой стадии в рамках госпитального регистра

Марцевич С. Ю., Загребельный А. В., Афонина О. С., Кузьмина И. М., Авдеев Ю. В., Мурадян Н. А., Драпкина О. М. 46

CONTENTS

ORIGINAL STUDIES

Features of antihypertensive therapy in the Russian population. Data from the ESSE-RF3 study

Balanova Yu. A., Shalnova S. A., Kutsenko V. A., Imaeva A. E., Ivlev O. E., Evstifeeva S. E., Kapustina A. V., Kotova M. B., Maksimov S. A., Muromtseva G. A., Repkina T. V., Gonoshilova T. O., Kudryavtsev A. V., Belova N. I., Shagrov L. L., Samotrueva M. A., Yasenyavskaya A. L., Bashkina O. A., Glukhovskaya S. V., Levina I. A., Dorzhieva E. B., Urbanova E. Z., Borovkova N. Yu., Kurashin V. K., Tokareva A. S., Ragino Iu. I., Simonova G. I., Khudyakova A. D., Nikulin V. N., Aslyamov O. R., Khokhlova G. V., Solovieva A. V., Rodionov A. A., Kryachkova O. V., Shamurova Yu. Yu., Mikhailov E. V., Tarabrina Yu. O., Ataev M. G., Radzhabov M. O., Gasanova Z. M., Umetov M. A., Hakuasheva I. A., Elgarova L. V., Yamashkina E. I., Balykova L. A., Usanova A. A., Nikitina A. M., Savvina N. V., Spiridonova Iu. E., Naumova E. A., Yudin V. S., Keskinov A. A., Yudin S. M., Kontsevaya A. V., Drapkina O. M. 4

Clinical, Electrical, and Functional changes following CRT-P implantation: short-term results in patients with non-ischaemic cardiomyopathy

Mostafa S. A., Abdelmoniem A. M., Ramadan H., Elkeishk E. S. 13

Effect of CYP3A4/5, ABCB1 gene polymorphisms on the residual equilibrium concentration of apixaban and bleeding in patients with non-valvular atrial fibrillation and deep vein thrombosis

Fedina L. V., Sychev I. N., Mirzaev K. B., Vardanyan A. V., Glagolev S. V., Kachanova A. A., Bochkov P. O., Shevchenko R. V., Tuchkova S. N., Sychev I. V., Abdullaev S. P., Sychev D. A. 19

NOTES FROM PRACTICE

Clinical factors associated with the no/slow-reflow phenomenon in patients with acute coronary syndrome

Konstantinova E. V., Ilin Yu. S., Velikotskiy A. A., Rakhimi N. A., Bogdanova A. A., Ploshchenkov E. V. 27

Effectiveness of enhanced external counterpulsation in patients with stable coronary artery disease complicated by heart failure, depending on different treatment regimens

Lishuta A. S., Slepova O. A., Nikolaeva N. A., Khabarova N. V., Privalova E. V., Belenkov Yu. N. 35

PAGES OF RUSSIAN NATIONAL SOCIETY OF EVIDENCE-BASED PHARMACOTHERAPY

Study of the course of recurrent myocardial infarction in the acute stage within the framework the hospital registry

Martsevich S. Yu., Zagrebelnyy A. V., Afonina O. S., Kuzmina I. M., Avdeev Yu. V., Muradyan N. A., Drapkina O. M. 46

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Редкое клиническое наблюдение саркомы легочной артерии

Бикбаева Г. Р., Ковальская А. Н., Родин А. П., Саламов Г. В., Павлова Т. В., Дупляков Д. В. 52

Бивентрикулярная аритмогенная кардиомиопатия под маской инфаркта миокарда у пациента молодого возраста

Ставцева Ю. В., Мершина Е. А., Лобжанидзе Т. В., Баздырева Е. И., Хуцишвили Н. И., Кобалава Ж. Д. 57

ТОЧКА ЗРЕНИЯ

Новые возможности в фармакотерапии пациентов с сердечной недостаточностью со сниженной фракцией выброса левого желудочка с недавним ухудшением состояния

Грибкова И. В. 63

Оценка и коррекция риска кардиальных осложнений при несердечных операциях

Сумин А. Н. 69

АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ КЛИНИЧЕСКОЙ ФАРМАКОЛОГИИ

Профилактика осложнений при имплантации устройств в аритмологии: прошлое, настоящее и будущее

Эшматов О. Р., Баталов Р. Е., Криволапов С. Н., Хлынин М. С., Ситкова Е. С., Покровская Л. А., Березина Е. М., Ботвин В. В. 77

Практические подходы к антимикробной терапии инфекционного эндокардита в аспекте национальных и европейских клинических рекомендаций

Котова Е. О., Кобалава Ж. Д. 85

НЕКРОЛОГ

Академик РАН Владимир Григорьевич Кукес

(08.09.1934 – 05.02.2024) 103

РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ЛЕЧЕНИЮ

Доказательная фармакотерапия в кардиологии. Национальное руководство



Марцевич С. Ю., Кутишенко Н. П., Лукина Ю. В., Якусевич В. В., Толпыгина С. Н., Самородская И. В., Лукьянов М. М., Загребельный А. В., Метельская В. А., Поддубская Е. А., Драпкина О. М. 105

CLINICAL CASE

A rare clinical case of pulmonary artery sarcoma

Bikbaeva G. R., Kovalskaya A. N., Rodin A. P., Salamov G. V., Pavlova T. V., Duplyakov D. V. 52

Acute myocardial infarction — like event in a young patient with biventricular arrhythmogenic cardiomyopathy

Stavtseva Y. V., Merzhina E. A., Lobzhanidze T. V., Bazdireva E. I., Khutsishvili N. I., Kobalava Zh. D. 57

POINT OF VIEW

New possibilities in pharmacotherapy for the heart failure with reduced ejection fraction treatment in patients with recent deterioration

Gribkova I. V. 63

Current issues in assessing and correcting the risk of cardiac complications during non-cardiac surgery

Sumin A. N. 69

CURRENT QUESTIONS OF CLINICAL PHARMACOLOGY

Prevention of complications during implantation of devices in arrhythmology, past, present and future

Eshmatov O. R., Batalov R. E., Krivolapov S. N., Khlynin M. S., Sitkova E. S., Pokrovskaya L. A., Berezina E. M., Botvin V. V. 77

Practical approaches to antibacterial therapy of infective endocarditis in the aspect of national and European clinical guidelines

Kotova E. O., Kobalava Zh. D. 85

OBITUARY

Академик РАН Владимир Григорьевич Кукес

(08.09.1934 – 05.02.2024) 103

TREATMENT GUIDELINES

Evidence-based pharmacotherapy in cardiology. National guideline



Martsevich S. Yu., Kutishenko N. P., Lukina Yu. V., Yakusevich V. V., Tolpygina S. N., Samorodskaya I. V., Lukyanov M. M., Zagrebelsky A. V., Metelskaya V. A., Poddubskaya E. A., Drapkina O. M. 105



ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Особенности антигипертензивной терапии в российской популяции: данные исследования ЭССЕ-РФЗ

Баланова Ю. А.^{1*}, Шальнова С. А.¹, Куценко В. А.¹, Имаева А. Э.¹, Ивлев О. Е.¹, Евстифеева С. Е.¹, Капустина А. В.¹, Котова М. Б.¹, Максимов С. А.¹, Муромцева Г. А.¹, Репкина Т. В.², Гоношилова Т. О.², Кудрявцев А. В.³, Белова Н. И.³, Шагров Л. Л.³, Сямотруева М. А.⁴, Ясенявская А. Л.⁴, Башкина О. А.⁴, Глуховская С. В.⁵, Левина И. А.⁵, Доржиева Е. Б.⁶, Урбанова Е. З.⁶, Боровкова Н. Ю.⁷, Курашин В. К.⁷, Токарева А. С.⁷, Рагино Ю. И.⁸, Симонова Г. И.⁸, Худякова А. Д.⁸, Никулин В. Н.⁹, Аслямов О. Р.⁹, Хохлова Г. В.⁹, Соловьева А. В.¹⁰, Родионов А. А.¹⁰, Крячкова О. В.¹⁰, Шамурова Ю. Ю.¹¹, Михайлов Е. В.¹¹, Тарабрина Ю. О.¹¹, Атаев М. Г.¹², Раджабов М. О.¹³, Гасанова З. М.¹², Уметов М. А.¹⁴, Хакушева И. А.¹⁴, Эльгарова Л. В.¹⁴, Ямашкина Е. И.¹⁵, Балыкова Л. А.¹⁵, Усанова А. А.¹⁵, Никитина А. М.¹⁶, Саввина Н. В.¹⁷, Спиридонова Ю. Е.¹⁷, Наумова Е. А.¹⁸, Юдин В. С.¹⁹, Кескинов А. А.¹⁹, Юдин С. М.¹⁹, Концевая А. В.¹, Драпкина О. М.¹

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

²Краевой Центр общественного здоровья и медицинской профилактики, Барнаул, Россия

³Северный государственный медицинский университет Минздрава России, Архангельск, Россия

⁴Астраханский государственный медицинский университет Минздрава России, Астрахань, Россия

⁵Свердловский областной медицинский колледж, Екатеринбург, Россия

⁶Центр общественного здоровья и медицинской профилактики Республики Бурятия им. В. Р. Бояновой, Улан-Удэ, Россия

⁷Приволжский исследовательский медицинский университет Минздрава России, Нижний Новгород, Россия

⁸Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины — филиал "Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики СО РАН", Новосибирск, Россия

⁹Оренбургский областной центр общественного здоровья и медицинской профилактики, Оренбург, Россия

¹⁰Тверской государственный медицинский университет Минздрава России, Тверь, Россия

¹¹Южно-Уральский государственный медицинский университет Минздрава России, Челябинск, Россия

¹²Научно-исследовательский институт экологической медицины им. С. А. Абусева ФГБОУ ВО "Дагестанский государственный медицинский университет" Минздрава России, Махачкала, Россия

¹³Дагестанский федеральный исследовательский центр РАН, Махачкала, Россия

¹⁴Кабардино-Балкарский государственный университет им. Х. М. Бербекова, Нальчик, Россия

¹⁵Мордовский государственный университет им. Н. П. Огарёва, Саранск, Россия

¹⁶Республиканский центр общественного здоровья и медицинской профилактики, Якутск, Россия

¹⁷Северо-Восточный федеральный университет им. М. К. Аммосова, Якутск, Россия

¹⁸Республиканский центр общественного здоровья и медицинской профилактики, лечебной физкультуры и спортивной медицины, Чебоксары, Россия

¹⁹Центр стратегического планирования и управления медико-биологическими рисками здоровью Федерального медико-биологического агентства. Москва, Россия

Цель. Изучить частоту и структуру приема антигипертензивных препаратов (АГП) у лиц в возрасте от 35 до 74 лет с установленным диагнозом артериальной гипертензии (АГ) на основании данных, полученных в рамках популяционного исследования ЭССЕ-РФЗ, выполненного в 2020–2022 гг.

Материал и методы. В рамках исследования ЭССЕ-РФЗ были обследованы репрезентативные выборки населения в возрасте от 35 до 74 лет из 15 регионов России (n=28731) с откликом свыше 70%. Исследование было одобрено независимым этическим комитетом ФГБУ "НМИЦ ТПМ" Минздрава России, каждый участник подписал информированное согласие. Анализ терапии проводился среди участников, имеющих АГ (при уровне систолического АД ≥ 140 мм рт.ст. и/или диастолического АД ≥ 90 мм рт.ст., или при приеме обследуемым АГП; n=9944). Информация о приеме АГП (торговое наименование лекарственного препарата) фиксировалась со слов опрашиваемого и кодировалась согласно международным непатентованным наименованиям лекарственных средств в соответствии с классами. Статистический анализ проведен при помощи среды R 4.1 с открытым исходным кодом. Сравнение дискретных показателей между группами проведено при помощи точного критерия Фишера. Уровень значимости для всех проверяемых гипотез принят равным 0,05.

Результаты. Среди получающих терапию больных АГ ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) принимали 38,8%, блокаторы рецепторов ангиотензина (БРА) — 31,6%, бета-адреноблокаторы (ББ) — 29,0%, антагонисты кальция (АК) — 21,5%, диуретики — 18,6%, 1,1% — нереккомендованные; 8,6% больных в качестве АГП указывали препараты, к таковым не относящиеся. Монотерапию имели 53,1% больных, 33,1% получали два препарата, 13,9% — три АГП. Среди участников, принимающих два и более АГП, включая препараты, находящиеся в составе фиксированной комбинации (ФК), мужчины наиболее часто принимали сочетание ББ+иАПФ, а женщины — ББ+БРА. ФК АГП принимали 10,3% получающих терапию (9,8% мужчин

и 10,6% женщин). Среди ФК первые три места по частоте приема занимали сочетания АК+иАПФ (28%), диуретик+иАПФ (27,5%), а также диуретик+БРА (24,4%).

Заключение. Эпидемиологическое исследование ЭССЕ-РФЗ, основанное на исследовании репрезентативной выборки населения РФ 35–74 лет, показало, что более половины лиц с АГ, получающих терапию, находятся на монотерапии, ФК получает лишь каждый десятый из лечатых. Сохраняется проблема недостаточной грамотности больных в отношении своего заболевания – около 1% больных принимают "устаревшие" АГП. Кроме того, ряд больных (8,6%), среди АГП указывают препараты к таковым не относящиеся. Для улучшения контроля лечения АГ необходимо как повышение приверженности больных назначенной терапии, так и более строгое следование врачей опубликованным рекомендациям в отношении лечения заболевания.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, антигипертензивные препараты, монотерапия, комбинированная терапия, фиксированные комбинации, ЭССЕ-РФЗ.



Для цитирования: Баланова Ю. А., Шальнова С. А., Куценко В. А., Имаева А. Э., Ивлев О. Е., Евстифеева С. Е., Капустина А. В., Котова М. Б., Максимов С. А., Муромцева Г. А., Репкина Т. В., Гоношилова Т. О., Кудрявцев А. В., Белова Н. И., Шагров Л. Л., Самотруева М. А., Ясенявская А. Л., Башкина О. А., Глуховская С. В., Левина И. А., Доржиева Е. Б., Урбанова Е. З., Боровкова Н. Ю., Курашин В. К., Токарева А. С., Рагино Ю. И., Симонова Г. И., Худякова А. Д., Никулин В. Н., Аслямов О. Р., Хохлова Г. В., Соловьева А. В., Родионов А. А., Крячкова О. В., Шамурова Ю. Ю., Михайлов Е. В., Тарабрина Ю. О., Атаев М. Г., Раджабов М. О., Гасанова З. М., Уметов М. А., Хакуашева И. А., Эльгарова Л. В., Ямашкина Е. И., Балькова Л. А., Усанова А. А., Никитина А. М., Саввина Н. В., Спиридонова Ю. Е., Наумова Е. А., Юдин В. С., Кескинов А. А., Юдин С. М., Концевая А. В., Драпкина О. М. Особенности антигипертензивной терапии в российской популяции: данные исследования ЭССЕ-РФЗ. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2024;20(1):4–12. DOI: 10.20996/1819-6446-2024-3010. EDN LXJQOJ

Features of antihypertensive therapy in the Russian population: data from the ESSE-RF3 study

Balanova Yu. A.^{1*}, Shalnova S. A.¹, Kutsenko V. A.¹, Imaeva A. E.¹, Ivlev O. E.¹, Evstifeeva S. E.¹, Kapustina A. V.¹, Kotova M. B.¹, Maksimov S. A.¹, Muromtseva G. A.¹, Repkina T. V.², Gonoshilova T. O.², Kudryavtsev A. V.³, Belova N. I.³, Shagrov L. L.³, Samotrueva M. A.⁴, Yasyenyavskaya A. L.⁴, Bashkina O. A.⁴, Glukhovskaya S. V.⁵, Levina I. A.⁵, Dorzhieva E. B.⁶, Urbanova E. Z.⁶, Borovkova N. Yu.⁷, Kurashin V. K.⁷, Tokareva A. S.⁷, Ragino Iu. I.⁸, Simonova G. I.⁸, Khudyakova A. D.⁸, Nikulin V. N.⁹, Aslyamov O. R.⁹, Khokhlova G. V.⁹, Solovieva A. V.¹⁰, Rodionov A. A.¹⁰, Kryachkova O. V.¹⁰, Shamurova Yu. Yu.¹¹, Mikhailov E. V.¹¹, Tarabrina Yu. O.¹¹, Ataev M. G.¹², Radzhabov M. O.¹³, Gasanova Z. M.¹², Umetov M. A.¹⁴, Hakuasheva I. A.¹⁴, Elgarova L. V.¹⁴, Yamashkina E. I.¹⁵, Balykova L. A.¹⁵, Usanova A. A.¹⁵, Nikitina A. M.¹⁶, Savvina N. V.¹⁷, Spiridonova Iu. E.¹⁷, Naumova E. A.¹⁸, Yudin V. S.¹⁹, Keskinov A. A.¹⁹, Yudin S. M.¹⁹, Kontsevaya A. V.¹, Drapkina O. M.¹

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

²Regional Center for Public Health and Medical Prevention, Barnaul, Russia

³Northern State Medical University, Arkhangelsk, Russia

⁴Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia

⁵Sverdlovsk Regional Medical College, Ekaterinburg, Russia

⁶Boyanov Center for Public Health and Medical Prevention, Ulan-Ude, Russia

⁷Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod, Russia

⁸Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Novosibirsk, Russia

⁹Orenburg Regional Center for Public Health and Medical Prevention, Orenburg, Russia

¹⁰Tver State Medical University, Tver, Russia

¹¹South Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russia

¹²Dagestan State Medical Academy, Makhachkala, Russia

¹³Dagestan Federal Research Centre of the Russian Academy of Sciences, Makhachkala, Russia

¹⁴Kabardino-Balkarian State University, Nalchik, Russia

¹⁵Ogarev Mordovia State University, Saransk, Russia

¹⁶Republican Center for Public Health and Medical Prevention, Yakutsk, Russia

¹⁷North-Eastern Federal University, Yakutsk, Russia

¹⁸Republican Center for Public Health and Medical Prevention, Cheboksary, Russia

¹⁹Center for Strategic Planning and Management of Biomedical Health Risks, Moscow, Russia

Aim. To evaluate the usage of antihypertensive drugs (AHDs) and their combinations in participants aged 35 to 74 years with arterial hypertension (AH) in the population-based study ESSE-RF3.

Material and methods. Representative samples of the population aged 35 to 74 years from 15 regions of Russia (n=28731) with a response rate over 70% were examined in the ESSE-RF3 study. Therapy received by 9944 participants with AH (with systolic BP ≥ 140 mm Hg and/or diastolic BP ≥ 90 mm Hg, or when the subject was taking AHDs) was analyzed. Information about AHDs intake (brand name of the drug) was recorded by questionnaire and coded according to International Nonproprietary Names by classes. Statistical analysis was performed using the open-source R 4.1 environment. Comparison of discrete indicators between groups was performed using Fisher's exact test. The significance level for all tested hypotheses was taken as 0.05. The study was approved by the Ethics Committee of FGBI "NMRC TPM" of the Ministry of Health of the Russian Federation, each participant signed an informed consent.

Results. Among the patients receiving therapy for AH, angiotensin-converting enzyme inhibitors (ACEIs) were used by 38.8% of participants, angiotensin receptor blockers (ARBs) – 31.6%, betablockers (BBs) – 29.0%, calcium channel blockers (CCBs) – 21.5%, diuretics – 18.6%, 1.1% – outdated AHDs; 8.6% – other groups of drugs. Monotherapy was used by 53.1% of patients, 33.1% of participants received two, and 13.9% received three AHDs. Among participants taking two or more AHDs (including single-pill combinations (SPC)), males most often received the combination of BB+ ACEI and females – BB+ARBs. SPC AHDs were used by 10.3% of those receiving therapy (males: 9.8%, females: 10.6%). Among SPCs, the top three combinations were CCBs + ACEIs (28%), diuretics + ACEIs (27.5%), and diuretics + ARBs (24.4%).

Conclusion. The population study ESSE-RF3, based on the survey of a representative sample of the Russian population aged 35–74 years, showed that more than a half of participants with AH receiving therapy were used the monotherapy, only every tenth of those treated received SPC. The problem of insufficient patients' literacy was indicated – about 1% of patients received outdated AGPs. In addition, 8.6% of patients used non-AHDs for the treatment of AH. For improving the control of AH treatment, it is necessary to increase the adherence of patients to the prescribed therapy and more strict adherence of doctors to the published guidelines for AH treatment.

Keywords: hypertension, antihypertensive drugs, monotherapy, combination therapy, single-pill combination, ESSE-RF3

For citation: Balanova Yu. A., Shalnova S. A., Kutsenko V. A., Imaeva A. E., Ivlev O. E., Evstifeeva S. E., Kapustina A. V., Kotova M. B., Maksimov S. A., Muromtseva G. A., Repkina T. V., Gonoshilova T. O., Kudryavtsev A. V., Belova N. I., Shagrov L. L., Samotrujeva M. A., Yasyanovskaya A. L., Bashkina O. A., Glukhovskaya S. V., Levina I. A., Dorzhieva E. B., Urbanova E. Z., Borovkova N. Yu., Kurashin V. K., Tokareva A. S., Ragino Iu. I., Simonova G. I., Khudyakova A. D., Nikulin V. N., Aslyamov O. R., Khokhlova G. V., Solovieva A. V., Rodionov A. A., Kryachkova O. V., Shamurova Yu. Yu., Mikhailov E. V., Tarabrina Yu. O., Ataev M. G., Radzhabov M. O., Gasanova Z. M., Umetov M. A., Hakuasheva I. A., Elgarova L. V., Yamashkina E. I., Balykova L. A., Usanova A. A., Nikitina A. M., Savvina N. V., Spiridonova Iu. E., Naumova E. A., Yudin V. S., Keskinov A. A., Yudin S. M., Kontsevaya A. V., Drapkina O. M. Features of antihypertensive therapy in the Russian population. Data from the ESSE-RF3 study. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2024;20(1):4-12. DOI: 10.20996/1819-6446-2024-3010. EDN LXIQOJ

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

Received/Поступила: 18.01.2024

Review received/Рецензия получена: 25.01.2024

Accepted/Принята в печать: 21.02.2024

Введение

Проблема контроля артериальной гипертензии (АГ) остается нерешенной в мире. По данным крупного анализа, проведенного NCD collaboration в 2019 г., лишь 23% женщин и 18% мужчин, принимавших антигипертензивные препараты (АГП), контролировали свое артериальное давление (АД). Самые высокие показатели контроля были отмечены в Южной Корее, Канаде и Исландии [1]. Однако даже в этих странах нет полного охвата лечением больных АГ. В докладе Всемирной организации здравоохранения, посвященном АГ, отмечается, что несмотря на снижение в мире доли лиц, неконтролирующих заболевание, с 29% (2010 г) до 26% (2019 г), этого недостаточно для достижения цели по контролю АГ, заявленной на 66 Ассамблее ВОЗ (2013 г)¹.

В Российской Федерации (РФ) АГ относится к социально-значимым заболеваниям ввиду высокой распространенности и ассоциированного с ней социально-экономического ущерба [2]. Как показали итоги многоцентровых эпидемиологических исследований, проводимых при участии (ФГБУ "НМИЦ ТПМ" Минздрава России), проблема АГ остается острой для РФ и в XXI веке — распространённость этого заболевания сохраняется на высоком уровне. С другой стороны, в российской популяции наблюдается рост такого показателя как охват лечением заболевших лиц. Если в 90-х годах XX века терапию лишь получали 46,7% женщин и 21,6% мужчин [3], то в исследовании "Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний и их факторов риска в регионах Российской Федерации. Третье обследование" (ЭССЕ-РФ3) — 72,3% и 53,3%, соответственно [4]. Также следует отметить, что за этот период эффективность лечения больных с АГ значительно возросла (с 17,5% и 5,7% до 48,2% и 37,4% среди женщин и мужчин, соответственно). Однако при имеющемся богатом арсенале АГП, на современном этапе менее трети больных АГ контролируют АД. Частота этого заболевания увеличивается с возрастом, что демонстрируют итоги

как российских, так и зарубежных исследований¹ [1]. Демографическое старение, наблюдаемое в российской популяции, предполагает общее увеличение числа больных АГ в стране, следовательно, бремя заболевания прогнозируемо возрастет, что будет усугубляться увеличением числа неконтролирующих АГ, частота которых наиболее высока именно в старших возрастах.

Российский систематический обзор, рассмотревший вопросы приверженности антигипертензивной терапии, именно в недостаточной приверженности отметил одну из причин неудовлетворительного контроля заболевания [5]. Улучшение приверженности терапии приводит к снижению средних показателей АД и увеличению доли лиц, достигающих целевых значений АД. Важная роль в улучшении приверженности авторами отмечена при назначении АГП в виде фиксированных комбинаций (ФК). Вопросы приверженности терапии и, особенно, достижения целевого уровня АД крайне важны для улучшения контроля заболевания. Как показали итоги ЭССЕ-РФ, среди пациентов высокого риска, которые должны находиться под пристальным вниманием врача, частота достижения целевого уровня АД даже на трехкомпонентной терапии едва превышает 20% [6].

Большинство исследований, посвященных оценке особенностей антигипертензивной терапии, выполняются на ограниченных группах пациентов с АГ или на основе данных по обращаемости в лечебно-профилактические учреждения. Поэтому результаты, полученные в популяционном исследовании, представляют особый интерес [7].

Цель исследования — изучить частоту и структуру приема АГП у лиц в возрасте от 35 до 74 лет с установленным диагнозом АГ на основании данных, полученных в рамках популяционного исследования ЭССЕ-РФ3, выполненного в 2020-2022 гг.

Материал и методы

В анализ вошли данные обследования репрезентативной выборки населения в возрасте от 35 до 74 лет, проживающего в 15 регионах РФ, получен-

¹ Global report on hypertension: the race against a silent killer. Geneva: World Health Organization; 2023.

Таблица 1. Распределение АГП по классам в общей структуре назначений (среди лиц с АГ, принимающих препараты)

Группа препаратов	Все (n=9944)		Мужчины (n=4278)		Женщины (n=5666)		p
	n	%	n	%	n	%	
Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента	3863	38,8	1752	41,1	2111	37,3	<0,001
Блокаторы рецепторов ангиотензина II	3161	31,6	1148	25,7	2013	35,4	<0,001
Бета-адреноблокаторы	2895	29,0	1226	28,1	1669	29,6	0,397
Антагонисты кальция	2190	21,5	960	21,1	1230	21,7	0,392
Диуретики	1882	18,6	651	14,2	1231	21,4	<0,001
Прочие (не антигипертензивные)	865	8,6	333	7,5	532	9,3	0,005
Другие антигипертензивные	290	3,0	91	2,2	199	3,6	<0,001
Нерекомендованные	103	1,1	31	0,8	72	1,3	0,009
Распространенность стандартизирована согласно Всероссийской переписи населения - 2020 на возраст, пол, тип поселения и уровень образования. Численности (n) приведены для нестандартизированной выборки.							

ные в результате проведения исследования ЭССЕ-РФЗ, выполненного в 2020-2022 гг. Исследование получило одобрение независимого этического комитета ФГБУ "НМИЦ ТПМ" Минздрава России (выписка из протокола 04-08/20 от 02.07.2020 г.). Каждый участник подписал информированное согласие на проведение обследования. Сотрудники ФГБУ "НМИЦ ТПМ" Минздрава России проводили обучение исследователей, вовлечённых в работу, во всех регионах-участниках. Было организовано обеспечение идентичными наборами инструментов, оборудованием и расходными материалами согласно протоколу исследования. Методическое сопровождение выполнялось сотрудниками отдела эпидемиологии хронических неинфекционных заболеваний и сотрудниками биобанка ФГБУ "НМИЦ ТПМ" Минздрава России. В каждом регионе репрезентативная выборка формировалась по территориальному принципу на базе лечебно-профилактических учреждений методом Киша, детальное описание было дано ранее [8]. Отклик в исследовании превысил 70%. Общая выборка включала 28731 мужчин и женщин 35-74 лет, проживающих в 15 регионах РФ, представляющих все федеральные округа страны: Алтайский край, Архангельская, Астраханская, Нижегородская, Тверская, Новосибирская, Оренбургская, Свердловская, Челябинская области, Республики Бурятия, Дагестан, Кабардино-Балкария, Мордовия, Чувашия, Якутия. После удаления из анализа участников с пропущенными значениями изучаемых признаков, итоговая выборка составила 28611 человек. Количество участников с АГ, получающих терапию, по данным которых выполнен анализ приема АГП, составило 9944 человека.

Обследование включало опрос по единому вопросу, сформированному по модульному принципу, детально описанному в протоколе исследования [9]. Измерение АД проводилось после 5-минутного отдыха в положении сидя, на правой руке обследуемого автоматическим тонометром Omron. Уровень АД измерялся двукратно с интервалом примерно 2-3 мин. При анализе учитывалось среднее из

двух измерений. АГ определялась при уровне систолического АД ≥ 140 мм рт.ст. и/или диастолического АД ≥ 90 мм рт.ст., или при приёме обследуемым АГП. Информация о приёме АГП (торговое наименование лекарственного препарата) фиксировалась со слов опрашиваемого. На этапе анализа базы данных проведена кодировка всех АГП по международным непатентованным наименованиям лекарственных средств в соответствии с их классами. Для последующей статистической обработки каждому классу АГП и иным, если они были в виде ФК, был присвоен код, причём ФК можно было проанализировать как по входящим в него классам лекарственных средств, так и, собственно, как ФК.

Статистический анализ проведён при помощи среды R 4.1 с открытым исходным кодом. Стандартизация распространённости показателей проведена прямым методом на основе данных Всероссийской переписи населения 2020 г., при стандартизации учитывались возраст, пол, тип поселения и уровень образования. Сравнение дискретных показателей между группами проведено при помощи точного критерия Фишера. Уровень значимости для всех проверяемых гипотез принят равным 0,05.

Результаты

В общей структуре принимаемых препаратов в российской популяции на первом месте оставались ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ; 38,8%), которые чаще получали мужчины (<0,001; табл. 1). На втором месте — блокаторы рецепторов ангиотензина (БРА; 31,6%), на третьем — бета-адреноблокаторы (ББ; 29,0%), далее следовали антагонисты кальция (АК; 21,5%) и диуретики (тиазидные/тиазидоподобные; 18,6%), прием которых статистически значимо был выше среди женщин (<0,001). Настораживает, что около 7,5% больных АГ мужчин и 9,3% женщин в качестве АГП указывали препараты, к таковым не относящиеся (антиагреганты, статины и др.), 1,1% принимали препараты, не

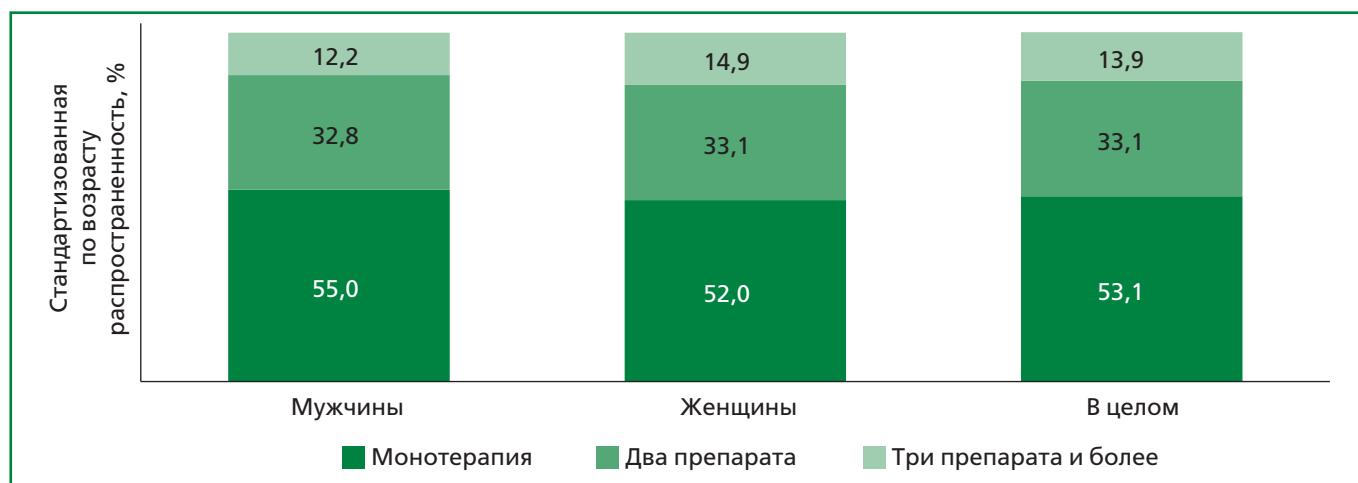


Рисунок 1. Распределение лиц с АГ, принимающих АГП, по количеству принимаемых лекарственных средств в зависимости от пола

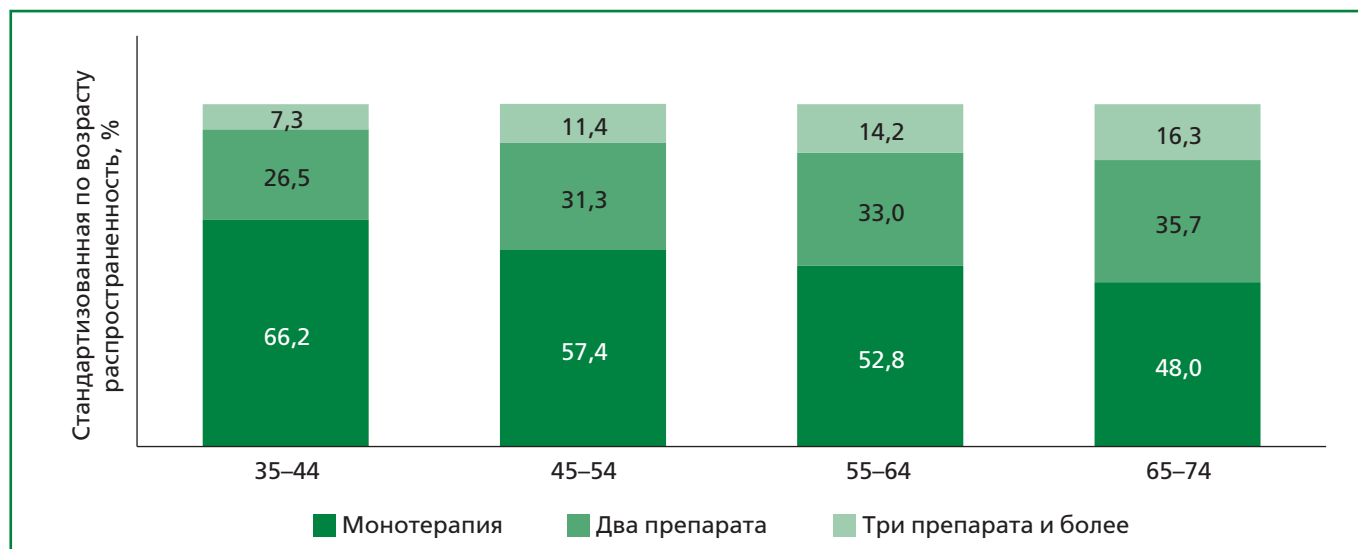


Рисунок 2. Распределение лиц с АГ, принимающих АГП, по количеству принимаемых лекарственных средств в зависимости от возраста

относящиеся к 5 рекомендованным классам (как правило, содержащие раувольфию).

Среди принимающих АГП лиц с АГ 53,1% получает монотерапию, 33,1% — два препарата, три и более препарата — 13,9% (рис. 1). Существенных гендерных различий в количестве принимаемых АГП не выявлено: максимальное различие (3%) наблюдалось в распространённости монотерапии ($p < 0,001$).

С возрастом отмечено снижение доли находящихся на монотерапии с 66,2% в группе 35-44 года до 48,0% среди лиц 65-74 лет, тогда как доля находящихся на комбинированной терапии возрастала (рис. 2).

Среди получающих комбинированную терапию (в том числе в виде ФК) на первом месте для мужчин была комбинация ББ+иАПФ, для женщин ББ+БРА (табл. 2), далее располагались комбина-

ции АК+иАПФ, АК+БРА, ББ+АК, диуретик+иАПФ. Частота приема остальных комбинаций в среднем не превысила 5%.

ФК АГП принимали 10,3% получающих терапию (9,8% мужчин и 10,6% женщин). Пик приема ФК приходился на возраст 45-54 лет среди мужчин и 55-64 лет среди женщин — 12,0% и 11,6%, соответственно.

Среди ФК первые три места по частоте приема занимали сочетания АК+иАПФ (28,0%), диуретик+иАПФ (27,5%), а также диуретик+БРА (24,4%). Отмечены некоторые гендерные различия — если на первом месте среди мужчин была ФК АК+БРА, а среди женщин диуретик+БРА, то на втором в обоих случаях была комбинация диуретик+иАПФ (табл. 3).

Таблица 2. Частота приема пациентами с АГ (%) различных комбинаций антигипертензивных средств в составе свободных или фиксированных комбинаций (среди принимающих такие комбинации)

Комбинация АГП	Мужчины (n=1258)	Женщины (n=1958)	p
ББ+иАПФ	23,5	13,3	<0,001
ББ+БРА	13,8	15,8	0,142
АК+иАПФ	9,3	6,4	0,003
АК+БРА	6,4	6,7	0,827
ББ+АК	5,6	5,4	0,874
Диуретик+иАПФ	5,3	6,0	0,484
Диуретик+ББ	3,7	5,3	0,040
Диуретик+ББ+иАПФ	3,3	3,3	1,000
ББ+АК+иАПФ	3,3	1,9	0,014
ББ+АК+БРА	3,2	3,6	0,619
иАПФ+БРА	2,5	4,0	0,021
Диуретик+БРА	2,1	5,4	<0,001
Диуретик+ББ+БРА	1,8	3,2	0,018
Диуретик+АК+иАПФ	1,8	1,4	0,311
Диуретик+АК	1,7	2,7	0,070
Диуретик+ББ+АК	1,6	1,5	0,883
Диуретик+АК+БРА	1,4	1,0	0,318
ББ+другие	0,9	1,3	0,309
иАПФ+другие	0,8	1,0	0,577
БРА+другие	0,6	1,4	0,055

Распространенность стандартизирована согласно Всероссийской переписи населения-2020 на возраст, пол, тип поселения и уровень образования. АК — антагонисты кальция, ББ — бета-адреноблокаторы, БРА — блокаторы рецепторов ангиотензина, иАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента

Таблица 3. Частота приёма различных антигипертензивных средств в виде ФК

Фиксированная комбинация	В целом (%)*	Мужчины (%)	Женщины (%)
Любая ФК	10,3	9,8	10,6
АК + иАПФ	28,0	36,0	23,1
Диуретик + иАПФ	27,5	26,3	28,3
Диуретик + БРА	24,4	15,6	29,7
АК + БРА	14,8	16,7	13,7
Диуретик + АК	11,6	13,8	10,3
Диуретик + АК + иАПФ	10,0	12,3	8,7
Диуретик + АК + БРА	1,2	1,2	1,2
АК + иАПФ + статин	1,1	1,9	0,6
ББ + иАПФ	1,1	2,1	0,5

Остальные комбинации составили менее 1%. * — общая сумма превышает 100% т.к. некоторые пациенты принимали ≥ 2 ФК. Распространенность стандартизирована согласно Всероссийской переписи населения-2020 на возраст, пол, тип поселения и уровень образования. АК — антагонисты кальция, ББ — бета-адреноблокаторы, БРА — блокаторы рецепторов ангиотензина, иАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента

Обсуждение

Итоги одномоментного многоцентрового исследования ЭССЕ-РФЗ демонстрируют неутешительный результат: в российской популяции 35-74 лет охват лечением среди больных АГ составил 63,4%, эффективность лечения — 44,0% среди принимающих АГП, а в целом среди лиц с АГ контролирует АД только 27,9% больных [4]. На пути к достижению контроля заболевания важно воздействие на каждую из эпидемиологических характеристик АГ — распространённость, осведомлённость больных о наличии АГ, охват лечением и достижение целевых уровней АД на по-

пуляционном уровне. Настоящее исследование посвящено описанию антигипертензивной терапии российских больных АГ.

Как указано в документе "Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации 2020" [10], основу антигипертензивной терапии в РФ по-прежнему составляют 5 классов АГП — иАПФ, БРА, ББ, АК и диуретики тиазидные и тиазидоподобные. Это согласуется и с европейскими рекомендациями по АГ (2023 г.) [11]. Следует отметить, что в российской популяции в середине 90-х годов прошлого века основу антигипертензивной терапии составляли препараты раувольфии и клофелин (48,9% и 17,4%,

соответственно), тогда как в первом десятилетии XXI века, по данным программы мониторинга эпидемиологической ситуации по АГ в РФ на первое место вышли иАПФ, что осталось неизменным по результатам выполненных позже, во втором десятилетии, исследованиях ЭССЕ-РФ и ЭССЕ-РФ2 [12-14]. Можно сказать, что этот класс АГП стабильно лидирует в РФ по числу назначений в XXI веке, однако доля приёма иАПФ снижается по сравнению с началом двухтысячных. Существенно возросла частота приема БРА, в целом поднявшихся на второе место, тогда как в ЭССЕ-РФ их принимали лишь 14,2% больных. Этот рост отмечен уже в итогах ЭССЕ-РФ2. Следует отметить, что частота приёма диуретиков в российской популяции несколько снизилась [13, 14].

В тексте европейских рекомендаций по АГ [11], всем больным АГ (исключая пациентов низкого риска с АД < 150/90 мм рт.ст., а также пациентов старше 80 лет и пациентов со старческой астенией) в качестве стартовой рекомендована терапия комбинированная антигипертензивная терапия, преимущественно в виде ФК. Однако в российской популяции по результатам ЭССЕ-РФ3 среди получающих АГП больных более половины находились на монотерапии, хотя с возрастом доля таких больных снижается. Как показал систематический обзор (2023 г.), назначение тройной антигипертензивной терапии больным АГ высокого риска улучшало выживаемости в когорте [15]. Среди включённых в ЭССЕ-РФ3 тройную комбинацию АГП получал лишь каждый шестой больной, находящийся на терапии.

В клинических рекомендациях по АГ (2020 г.) в качестве предпочтительных комбинаций указаны блокатор ренин-ангиотензиновой системы (иАПФ или БРА) в сочетании с дигидропиридиновым АК или диуретиком [10]. В российской популяции на первых позициях среди комбинаций, помимо рекомендованных, присутствуют ББ. Интересен анализ амбулаторных карт пациентов с АГ, включивший 118 млн. больных из 8 стран [16]. Авторы отметили выраженные различия между странами в назначаемых сочетаниях АГП. Так, в Австралии и Сингапуре самыми распространёнными препаратами для начала терапии были иАПФ/БРА, к которым добавлялись АК, в Италии и Франции были добавлены АК/диуретик. В Китае и Южной Корее к стартовой терапии АК добавлялись иАПФ/БРА.

С исторической точки зрения интересен анализ, выполненный П. А. Лебедевым и соавт., рассмотревшими подходы к комбинированной терапии АГ в РФ от А. Л. Мясникова до современности [17]. Авторы подчеркнули, что именно А. Л. Мясников для лечения АГ в СССР предложил первый отечественный АГП в виде ФК "Депрессин", внедрённый в далёком 1960 г. Это позволило как снизить дозировку и связанный с ней риск возможных побочных реакций каждого из компонентов препарата, так и осуществить многоуровневое воздействие на заболевание. А. S. Bryan и со-

авт. провели анализ экономической эффективности старта однокомпонентной антигипертензивной терапии по сравнению с ФК [18]. По расчётам авторов за 10-летний период лечение ФК из двух составляющих не являлось более затратным в сравнении с монотерапией и потенциально может улучшить показатели контроля АД, снизив бремя сердечно-сосудистых заболеваний в США.

По результатам ЭССЕ-РФ3 ФК получал лишь каждый 10-й больной среди лечатых, что согласуется с результатами ЭССЕ-РФ2, но несколько ниже полученных в исследовании ЭССЕ-РФ [19]. Предпочтительными ФК в клинических рекомендациях (2023 г.) названы сочетание блокатора ренин-ангиотензиновой системы (иАПФ или БРА) с АК или диуретиком [11], что в целом согласуется с полученными в настоящем анализе данными.

Следует заметить, что среди принимающих АГП в виде ФК чуть более 10% принимали препараты, в состав которых входило 3 компонента. Среди таких ФК отмечено включение в качестве компонента статина. Добавление статинов к текущей двойной или тройной ФК антигипертензивной терапии, как показали Y. Sirenko и O. Rekovets (2023 г.), может тормозить увеличение жесткости артерий у пациентов со 2-й и 3-й стадиями АГ [20].

Необходимостью увеличения доли больных АГ, получающих АГП в виде ФК озабочено медицинское сообщество во многих странах. Так, о сохраняющихся невысоких показателях частоты приема ФК (10,9%) и необходимости преломления ситуации сообщают немецкие исследователи [21]. Американские ученые по данным National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) отметили возрастание доли получающих ФК с 8,0% (2009 г.) до 27,8% (2020 г.). Немаловажными явились более высокие уровни контроля АД среди таких больных – 73,5% против 67,3% среди не получающих ФК [22].

Ограничения исследования

В настоящий анализ вошли данные, полученные при обследовании 15 субъектов РФ из 85 имеющих на момент начала исследования с включением всех федеральных округов страны. В представительные выборки вошли мужчины и женщины 35-74 лет, исключались лица, ведущие асоциальный образ жизни и тяжёлые больные/нетранспортабельные, так как сбор данных на дому протоколом предусмотрен не был. Настоящее исследование выполнено в период пандемии COVID-19, что могло отразиться на отклике больных, имеющих серьёзную/коморбидную патологию, к которым применялись наиболее строгие и длительные ограничительные меры (карантин). Антигипертензивная терапия была изучена только среди лиц, имеющих АГ, однако нельзя исключить, что некоторые из принимаемых АГП были назначены для лечения сопутствующей патологии.

Заключение

Эпидемиологическое исследование ЭССЕ-РФ3, основанное на обследовании представительной выборки населения РФ 35–74 лет, позволило выделить долю лиц, имеющих АГ и изучить антигипертензивную терапию у них. Полученные результаты ставят перед медицинским сообществом несколько проблем, требующих решения. Как было показано ранее при описании итогов исследования ЭССЕ-РФ3, среди имеющих АГ терапию получают 72,3% женщин и 53,3% мужчин, что оставляет актуальной проблему охвата лечением. Среди больных АГ, получающих лечение, по-прежнему более половины находятся на монотерапии. ФК получает лишь каждый десятый из лечащихся пациентов. Сохраняется проблема недостаточной грамотности больных в отношении своего заболевания – около 1% больных принимают препа-

раты, не относящиеся к 5 основным классам АГП. Ряд больных (8,6%), среди АГП указывают препараты, к таковым не относящиеся. Таким образом, на пути улучшения контроля лечения АГ необходимо как повышение приверженности больных назначенной терапии, так и более строгое следование врачей опубликованным рекомендациям в отношении лечения заболевания.

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

Финансирование: Исследование проведено при поддержке НМИЦ терапии и профилактической медицины

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

References / Литература

1. NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Worldwide trends in hypertension prevalence and progress in treatment and control from 1990 to 2019: a pooled analysis of 1201 population-representative studies with 104 million participants. *Lancet*. 2021;398(10304):957–80. DOI:10.1016/S0140-6736(21)01330-1.
2. Balanova YuA, Kontsevaya AV, Myrzammatova AO, et al. Economic Burden of Hypertension in the Russian Federation. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2020;16(3):415–23 (In Russ.) [Баланова Ю.А., Концевая А.В., Мырзамматова А.О. и др. Экономический ущерб от артериальной гипертонии, обусловленный ее вкладом в заболеваемость и смертность от основных хронических неинфекционных заболеваний в Российской Федерации. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2020;16(3):415–23]. DOI:10.20996/1819-6446-2020-05-03.
3. Shalnova SA, Deev AD, Vihireva OV, et al. The prevalence of hypertension in Russia. Awareness, treatment and control. *Profilaktika zabolevanij i ukreplenie zdorov'ja*. 2001;4(2):3–7 (In Russ.) [Шальнова С.А., Деев А.Д., Вихирева О.В. и др. Распространенность артериальной гипертонии в России. Информированность, лечение, контроль. Профилактика Заболеваний и Укрепление Здоровья. 2001;4(2):3–7].
4. Balanova YuA, Drapkina OM, Kutsenko VA, et al. Hypertension In the Russian population during the COVID-19 pandemic: sex differences in prevalence, treatment and its effectiveness. Data from the ESSE-RF3 study. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2023;22(85):3785 (In Russ.) [Баланова Ю.А., Драпкина О.М., Куценко В.А. и др. Артериальная гипертония в российской популяции в период пандемии COVID-19: гендерные различия в распространенности, лечении и его эффективности. Данные исследования ЭССЕ-РФ3. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2023;22(85):3785]. DOI:10.15829/1728-8800-2023-3785.
5. Bochkareva EV, Butina EK, Kim IV, et al. Adherence to antihypertensive therapy: A systematic review of Russian prospective studies from 2000 to 2019. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2020;16(5):770–9 (In Russ.) [Бочкарева Е.В., Бутина Е.К., Ким И.В. и др. Приверженность к антигипертензивной терапии: систематический обзор российских проспективных исследований с 2000 по 2019 год. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2020;16(5):770–9]. DOI:10.20996/1819-6446-2020-10-20.
6. Shalnova SA, Deev AD, Balanova YA, et al. Treatment of hypertension in high-risk patients. Monotherapy or combination? *Lechashii Vrach*. 2016;7(7):17–23 (In Russ.) [Шальнова С.А., Деев А.Д., Баланова Ю.А. и др. Лечение гипертонии у пациентов высокого риска. Монотерапия или комбинация? *Лечащий врач*. 2016;7(7):17–23].
7. Boytsov SA, Drapkina OM, Shlyakhto EV, et al. Epidemiology of Cardiovascular Diseases and their Risk Factors in Regions of Russian Federation (ESSE-RF) study. Ten years later. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2021;20(5):3007 (In Russ.) [Бойцов С.А., Драпкина О.М., Шляхто Е.В. и др. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2021;20(5):3007]. DOI:10.15829/1728-8800-2021-3007.
8. Scientific Organizing Committee of the ESSE-RF. Epidemiology of cardiovascular diseases in different regions of Russia (ESSE-RF). The rationale for and design of the study. *Profilakticheskaya Meditsina*. 2013;16(6):25–34 (In Russ.) [Научно-организационный комитет проекта ЭССЕ-РФ. Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний в различных регионах России (ЭССЕ-РФ). Обоснование и дизайн исследования. *Профилактическая медицина*. 2013;16(6):25–34].
9. Drapkina OM, Shalnova SA, Imaeva AE, et al. Epidemiology of Cardiovascular Diseases in Regions of Russian Federation. Third survey (ESSE-RF-3). Rationale and study design. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2022;21(5):3246 (In Russ.) [Драпкина О.М., Шальнова С.А., Имаева А.Э. и др. Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний и их факторов риска в регионах Российской Федерации. Третье исследование (ЭССЕ-РФ-3). Обоснование и дизайн исследования. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2022;21(5):3246]. DOI:10.15829/1728-8800-2022-3246.
10. Kobalava ZhD, Konradi AO, Nedogoda SV, et al. Arterial hypertension in adults. Clinical guidelines 2020. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(3):3786. (In Russ.) [Кобалава Ж.Д., Конради А.О., Недогода С.В. и др. Артериальная гипертония у взрослых. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(3):3786]. DOI:10.15829/1560-4071-2020-3-3786.
11. Mancia G, Kreutz R, Brunström M, et al. 2023 ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension Endorsed by the European Renal Association (ERA) and the International Society of Hypertension (ISH). *J Hypertens*. 2023;41(1):1–198. DOI:10.1097/HJH.0000000000003480.
12. Shalnova SA, Deev AD, Balanova YuA, et al. Trends of arterial hypertension in Russia: is there a progress in prescription of antihypertensive therapies? (results of studies in 1993–2013). *Russian Heart Journal*. 2015;14(6):389–96 (In Russ.) [Шальнова С.А., Деев А.Д., Баланова Ю.А. и др. Динамика артериальной гипертонии в России: есть ли прогресс в назначении антигипертензивной терапии? (результаты исследований 1993–2013 гг.). *Сердце: журнал для практикующих врачей*. 2015;14(6):389–96. DOI:10.18087/rhj.2015.6.2145.
13. Boytsov SA, Balanova YuA, Shalnova SA, et al. Arterial hypertension among individuals of 25–64 years old: prevalence, awareness, treatment and control. By the data from ECCD. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2014;13(4):4–14 (In Russ.) [Бойцов С.А., Баланова Ю.А., Шальнова С.А. и др. Артериальная гипертония среди лиц 25–64 лет: распространенность, осведомленность, лечение и контроль. По материалам исследования ЭССЕ. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2014;13(4):4–14]. DOI:10.15829/1728-8800-2014-4-4-14.
14. Balanova YuA, Shalnova S, Imaeva AE, et al. Prevalence, Awareness, Treatment and Control of Hypertension in Russian Federation (Data of Observational ESSE-RF-2 Study). *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2019;15(4):450–66 (In Russ.) [Баланова Ю.А., Шальнова С.А., Имаева А.Э. и др. Распространенность артериальной гипертонии, охват лечением и его эффективность в Российской Федерации (данные наблюдательного исследования ЭССЕ-РФ-2). *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2019;15(4):450–66]. DOI:10.20996/1819-6446-2019-15-4-450-466.
15. Zaman MA, Awais N, Satnarine T, et al. Comparing Triple Combination Drug Therapy and Traditional Monotherapy for Better Survival in Patients With High-Risk Hypertension: A Systematic Review. *Cureus*. 2023;15(7):e41398. DOI:10.7759/cureus.41398.
16. Lu Y, Van Zandt M, Liu Y, et al. Analysis of Dual Combination Therapies Used in Treatment of Hypertension in a Multinational Cohort. *JAMA Netw Open*. 2022;5(3):e223877. DOI:10.1001/jamanetworkopen.2022.3877.
17. Lebedev PA, Garanin AA, Paranova EV. Evolution of antihypertensive combined therapy: from depressin of academian A.L. Myasnikov to

- modern multi-component drugs. Arterial Hypertension. 2021;27(1):73-82 (In Russ.) [Лебедев П.А., Гаранин А.А., Паранина Е.В. Эволюция комбинированной терапии артериальной гипертензии: от депрессина академика А.Л.Мясникова к современным многокомпонентным препаратам. Артериальная гипертензия. 2021;27(1):73-82] DOI:10.18705/1607-419X-2021-27-1-73-82.
18. Bryan AS, Moran AE, Mobley CM, et al. Cost-effectiveness analysis of initial treatment with single-pill combination antihypertensive medications. J Hum Hypertens. 2023;37(11):985-92. DOI:10.1038/s41371-023-00811-3.
19. Balanova JA, Shalnova SA, Kutsenko VA, et al. Population aspects of arterial hypertension therapy. Focus on fixed combinations. Arterial Hypertension. 2022;28(5):482-91 (In Russ.) [Баланова Ю.А., Шальнова С.А., Куценко В.А., и др. Популяционные аспекты терапии артериальной гипертензии. Фокус на фиксированные комбинации. Артериальная гипертензия. 2022;28(5):482-91]. DOI:10.18705/1607-419X-2022-28-5-482-491.
20. Sirenko Yu, Rekovets O. "The impact of statins add to the fixed combination antihypertensive therapy on the arterial stiffness in patients with moderate and severe hypertension". Int J Cardiol Cardiovasc Risk Prev. 2023;18:200190. DOI:10.1016/j.ijcrp.2023.200190.
21. Mahfoud F, Kieble M, Enners S? et al. Use of fixed-dose combination antihypertensives in Germany between 2016 and 2020: an example of guideline inertia. Clin Res Cardiol. 2023;112(2):197-202. DOI:10.1007/s00392-022-01993-5
22. Mobley CM, Bryan AS, Moran AE, et al. Fixed-Dose Combination Medication Use Among US Adults With Hypertension: A Missed Opportunity. J Am Heart Assoc. 2023;12(4):e027486. DOI:10.1161/JAHA.122.027486.

Сведения об Авторах/About the Authors

Баланова Юлия Андреевна [Yulia A. Balanova]
eLibrary SPIN 7417-2194, ORCID 0000-0001-8011-2798

Шальнова Светлана Анатольевна [Svetlana A. Shalnova]
eLibrary SPIN 7417-2194, ORCID 0000-0003-2087-6483

Куценко Владимир Александрович [Vladimir A. Kutsenko]
eLibrary SPIN 8567-1789, ORCID 0000-0001-9844-3122

Имаева Асия Эмвяровна [Asiia E. Imaeva]
eLibrary SPIN 7568-9285, ORCID 0000-0002-9332-0622

Ивлев Олег Евгеньевич [Oleg E. Ivlev]
eLibrary SPIN 8257-0252, ORCID 0000-0002-3663-6305

Евстифеева Светлана Евгеньевна [Svetlana E. Evstifeeva]
eLibrary SPIN 3706-2581, ORCID 0000-0002-7486-4667

Капустина Анна Владимировна [Anna V. Kapustina]
eLibrary SPIN 1280-2172, ORCID 0000-0002-9624-9374

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

Максимов Сергей Алексеевич [Sergey A. Maximov]
eLibrary SPIN 4362-1967, ORCID 0000-0003-0545-2586

Муромцева Галина Аркадьевна [Galina A. Muromtseva]
eLibrary SPIN 9872-8010, ORCID 0000-0002-0240-3941

Репкина Татьяна Викторовна [Tatyana V. Repkina]
eLibrary SPIN 5855-5780, ORCID 0000-0003-4583-313X

Гоношилова Татьяна Олеговна [Tatyana O. Gonoshilova]
eLibrary SPIN 6868-9540, ORCID 0000-0002-7522-9286

Кудрявцев Александр Валерьевич [Alexander V. Kudryavtsev]
eLibrary SPIN 9296-2930, ORCID 0000-0001-8902-8947

Белова Наталья Игоревна [Natalia I. Belova]
eLibrary SPIN 5164-4187, ORCID 0000-0001-9066-5687

Шагров Леонид Леонидович [Leonid L. Shagrov]
eLibrary SPIN 3842-2145, ORCID 0000-0003-2655-9649

Самотруева Марина Александровна [Marina A. Samotrueva]
eLibrary SPIN 5918-1341, ORCID 0000-0001-5336-4455

Ясенявская Анна Леонидовна [Anna L. Ysenyavskaya]
eLibrary SPIN 5809-5856, ORCID 0000-0003-2998-2864

Башкина Ольга Александровна [Olga A. Bashkina]
eLibrary SPIN 3620-0724, ORCID 0000-0003-4168-4851

Глуховская Светлана Владимировна [Svetlana V. Glukhovskaya]
eLibrary SPIN 7693-7029, ORCID 0000-0002-1534-6587

Левина Ирина Анатольевна [Irina A. Levina]
eLibrary SPIN 6621-9271, ORCID 0000-0002-1359-0703

Доржиева Етта Батоевна [Etta B. Dorzhieva]
ORCID 0009-0002-3744-3481

Урбанова Екатерина Зоригтуевна [Ekaterina Z Urbanova]
ORCID 0009-0003-2784-0894

Боровкова Наталья Юрьевна [Natalia Yu. Borovkova]
eLibrary SPIN 4662-4940, ORCID 0000-0001-7581-4138

Курашин Владимир Константинович [Vladimir K. Kurashin]
eLibrary SPIN 8792-3853, ORCID 0000-0002-3730-5831

Токарева Анастасия Сергеевна [Anastasia S. Tokareva]
eLibrary SPIN 6985-7342, ORCID 0000-0003-0640-6848

Рагино Юлия Игоревна [Yulia I. Ragino]
eLibrary SPIN 3163-4119, ORCID 0000-0002-4936-8362

Симонова Галина Ильинична [Galina I. Simonova]
ORCID 0000-0002-4030-6130

Худякова Алёна Дмитриевна [Alena D. Khudiakova]
eLibrary SPIN 7446-4732, ORCID 0000-0001-7875-1566

Никулин Вадим Николаевич [Vadim N. Nikulin]
ORCID 0000-0001-6012-9840

Аслямов Олег Рафаилович [Oleg R. Aslyamov]
ORCID 0009-0004-6488-1465

Хохлова Галина Владимировна [Galina V. Khokhlova]
ORCID 0009-0007-4585-1190

Соловьева Алла Валентиновна [Alla V. Solovieva]
eLibrary SPIN 5146-1539, ORCID 0000-0002-7675-6889

Родионов Андрей Александрович [Andrey A. Rodionov]
eLibrary SPIN 8175-4965, ORCID 0000-0002-7226-772X

Крычкова Ольга Владимировна [Olga V. Kryachkova]
eLibrary SPIN 9300-3546, ORCID 0000-0001-7535-221X

Шамурова Юлия Юрьевна [Yulia Yu. Shamurova]
eLibrary SPIN 3685-1636, ORCID 0000-0001-8108-4039

Михайлов Евгений Владимирович [Evgeny V. Mikhailov]
eLibrary SPIN 7320-2250, ORCID 0009-0003-3554-8914

Тарабрина Юлия Олеговна [Yulia O. Tarabrina]
eLibrary SPIN 3509-2050, ORCID 0009-0007-4014-4091

Атаев Магомедрасул Гаджиевич [Magomedrasul G. Ataev]
eLibrary SPIN 1546-8955, ORCID 0000-0001-9073-0119

Раджабов Магомед Османович [Magomed O. Radzhabov]
eLibrary SPIN 6497-5265, ORCID 0000-0002-8339-2577

Гасанова Зульмира Магомедовна [Zulmira M. Gasanova]
eLibrary SPIN 9278-9303 ORCID 0009-0005-4483-3287

Уметов Мурат Анатольевич [Murat A. Umetov]
eLibrary SPIN 9343-5375, ORCID 0009-0009-2519-495X

Эльгарова Лилия Вячеславовна [Lilia V. Elgarova]
eLibrary SPIN 9109-3891, ORCID 0000-0002-7149-7830

Хакуашева Инара Аслановна [Inara A. Hakuasheva]
eLibrary SPIN 5675-3399, ORCID 0000-0003-2621-0068

Ямашкина Екатерина Ивановна [Ekaterina I. Yamashkina]
eLibrary SPIN 3440-1291, ORCID 0009-0004-5092-7872

Балыкова Лариса Александровна [Larisa A. Balykova]
eLibrary SPIN: 2024-5807, ORCID 0000-0002-2290-0013

Усанова Анна Александровна [Anna A. Usanova]
eLibrary SPIN: 8346-6031, ORCID 0000-0003-2948-4865

Никитина Алена Михайловна [Alena M. Nikitina]
ORCID 0000-0001-9149-1359

Саввина Надежда Валерьевна [Nadezhda V. Savvina]
eLibrary SPIN 3917-3282, ORCID 0000-0003-2441-6193

Спиридонова Юлия Евсеевна [Yulia E. Spiridonova]
ORCID 0009-0004-1205-4767

Наумова Елена Анатольевна [Elena A. Naumova]
ORCID 0000-0003-3574-2111

Юдин Владимир Сергеевич [Vladimir S. Yudin]
ORCID 0000-0002-9199-6258

Кескинов Антон Артурович [Anton A. Keskinov]
ORCID 0000-0001-7378-983X

Юдин Сергей Михайлович [Sergey M. Yudin]
eLibrary SPIN 9706-5936, ORCID 0000-0002-7942-8004

Концевая Анна Васильевна [Anna V. Kontsevaya]
eLibrary SPIN 6787-2500, ORCID 0000-0003-2062-1536

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

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Clinical, electrical, and functional changes following CRT-P implantation: short-term results in patients with non-ischaemic cardiomyopathy

Mostafa S. A.^{1*}, Abdelmoniem A. M.¹, Ramadan H.², Elkeishk E. S.¹

¹Benha University, Benha, Egypt

²National Heart Institute, Cairo, Egypt

Aim. Assessment of the correlation between cardiac remodeling, functional status and electrical remodeling after cardiac resynchronisation therapy (CRT) in patients with non-ischaemic cardiomyopathy.

Material and methods. A single center, prospective, observational study included 50 patients with non-ischaemic cardiomyopathy who were candidate for CRT implantation. All patients prior to CRT and then 3 months after implantation had standard 12-lead surface ECGs to assess QRSd for assessment electrical response, for assessment of left ventricular ejection fraction (LVEF) and volumes (left ventricular end diastolic and systolic volume, LVEDV and LVESV), mitral regurgitation (degree of mitral regurgitation), pulmonary artery systolic pressure (for diagnosis of pulmonary hypertension), NYHA class and 6 minute walk test (6MWT) to assess patient's functional capacity.

Results. 50 patients with CRT were included (35 males and 15 females, mean age 54.88 ± 7.48 years). All patients were in sinus rhythm with QRS duration (QRSd) ≥ 120 ms, EF $< 35\%$ and left bundle branch block. After 3 months; there was significant improvement in QRSd in 82% of the cases (145.3 ± 16.3 ms vs 133.3 ± 17.2 ms, $p < 0.001$). NYHA class improved at least one class in 78% and 6 min walk test improved in 80% ($168.5 [131.0; 181.0]$ m vs $280.0 [237.0; 297.0]$ m, $p < 0.001$). LVEF increased significantly in 74% of study cases (28.6 ± 2.7 vs 34.5 ± 3.1 , p value 0.001) also there were statistically significant improvement in LVEDV (267.0 ± 45.7 to 221.8 ± 41.9 ml, $p = 0.002$) and LVESV (137.43 ± 47.19 to 105.03 ± 42.7 ml, $p = 0.003$). There was statistically significant correlation between QRSd and NYHA class ($r = 0.392$, $p = 0.005$), QRSd and 6MWT ($r = 0.323$, $p = 0.022$) and QRSd with LVEF ($r = 0.672$ with $p < 0.001$). Only seven patients showed improvement in the 3 parameters: LVESV, QRS duration and 6 min walk test.

Conclusion. The CRT-pacemaker implantation was associated with significant improvement in QRSd, NYHA class, 6MWT and LV volumes in the short-term period. QRSd improvement was significantly correlated with functional status and LV EF.

Keywords: CRT, cardiac remodeling, heart failure, NYHA class.



For citation: Mostafa S. A., Abdelmoniem A. M., Ramadan H., Elkeishk E. S. Clinical, electrical, and functional changes following CRT-P implantation: short-term results in patients with non-ischaemic cardiomyopathy. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2024;20(1):13-18. DOI: 10.20996/1819-6446-2024-2571. EDN MJADZQ

Клинические, электрические и функциональные изменения после имплантации CRT-P: кратковременные результаты у пациентов с неишемической кардиомиопатией

Мостафа Ш. А.^{1*}, Абд Альмониум А. М.¹, Рамадан Х.², Элькешк Э. С.¹

¹Университет Бенха, Бенха, Арабская Республика Египет

²Национальный кардиологический институт, Каир, Арабская Республика Египет

Цель. Оценить у пациентов с неишемической кардиомиопатией взаимосвязь между ремоделированием сердца, функциональным классом сердечной недостаточности и электрическим ремоделированием после сердечной ресинхронизирующей терапии (СРТ).

Материал и методы. В исследование включены 50 пациентов с неишемической кардиомиопатией, которым провели имплантацию СРТ. Всем пациентам исходно и через 3 мес после имплантации СРТ проводилась стандартная ЭКГ в 12 отведениях для оценки QRSd (оценки электрического ответа), трансторакальная эхокардиография для оценки фракции выброса (ФВ) и объемов левого желудочка (конечный диастолический и систолический объем левого желудочка, КДО ЛЖ и КСО ЛЖ), митральной регургитации (степень митральной регургитации), систолического давления в легочной артерии (для диагностики легочной гипертензии), оценка функционального класса по NYHA и тест 6-минутной ходьбы (ТШХ) для оценки функциональных возможностей пациента.

Результаты. Средний возраст пациентов (35 мужчин и 15 женщин) составил $54,9 \pm 7,5$ года. У всех пациентов — синусовый ритм (длительность QRS ≥ 120 мс), ФВ $< 35\%$ и блокада левой ножки пучка Гиса. Через 3 мес после имплантации СРТ в 82% случаев наблюдалось значимое изменение QRS ($145,3 \pm 16,3$ мс по сравнению с $133,3 \pm 17,2$ мс, $p < 0,001$). Класс NYHA улучшился по крайней мере на один у 78% пациентов, а показатели ТШХ — у 80% ($168,5 [131,0; 181,0]$ м против $280,0 [237,0; 297,0]$ м, $p < 0,001$). ФВ ЛЖ статистически значимо увеличилась у 74% пациентов ($28,6 \pm 2,7$ против $34,5 \pm 3,1$, $p < 0,001$), также значимо улучшились показатели: КДО ЛЖ (с $267,0 \pm 45,7$ до $221,8 \pm 41,9$ мл ($p = 0,002$) и КСО ЛЖ (с $137,4 \pm 47,2$ до $105,0 \pm 42,7$ мл, $p = 0,003$). Наблюдалась статистически значимая корреляция между продолжительностью интервала QRS и классом NYHA ($r = 0,392$, $p = 0,005$), QRS и результатом ТШХ ($r = 0,323$, $p = 0,022$) и длительностью QRS с ФВ ЛЖ ($r = 0,672$ при $p < 0,001$). Только у семи пациентов наблюдалось улучшение по всем трем параметрам: ФВ ЛЖ, длительность QRS и ТШХ.

Заключение. Проведение СРТ ассоциировалось со значительным улучшением показателей: длительность QRS, класс NYHA, дистанции в ТШХ и объем ЛЖ уже в краткосрочном периоде. Улучшение длительности интервала QRS значительно коррелировало с функциональным статусом и ФВ ЛЖ.

Ключевые слова: CRT, ремоделирование сердца, сердечная недостаточность, класс NYHA.

Для цитирования: Мостафа Ш. А., Абд Альмониум А. М., Рамадан Х., Элькешк Э. С. Клинические, электрические и функциональные изменения после имплантации CRT-P: кратковременные результаты у пациентов с неишемической кардиомиопатией. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2024;20(1):13-18. DOI: 10.20996/1819-6446-2024-2571. EDN MJADZQ

Introduction

Intraventricular conduction delays are associated with dyssynchronous left ventricular (LV) contraction caused by regional delays in the electrical activation of the chamber. This phenomenon occurs in 15 to 30 percent of patients with heart failure due to dilated cardiomyopathy and reduced systolic function while increasing systolic volume [1].

In short-term studies, biventricular stimulation in the form of cardiac-resynchronisation therapy (CRT) has been shown to improve symptoms, enhance the quality of life, increase exercise tolerance, and partially reverse maladaptive remodeling [2].

When evaluating the responsiveness to CRT, it is preferable to consider decreased end-systolic volume to clinical parameters (such as New York Heart Association (NYHA) class, 6-minute walking test (6MWT), and quality of life score). Quality of life and reverse remodeling do not always align, as patients may experience improvement in one parameter without the other. Therefore, clinical parameters should not be disregarded, as an increase in quality of life or improvement in NYHA class can be just as significant as patient survival [3].

So, we aimed to study the short-term response to CRT regarding electrocardiography (ECG), cardiac remodeling and functional status to evaluate the overlap or the gap between these parameters which determine the response after device implantation.

Material and methods

A single center, prospective, observational study included 50 patients with non-ischaemic cardiomyopathy who were candidate for CRT implantation at National Heart Institute, Egypt in the period from October 2017 to June 2019. All patients had cardiac-resynchronisation therapy-pacemaker (CRT-P) devices (St. Jude) (the only available device at our institute). The study was approved by the local ethics committee and all patients signed informed consent.

Inclusion criteria:

- Patients with NYHA functional class III;
- Ambulatory patients with NYHA class IV who are hemodynamically stable for at least 4 weeks on optimal medical treatment;
- Left ventricular ejection fraction (LVEF) $\leq 35\%$;

- Intraventricular conduction delay defined by a QRS duration (QRSd ≥ 120 m sec if left bundle branch block or > 140 msec if non left bundle branch block;

- All patients were on optimal recommended pharmacological heart failure therapy (angiotensin converting enzyme inhibitors or angiotensin receptor blockers, beta-blockers, aldosterone antagonists, and diuretic).

Exclusion criteria:

- Presence of atrial fibrillation;
- Amiodarone therapy;
- Complicated procedure or device failure;
- Severe comorbidities.

ECG acquisition and analysis

All patients had standard 12-lead ECGs (paper speed = 25 mm/s, voltage gain = 10 mm/mV) once prior to CRT implantation to assess QRSd then 3 months after implantation for assessment electrical response.

Echocardiography

All patients were examined using GE Vivid 7 machine M4S matrix sector array probe with a frequency range of 1.5 to 3.6 MHz (GE Vingmed Ultrasound, Horten, Norway) with integrated ECG recording [4] mostly with the patients lying in the left lateral decubitus position for assessment of:

- LV EF and volumes (left ventricular end diastolic and systolic volume, LVEDV and LVESV) were measured utilizing modified Simpson's equation (the endocardium of the apical two and four chamber echocardiographic views in systole and diastole is traced manually);

- Mitral regurgitation: degree of mitral regurgitation assessment according to the American Society of Echocardiography's consensus statement on echocardiographic quantification of valvular regurgitation and classified into mild, moderate and severe according to *vena contracta*;

- Pulmonary artery systolic pressure: for diagnosis of pulmonary hypertension. Pulmonary artery systolic pressure is estimated from the tricuspid regurgitant jet velocity using the modified Bernoulli equation and adding the estimated right atrial pressure on the basis of inferior vena cava diameter and collapsibility.

6 min walk test

This is a simple objective measurement to assess patient's functional capacity.

6MWT was performed indoors in a long, flat, straight, enclosed corridor with a hard surface. The walking course

was 30 m in length. The length of the corridor is marked every 3 m. The turnaround point is marked with a cone. A starting line, which marks the beginning and end, is marked on the floor using brightly colored tape.

Reasons for immediately stopping a 6MWT include the following: chest pain, intolerable dyspnea, leg cramps, staggering, diaphoresis, and pale or ashen appearance. If a test is stopped for any of these reasons, the patient sits or lie supine as appropriate depending on the severity or the event and the technician's assessment of the severity of the event and the risk of syncope [5].

CRT implantation data

All patients had CRT-P devices (St. Jude medical, PM3140 DDDRVS/N 123456). Pacing leads were inserted through standard subclavian vein approach. Direct puncture of the subclavian vein was performed (Seldinger technique) with separate puncture for each lead (3 punctures in total). Dilators and peel-away sheaths were used to advance all pacing and defibrillation leads. Operators implanted right ventricle (RV) lead (pacing or implantable cardioverter-defibrillator) first, then the LV lead and finally the right atrium lead.

Device implantation

The generator was positioned over or under the pectoral muscle in CRT-P patients. The RA lead was placed in RA appendage, The RV lead tip was placed in the apex of the right ventricle. The LV lead tip was placed in the postero-lateral cardiac vein when possible or in an alternative posterior or lateral vein. The location chosen for LV lead was that giving the greatest spatial separation from the tip of the RV lead, with stable LV capture and without diaphragmatic capture at four times threshold voltage. Device programming using Merline St.Jude was done during follow up of the patients in the outpatient clinic to assess lead impedances, pacing, sensing thresholds, optimisation of AV and VV delays and detection of device malfunction [6].

We included only *de novo* implantation of devices and did not include generator changes, redo procedures, revisions.

Criteria of CRT response

All patients were evaluated after one month for device programming and after 3 months for evaluation of the response to CRT.

The response to CRT can be divided into 2 main categories:

1. Clinical endpoints indicating improved clinical status (NYHA functional class improvement by ≥ 1 class, exercise capacity expressed as 6MWT)
2. Echocardiographic endpoints indicating improved LV systolic function or reversed LV remodeling (decrease in LVESV by $\geq 15\%$) [6].

The improvement in 6MWT and NYHA class were considered as improved functional status.

Statistical analysis

Continuous variables were expressed as mean $\pm$ standard deviation. Paired and unpaired and Student's t-test and nonparametric tests were used for comparisons

between baseline and follow up. Categorical variable were expressed as numbers or percentages were analyzed with the chi-square test. D'Agostino-Pearson test for normal distribution was done and accordingly, non-parametric test was chosen when distribution was non-normal. Comparison between continuous data before and after CRT was done using paired t-test. Comparison between continuous data in responders and non-responders was done using unpaired t-test or Mann-Whitney test as appropriate. Correlations were made using Pearson correlation coefficient or Spearman r (S) as appropriate. P value was considered significant if <0.05 .

Results

All patients were evaluated before CRT implantation and 3 months after for assessment of electrical remodeling, cardiac remodeling and functional status. All patients were in sinus rhythm, mean age was 54.88 ± 7.48 years, 35 males (70%) and 15 female (30%), 24 patients (48%) were hypertensive, 22 patients (44%) had diabetes mellitus, 30 patients (60%) had dyslipidemia and 10 patients (20%) were smokers, all patients had DCM of non-ischaemic etiology.

ECG response to CRT

There was statistically significant improvement in QRS duration 3 months after CRT implantation in 41 patients (82%); where duration improved from 145.33 ± 16.29 ms to 133.33 ± 17.15 ms, $P < 0.001$.

NYHA class improvement

Before CRT implantation; 72% of the patients were NYHA class III and 28% were NYHA class IV. After 3 months of CRT; 78% showed increase in NYHA by at least one class (fig. 1).

Six minutes walk test

The mean 6MWT distance at baseline was 168.5 meters reaching 280.0 meters 3 months after CRT implantation (p -value < 0.001) (fig. 2). The improvement in the distance was detected in 40 cases (80%) that was considered as clinical response.

Cardiac remodeling and transthoracic echocardiographic response to CRT

There was statistically significant improvement in LVEF in 37 patients (74%), where EF% increased from 28.6 ± 2.7 to 34.5 ± 3.1 (p value < 0.001). There was statistically significant improvement in LVEDV (267.0 ± 45.7 to 221.8 ± 41.9 ml, $p = 0.002$), and LVESV (137.4 ± 47.2 to 105.0 ± 42.7 ml, $p = 0.003$). The improvement occurred in 39 patients representing 78% of study cases.

Mitral regurgitation severity as assessed by *vena contracta* improved by one class (from moderate to mild) in 29 patients which represents 58% of study cases.

The correlation analysis between all parameters (ECG, echocardiographic and functional status)

Correlations between ECG parameter (QRSd) and changes in NYHA class, 6MWT and echocardiographic

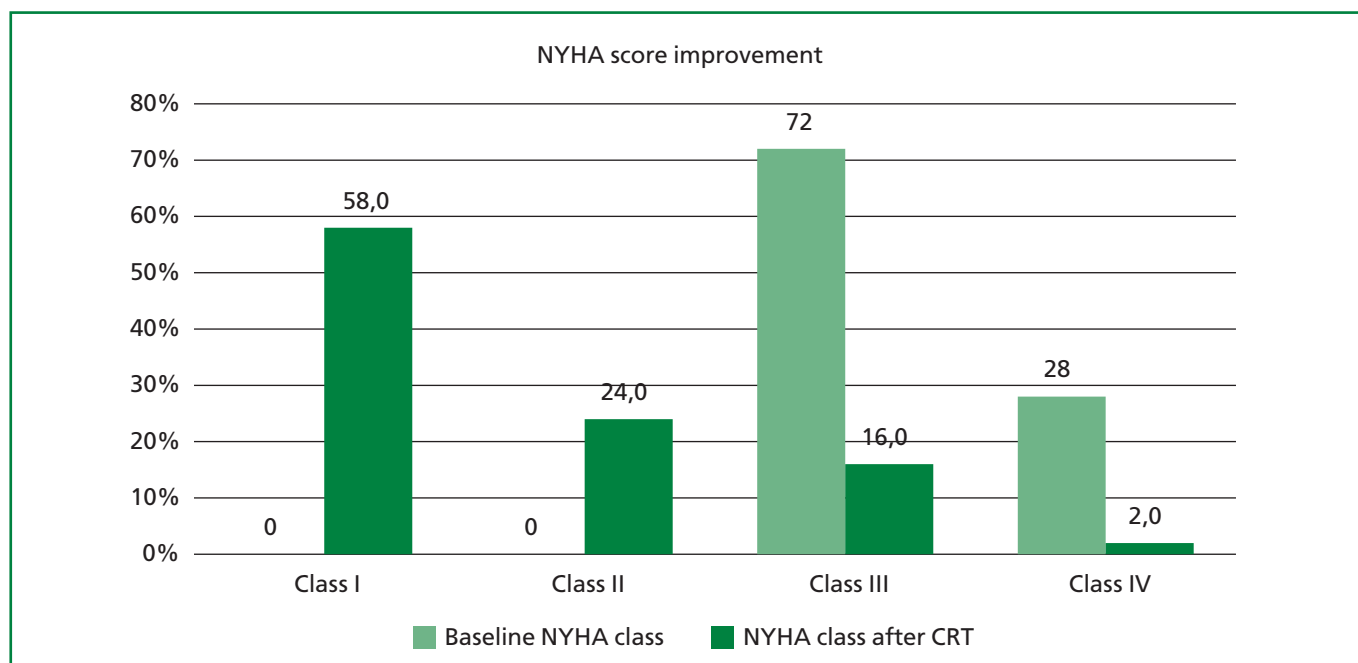


Figure 1. Bar chart showing NYHA class distribution among patients before and after CRT implantation

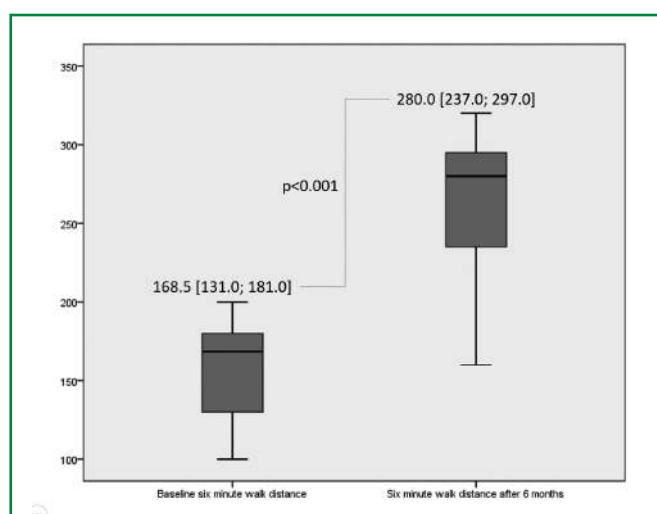


Figure 2. Box plot showing six-minute walk distance before and after CRT

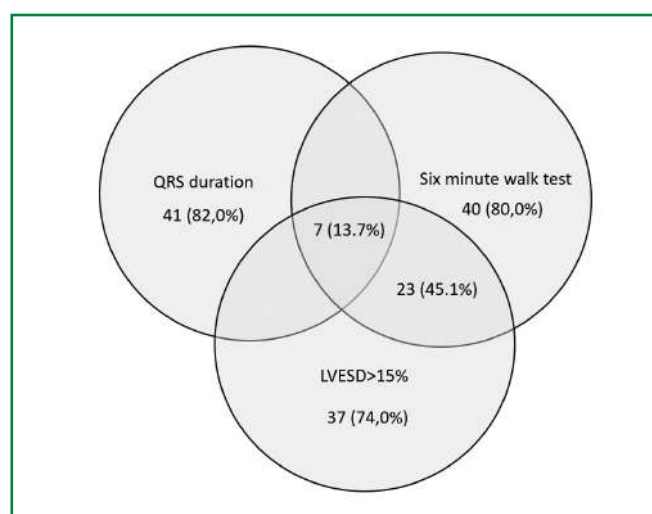


Figure 3. Diagram showing discrepancy in improvement of left ventricle end systolic volume (LV ESV), QRS duration and six-minute walk test

Table 1. Correlations between improvement in ECG parameters and changes in NYHA class, 6 min walk test and echocardiographic parameters

		NYHA improvement	EF improvement	LV EDV improvement	LV ESV improvement	Six-minute walk distance improvement
QRS improvement	r (S)	0.392	0.672	0.025	0.216	0.323
	P value	0.005	0.0001	0.864	0.131	0.022
LVESV – left ventricular end systolic volume, LVEDV – left ventricular end diastolic volume, LVEF – left ventricular ejection fraction, QRSD – QRS duration, r (S) – Spearman correlation coefficient						

parameters revealed that; There was statistically significant correlation between changes in QRSD with NYHA class, QRSD with 6MWT and QRSD with LVEF, but

it was insignificant for LVEDV and LVESV (table 1). Only seven patients showed improvement in the 3 parameters: LVESV, QRS duration and 6MWT (fig. 3).

Discussion

LV desynchrony was initially recognized as a phenomenon related to electrical conduction delay in patient with systolic heart failure with wide QRS complexes which is associated with worsening of symptoms and poor prognosis so; CRT is an important non-pharmacological therapy in end-stage heart failure if optimal heart failure therapy failed [7].

All patients in the present study had CRT-P according to the device availability and data available as it not clear whether adding implantable cardioverter-defibrillator as prophylactic therapy would be beneficial in patients who have advanced heart failure with severe left ventricular dysfunction or in those with non-ischaemic cardiomyopathies. Nor is it clear that in these settings, any benefit would be additive to those of CRT. According to COMPANION trial, the addition of a defibrillator to CRT did not appreciably affect the combined outcomes of death from or hospitalisation for any cause, which are heavily influenced by the hospitalisation components [8].

The researchers of COMPANION trial concluded that the decision of which of these two therapeutic options is appropriate for a particular setting is best determined on an individual basis by patients and their physicians [8].

Y. Liang et al., conducted a survey study where majority of CRT implantations were CRT-D, which occupied over 70-80% of all CRT devices in developed countries. However, this wide clinical application of CRT-D was not supported by solid evidence showing its superiority over CRT-P [9].

The present study included 50 patients referred for CRT implantation who were evaluated twice (before CRT and 3 months after) to evaluate cardiac remodeling, factional status and electrical remodeling after CRT implantation.

All CRT responders in this study had significant reduction in LVESV and LVEDV which is considered the hallmark of LV reverse remodeling, improved functional status (NYHA functional class, 6 min walk test) which was correlated with ECG changes (QRSd).

The results of our study are in agreement with C. Ypenburg et al. [10] who evaluated the clinical response to CRT where there was about 57% of the patients improved by one NYHA functional class and 12% showed an improvement of two NYHA functional classes while 31% remained unchanged for 6 months follow-up after CRT. The reason for unresponsiveness to CRT in this study was attributed to presence of a large percentage of ischaemic patients in the whole study which accounted for 68% compared to non-ischaemic patients.

C. Stellbrink et al. [11] studied 25 patients with advanced heart failure for 6 months follow up after CRT implantation with echocardiographic measurements of both dimensions and volumes, they found that the mean LVESV and LVEDV were significantly reduced after CRT. They concluded that spherical shape in dilated hearts was associated with increased wall stress, and that a change in LV sphericity have been correlated to an increase in exercise capacity and may involve a reduction in regional

wall stress, myocardial oxygen demand and functional mitral regurgitation.

Mitral regurgitation is one of the echocardiographic changes that predict CRT reverses remodeling and clinical improvement. This improvement in mitral regurgitation could be explained by the effect of resynchronisation on the papillary muscles and the better coaptation of the leaflets. Also, the decrease in the contraction time possibly leads to a decrease in the degree of mitral regurgitation. The reverse remodeling and reduction of the LV dimensions can explain further improvement at follow-up [3].

In the present study clinical responders show corresponding increase in 6MWT coinciding with functional class improvement. The study of C. M. Yu [12] was in concordant to our study, where echocardiography show improvement in LVESV and LVEDV and improved 6MWT distance after pacing for 3 months that was associated with objective measurement of clinical improvement.

Our results agreed with the study of S. Cazeau et al. [13] who studied 100 patients with successful CRT implantation, they found that 63 patients had a decrease in QRS complex post CRT implantation and as the percentage of decrease in QRS width after implantation increased; there was an improvement in LVEF and clinical outcome post implantation.

Also, in a recent study by T. Nakai et al. [14] who studied 260 patients with a QRS duration >120 ms and a LVEF ≤35% with follow up for 6 months, they found that after CRT implantation, the functional response definition of CRT response is associated with a higher response rate and better clinical outcomes than that of the echocardiographic response definition, and therefore it is reasonable to use the functional definition to assess CRT response.

A recent study examined the degree of agreement between echocardiographic and patient-reported health status response to CRT 6 months after implantation in 109 patients, and evaluated the differences in pre-implantation characteristics of patients with concordant and discordant echocardiographic and health status responses. They found that 25 (22.9%) had an echocardiographic response but no health status response and 29 (26.6%) had a health status response but no echocardiographic response [15]. Results of the PSYHEART-CRT study found that there is large discrepancy between echocardiographic and patient-reported health status response to CRT. The most important predictor of health status response was the pre-implantation health status score. These results emphasize that disease-specific health status measures may have additional value over 'objective' measures of CRT response and should be incorporated in clinical practice [15].

Clinical implication

The nonresponse rate for CRT is a significant concern. However, depending on the definition of response, there might not be as many non-responders as expected. In addition, functional responders can correctly predict

better prognoses. So, we should evaluate the response to CRT regarding functional class improvement in association with ECG and echocardiography parameters.

Study limitation

Single center study that was conducted on small number of patients and the study was also limited by short term follow up.

Conclusion

The implantation of CRT-P was associated with significant improvement in QRSd, NYHA class, 6MWT

and LV volumes already in the short-term period. QRSd improvement was significantly correlated functional status and left ventricle ejection.

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

Финансирование: Исследование проведено при поддержке Университета Бенха и Национального кардиологического института (Арабская Республика Египет).

Funding: The study was performed with the support of Benha University and National Heart Institute (Egypt).

References / Литература

1. Thomas G, Kim J, Lerman BB. Improving Cardiac Resynchronisation Therapy. *Arrhythm Electrophysiol Rev.* 2019;8(3):220-7. DOI:10.15420/aer.2018.62.3.
2. Ypenburg C, Van De Veire N, Westenberg J. Noninvasive imaging in cardiac resynchronization therapy: Follow-up and optimization of settings. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2008;31(12):1628-39. DOI:10.1111/j.1540-8159.2008.01237.x.
3. Elzoghby IAE, Attia I, Azab AE, Hammouda M. Impact of Cardiac Resynchronization Therapy on Heart Failure Patients: Experience from One Center. *Arch Med.* 2017;9(4):11. DOI:10.21767/1989-5216.1000232.
4. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American society of echocardiography and the European association of cardiovascular imaging. *J Am Soc Echocardiogr.* 2015;28(1):1-39.e14. DOI:10.1016/j.echo.2014.10.003.
5. ATS Committee on Proficiency Standards for Clinical Pulmonary Function Laboratories. ATS statement: guidelines for the six-minute walk test. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002;166(1):111-7. DOI:10.1164/ajrccm.166.1.at1102.
6. Bleeker G, Schalij M, Molhoek S, et al. Relationship between QRS duration and left ventricular dyssynchrony in patients with end-stage heart failure. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2004;15(5):544-9. DOI:10.1046/j.1540-8167.2004.03604.x.
7. Mostafa SA, Mansour HA, Aboelazm TH, et al. Impact of elective PCI on left intraventricular mechanical dyssynchrony in patients with chronic stable angina (tissue Doppler study). *Egyptian Heart Journal.* 2015;67(3):259-66. DOI:10.1016/j.ehj.2014.10.002.
8. Bristow MR, Saxon LA, Boehmer J, et al; Comparison of Medical Therapy, Pacing, and Defibrillation in Heart Failure (COMPANION) Investigators. Cardiac-resynchronization therapy with or without an implantable defibrillator in advanced chronic heart failure. *N Engl J Med.* 2004;350(21):2140-50. DOI:10.1056/NEJMoa032423.
9. Liang Y, Wang J, Yu Z, Zhang M, et al. Comparison between cardiac resynchronization therapy with and without defibrillator on long-term mortality: A propensity score matched analysis. *J Cardiol.* 2020;75(4):432-8. DOI:10.1016/j.jjcc.2019.08.018.
10. Ypenburg C, van Bommel RJ, Borleffs CJ, et al. Long-term prognosis after cardiac resynchronization therapy is related to the extent of left ventricular reverse remodeling at midterm follow-up. *J Am Coll Cardiol.* 2009;53(6):483-90. DOI:10.1016/j.jacc.2008.10.032.
11. Stellbrink C, Breithardt OA, Franke A, et al; PATH-CHF (Pacing Therapies in Congestive Heart Failure) Investigators; CPI Guidant Congestive Heart Failure Research Group. Impact of cardiac resynchronization therapy using hemodynamically optimized pacing on left ventricular remodeling in patients with congestive heart failure and ventricular conduction disturbances. *J Am Coll Cardiol.* 2001;38(7):1957-65. DOI:10.1016/s0735-1097(01)01637-0.
12. Yu CM, Hayes DL. Cardiac Resynchronization Therapy: state of the art 2013. *Eur Heart J.* 2013;34(19):1396-403. DOI:10.1093/eurheartj/ehs454.
13. Cazeau S, Leclercq C, Lavergne T, et al; Multisite Stimulation in Cardiomyopathies (MUSTIC) Study Investigators. Effects of multisite biventricular pacing in patients with heart failure and intraventricular conduction delay. *N Engl J Med.* 2001;344(12):873-80. DOI:10.1056/NEJM200103223441202.
14. Nakai T, Ikeya Y, Kogawa R, et al. What Are the Expectations for Cardiac Resynchronization Therapy? A Validation of Two Response Definitions. *J Clin Med.* 2021;10(3):514. DOI:10.3390/jcm10030514.
15. Versteeg H, van't Sant J, Cramer MJ, et al. Discrepancy between echocardiographic and patient-reported health status response to cardiac resynchronization therapy: results of the PSYHEART-CRT study. *Eur J Heart Fail.* 2014;16(2):227-34. DOI:10.1002/ehfj.38.

Сведения об Авторах/About the Authors

Shaimaa A. Mostafa

ORCID 0000-0002-5277-3377

Ahmed Mohamed Abdelmoniem

ORCID 0009-0001-0561-1826

Hayitham Ramadan

ORCID 0009-0005-9631-8981

Eman S. Elkeishk

ORCID 0000-0003-4048-8381

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Влияние полиморфизмов генов *CYP3A4/5*, *ABCB1* на остаточную равновесную концентрацию апиксабана и развитие кровотечений у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий и тромбозом глубоких вен

Федина Л. В.^{1*}, Сычев И. Н.¹, Мирзаев К. Б.¹, Варданян А. В.¹, Глаголев С. В.², Качанова А. А.¹, Бочков П. О.¹, Шевченко Р. В.¹, Тучкова С. Н.¹, Сычев И. В.³, Абдуллаев Ш. П.¹, Сычев Д. А.¹

¹Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования Минздрава России, Москва, Россия

²Министерство здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия

³Национальный исследовательский Мордовский государственный университет им. Н. П. Огарева, Саранск, Россия

Цель. Изучение влияния полиморфных маркеров генов *CYP3A4*22* (с.522-191C>T, rs35599367), *CYP3A5*3* (с.219-237A>G, rs776746), *ABCB1* rs1045642 (с.3435T>C) и rs4148738 (с.2692-2236C>T) на плазменную концентрацию апиксабана, на изменение протромбинового времени (ПВ), активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ) и развитие кровотечений у пациентов, принимающих апиксабан.

Материал и методы. В исследование включены 108 пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий (ФП) и тромбозом глубоких вен (ТГВ), получающих апиксабан в терапевтических дозах. Генотипирование осуществляли методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени. Измерение концентраций апиксабана проводилось с помощью масс-спектрометра с ионизацией электроспреем в режиме положительной ионизации. Поскольку суточная доза апиксабана была различной (5, 10 и 20 мг в сутки), остаточная равновесная концентрация (C_{min,ss}) апиксабана была скорректирована относительно суточной дозы лекарственного средства (C_{min,ss}/D). Показатели ПВ и АЧТВ определялись с помощью автоматического анализатора-коагулометра Destiny Max (Тсоаг, Ирландия). Статистическая обработка проводилась в программе SPSS Statistics 20.0.

Результаты. У пациентов с генотипом *CTABCB1* (rs4148738) C>T значение C_{min,ss}/D, было выше, чем у пациентов с генотипом *TT* (6,23 [4;13] против 5,77 [4;17] p=0,018). Не было обнаружено статистически значимых ассоциаций между носительством полиморфизмов генов *CYP3A4*22* (rs35599367) C>T, *CYP3A5*3* A>G, *ABCB1* (rs1045642) C>T и значением C_{min,ss}/D апиксабана. Также не было обнаружено статистически значимого влияния носительства полиморфизмов rs35599367, rs776746, rs4148738, rs4148642 и вышеуказанных генов на риски развития геморрагических осложнений. Однако, было установлено влияние полиморфизма *ABCB1* (rs1045642) C>T на значение ПВ (у носителей генотипа *TTABCB1* (rs1045642) C>T значение ПВ было статистически значимо выше, чем у генотипа *CT* (17,0 [40;112] против 14,9 [35;132]), p=0,044).

Заключение. Было обнаружено, что у пациентов с генотипом *CTABCB1* (rs4148738) C>T значение C_{min,ss}/D, было выше, чем у пациентов с генотипом *TT*. При этом носительство полиморфизмов генов *CYP3A4*22* (rs35599367) C>T, *CYP3A5*3* A>G, *ABCB1* (rs1045642) C>T не влияло на фармакокинетику апиксабана и риски развития кровотечений. Также выявлено влияние полиморфизма гена *ABCB1* (rs1045642) C>T на значение ПВ.

Ключевые слова: фармакогенетика, апиксабан, ФП, ТГВ, персонализированная терапия, полиморфизмы генов *CYP3A4/5*, *ABCB1*.



Для цитирования: Федина Л. В., Сычев И. Н., Мирзаев К. Б., Варданян А. В., Глаголев С. В., Качанова А. А., Бочков П. О., Шевченко Р. В., Тучкова С. Н., Сычев И. В., Абдуллаев Ш. П., Сычев Д. А. Влияние полиморфизмов генов *CYP3A4/5*, *ABCB1* на остаточную равновесную концентрацию апиксабана и развитие кровотечений у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий и тромбозом глубоких вен. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2024;20(1):19-26. DOI: 10.20996/1819-6446-2024-2941. EDN ZAUJOY

Effect of *CYP3A4/5*, *ABCB1* gene polymorphisms on the residual equilibrium concentration of apixaban and bleeding in patients with non-valvular atrial fibrillation and deep vein thrombosis

Fedina L. V.^{1*}, Sychev I. N.¹, Mirzaev K. B.¹, Vardanyan A. V.¹, Glagolev S. V.², Kachanova A. A.¹, Bochkov P. O.¹, Shevchenko R. V.¹, Tuchkova S. N.¹, Sychev I. V.³, Abdullaev S. P.¹, Sychev D. A.¹

¹Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Moscow, Russia

²Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

³N. P. Ogarev National Research Mordovian State University, Saransk, Russia

Aim. The aim of our study was to investigate the influence of polymorphic markers of *CYP3A4*22* (с.522-191C>T, rs35599367), *CYP3A5*3* (с.219-237A>G, rs776746), *ABCB1* rs1045642 (с.3435T>C) and rs4148738 (с.2692-2236C>T) genes on the plasma concentration of apixaban, on changes in prothrombin time (PT), activated partial thromboplastin time (APTT), and bleeding development in patients taking apixaban.

Material and methods. The study included 108 patients with non-valvular atrial fibrillation and deep vein thrombosis receiving apixaban in therapeutic doses. Genotyping was performed by real-time polymerase chain reaction. Apixaban concentrations were measured using an electrospray ionization mass spectrometer in positive ionization mode. Because the daily dose of apixaban was different (5, 10, and 20 mg daily), the residual equilibrium concentration (C_{min,ss}) of apixaban was

adjusted relative to the daily drug dose ($C_{min,ss}/D$). PT and APTT were determined using an automatic coagulometer analyzer Destiny Max (Tcoag, Ireland). Statistical processing was performed in SPSS Statistics 20.0 program.

Results. We found that patients with *CT ABCB1 (rs4148738) C>T* genotype had higher $C_{min,ss}/D$ value than patients with *TT* genotype (6.23 [4;13] vs 5.77 [4;17], $p=0.018$). No statistically significant associations were found between carriage of *CYP3A4*22 (rs35599367) C>T*, *CYP3A5*3 A>G*, *ABCB1 (rs1045642) C>T* gene polymorphisms and $C_{min,ss}/D$ value of apixaban. Also, there was no significant effect of carrying polymorphisms *rs35599367*, *rs776746*, *rs4148738*, *rs4148642*, and the above genes on the risks of hemorrhagic complications. However, the influence of *ABCB1 (rs1045642) C>T* polymorphism on the PT value was found (*TT ABCB1 (rs1045642) C>T* genotype carriers the CT value was significantly higher than in *CT* genotype (17.0 [40;112] vs. 14.9 [35;132]) $p=0.044$).

Conclusion. It was found that the $C_{min,ss}/D$ value was higher in patients with *CT ABCB1 (rs4148738) C>T* genotype than in patients with *TT* genotype. At the same time, carriage of polymorphisms of *CYP3A4*22 (rs35599367) C>T*, *CYP3A5*3 A>G*, *ABCB1 (rs1045642) C>T* genes did not affect the pharmacokinetics of apixaban and the risk of bleeding. We also identified the effect of *ABCB1 (rs1045642) C>T* gene polymorphism on the PT value.

Keywords: pharmacogenetics, apixaban, AF, DVT, personalized therapy, *CYP3A4/5*, *ABCB1* gene polymorphisms.

For citation: Fedina L. V., Sychev I. N., Mirzaev K. B., Vardanyan A. V., Glagolev S. V., Kachanova A. A., Bochkov P. O., Shevchenko R. V., Tuchkova S. N., Sychev I. V., Abdullaev S. P., Sychev D. A. Effect of *CYP3A4/5*, *ABCB1* gene polymorphisms on the residual equilibrium concentration of apixaban and bleeding in patients with non-valvular atrial fibrillation and deep vein thrombosis. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2024;20(1):19-26. DOI: 10.20996/1819-6446-2024-2941. EDN ZAUJOY

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

Received/Поступила: 10.08.2023

Review received/Рецензия получена: 16.11.2023

Accepted/Принята в печать: 01.02.2024

Введение

С момента своего появления в клинической практике прямые пероральные антикоагулянты (ПОАК), способные блокировать отдельные и специфические этапы коагуляционного каскада, в частности тромбин (фактор IIa) или фактор Стюарта (Ха), в значительной степени заменили варфарин в качестве основного перорального антикоагулянта для предотвращения тромбоэмболических осложнений [1]. Хотя варфарин остается самым часто применяемым пероральным антикоагулянтом, объемы его назначений сократились более чем на 50% (с ~30 млн в 2011 г. до 14,6 млн в 2019 г.) [2]. Эта ситуация во многом обусловлена ростом использования ривароксабана (8,7 млн в 2019 г.) и апиксабана (14 млн в 2019 г.) и ожидается, что эта тенденция сохранится, так как по сравнению с варфарином ПОАК имеют множество преимуществ, включая быстрое начало действия, отсутствие взаимодействий с пищей, меньшее количество лекарственных взаимодействий, предсказуемую фармакокинетику и фармакодинамику [2-4].

Кроме того, завершенные рандомизированные исследования III фазы у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий (ФП), тромбозом глубоких вен (ТГВ) и легочной эмболией показали, что ПОАК были столь же эффективными, а в некоторых случаях и превосходили варфарин по общему профилю безопасности, постоянно снижая частоту клинически значимых кровотечений [5-7]. Последующий мета-анализ подтвердил эти выводы и показал, что ПОАК ассоциируются со значительным общим относительным снижением риска крупных кровотечений на 39% [8]. Но несмотря на многочисленные преимущества, кровотечения и тромбоэмболические события остаются серьезной проблемой при использовании ПОАК

[9, 10]. К примеру, риск больших кровотечений во время лечения ПОАК оценивается в 2-3% в год, риск внутричерепного кровоизлияния оценивается примерно в 0,1-0,5% в год, а риск большого желудочно-кишечного кровотечения в 1-1,5% [11].

В основном апиксабан метаболизируется до неактивных метаболитов семейством цитохромов P450 в печени *CYP3A4/5*, с незначительным вкладом других изоферментов *CYP1A2*, *CYP2C8*, *CYP2C9*, *CYP2C19* и *CYP2J2* [12]. Кроме того все, ПОАК в том числе и апиксабан, являются субстратами Р-гликопротеина (кодируется геном *ABCB1*) [13]. Этот мембранный белок транспортирует многие лекарственные средства [14]. Следовательно, генетические полиморфизмы *CYP3A4/5*, *CYP2J2*, *ABCB1* и *ABCG2* могут влиять на функционирование этих изоферментов и изменять фармакокинетику апиксабана, что влияет на безопасность и эффективность антикоагулянтной терапии [11].

Например, одно исследование выявило связь между интронным вариантом *rs4148738* гена *ABCB1*, кодирующим Р-gp, и увеличением пиковой концентрации апиксабана [15]. В другом исследовании варианты *1236C>T (rs1128503)*, *2677G>T (rs2032582)* и *3435C>T (rs1045642)* гена *ABCB1* не влияли на соотношение концентрация/доза апиксабана [16]. Что касается *CYP3A*, то носительство генотипов *CYP3A5*1/*3* или **3/*3* ассоциировалось с увеличением соотношения концентрация/доза апиксабана по сравнению с *CYP3A5*1/*1* [16, 17].

На сегодняшний день недостаточно исследований, посвященных изучению влияния этих полиморфных вариантов на эффективность или безопасность терапии апиксабаном, к тому результаты этих исследований довольно противоречивы [18].

Необходимо дополнительно изучить влияние генетических факторов на фармакокинетику апиксабана для

более эффективной и безопасной антикоагулянтной терапии на основе такой клинико-фармакологической технологии персонализированной медицины, как фармакогенетическое тестирование. Поэтому целью нашего исследования стало изучение влияния полиморфных маркеров генов *CYP3A4*22* (с.522-191C>T, rs35599367), *CYP3A5*3* (с.219-237A>G, rs776746), *ABCB1 rs1045642* (с.3435T>C) и *rs4148738* (с.2692-2236C>T) на плазменную концентрацию апиксабана, на изменение протромбинового времени (ПВ), активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ) и развитие кровотечений у пациентов, принимающих апиксабан.

Материал и методы

Дизайн исследования и популяция пациентов

В открытое проспективное обсервационное исследование было включено 108 пациентов, получающих апиксабан в терапевтических дозах с неклапанной ФП и ТГВ. В исследовании принимали участие пациенты, госпитализированные в ГКБ им. С.С. Юдина и ГКБ им. С.П. Боткина. Критерии включения: подтверждённый диагноз неклапанной ФП (отсутствие искусственных клапанов сердца); подтверждённый диагноз ТГВ; подтверждённый диагноз тромбоэмболии лёгочной артерии и приём апиксабана в рекомендованных дозах. Критериями невключения были: повышенная чувствительность к апиксабану или вспомогательным компонентам препарата; подтверждённый диагноз клапанной ФП (наличие искусственных клапанов сердца или митрального стеноза); нарушение функции почек с клиренсом креатинина менее 15 мл/мин или процедура диализа; тяжёлая печеночная недостаточность класс В, С по Чайлд-Пью; геморрагический синдром, активное внутреннее кровотечение, внутричерепное кровоизлияние; врождённый дефицит лактазы, непереносимость лактозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция; возраст до 18 лет; беременность или период грудного вскармливания. Все пациенты получали апиксабан (в дозах 2,5 мг 2 раза в сутки, 5 мг 2 раза в сутки, 10 мг 2 раза в сутки) в соответствии с инструкцией по применению препарата. Информированное согласие было получено от всех участников, включенных в исследование. Исследование было одобрено заседанием локального этического комитета ФГБОУ ДПО РМАНПО Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования Минздрава России (Протокол № 12 от 20 октября 2021 г.) и проводилось в соответствии с Хельсинкской декларацией.

Определение концентрации апиксабана в плазме

Для определения концентрации препарата выполнялось взятие венозной крови в вакуумные пробирки с антикоагулянтом ЭДТА-К3 Improvacuter (Guangzhou Improve Medical Instruments Co.Ltd, Китай) емкостью

6 мл на 4-7 сутки приема апиксабана. С целью получения плазмы образцы крови центрифугировались при 3000 об./мин в течении 15 минут. Выделенная плазма аликвотировалась в пробирки типа "Эппендорф" и замораживалась при температуре -70 °С до момента проведения анализа.

Концентрацию апиксабана в плазме определяли методом хроматографии с масс-спектрометрической детекцией на высокоэффективном жидкостном хроматографе Agilent G1978B Multimode Source for 6410 Triple Quade LC/MS (Agilent Technologies, Inc., USA, 2008).

Количественное определение апиксабана в образцах плазмы крови человека методом высокоэффективной жидкостной хроматографии – тандемной масс-спектрометрии основано на извлечении аналита из плазмы путем осаждения белков плазмы крови ацетонитрилом с последующим их определением с помощью ВЭЖХ-МС/МС системы. Поскольку суточная доза апиксабана была различной (5, 10 и 20 мг в сутки), остаточная равновесная концентрация ($C_{min,ss}$) апиксабана была скорректирована относительно суточной дозы лекарственного средства ($C_{min,ss}/D$).

Определение полиморфизмов генов

На базе научно-исследовательского института молекулярной и персонализированной медицины ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России проводилось выделение ДНК из цельной венозной крови с помощью набора реагентов "S-Сорб" (ООО "Синтол", Россия).

Затем, методом полимеразной цепной реакции в реальном времени на ДНК-амплификаторе CFX96 Touch™ Real-Time PCR Detection System (Bio-Rad Laboratories, Inc.; USA), с использованием коммерческих наборов реактивов ("Синтол", Россия; "Thermo Fisher Scientific", США) производилось генотипирование полиморфизмов *CYP3A4*22* (rs35599367) C>T, *CYP3A5*3* A>G, *ABCB1* (rs4148738) C>T, *ABCB1* (rs1045642) C>T. Для отбора генов-кандидатов в исследование использовали данные по фармакокинетике и фармакодинамике из инструкции по применению препарата и базы данных PharmGKB¹.

Определение ПВ и АЧТВ

Оценка фармакодинамики апиксабана производилась посредством определения ПВ и АЧТВ. Взятие венозной крови осуществлялось перед очередным приёмом апиксабана на 4-7 сутки от начала приёма препарата с использованием вакуумных пробирок VACUTEST® (KIMA, Италия) с K₃ЭДТА. Показатели ПВ и АЧТВ определялись с помощью автоматического анализатора-коагулометра Destiny Max (Tcoag, Ирландия).

Статистическая обработка данных

Статистическая обработка проводилась с помощью пакета программ SPSS Statistics 20.0. Характер распределения данных оценивали с помощью критерия Шапиро-

¹ PharmGKB. Available from: <https://www.pharmgkb.org/>.

Таблица 1. Клинико-демографические характеристики пациентов с ФП и ТГВ

Показатель	Характеристика пациентов, включенных в исследование
Возраст, в годах	70,0 [60;79]
Мужчины, n (%)	56 (51,9)
Женщины, n (%)	52 (48,1)
СКФ, мл/мин/1,73 м ²	63,39 [45;93]
HAS-BLED, баллы	2 [2;3]
Гемоглобин, г/л	126,6 [113;141]
Тромбоциты, 10 ⁹ /л	227,0 [178;295]
Протромбиновое время, с	16,2 [13;19]
АЧТВ, с	30,2 [27;34]
ФП, n (%)	54 (50)
ТГВ, n (%)	54 (50)
Индекс массы тела, кг/м ²	28,15 [26;32]
Ишемическая болезнь сердца, n (%)	69 (63,9)
ОНМК в анамнезе, n (%)	8 (7,4)
Артериальная гипертензия, n (%)	78 (72,2)
Сахарный диабет, n (%)	31 (28,7)
Хроническая сердечная недостаточность, n (%)	61 (56,5)
Анемия, n (%)	40 (37,0)
Доза апиксабана: 2,5 мг 2 раза в сутки, n (%)	15 (13,9)
5 мг 2 раза в сутки, n (%)	47 (43,5)
10 мг 2 раза в сутки, n (%)	46 (42,6)
C _{min,ss} , нг/мл	76,7 [49;128]
C _{min,ss} /D, нг/мл/мг	5,82 [3;12]
Данные указаны в виде Ме [25%;75%]. СКФ — скорость клубочковой фильтрации, ФП — фибрилляция предсердий, ТГВ — тромбоз глубоких вен, АЧТВ — активированное частичное тромбопластиновое время, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения	

Уилка. Для сравнения количественных переменных между группами применялись непараметрические критерии (Манна-Уитни, Крускала-Уоллеса). Средние значения представлены в результатах как медиана и квартили — Ме [Q1; Q3]. Частоту категориальных переменных сравнивали между собой при помощи критерия Хи-квадрат Пирсона или точного критерия Фишера. Для коррекции множественных сравнений вводилась поправка Бонферрони. Расчет соответствия распределения генотипов закону Харди-Вайнберга был выполнен при помощи онлайн-калькулятора [19]. Результаты с $p < 0,05$ считали статистически значимыми.

Результаты

Общая характеристика пациентов, включенных в исследование, представлена в табл. 1. Количество пациентов мужского пола составило 51,9%, а медиана возраста — 70,0 [60;79] лет. Число пациентов, принимающих апиксабан в дозе 2,5 мг 2 раза в сутки составило 13,9%, а в дозе 5 мг 2 раза в сутки и 10 мг 2 раза в сутки — 43,5% и 42,6% соответственно.

Распределение частот аллелей трех генов соответствовало равновесию Харди-Вайнберга при значении $p > 0,05$ (табл. 2).

При оценке сопоставимости сравниваемых групп пациентов, статистически значимые различия по клиническим и лабораторным факторам, которые могли повлиять на основные и вторичные исходы, были получены для пациентов с *ABCB1* (*rs4148738*) $C > T$, которые являлись носителями аллельного варианта CC , у них исходно был выше уровень гемоглобина, по сравнению с пациентами носителями генотипа CT (134 [123;154] против 130 [117;145]) $p = 0,046$. Также у пациентов с аллельным вариантом TT по полиморфному маркеру *ABCB1* (*rs4148738*) $C > T$ в 3 раза реже встречалась анемия 22,5% против 70,0% $p = 0,007$. Пациенты с генотипом CC *ABCB1* (*rs1045642*) $C > T$ имели исходно более высокий уровень тромбоцитов (247 [228;291] против 197 [165;239]) $p = 0,030$, а также в два раза чаще в анамнезе имели острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК)/транзиторную ишемическую атаку 25,0% против 50,0% $p = 0,032$.

Влияние полиморфизма генов на концентрацию в плазме

Всего в этом исследовании было исследовано 4 однонуклеотидных полиморфизма (SNP), включая *ABCB1* (2 SNP), *CYP3A4/5* (2 SNP). При анализе Краскела-Уоллиса была обнаружена ассоциация между носительством генотипа *ABCB1* (*rs4148738*) $C > T$ и $C_{min,ss} /D$ апиксабана $p = 0,018$ (табл. 3). У пациентов с генотипом CT *ABCB1* (*rs4148738*) $C > T$ значение $C_{min,ss} /D$, было выше, чем у пациентов с генотипом TT (6,23 [4;13] против 5,77 [4;17]). Не было установлено, что полиморфизмы генов *CYP3A4*22* (*rs35599367*) $C > T$, *CYP3A5*3* $A > G$, *ABCB1* (*rs1045642*) $C > T$ оказывают значимое влияние на $C_{min,ss} /D$ апиксабана (см. табл. 3).

Влияние полиморфизма генов на значения АЧТВ и ПВ

Пациенты с полиморфизмом гена *CYP3A4*22* (*rs35599367*) $C > T$ были разделены на две группы: CC $n = 8$ (95,4%) и CT $n = 17$ (4,6%), носителей TT в выборке обнаружено не было. При анализе Манна-Уитни не было обнаружено статистически значимых ассоциаций между носительством полиморфизма и значениями АЧТВ и ПВ (табл. 4).

Пациенты с полиморфизмом гена *CYP3A5*3* $A > G$ также были разделены на две группы: AG $n = 8$ (9,3%) и GG $n = 17$ (90,7%). В данном случае при анализе не было обнаружено статистически значимых ассоциаций между носительством полиморфизма и значениями АЧТВ и ПВ (см. табл. 4).

Пациенты с полиморфизмами генов *ABCB1* (*rs1045738*) $C > T$ и *ABCB1* (*rs1045642*) $C > T$ были разделены на три группы. У носителей генотипа TT *ABCB1* (*rs1045642*) $C > T$ значение ПВ была статистически значимо выше, чем у генотипа CT (17,0 [40;112] против 14,9 [35;132]) $p = 0,044$ (см. табл. 4). При этом

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

Полиморфизм гена	Генотип	n	%	Chi-Square	P
CYP3A4*22 (rs35599367) C>T	CC	103	95,4	0,06	0,97
	CT	5	4,6		
CYP3A5*3 A>G	GG	98	90,7	0,25	0,88
	AG	10	9,3		
ABCB1 (rs4148738) C>T	CC	20	18,5	0,12	0,94
	CT	55	50,9		
	TT	33	30,6		
ABCB1 (rs1045642) C>T	CC	19	17,6	20,89	0,000029
	CT	25	23,1		
	TT	64	59,3		

Таблица 3. Ассоциация носительства полиморфизмов генов CYP3A4/5 и ABCB1 с равновесной концентрацией апиксабана

Однонуклеотидный полиморфизм (SNP)	Генотип	Cmin,ss /D, нг/мл/мг Me [25%;75%]	P		
CYP3A4*22 (rs35599367) C>T	CC (n=103)	5,87 [4;12]	0,497		
	CT (n=5)	4,5 [2;14]			
CYP3A5*3 A>G	AG (n=10)	6,89 [5;15]	0,261		
	GG (n=98)	5,60 [3;12]			
ABCB1 (rs4148738) C>T	CC (n=20)	5,42 [3;9]	P1-2	P1-3	P2-3
	CT (n=55)	6,23 [4;13]	0,759	0,595	0,018*
	TT (n=33)	5,77 [4;17]			
ABCB1 (rs1045642) C>T	CC (n=19)	5,77 [2;7]	P1-2	P1-3	P2-3
	CT (n=64)	6,17 [3;13]	0,736	0,731	0,661
	TT (n=25)	5,67 [3;11]			

Таблица 4. Ассоциация носительства полиморфизмов генов CYP3A4/5 и ABCB1 со значениями АЧТВ и ПВ

Однонуклеотидный полиморфизм (SNP)	Генотип	АЧТВ	ПВ	P		
CYP3A4*22 (rs35599367) C>T	CC (n=103)	30,2 [27;34]	16,2 [13;19]	0,720		
	CT (n=5)	31,2 [26;32]	16,7 [13;24]			
CYP3A5*3 (rs776746) A>G	AG (n=10)	30,1 [25;33]	15,1 [13;26]	0,458		
	GG (n=98)	30,2 [27;34]	16,2 [14;18]			
ABCB1 (rs4148738) C>T	CC (n=20)	30,1 [27;35]	16,6 [14;18]	P1-2	P1-3	P2-3
	CT (n=55)	30,1 [27;33]	16,0 [13;18]	0,654	0,811	0,336
	TT (n=33)	31,5 [27;34]	15,9 [14;20]	0,730	0,862	0,482
ABCB1 (rs1045642) C>T	CC (n=19)	31,3 [48;123]	14,9 [24;67]	P1-2	P1-3	P2-3
	CT (n=64)	30,2 [52;137]	14,9 [35;132]	0,770	0,652	0,964
	TT (n=25)	29,7 [46;127]	17,0 [40;112]	0,198	0,434	0,044*

Данные указаны в виде Me [25%;75%].

не было обнаружено статистически значимых ассоциаций между носительством полиморфизма ABCB1 (rs4148738) C>T и значениями АЧТВ и ПВ (см. табл. 4).

Влияние полиморфизмов генов на возникновение кровотечений у пациентов с ФП и ТГВ

За время наблюдения в общей сложности было зафиксировано 36 геморрагических событий. Все кровотечения были неспровоцированными. Наиболее часто у пациентов регистрировалась гематурия (61%). Структура геморрагических осложнений представлена на рис. 1.

Нами были проанализированы пациенты с геморрагическими событиями на предмет носительства полиморфизмов генов CYP3A4/5 и ABCB1. Статистически значимого влияния носительства полиморфизмов rs35599367, rs776746, rs4148738 и rs4148642 вышеуказанных генов на риск развития геморрагических осложнений выявлено не было (табл. 5).



Рисунок 1. Структура геморрагических осложнений

Таблица 5. Влияние полиморфизмов генов *CYP3A4/5* и *ABCB1* на частоту развития геморрагических осложнений

Однонуклеотидный полиморфизм (SNP)	Генотип	Без кровотечений (n = 72)	С кровотечением (n = 36)	P
<i>CYP3A4*22</i> (rs35599367) C>T	CC (n=103)	68 (66,0%)	35 (34,0%)	0,517
	CT (n=5)	4 (80,0%)	1 (20,0%)	
<i>CYP3A5*3</i> (rs776746) A>G	AG (n=10)	6 (60,0%)	4 (40,0%)	0,639
	GG (n=98)	66 (67,3%)	32 (32,7%)	
<i>ABCB1</i> (rs4148738) C>T	CC (n=20)	16 (80,0%)	4 (20,0%)	0,336
	CT (n=55)	34 (61,8%)	21 (38,2%)	
	TT (n=33)	22 (66,7%)	11 (33,3%)	
<i>ABCB1</i> (rs1045642) C>T	CC (n=19)	14 (73,7%)	5 (26,3%)	0,309
	CT (n=64)	39 (60,9%)	25 (39,1%)	
	TT (n=25)	19 (76,0%)	6 (24,0%)	

Обсуждение

Персонализация терапии ПОАК, в том числе апиксабаном, является ведущей задачей для обеспечения эффективности и безопасности применения этих препаратов [20]. Важную роль в вариативности фармакокинетики играют полиморфизмы генов ферментов биотрансформации (*CYP3A4/5*) а также белков-переносчиков (P-гр) [21].

Ген *ABCB1* кодирует эффлюксный насос P-гр, а все ПОАК являются субстратами P-гр. Поэтому *ABCB1* является наиболее часто исследуемым геном для оценки взаимосвязи носительства конкретных аллельных вариантов с риском нежелательных лекарственных реакций на фоне терапии ПОАК, и прежде всего – кровотечений [2]. Предыдущие небольшие исследования показали, что минорный аллель *ABCB1* rs4148738 был связан с более низкими пиковыми концентрациями апиксабана и более низким риском кровотечений у пациентов, получающих антикоагулянтную терапию апиксабаном [15, 22, 23]. Однако, эти результаты не подтвердились в более крупном исследовании, в котором проанализировали данные пациентов, участвовавших в третьей фазе крупного клинического исследования апиксабана [11]. В нашем исследовании обнаружено, что у пациентов с генотипом *CT* *ABCB1* (rs4148738) C>T значение $C_{min,ss}/D$, было выше, чем у пациентов носителей гомозиготы *TT*, что скорее похоже на результаты, полученные С. Dimatteo и соавт. [15].

Из полиморфизмов генов, кодирующих ферменты биотрансформации *CYP3A4/5*, наиболее изучена роль нефункционального аллеля *G* (rs776746) гена *CYP3A5*. В то же время у гетерозиготных носителей (генотип *AG*) метаболизм апиксабана умеренно снижен из-за носительства одного нефункционального аллеля *G*, а у гетерозиготных носителей (*CYP3A5* * 3, генотип *GG*) изофермент *CYP3A5* не экспрессируется. Это является фактором риска развития нежелательных реакций (в частности, кровотечений) при приеме апиксабана [16]. S. Ueshima и соавт. обнаружили, что пациенты с ФП и гомозиготным генотипом *TT* (rs77674) гена *CYP3A5* могли иметь пониженные концентрации апиксабана в крови по сравнению с па-

циентами с генотипами *CC* и *CT*. Следовательно, носительство аллеля *T* может быть связано с повышенным клиренсом апиксабана [16]. Однако это исследование проводилось в азиатской популяции пациентов, что не позволяет экстраполировать результаты на другие этнические группы. В другом, более крупном исследовании, в котором проанализировали данные пациентов, участвовавших в третьей фазе клинического исследования апиксабана (ARISTOTLE) [11] авторы не повторили результаты исследования S. Ueshima и соавт. [16]. Эти расхождения, вероятно, можно объяснить с более надежными оценками воздействия апиксабана, большим размером выборки и достаточной мощностью исследования. В другом небольшом российском исследовании А. В. Крюкова и соавт. не было найдено статистически значимых ассоциаций между фармакокинетикой апиксабана и полиморфизмом гена *CYP3A5* rs776746 [24]. Результаты нашего исследования показали, что полиморфизмы генов *CYP3A4*22* (rs35599367) C>T, *CYP3A5*3* A>G не влияли на фармакокинетику апиксабана и риски развития геморрагических осложнений, что согласуется с результатами исследований, процитированных выше. Тем не менее дозирование апиксабана следует проводить с осторожностью и мониторировать нежелательные побочные реакции у пациентов, не экспрессирующих *CYP3A5* (гомозиготных носителей нефункциональных аллелей).

При отсутствии возможности измерения активности Ха-фактора и равновесных концентраций ПОАК, доступной опцией для оценки безопасности и эффективности применения ПОАК в условиях стационара может быть измерение АЧТВ и ПВ [20]. Дабигатран может в большей степени удлинять АЧТВ, ривароксабан – ПВ [25]. В терапевтических дозах апиксабан вызывает небольшое удлинение АЧТВ и ПВ, но имеет высокую степень вариативности [25]. Однако существует умеренная корреляция между концентрацией ПОАК и наблюдаемым изменением гемостаза. В нашем исследовании мы оценили влияние полиморфизмов генов *CYP3A4*22* (c.522-191C>T, rs35599367), *CYP3A5*3* (c.219-237A>G, rs776746), *ABCB1* rs1045642 (c.3435T>C) и rs4148738 (c.2692-2236C>T) на показатели АЧТВ и ПВ и установили, что у носителей го-

мозиготного генотипа *TT ABCB1 (rs1045642) C>T* значение ПВ было статистически значимо выше, чем у генотипа *CT* $p=0,044$, что может быть важным для клинической практики с учетом невысокой стоимости данного анализа.

Следует отметить, что выявлено несоответствие распространенности генотипов полиморфного варианта *ABCB1 (rs1045642) C>T* равновесию Харди-Вайнберга, что ограничивает практическую значимость результатов. Но полученные результаты, тем не менее, следует считать важными при сравнении с последующими исследованиями.

Заключение

В нашем исследовании полиморфный вариант *ABCB1 (rs1045642) C>T* значимо ассоциировался со значением $C_{min,ss}/D$. При этом мы не обнаружили статистически значимых ассоциаций между носительством полиморфизмов генов *CYP3A4*22 (rs35599367) C>T*, *CYP3A5*3 A>G*, *ABCB1 (rs1045642) C>T* и значением $C_{min,ss}/D$ апиксана. Также мы не обнаружили статистически значимого влияния носительства полиморфизмов *rs35599367*, *rs776746*, *rs4148738* и *rs4148642* вышеуказанных генов на риски развития геморрагических осложнений. Однако, было установлено влияние полиморфизма *ABCB1 (rs1045642) C>T* на значение ПВ.

Для оптимизации клинической эффективности и максимальной безопасности современной антикоа-

гулянтной терапии необходим системный индивидуальный подход на основе фармакокинетических исследований и фармакогенетического тестирования, которые позволят прогнозировать и профилактировать развитие геморрагических осложнений у пациентов, принимающих ПОАК, поэтому необходимы дальнейшие исследования в этой области.

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

Финансирование исследования: Работа выполнена при поддержке гранта Российского научного фонда 22-15-00251 №122060600001-4, "Персонализированное применение прямых пероральных антикоагулянтов на основе фармакогеномного подхода". Авторы не имеют других соответствующих связей или финансового участия с какой-либо организацией или предприятием, имеющим финансовый интерес или финансовый конфликт с предметом или материалами, обсуждаемыми в рукописи, кроме тех, которые были раскрыты.

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

References / Литература

1. Chaudhary R, Sharma T, Garg J, et al. Direct oral anticoagulants: a review on the current role and scope of reversal agents. *J Thromb Thrombolysis*. 2020;49(2):271-286. DOI:10.1007/s11239-019-01954-2
2. Thompson LE, Davis BH, Narayan R, et al. Personalizing Direct Oral Anticoagulant Therapy for a Diverse Population: Role of Race, Kidney Function, Drug Interactions, and Pharmacogenetics. *Clin Pharmacol Ther*. 2023;113(3):585-599. DOI:10.1002/cpt.2714.
3. Bounameaux H, Reber G. New oral antithrombotics: a need for laboratory monitoring. *Against J Thromb Haemost*. 2010;8(4):627-630. DOI:10.1111/j.1538-7836.2010.03759.x.
4. Barnes GD, Lucas E, Alexander GC, Goldberger ZD. National Trends in Ambulatory Oral Anticoagulant Use. *Am J Med*. 2015;128(12):1300-5.e2. DOI:10.1016/j.amjmed.2015.05.044.
5. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al; RE-LY Steering Committee and Investigators. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2009;361(12):1139-51. DOI:10.1056/NEJMoa0905561.
6. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, et al; ROCKET AF Investigators. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011;365(10):883-91. DOI:10.1056/NEJMoa1009638.
7. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, et al; ARISTOTLE Committees and Investigators. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011;365(11):981-92. DOI:10.1056/NEJMoa1107039.
8. van Es N, Coppens M, Schulman S, et al. Direct oral anticoagulants compared with vitamin K antagonists for acute venous thromboembolism: evidence from phase 3 trials. *Blood*. 2014;124(12):1968-1975. DOI:10.1182/blood-2014-04-571232.
9. Geller AI, Shehab N, Lovegrove MC, et al. Emergency Visits for Oral Anticoagulant Bleeding. *J Gen Intern Med*. 2020;35(1):371-373. DOI:10.1007/s11606-019-05391-y.
10. Shehab N, Lovegrove MC, Geller AI, et al. US Emergency Department Visits for Outpatient Adverse Drug Events, 2013-2014. *JAMA*. 2016;316(20):2115-2125. DOI:10.1001/jama.2016.16201.
11. Attelind S, Hallberg P, Wadelius M, et al. Genetic determinants of apixaban plasma levels and their relationship to bleeding and thromboembolic events. *Front Genet*. 2022;13:982955. DOI:10.3389/fgene.2022.982955.
12. Foerster KI, Hermann S, Mikus G, Haefeli WE. Drug-Drug Interactions with Direct Oral Anticoagulants. *Clin Pharmacokinet*. 2020;59(8):967-980. DOI:10.1007/s40262-020-00879-x.
13. Ahmed S, Zhou Z, Zhou J, Chen SQ. Pharmacogenomics of Drug Metabolizing Enzymes and Transporters: Relevance to Precision Medicine. *Genomics Proteomics Bioinformatics*. 2016;14(5):298-313. DOI:10.1016/j.gpb.2016.03.008.
14. Byon W, Garonzik S, Boyd RA, Frost CE. Apixaban: A Clinical Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Review. *Clin Pharmacokinet*. 2019;58(10):1265-1279. DOI:10.1007/s40262-019-00775-z.
15. Dimatteo C, D'Andrea G, Vecchione G, et al. ABCB1 SNP rs4148738 modulation of apixaban interindividual variability. *Thromb Res*. 2016;145:24-26. DOI:10.1016/j.thromres.2016.07.005.
16. Ueshima S, Hira D, Fujii R, et al. Impact of ABCB1, ABCG2, and CYP3A5 polymorphisms on plasma trough concentrations of apixaban in Japanese patients with atrial fibrillation. *Pharmacogenet Genomics*. 2017;27(9):329-336. DOI:10.1097/FPG.0000000000000294.
17. Sherry ST, Ward MH, Kholodov M, et al. dbSNP: the NCBI database of genetic variation. *Nucleic Acids Res*. 2001;29(1):308-311. DOI:10.1093/FPG.0000000000000294.
18. Wu T, Wu S, Li L, et al. The impact of ABCB1, CYP3A4/5 and ABCG2 gene polymorphisms on rivaroxaban trough concentrations and bleeding events in patients with non-valvular atrial fibrillation. *Hum Genomics*. 2023;17(1):59. DOI:10.1186/s40246-023-00506-3.
19. Rodriguez S, Gaunt TR, Day INM. Hardy-Weinberg equilibrium testing of biological ascertainment for Mendelian randomization studies. *Am J Epidemiol*. 2009;169(4):505-514. DOI:10.1093/aje/kwn359.
20. Sychev IN, Fedina LV, Osipov AS, et al. Effect of polymorphisms in CYP3A4*22 (rs35599367) C>T, CYP3A5*3 (rs776746) A>G, ABCB1 (rs4148738) C>T and ABCB1 (rs1045642) C>T genes on apixaban anticoagulation: pilot study results.

- Medsitskiy sovet = Medical Council. 2021;(4):41-46 (In Russ.) [Сычев И.Н., Федина Л.В., Осипов А.С., et al. Влияние полиморфизмов генов CYP3A4*22 (rs35599367) C > T, CYP3A5*3 (rs776746) A > G, ABCB1 (rs4148738) C > T и ABCB1 (rs1045642) C > T на антикоагулянтное действие апиксана: результаты пилотного исследования. Медицинский Совет. 2021;(4):41-46]. DOI:10.21518/2079-701X-2021-4-41-46.
21. Raymond J, Imbert L, Cousin T, et al. Pharmacogenetics of Direct Oral Anticoagulants: A Systematic Review. J Pers Med. 2021;11(1):37. DOI:10.3390/jpm11010037.
22. Lähteenmäki J, Vuorinen AL, Pajula J, et al. Pharmacogenetics of Bleeding and Thromboembolic Events in Direct Oral Anticoagulant Users. Clin Pharmacol Ther. 2021;110(3):768-776. DOI:10.1002/cpt.2316.
23. Shou W, Wang D, Zhang K, et al. Gene-wide characterization of common quantitative trait loci for ABCB1 mRNA expression in normal liver tissues in the Chinese population. PLoS One. 2012;7:e46295. DOI:10.1371/journal.pone.0046295.
24. Kryukov AV, Sychev DA, Andreev DA, et al. Influence of ABCB1 and CYP3A5 gene polymorphisms on pharmacokinetics of apixaban in patients with atrial fibrillation and acute stroke. Pharmgenomics Pers Med. 2018;11:43-49. DOI:10.2147/PGPM.S157111.
25. Conway SE, Hwang AY, Ponte CD, et al. Laboratory and Clinical Monitoring of Direct Acting Oral Anticoagulants: What Clinicians Need to Know. Pharmacotherapy 2017;37(2):236-248. DOI:10.1002/phar.1884.

Сведения об Авторах/About the Authors

Федина Людмила Владимировна [Lyudmila V. Fedina]
eLibrary SPIN 1961-7486, ORCID 0000-0002-6417-9535

Сычев Игорь Николаевич [Igor N. Sychev]
eLibrary SPIN 7282-6014 ORCID 0000-0002-2970-3442

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

Варданын Аршак Варданович [Arshak V. Vardanyan]
eLibrary SPIN 4378-2283, ORCID 0000-0002-0893-3740

Глаголев Сергей Владимирович [Sergey V. Glagolev]
Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=57193931109>

Качанова Анастасия Алексеевна [Anastasia A. Kachanova]
eLibrary SPIN 1214-8156, ORCID 0000-0003-3194-4410

Бочков Павел Олегович [Pavel O. Bochkov]

eLibrary SPIN 5576-8174, ORCID 0000-0001-8555-5969

Шевченко Роман Владимирович [Roman V. Shevchenko]

eLibrary SPIN 1844-6202, ORCID 0000-0003-4646-7733

Тучкова Светлана Николаевна [Svetlana N. Tuchkova]

eLibrary SPIN 6807-3210, ORCID 0009-0001-2744-2752

Сычев Иван Витальевич [Ivan V. Sychev]

eLibrary SPIN 5162-3779, ORCID 0000-0003-0227-2651

Абдуллаев Шерзод Пардабоевич [Sherzod P. Abdullaev]

eLibrary SPIN 1727-2158, ORCID 0000-0001-9001-1499

Сычев Дмитрий Алексеевич [Dmitry A. Sychev]

eLibrary SPIN 4525-7556, ORCID 0000-0002-4496-3680

КЛИНИЧЕСКИЙ ОПЫТ

Клинические факторы, ассоциированные с развитием феномена невозстановленного коронарного кровотока у пациентов с острым коронарным синдромом

Константинова Е. В.^{1,2*}, Ильин Ю. С.¹, Великоцкий А. А.², Рахими Н. А.¹, Богданова А. А.^{1,2}, Площенко Е. В.²

¹Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия

²Городская клиническая больница №1 им. Н. И. Пирогова, Москва, Россия

Цель. Изучить частоту развития феномена невозстановленного коронарного кровотока (no-/slow-reflow) при первичном чрескожном коронарном вмешательстве (ЧКВ) у пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС), и клинические факторы, ассоциированные с его возникновением в повседневной клинической практике.

Материал и методы. Из 2090 пациентов с ОКС, поступивших в ГКБ № 1 им. Н. И. Пирогова г. Москвы в период с 01.01.2017 г. по 01.11.2022 г., выделены 2 группы пациентов с ЧКВ: 1-я группа (n=59) включала пациентов с исходным антеградным коронарным кровотоком TIMI 0 и финальным кровотоком TIMI 0-2 (с феноменом no-/slow-reflow); 2-я группа (n=149) включала пациентов с исходным коронарным кровотоком TIMI 0 и финальным антеградным коронарным кровотоком TIMI 3 (без феномена no-/slow-reflow).

Результаты. У пациентов 1-й группы значимо чаще был сахарный диабет (42,4% против 22,8%, p=0,003), перенесенный инсульт в анамнезе (12,1% против 3,4%, p=0,016), более выраженная тяжесть острой сердечной недостаточности по Killip и время "боль-баллон" [7,00 (3,00;16,00) ч против 4,00 (2,30;8,25) ч, p=0,004]. При проведении бинарной логистической регрессии самыми значимыми предикторами развития феномена no-/slow-reflow являлись время "боль-баллон" [отношение шансов (ОШ)=1,03; 95% доверительный интервал (ДИ) 0,95-0,996; p=0,02] и проксимальный уровень поражения инфаркт-связанной артерии [ОШ=3,33; 95% ДИ 1,67-6,57; p<0,001]. Частота наступления летальных исходов в стационаре в группе пациентов с феноменом no-/slow-reflow была в 6,1 раза выше, чем в группе пациентов с нормальным кровотоком [ОШ=6,10±0,433; 95% ДИ 2,614-14,247; p<0,05].

Заключение. Развитие феномена no-/slow-reflow наблюдалось у 2,8% пациентов в клинической практике ГКБ № 1 им. Н. И. Пирогова. Его развитие ассоциировалось с увеличением частоты неблагоприятного исхода заболевания в стационаре. Общее время ишемии миокарда, наличие сахарного диабета, инсульт в анамнезе, более высокий класс острой сердечной недостаточности по Killip при поступлении чаще ассоциировались с развитием феномена no-/slow-reflow. Проксимальный уровень поражения инфаркт-связанной артерии и время "боль-баллон" были независимыми предикторами феномена no-/slow-reflow.

Ключевые слова: феномен невозстановленного коронарного кровотока, острый коронарный синдром, факторы риска, сахарный диабет, исходы заболевания в стационаре, чрескожное коронарное вмешательство, время ишемии миокарда.



Для цитирования: Константинова Е. В., Ильин Ю. С., Великоцкий А. А., Рахими Н. А., Богданова А. А., Площенко Е. В. Клинические факторы, ассоциированные с развитием феномена невозстановленного коронарного кровотока у пациентов с острым коронарным синдромом. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2024;20(1):27-34. DOI: 10.20996/1819-6446-2024-2994. EDN OPPLHS

Clinical factors associated with the no-/slow-reflow phenomenon in patients with acute coronary syndrome

Konstantinova E. V.^{1*}, Ilin Yu. S.¹, Velikotskiy A. A.², Rakhimi N. A.¹, Bogdanova A. A.^{1,2}, Ploshchenkov E. V.²

¹N. I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

²N. I. Pirogov City Clinical Hospital No. 1, Moscow, Russia

Aim. To determine the incidence of the no-reflow phenomenon in patients with acute coronary syndrome (ACS) undergoing primary percutaneous coronary intervention (PCI), and to study factors associated with its occurrence in the daily work of the City Clinical Hospital.

Material and methods. Of the 2090 patients with ACS admitted to N.I. Pirogov City Clinical Hospital No.1 in the period from 01.01.2017 to 01.11.2022 there were 2 groups of patients with PCI: group 1 (n=59) included patients with initial antegrade coronary blood flow TIMI 0 and final blood flow TIMI 0-2 (with the no-/slow-reflow phenomenon); Group 2 (n=149) included patients with initial coronary blood flow TIMI 0 and final antegrade coronary blood flow TIMI 3 (without the no-/slow-reflow phenomenon).

Results. The no-/slow-reflow phenomenon was observed in 2.8% of cases. Patients with no-/slow-reflow phenomenon more frequently had diabetes mellitus (42.4% vs. 22.8%, p=0.003), a history of stroke (12.1% vs. 3.4%, p=0.016), higher Killip class and "pain-to-balloon" time 7 [3; 16] vs. 4 [2.3; 8.25] hours, p=0.004. Binary logistic regression identified "pain-to-balloon" time as the most significant predictor of no-/slow-reflow phenomenon development [Odds Ratio (OR)=1.03; 95% CI: 0.95-0.996; p=0.02] and the proximal level of occlusion in infarct-related coronary artery. The incidence of in-hospital mortality was 6.1 times higher in the no-/slow-reflow group compared to the normal blood flow group [OR=6.102±0.433; 95% CI: 2.614-14.247; p<0.05].

Conclusion. The development of the no-/slow-reflow phenomenon was observed in 2.8% of patients in clinical practice N.I. Pirogov City Clinical Hospital No.1. Its development was associated with an increase in the incidence of unfavorable outcome of the disease in the hospital. The total time of myocardial ischemia, the presence of diabetes mellitus, a history of stroke, and a higher Killip class of acute heart failure at admission were more often associated with the development of the no-/slow-reflow phenomenon. The proximal level of damage to the infarct-related artery and "pain-to-balloon" time were independent predictors of the no-/slow-reflow phenomenon.

Keywords: no-reflow phenomenon, acute coronary syndrome, risk factors, diabetes mellitus, in-hospital outcomes, percutaneous coronary intervention, myocardial ischemia time.

For citation: Konstantinova E. V., Ilin Yu. S., Velikotskiy A. A., Rakhimi N. A., Bogdanova A. A., Plushchenkov E. V. Clinical factors associated with the no/slow-reflow phenomenon in patients with acute coronary syndrome: practice of N. I. Pirogov City Clinical Hospital No. 1. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2024;20(1):27-34. DOI: 10.20996/1819-6446-2024-2994. EDN OPPLHS

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

Received/Поступила: 06.12.2023

Review received/Рецензия получена: 06.01.2024

Accepted/Принята в печать: 05.02.2024

Введение

В настоящее время чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ) стало ведущим методом лечения пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС) [1]. Несмотря на очевидные достоинства этого метода реперфузии, связанные с его эффективностью и малоинвазивностью, в части случаев ЧКВ может сопровождаться развитием осложнений. Одним из осложнений ЧКВ является феномен невосстановленного или замедленного кровотока (no-/slow-reflow), развитие которого снижает эффективность реваскуляризации миокарда [2].

Несмотря на длительное изучение этиопатогенеза данного феномена, природа его окончательно не ясна. Этот феномен включает в себя дистальную эмболию, развитие микрососудистой обструкции, каскад биохимических, патофизиологических и морфологических реакций ткани миокарда, реперфузионно-реоксигенационный синдром в том числе так называемый "reflow-paradox", являющийся механизмом ишемического и парадоксального постишемического повреждения, активный иммунный ответ, нарушение про- и антикоагулянтного гомеостаза, а также индивидуальную предрасположенность к повреждению микроциркуляторного русла [3, 4].

Такое многообразие и сложность полученных в фундаментальных исследованиях данных свидетельствует о необходимости дальнейшего изучения как этиопатогенетических механизмов формирования этого феномена, так и предикторов, ассоциированных факторов его развития в реальной клинической практике.

Цель исследования — изучить частоту развития феномена невосстановленного коронарного кровотока (no-/slow-reflow) при первичном ЧКВ у пациентов с ОКС, госпитализированных в ГКБ №1 им. Н.И. Пирогова и факторы, ассоциированные с его возникновением в повседневной работе городской клинической больницы г. Москвы.

Материал и методы

В основу нашего исследования положены данные госпитального регистра пациентов с ОКС, поступивших по каналу скорой медицинской помощи или обратившихся самостоятельно в ГКБ №1 им. Н.И. Пирогова г. Москвы в период с 1 января 2017 г. по 1 ноября 2022 г. В исследование включались пациенты, у которых диагностирован инфаркт миокарда (ИМ) с или без подъема сегмента ST и проведено ЧКВ со стентированием коронарной артерии (КА). Критерии исключения: ИМ второго типа, нестабильная стенокардия, тромболитическая терапия на догоспитальном этапе, вазоспастический характер поражения КА, гемодинамически незначимый стеноз с нормальным коронарным кровотоком по данным ангиографии, стресс-индуцированная кардиомиопатия, тяжелое многососудистое поражение КА с необходимостью экстренной операции коронарного шунтирования, невозможность по техническим причинам выполнить ЧКВ, добровольный отказ от проведения ЧКВ, агональное состояние больного.

Проанализированы данные 2090 пациентов, у которых проведена комплексная оценка клинических и демографических показателей, а также, по данным коронароангиографии, проанализирована степень коронарного кровотока в инфаркт-связанной артерии (ИСА) по шкале TIMI (Thrombolysis In Myocardial Infarction) как до, так и после ЧКВ. Феномен no-reflow определялся как отсутствие антеградного поступления контрастного вещества или минимальный кровоток дистальнее места окклюзии и имплантации стента (TIMI 0 и TIMI 1 соответственно). Феномен slow-reflow определялся как степень кровотока TIMI 2 по данной шкале. Однако в исследовании мы изучали группу no-/slow-reflow в совокупности, как результат отсутствия нормального кровотока в виновной КА, несмотря на предпринятые попытки реваскуляризации. На основании результатов по шкале TIMI все пациенты после установки стента были разделены на 2 груп-

Таблица 1. Сравнение клинико-демографических характеристик пациентов изучаемых групп

Параметр	1-я группа (n=59)	2-я группа (n=149)	p
Возраст, лет	66±12	64±11,5	0,398
Пол: муж/жен, %	59,3/40,7	70,5/29,5	0,122
ИМТ, кг/м ²	27,3 (25,0; 32,0)	27,6 (24,8; 31,5)	0,842
Курение, n (%)	25 (42,4)	72 (48,3)	0,434
ГБ, n (%)	52 (89,7)	137 (92)	0,599
СД, n (%)	25 (42,4)	34 (22,8)	0,003
Пациенты с ХБП, n (%)			
С1	8 (13,6)	18 (12,1)	0,229
С2	24 (40,7)	88 (59,1)	
С3a	15 (25,4)	27 (18,1)	
С3b	7 (11,9)	9 (6)	
С4	4 (6,8)	5 (3,4)	
С5	1 (1,7)	2 (1,3)	
ФП, n (%)	5 (8,6)	14 (9,4)	0,862
ИМ в анамнезе, n (%)	7 (12,1)	26 (17,45)	0,342
ЧКВ в анамнезе, n (%)	5 (8,6)	17 (11,4)	0,559
КШ в анамнезе, n (%)	0 (0)	2 (1,34)	0,375
Данные представлены в виде M±SD или Me (Q1; Q3), если не указано иное. ИМТ — индекс массы тела, ГБ — гипертоническая болезнь, СД — сахарный диабет, ХБП — хроническая болезнь почек, С1 — скорость клубочковой фильтрации (СКФ) ≥90 мл/мин, С2 — СКФ 60-89 мл/мин, С3a — СКФ 45-59 мл/мин, С3b — СКФ 30-44 мл/мин, С4 — СКФ 15-29 мл/мин, С5 — СКФ <15 мл/мин			

пы: с невосстановленным/замедленным кровотоком (TIMI 0-2) и с нормальным кровотоком (TIMI 3). В 1-ю группу (с феноменом no/slow-reflow) вошло 59 пациентов с исходным антеградным коронарным кровотоком TIMI 0 — 100%, у которых по факту реваскуляризации был достигнут финальный кровоток TIMI 0-2. Среди пациентов с исходным антеградным кровотоком от TIMI 0 до TIMI 3 (n=2031; TIMI 0 — 43%, TIMI 1 — 28%, TIMI 2 — 21%, TIMI 3 — 8%) с финальным антеградным коронарным кровотоком TIMI 3 случайным образом было отобраны 149 пациентов с исходным коронарным кровотоком TIMI 0 и отсутствием значимых различий в характере поражения коронарного русла, которые составили 2-ю группу (без феномена no/slow-reflow).

Все больные перед ЧКВ получали перорально нагрузочные дозы ацетилсалициловой кислоты (150-325 мг) и тикагрелора (180 мг). При проведении ЧКВ интракоронарно болюсно вводился нефракционированный гепарин в дозе 7500-12500 МЕ в зависимости от массы тела. При диагностировании оператором ангиографического феномена no-/slow-reflow внутривенно болюсно вводился эптифибатид (180 мкг/кг), далее по схеме согласно клиническим рекомендациям [1].

Статистическую обработку данных выполняли в программе Statistica 10 (StatSoft Inc, США), с использованием методов параметрического и непараметрического анализа. Все количественные данные проверяли на предмет нормальности распределения. В случае нормального распределения количественные данные представляли в виде среднего и стандартного отклонения (M±SD). Ненормально

распределенные количественные величины описывали при помощи значений медианы (Me) с указанием нижнего и верхнего квартилей (Q1; Q3). Для номинальных данных указывали абсолютные и относительные значения. При сравнительном статистическом анализе для средних величин в нормально распределенных совокупностях количественных данных рассчитывался t-критерий Стьюдента для независимых выборок, в случае ассиметричного распределения данных использовался U-критерий Манна-Уитни. Для оценки всех статистически значимых количественных величин был проведен ROC-анализ с расчетом площади под кривой (AUC) и 95% доверительный интервал (ДИ), и построены характеристические кривые. Для сравнения номинальных данных в изучаемых группах использовался критерий χ^2 Пирсона. В случае анализа четырехпольных таблиц при ожидаемом явлении хотя бы в одной ячейке менее 10, нами рассчитывался критерий χ^2 с поправкой на непрерывность по Йейтсу (Yates's correction), или использовался точный критерий Фишера при значении менее 5. В качестве количественной меры эффекта при сравнении относительных показателей нами использовался показатель отношения шансов (ОШ). Определение предикторов развития феномена no-/slow-reflow осуществляли с помощью метода пошаговой бинарной логистической регрессии. В модель логистического регрессионного анализа были включены все показатели, которые имели статистически значимые различия при межгрупповом сравнении. Различия считали статистически значимыми при p<0,05.

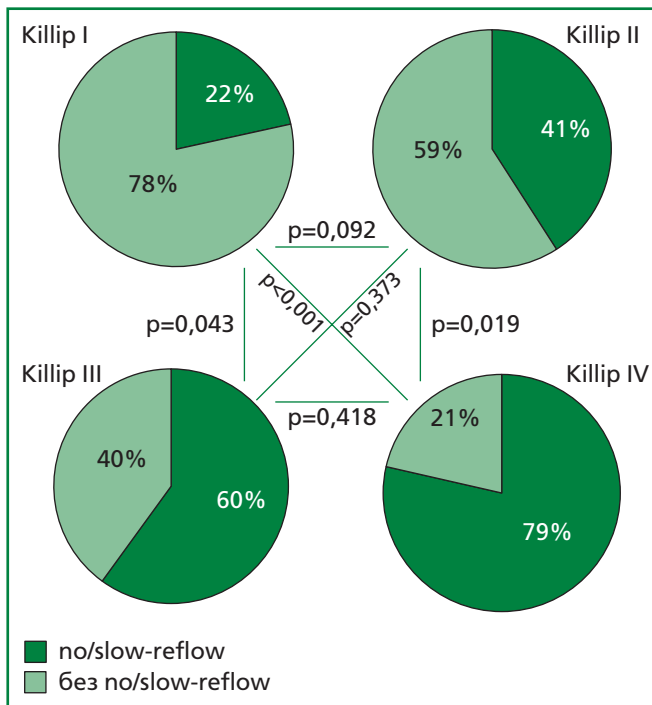


Рисунок 1. Доля пациентов с наличием феномена no-/slow-reflow в зависимости от класса ОШ по Killip среди пациентов, включенных в исследование, ОШ — острая сердечная недостаточность

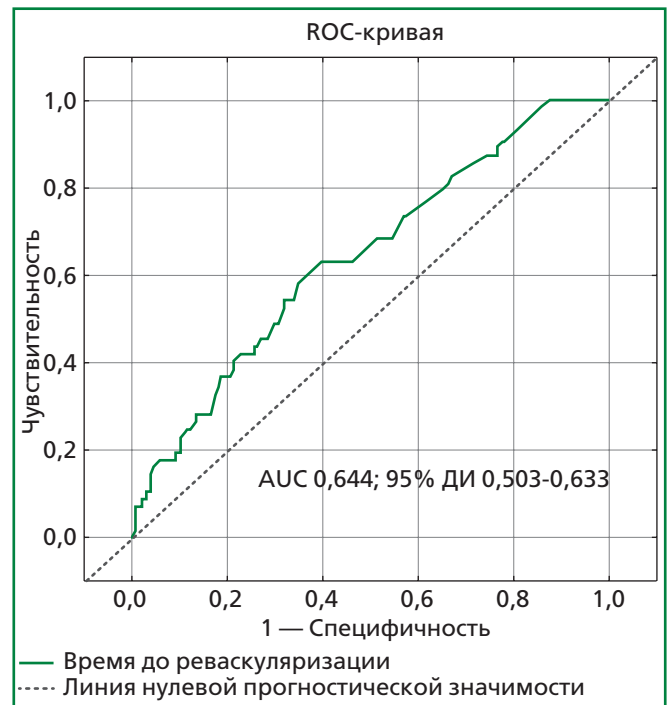


Рисунок 2. ROC-кривая влияния времени ишемии миокарда

Результаты

При сравнении клинико-демографических характеристик у пациентов двух групп не обнаружено статистически значимых различий по возрасту и полу пациентов, антропометрическим показателям, курению, наличию и стадии гипертонической болезни, хронической болезни почек, фибрилляции предсердий, ИМ и вмешательств на КА в анамнезе (табл. 1). Статистически значимо группы различались по наличию сахарного диабета (СД) (42,4% в 1-й группе против 22,8% во 2-й группе, $p=0,003$), при этом в 1-й группе СД встречался значимо чаще [в 2,6 раза; ОШ = $2,642 \pm 0,331$; 95% доверительный интервал (ДИ) 1,382-5,052; $p<0,05$].

Также группы статистически значимо различались по наличию острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) в анамнезе [7 (12,1%) против 5 (3,4%) в 1-й и 2-й группах соответственно, $p=0,016$]. При этом у пациентов с ОНМК в анамнезе в 4 раза чаще встречался феномен no-/slow-reflow, в сравнении с пациентами без перенесенного ранее ОНМК (ОШ = $3,953 \pm 0,608$; 95% ДИ 1,201-13,01; $p<0,05$).

У пациентов с более выраженным классом острой сердечной недостаточности (ОШ) наблюдалась большая частота развития феномена no-/slow-reflow (Killip II-IV в 1-й и 2-й группах обнаруживалась в 38,9% и 12,1% соответственно, $p<0,001$). При по-

парном сравнении ОШ по классам (Killip) тяжесть ОШ значимо влияла на развитие феномена no-/slow-reflow (рис. 1). При этом отсутствие ОШ (Killip I) при поступлении существенно отличалось от других степеней тяжести ОШ, а кардиогенный шок (Killip IV) имел наибольшую статистическую значимость в развитии феномена no-/slow-reflow.

Больные 1-й группы статистически значимо чаще, чем пациенты 2-й группы, умирали в стационаре [18 (30,5%) против 10 (6,7%) человек соответственно, $p<0,001$]. При этом частота наступления летальных исходов с стационаре в 1-й группе была в 6,1 раза выше чем во 2-й группе (ОШ = $6,102 \pm 0,433$; 95% ДИ 2,614-14,247; $p<0,05$).

Временной фактор статистически значимо влиял на развитие феномена no-/slow-reflow [время "боль-баллон" составило 7,0 (3,0; 16,0) ч в 1-й группе и 4,0 (2,3; 8,3) ч во 2-й группе, $p=0,004$]. При этом больные 1-й группы подвергались реваскуляризации на 3 ч позже пациентов 2-й группы.

У пациентов 1-й группы с ОНМК в анамнезе медиана времени ишемии составила 8,1 (5,0; 18,0) ч против 7,0 (3,0; 16,0) ч у больных без ОНМК ($p=0,6$).

При сравнении ангиографических параметров в группах не было статистически значимых различий по типу коронарного кровоснабжения и ИСА (табл. 2).

Уровень поражения ИСА имел значимые различия между исследованными группами пациентов

Таблица 2. Сравнение ангиографических характеристик пациентов изучаемых групп

Параметр	1-я группа (n=59)	2-я группа (n=149)	p
Тип коронарного кровоснабжения у пациентов на КАГ, n (%)			
Правый тип	46 (77,97)	126 (84,56)	0,525
Левый тип	5 (8,57)	9 (6,04)	
Сбалансированный тип	8 (13,56)	14 (9,4)	
Инфаркт-связанная артерия, n (%)			
Передняя межжелудочковая артерия	33 (55,93)	62 (41,61)	0,657
Правая коронарная артерия	17 (28,81)	55 (36,91)	
Ветви тупого края	1 (1,69)	2 (1,34)	
Огибающая ветвь левой коронарной артерии	4 (6,78)	19 (12,75)	
Диагональные ветви	1 (1,69)	2 (1,34)	
Интермедиарная артерия	0 (0)	2 (1,34)	
Ствол левой коронарной артерии	1 (1,69)	3 (2,01)	
Многососудистое поражение	2 (3,39)	4 (2,68)	

Таблица 3. Уровень поражения инфаркт-связанной артерии у пациентов изучаемых групп

Уровень поражения инфаркт-связанной артерии	1-я группа (n=59)	2-я группа (n=149)	p
Проксимальный, n (%)	52 (88,14)	59 (39,60)	<0,001
Средний, n (%)	6 (10,17)	78 (52,35)	
Дистальный, n (%)	1 (1,69)	12 (8,05)	

(табл. 3). Так, в 1-й группе по сравнению со 2-й группой пациентов значимо чаще отмечался проксимальный уровень поражения ИСА, а наличие стеноза или окклюзии на среднем или дистальном уровне коронарной ИСА не было ассоциировано с увеличением частоты возникновения феномена no-/slow-reflow ($p=0,89$).

Анализ ROC-кривой (рис. 2) у больных ИМ подтвердил зависимость частоты возникновения феномена no-/slow-reflow от времени от начала болевого синдрома до реваскуляризации. Построенная ROC-кривая вышеперечисленного параметра не пресекала линию нулевой прогностической значимости и ее AUC оказалась достаточно велика.

При проведении бинарной логистической регрессии было определено, что среди проанализированных параметров самыми значимыми предикторами развития феномена no-/slow-reflow являлись время "боль-баллон" (ОШ=1,03; 95% ДИ 0,95-0,996; $p=0,02$) и проксимальный уровень поражения ИСА (ОШ=3,33; 95% ДИ 1,67-6,57; $p<0,001$).

Обсуждение

Феномен невосстановленного коронарного кровотока изучается многие годы и даже десятки лет, но до настоящего времени нет единого мнения о причинах его развития, о его проявлениях и даже о его корректном названии [5]. Установлено, что у пациентов с ОКС развитие этого феномена препятствует достижению адекватного кровотока ИСА и в микроциркулятор-

ном русле, в результате чего происходит дезадаптивное ремоделирование миокарда с развитием гиперплазии, фиброза, формирование постинфарктной аневризмы ЛЖ, что заметно увеличивает риск неблагоприятных клинических исходов, включая смерть, повторный ИМ, уменьшение фракции выброса левого желудочка, злокачественную желудочковую аритмию, хроническую сердечную недостаточность и риск развития механических осложнений инфаркта миокарда [6, 7].

Феномен невосстановленного кровотока в нашем исследовании развивался у 2,8% процентов пациентов, госпитализированных с ОКС. В работе R. W. Harrison и соавт. частота невосстановленного кровотока составляет 2,3% [8], что близко к полученному нами показателю, но, в целом, по данными литературы, частота развития феномена no-/slow-reflow варьирует от 2% до 44% [2, 4, 5, 7, 9-16]. Такие разные данные, возможно, объясняются разными методами диагностики этого феномена, гетерогенностью генетико-демографическим факторов в исследуемых выборках пациентов.

По полученным нами данным, такие факторы, как возраст, пол, индекс массы тела, курение, наличие в анамнезе ГБ, ХБП, ФП, ИМ в прошлом, выполненных ранее ЧКВ и КШ не были ассоциированы с возникновением феномена no-/slow-reflow. Литературные данные свидетельствуют о возможной взаимосвязи некоторых из клинико-демографических факторов с развитием феномена невосстановленного кровотока [10-13]. По данным индийских специалистов, имеется связь пожилого возраста, мужского пола,

анамнеза ИБС, ГБ с развитием феномена невосстановленного кровотока, при этом отмечается, что курение является парадоксальным фактором, уменьшающим риск его возникновения у пациентов с ИМ [7]. По-видимому, можно предположить, что противоречивые результаты исследований можно объяснить разными критериями включения больных в выборки, а также этническими и демографическими особенностями пациентов.

По данным А. Каа и соавт. наличие ФП у пациентов с ИМ ассоциировано с развитием феномена невосстановленного коронарного кровотока при выполнении ЧКВ [17]. Однако, возможным объяснением наблюдавшейся закономерности, была не ФП сама по себе, а то, что пациенты с ФП были старше, имели больше коморбидных состояний, со значительно более низкой фракцией выброса левого желудочка и более выраженным поражением коронарного русла по данным ангиографии.

В проанализированной нами выборке пациентов феномен no-/slow-reflow в 2,6 раза чаще наблюдался у пациентов с СД по сравнению с пациентами без такового. Об ассоциации наличия СД и или стрессовой гипергликемии и данного феномена при коронароангиографии сообщают и другие исследователи [18-21]. Возможно, что взаимосвязь между нарушением углеводного обмена и развивающимся феноменом невосстановленного коронарного кровотока лежит в плоскости влияния гипергликемии на функцию эндотелия сосудистой стенки [22, 23], которая является одним из звеньев патогенеза возникновения невосстановленного кровотока. В то же время развитие острой гипергликемии является следствием системной реакции организма на возникающее при ИМ повреждение, и её возникновение, не изученное ещё до конца, связано с выделением катехоламинов, кортизола и др. стероидов, а также цитокинов [24]. При этом в фундаментальных исследованиях глюкозотоксические механизмы повреждения описаны в основном на основании изучения больных с хронической гипергликемией [22]. Поэтому, вероятнее всего, именно наличие СД и существующей микроангиопатии ассоциировано с возникновением феномена no-/slow-reflow, в то время как стрессовая гипергликемия лишь дополнительно усиливает уже существующую эндотелиальную дисфункцию и тромбообразование.

В нашей работе отмечена ассоциация феномена no-/slow-reflow с ОНМК в анамнезе. Этот факт можно объяснить, предположительно, тем, что больные с перенесенным ранее ОНМК могут иметь снижение когнитивных функций, в результате чего обращаются за медицинской помощью позднее, чем пациенты без инсульта в анамнезе. Это гипотеза подтверждается в нашем исследовании: у больных с ОНМК и феноменом no-/slow-reflow среднее время ишемии составило более 8 ч, а у пациентов без анамнеза ОНМК и невосстановленным кровотоком — 7 ч.

Нами была продемонстрирована выраженная ассоциация тяжести ОЧН у пациентов с ОКС и развитием феномена no-/slow-reflow при ЧКВ. Такие закономерности описывают и другие исследователи [10, 13, 14, 16, 19]. По-видимому механизмы, ассоциированные с сердечной недостаточностью (нейрогуморальная активация, воспалительные реакции и оксидативный стресс, эскалация гипоксического и ишемического повреждения, вазоспазм и другие) самым непосредственным образом вовлечены в патогенез не только ОЧН, но и феномена невосстановленного кровотока [3, 25].

В нашей работе частота наступления летальных исходов в стационаре среди пациентов с ОКС при наличии феномена no-/slow-reflow была значительно выше, чем у пациентов с нормальным кровотоком в коронарных артериях. R. W. Harrison с соавт. [8], и А. Каа с соавт. [17] описывают похожие результаты, а Z. Stajic с соавт. [16] отметили и долгосрочный неблагоприятный прогноз у пациентов с этим феноменом. Вероятно, эти закономерности объясняются тем, что у больных с феноменом no-/slow-reflow формируется более значительный объём нефункционирующего миокарда, низкая фракция выброса левого желудочка, что приводит к острой и хронической сердечной недостаточности, большему риску фатальных аритмий.

Объективно повлиять на общее время ишемии миокарда достаточно сложно. Часто оно зависит от самих больных и своевременном обращении за медицинской помощью. В нашем исследовании время ишемии миокарда было определено как предиктор развития феномена no-/slow-reflow, подобные наблюдения сделаны и на похожих популяциях пациентов в других стационарах [10-11, 16, 26-28]. Так в исследовании И. С. Бессонова и соавт. было показано, что увеличение времени до реваскуляризации >360 мин коррелирует с большей частотой возникновения феномена невосстановленного кровотока [26]. Чем дольше продолжается ишемия миокарда, тем больше повреждается клеток и тканей, происходит эскалация таких процессов, как набухание эндотелиоцитов, адгезия лейкоцитов к внутренней оболочке артерий, обтурация лейкоцитами и тромбоцитами капилляров, повышение сосудистой проницаемости и межклеточный отек, диапедез эритроцитов и нейтрофилов. Результатом всех этих реакций является отсутствие адекватного кровотока ткани миокарда даже после того, как ИСА становится проводимой.

Ограничение исследования

Наша работа представляет собой одноцентровое исследование, что могло отражаться в формировании единого мнения в диагностике; имеет сравнительно небольшой размер выборки. Данная публикация представляет первую (клиническую) часть полученных данных проведенного многолетнего регистра регионального сосудистого центра г. Москвы.

Заключение

Развитие феномена no-/slow-reflow отмечено у 2,8% пациентов с ОКС в клинической практике ГКБ№1 им. Н. И. Пирогова (Москва). Развитие данного феномена ассоциировалось с увеличением частоты неблагоприятного исхода заболевания в стационаре. Такие факторы риска, как общее время ишемии миокарда, СД, ОНМК в анамнезе, класс ОЧН по Killip при поступлении, чаще были ассоциированы с развитием феномена no-/slow-reflow. Из всех проанализиро-

ванных факторов время "боль-баллон" и проксимальный уровень поражения ИСА являлись независимыми предикторами развития феномена no-/slow-reflow.

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

Финансирование. Исследование выполнено при поддержке РНИМУ им. Н. И. Пирогова.

Funding. The study was supported by N.I. Pirogov Russian National Research Medical University.

References / Литература

- 2020 Clinical practice guidelines for Acute ST-segment elevation myocardial infarction. Russian Journal of Cardiology. 2020;25(11):251-310. (In Russ.) [Острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST электрокардиограммы. Клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал. 2020;25(11):251-310]. DOI:10.15829/1560-4071-2020-4103.
- Li H, Fu DG, Liu FY, et al. Evaluation of related factors, prediction and treatment drugs of no-reflow phenomenon in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction after direct PCI. Exp Ther Med. 2018;15(4):3940-6. DOI:10.3892/etm.2018.5900.
- Gilyarov MYu, Ivanov II, Konstantinova EV, et al. No-reflow phenomenon and reperfusion injury. Mechanisms and treatment. The Clinician. 2021;15(1-4):10-9. (In Russ.) [Гиляров М.Ю., Иванов И.И., Константинова Е.В., и др. Феномен no-reflow и реперфузионное повреждение миокарда: механизмы и методы лечения. Клиницист. 2021;15(1-4):10-9]. DOI:10.17650/1818-8338-2021-15-1-4-K645.
- Zhuravlev AS, Azarov AV, Semitko SP, Ioseliani DG. The no-Reflow Phenomenon During Primary Percutaneous Coronary Intervention in Patients With ST-Segment Elevation Myocardial Infarction due to Massive Coronary Thrombosis. Pathogenesis and Predictors of no-Reflow. Kardiologiya. 2021;61(2):99-105. (In Russ.) [Журавлев А.С., Азаров А.В., Семитко С.П., Иоселиани Д.Г. Феномен no-reflow во время первичного чрескожного коронарного вмешательства у пациентов с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST, обусловленным массивным коронарным тромбозом. Патогенез и предикторы no-reflow. Кардиология. 2021;61(2):99-105]. DOI:10.18087/cardio.2021.2.n1175.
- Konijnenberg LSF, Damman P, Duncker DJ, et al. Pathophysiology and diagnosis of coronary microvascular dysfunction in ST-elevation myocardial infarction. Cardiovasc Res. 2020;116(4):787-805. DOI:10.1093/cvr/cvz301.
- Alekseeva YV, Vyshlov EV, Pavlyukova EN, et al. Impact of microvascular injury various types on function of left ventricular in patients with primary myocardial infarction with ST segment elevation. Kardiologiya. 2021;61(5):23-31. (In Russ.) [Алексеева Я.В., Вышлов Е.В., Павлюкова Е.Н., и др. Влияние разных фенотипов микрососудистого повреждения миокарда на сократительную функцию левого желудочка у пациентов с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST. Кардиология. 2021;61(5):23-31]. DOI:10.18087/cardio.2021.5.n1500.
- Fajar JK, Heriansyah T, Rohman MS. The predictors of no reflow phenomenon after percutaneous coronary intervention in patients with ST elevation myocardial infarction: A meta-analysis. Indian Heart J. 2018;70 Suppl 3(Suppl 3):S406-18. DOI:10.1016/j.ihj.2018.01.032.
- Harrison RW, Aggarwal A, Ou FS, et al; American College of Cardiology National Cardiovascular Data Registry. Incidence and outcomes of no-reflow phenomenon during percutaneous coronary intervention among patients with acute myocardial infarction. Am J Cardiol. 2013;111(2):178-84. DOI:10.1016/j.amjcard.2012.09.015.
- Şahin DY, Gür M, Elbasan Z, et al. SYNTAX score is a predictor of angiographic no-reflow in patients with ST-elevation myocardial infarction treated with a primary percutaneous coronary intervention. Coron Artery Dis. 2013;24(2):148-53. DOI:10.1097/MCA.0b013e32835c4719.
- Liang T, Liu M, Wu C, et al. Risk Factors for No-Reflow Phenomenon after Percutaneous Coronary Intervention in Patients with Acute Coronary Syndrome. Rev Invest Clin. 2017;69(3):139-45. DOI:10.24875/ric.17002190.
- Namazi M, Mahmoudi E, Safi M, et al. The No-reflow Phenomenon: Is it Predictable by Demographic factors and Routine Laboratory Data? Acta Biomed. 2021;92(5):e2021297. DOI:10.23750/abm.v92i5.10053.
- Yang L, Cong H, Lu Y, et al. A nomogram for predicting the risk of no-reflow after primary percutaneous coronary intervention in elderly patients with ST-segment elevation myocardial infarction. Ann Transl Med. 2021;9(2):126. DOI:10.21037/atm-20-8003.
- Liu Y, Ye T, Chen K, et al. A nomogram risk prediction model for no-reflow after primary percutaneous coronary intervention based on rapidly accessible patient data among patients with ST-segment elevation myocardial infarction and its relationship with prognosis. Front Cardiovasc Med. 2022;9:966299. DOI:10.3389/fcvm.2022.966299.
- Aggarwal P, Rekwai L, Sinha SK, et al. Predictors of no-reflow phenomenon following percutaneous coronary intervention for ST-segment elevation myocardial infarction. Ann Cardiol Angeiol (Paris). 2021;70(3):136-42. DOI:10.1016/j.ancard.2021.04.004.
- Chettibi M, Benghezal S, Bertal S, et al. No reflow: quels facteurs prédictifs? [No reflow: What are the predictors?]. Ann Cardiol Angeiol (Paris). 2015;64(6):472-80. French. DOI:10.1016/j.ancard.2015.09.059.
- Stajic Z, Milicevic D, Kafedzic S, et al. Predicting no-reflow phenomenon prior to primary percutaneous coronary intervention using a novel probability risk score derived from clinical and angiographic parameters. Eur Rev Med Pharmacol Sci. 2022;26(3):759-70. DOI:10.26355/eurev.202202.27984.
- Kaya A, Keskin M, Tatlisu MA, et al. Atrial Fibrillation: A Novel Risk Factor for No-Reflow Following Primary Percutaneous Coronary Intervention. Angiology. 2020;71(2):175-82. DOI:10.1177/0003319719840589.
- Dogan NB, Ozpelit E, Akdeniz S, et al. Simple clinical risk score for no-reflow prediction in patients undergoing primary Percutaneous Coronary Intervention with acute STEMI. Pak J Med Sci. 2015;31(3):576-81. DOI:10.12669/pjms.313.7484.
- Garzon S. No Reflow in Acute Coronary Syndromes: An Old Foe or a New Frontier? Arq Bras Cardiol. 2021;116(5):968-9. English, Portuguese. DOI:10.36660/abc.20210118.
- Khalfallah M, Maria DA, Allaithy A. Impact of Stress Hyperglycemia on No-Reflow Phenomenon in Patients with ST Elevation Myocardial Infarction Undergoing Primary Percutaneous Coronary Intervention. Glob Heart. 2022;17(1):23. DOI:10.5334/gh.1111.
- Bessonov IS, Kuznetsov VA, Ziryayov IP, et al. Impact of Diabetes Mellitus and blood glucose levels on the results of treatment of patients with ST-elevation myocardial infarction undergoing percutaneous coronary interventions. Kardiologiya. 2019;59(35):16-22. (In Russ.) [Бессонов И.С., Кузнецов В.А., Зырянов И.П., и др. Влияние сахарного диабета и уровня гликемии на результаты лечения пациентов с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST, подвергшихся чрескожным коронарным вмешательствам. Кардиология. 2019;59(35):16-22. DOI:10.18087/cardio.2520.
- Tabit CE, Chung WB, Hambro NM, Vita JA. Endothelial dysfunction in diabetes mellitus: molecular mechanisms and clinical implications. Rev Endocr Metab Disord. 2010;11(1):61-74. DOI:10.1007/s11554-010-9134-4.
- Clyne AM. Endothelial response to glucose: dysfunction, metabolism, and transport. Biochem Soc Trans. 2021;49(1):313-25. DOI:10.1042/BST20200611.
- Kalogeris T, Baines CP, Krenz M, Korthuis RJ. Ischemia/Reperfusion. Compr Physiol. 2016;7(1):113-70. DOI:10.1002/cphy.c160006.
- Alem MM. Endothelial Dysfunction in Chronic Heart Failure: Assessment, Findings, Significance, and Potential Therapeutic Targets. Int J Mol Sci. 2019;20(13):3198. DOI:10.3390/ijms20133198.
- Bessonov IS, Kuznetsov VA, Gorbatenko EA, et al. Influence of Total Ischemic Time on Clinical Outcomes in Patients With ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. Kardiologiya. 2021;61(2):40-6. (In Russ.) [Бессонов И.С., Кузнецов В.А., Горбатенко Е.А., и др. Влияние общего времени ишемии миокарда на результаты лечения пациентов с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST на электрокардиограмме. Кардиология. 2021;61(2):40-6. DOI:10.18087/cardio.2021.2.n1314.
- Yu Y, Wu Y, Wu X, et al. Risk Factors for no-reflow in patients with ST-Elevation myocardial infarction who underwent percutaneous coronary intervention: a case-control study. Cardiol Res Pract. 2022;2022:3482518. DOI:10.1155/2022/3482518.
- Ruiz-Avalos JA, Bazán-Rodríguez L, Espinoza-Escobar G, et al. Predictors in no-reflow phenomenon in acute myocardial infarction with ST-segment elevation. Arch Cardiol Mex. 2022;92(4):461-8. English. DOI:10.24875/ACM.21000346.

Сведения об Авторах/About the Authors

Константинова Екатерина Владимировна [Ekaterina V. Konstantinova]

eLibrary SPIN 3156-9983, ORCID 0000-0003-4918-3795

Ильин Юрий Сергеевич [Yuriy S. Ilin]

ORCID 0009-0008-0943-8937

Великоцкий Антон Александрович [Anton A. Velikotskiy]

eLibrary SPIN 5661-2943, ORCID 0009-0006-3655-1586

Рахими Навид Ахмад [Navid A. Rakhimi]

eLibrary SPIN 5195-9018, ORCID 0009-0009-5664-8766

Богданова Александра Андреевна [Alexandra A. Bogdanova]

eLibrary SPIN 3991-94, ORCID 0000-0002-7034-8382

Площенко Евгений Валерьевич [Evgeniy V. Ploshchenkov]

eLibrary SPIN 4771-2588, ORCID 0009-0007-4694-6140

КЛИНИЧЕСКИЙ ОПЫТ

Эффективность различных режимов усиленной наружной контрпульсации у пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца, осложненной сердечной недостаточностью

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

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

Цель. Изучить влияние различных режимов терапии усиленной наружной контрпульсацией (УНКП) на толерантность к физической нагрузке, качество жизни, показатели структурно-функционального состояния сердечно-сосудистой системы у пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца (ИБС), осложненной хронической сердечной недостаточностью (ХСН).

Материал и методы. В исследование включены пациенты со стабильной ИБС, осложненной ХСН со сниженной и промежуточной фракцией выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) из рандомизированного исследования EXCEL (NCT05913778; n=120) и дополнительно пациенты с аналогичными критериями включения и исключения (n=90), которые были рандомизированы в группы с различными режимами УНКП в течение 12 мес. (группа 1 (n=40): курс 35 часовых процедур; группа 2 (n=40): курс 35 часовых процедур каждые 6 мес.; группа 3 (n=30): курс 20 часовых процедур затем постоянно 1 час в неделю; группа 4 (n=30): постоянно по 2 ч в неделю; группа 5 (n=30): курс 20 часовых процедур затем постоянно по 2 часа в неделю; группа 0 (плацебо; n=40): курс 35 часовых процедур с давлением компрессии 80 мм рт.ст.). Всем пациентам исходно и через 12 мес. проводились оценка клинического статуса, качества жизни (MLHFQ, SF-36), уровней NT-proBNP, ФВ ЛЖ, а также толерантности к физической нагрузке (тест 6-минутной ходьбы; 6МХТ) исходно, через 3, 6, 9 и 12 мес. Проведены корреляционный анализ и оценка риска развития неблагоприятных событий (комбинированной конечной точки (ККТ: комбинация случаев неблагоприятных исходов, госпитализаций по поводу ХСН, развития новых случаев фибрилляции предсердий, сахарного диабета (СД), снижения функции почек)).

Результаты. Эффективность лечения прямо коррелировала с количеством часов УНКП ($r(S)=0,670$; $p<0,001$) и режимом лечения ($r(S)=0,620$; $p<0,001$). Максимальный эффект отмечен в группах комбинированного и постоянного режимов (динамика уровней NT-proBNP, ФВ ЛЖ, клинического статуса, качества жизни). Увеличение дистанции в 6МХТ составило 6,6% в группе 0, 24,9% в группе 1, 44,5% в группе 2, 31,8% в группе 3, 49,1% в группе 4, 58,6% в группе 5. Доля пациентов с увеличением дистанции в 6МХТ $>20\%$ через 12 мес составила соответственно 7,7%, 72,5%, 97,5%, 76,7%, 90%, 100%. Кумулятивная бессобытийная выживаемость была максимальной в группах 5, 4 и 3 (97%, 93% и 86% соответственно), а кумулятивный риск развития ККТ в этих группах минимальный (3,5%, 7,5% и 15%, соответственно).

Заключение. Эффект лечения УНКП пациентов с ИБС, осложненной ХСН, зависел от количества часов и режима лечения УНКП. Альтернативные режимы УНКП (с большим количеством процедур и их равномерным распределением в течение года) в дополнение к оптимальной медикаментозной терапии могут повысить эффективность ведения таких больных.

Ключевые слова: усиленная наружная контрпульсация; ишемическая болезнь сердца; хроническая сердечная недостаточность; режим лечения; толерантность к нагрузке; качество жизни.



Для цитирования: Лишута А. С., Слепова О. А., Николаева Н. А., Хабарова Н. В., Привалова Е. В., Беленков Ю. Н. Эффективность различных режимов усиленной наружной контрпульсации у пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца, осложненной сердечной недостаточностью. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2024;20(1):35-45. DOI: 10.20996/1819-6446-2024-3004. EDN LTCIUU

Effectiveness of different treatment regimens of enhanced external counterpulsation in patients with stable coronary artery disease complicated by heart failure

Lishuta A. S.*, Slepova O. A., Nikolaeva N. A., Khabarova N. V., Privalova E. V., Belenkov Yu. N.
I. M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

Aim. To study the effect of various therapy regimens with enhanced external counterpulsation (EECP) on exercise tolerance, quality of life, indices of structural and functional state of cardiovascular system in patients with stable coronary artery disease (CAD) complicated by chronic heart failure (CHF).

Material and methods. The study included patients with stable CAD complicated by CHF with reduced and intermediate left ventricular ejection fraction (LVEF) from the randomized EXCEL trial (NCT05913778; n=120) and additionally patients with similar inclusion and exclusion criteria (n=90) who were randomized into groups with different EECP treatment regimens for 12 months: Group 1 (n=40): course of 35 hour-long procedures; Group 2 (n=40): course of 35 hour-long procedures every 6 months; Group 3 (n=30): course of 20 hour-long procedures then constantly 1 hour per week; Group 4 (n=30): constantly 2 hours per week; Group 5 (n=30): course of 20 hour-long procedures then constantly 2 hours per week; Group 0 (placebo; n=40): course of 35 hour-long procedures with compression pressure 80 mm Hg. All patients at baseline and after 12 months were assessed for clinical status, quality of life (MLHFQ, SF-36), NT-proBNP levels, LVEF, as well as exercise tolerance (6-minute walk test; 6MWT) initially, after 3, 6, 9 and 12 months. Correlation analysis and risk assessment of adverse events (combined endpoint – combination of cases of adverse cardiovascular events, deaths, hospitalizations for CHF, new-onset of atrial fibrillation, diabetes, decreased renal function) was performed.

Results. Treatment effectiveness had positive correlation with EECP duration ($r(S)=0,670$; $p<0,001$) and treatment regimen ($r(S)=0,620$; $p<0,001$). The maximum effect (changes in NT-proBNP levels, LVEF, clinical status, quality of life) was noted in the combined and constant regimen groups (5, 4, 2). The increase of 6MWT-distance was 6,6% in group 0, 24,9% in group 1, 44,5% in group 2, 31,8% in group 3, 49,1% in group 4, 58,6% in group 5. The proportion of patients with an

increase in 6WMT-distance >20% after 12 months was 7,7%, 72,5%, 97,5%, 76,7%, 90%, 100%, respectively. Cumulative event-free survival was highest in groups 5, 4, and 2 (0,97, 0,93, and 0,86, respectively), and the risk of developing combined endpoint in these groups was minimal (0,035, 0,075, and 0,150, respectively).

Conclusion. The effect of EECF treatment in patients with coronary artery disease complicated by CHF depended on the EECF hours and regimen. Alternative EECF regimens (with more treatments spread evenly over the year) in addition to optimal medical therapy may improve the management of these patients.

Keywords: enhanced external counterpulsation, coronary heart disease, chronic heart failure, treatment regimen, exercise tolerance, quality of life.

For citation: Lishuta A. S., Slepova O. A., Nikolaeva N. A., Khabarova N. V., Privalova E. V., Belenkov Yu. N. Effectiveness of enhanced external counterpulsation in patients with stable coronary artery disease complicated by heart failure, depending on different treatment regimens. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2024;20(1):35-45. DOI: 10.20996/1819-6446-2024-3004. EDN LTCIUU

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

Received/Поступила: 08.01.2024

Review received/Рецензия получена: 14.01.2024

Accepted/Принята в печать: 02.02.2024

Введение

Сердечно-сосудистые заболевания и, в частности, ишемическая болезнь сердца (ИБС) сохраняют ведущие позиции среди причин смертности и инвалидизации населения во всем мире [1]. Несмотря на 25% снижение смертности от ИБС, она остается лидирующей причиной смерти. Существенное бремя ИБС приводит к высокой распространенности хронической сердечной недостаточности (ХСН), которая в половине случаев имеет ишемическую этиологию [2]. При этом, ХСН, осложнившая течение ИБС, еще больше снижает функционирование пациентов как за счет снижения толерантности к нагрузке, так и из-за ухудшения качества их жизни. Прогресс в фармакотерапии ИБС и ХСН наряду с ростом доступности реваскуляризации способствовали существенному снижению смертности этих пациентов и увеличению продолжительности их жизни. Однако ограниченная длительность функционирования стентов и шунтов, а также отсутствие доказанных преимуществ по влиянию на прогноз по сравнению с консервативной стратегией неизбежно привели к росту доли лиц с рефрактерной стенокардией [3]. Кроме того, у части пациентов проведение реваскуляризации не представляется возможным из-за особенностей строения или поражения коронарного русла или предшествующих вмешательств. Требуется поиск методов лечения, способных эффективно и безопасно дополнить эти две стратегии. Таким дополнительным методом лечения пациентов с ИБС, осложненной ХСН, доказавшим свою эффективность, является усиленная наружная контрпульсация (УНКП), эффективность и безопасность которой уже продемонстрированы в ряде исследований [4-8]. Неинвазивный характер лечения УНКП, относительно небольшая стоимость и возможность применения в амбулаторных условиях являются дополнительными его преимуществами. Стандартное лечение УНКП включает курсы из 35 одночасовых процедур, проводимых 1 или 2 раза в год [9]. Однако при кур-

совом лечении клинические и сосудистые эффекты УНКП сохраняются в течение нескольких месяцев [10]. Поэтому актуальным является изучение эффективности альтернативных режимов УНКП.

Цель исследования — изучить влияние различных режимов терапии УНКП на толерантность к физической нагрузке, качество жизни, показатели структурно-функционального состояния сердечно-сосудистой системы у пациентов со стабильной ИБС, осложненной ХСН.

Материал и методы

Для изучения эффектов различных режимов терапии УНКП использовались данные пациентов из открытого рандомизированного исследования EXCEL (Long-term Effects of enhanced eXternal CountErpulsation; NCT05913778) [11]. Дополнительно в исследование в 2017-2018 гг. включены 90 пациентов со стабильной ИБС, осложненной ХСН, с аналогичными критериями включения и исключения, которые были рандомизированы в три группы с различными режимами терапии УНКП.

Критерии включения: возраст от 40 до 75 лет; верифицированная стабильная ИБС, течение которой осложнилось ХСН (II-III функциональный класс (ФК) NYHA) со сниженной (<40%) или промежуточной (40-49%) фракцией выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ); оптимальная медикаментозная терапия (ОМТ) по поводу стабильной ИБС и ХСН минимум 3 месяца до включения в исследование; подписанное информированное добровольное согласие на участие в исследовании.

Критерии не включения: острый коронарный синдром <6 нед. до включения в исследование; аортокоронарное шунтирование или чрескожное коронарное вмешательство <6 месяцев до включения в исследование; тромбофлебиты и/или флебиты в анамнезе; аневризма грудной или брюшной аорты; тяжелая



Рисунок 1. Дизайн исследования

патология клапанного аппарата сердца (умеренная или тяжелая степени аортальной недостаточности, аортального стеноза, митральной недостаточности; II-IV степени митрального стеноза); высокая лёгочная гипертензия (2-3 степень); аритмии, влияющие на синхронизацию работы устройства УНКП с электрокардиографией; декомпенсация сердечной недостаточности; неконтролируемая артериальная гипертензия (систолическое артериальное давление >180 мм рт.ст., диастолическое артериальное давление >110 мм рт.ст.); коагулопатии; выраженные хронические заболевания лёгких с вентиляционными нарушениями от умеренной степени и выше; катетеризация сердца, проведенная в течение 4 недель до исследования; лечение антикоагулянтами с протромбиновым временем >15 сек/ международное нормализованное отношение >3; беременность, кормление грудью; наличие острых инфекционных/воспалительных заболеваний.

Критерии исключения: появление в процессе исследования состояний, перечисленных в числе критериев невключения, либо отказ пациента от дальнейшего участия в исследовании.

Верификация ИБС осуществлялась на основании выполненных ранее коронароангиографии без стентирования коронарных артерий, стентирования или шунтирования коронарных артерий, инфаркта миокарда в анамнезе. Верификация ХСН со сниженной или промежуточной фракцией выброса левого желудочка осуществлялась на основании данных эхокардиографии (ФВ ЛЖ <40% или 40-49%, соответственно) и повышения уровня N-терминального

фрагмента мозгового натрийуретического пептида (NTproBNP, >125 пг/дл).

Все пациенты, включенные в исследование, находились на амбулаторном наблюдении, получали ОМТ по поводу ИБС и ХСН. Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом ФГАОУ ВО Первого МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Все пациенты принимали блокатор РААС (ингибитор ангиотензинпревращающего фермента/блокатор рецепторов ангиотензина II/валсартан+сакубитрил), бета-адреноблокатор, антагонист альдостерона в подобранных дозах в составе комбинированной терапии минимум 3 месяца до включения в исследование.

Дизайн исследования представлен на рис. 1.

Таким образом были сформированы 5 групп с различными режимами терапии УНКП с использованием кардиотерапевтического комплекса EECР® Therapy System TS3 (Vasomedical Inc., США) и группа плацебо-контрпульсации:

- Пациентам первой группы (n=40) дополнительно к ОМТ проводилась УНКП 35 часовых процедур, по 5 процедур в неделю на протяжении 7 нед.; 1 курс в год; давление компрессии 220-280 мм рт.ст.;
- Пациентам второй группы (n=40) дополнительно к ОМТ проводилась УНКП 35 часовых процедур, по 5 процедур в неделю на протяжении 7 нед.; 2 курса в год каждые 6 мес.; давление компрессии 220-280 мм рт.ст.;
- Пациентам третьей группы (n=30) дополнительно к ОМТ проводилась УНКП 20 часовых процедур,

Таблица 1. Клинико-демографическая характеристика изучаемых групп

Параметр	Группа 0 (n=40)	Группа 1 (n=40)	Группа 2 (n=40)	Группа 3 (n=30)	Группа 4 (n=30)	Группа 5 (n=30)	p
Возраст, лет	64,1 (57,5; 69,8)	63,5 (56,8; 70,0)	64,0 (57,5; 70,3)	62,2 (55,9; 71,1)	61,7 (55,5; 71,0)	63,7 (54,9; 70,7)	0,487
Мужчины, n (%)	34 (83,6)	31 (77,8)	32 (80,0)	24 (80,0)	25 (83,3)	25 (83,3)	0,280
Давность течения ИБС, лет	7,1 (5,5; 11,2)	7,0 (6,0; 11,0)	6,6 (5,2; 10,7)	7,7 (5,6; 10,2)	7,8 (5,9; 10,6)	7,5 (5,3; 10,7)	0,317
Давность течения ХСН, лет	3,9 (2,5; 7,5)	4,1 (2,2; 6,9)	4,0 (2,6; 7,3)	4,3 (2,7; 7,4)	4,4 (2,4; 7,7)	4,4 (2,6; 7,9)	0,406
СНнФВ, n (%)	22 (55,0)	19 (47,5)	21 (52,5)	17 (56,7)	17 (56,7)	18 (60,0)	0,333
СНпФВ, n (%)	18 (45,0)	21 (52,5)	19 (47,5)	13 (43,3)	13 (43,3)	12 (40,0)	0,282
ИМТ, кг/м ²	28,5 (26,2; 35,0)	28,7 (26,9; 35,2)	29,0 (27,1; 35,0)	28,4 (26,0; 34,1)	27,7 (25,9; 35,0)	27,1 (26,1; 34,0)	0,501
СКФ (СКД-EPI), мл/мин/1,73 м ²	67,2 (54,1; 78,0)	66,7 (54,0; 81,5)	68,2 (53,1; 80,0)	66,1 (52,6; 83,1)	66,5 (53,0; 82,5)	65,0 (52,9; 80,3)	0,522
САД/ДАД, мм рт.ст.	126 (114; 137)/ 77 (72; 86)	126 (118; 136)/ 78 (73; 85)	124 (117; 136)/ 77 (73; 86)	123 (116; 132)/ 76 (72; 84)	125 (116; 135)/ 76 (72; 85)	125 (118; 135)/ 75 (71; 85)	0,588
ЧСС, мин ⁻¹	66 (58; 74)	65 (55; 73)	66 (56; 74)	64 (57; 74)	66 (56; 74)	67 (55; 75)	0,559
NT-proBNP, пг/мл	236 (158; 332)	232 (156; 330)	240 (160; 320)	252 (164; 360)	254 (171; 383)	252 (185; 333)	0,303
Курение, n (%)	8 (20,0)	6 (15,0)	6 (15,0)	4 (13,3)	4 (13,3)	4 (13,3)	0,221
Многососудистое поражение, n (%)	9 (22,5)	8 (20,0)	7 (17,5)	6 (20,0)	5 (16,7)	6 (20,0)	0,222
ИМ в анамнезе, n (%)	33 (82,5)	31 (77,5)	30 (75,0)	23 (76,7)	23 (76,7)	24 (80,0)	0,218
Стентирование КА, n (%)	33 (82,5)	32 (80,0)	32 (80,0)	24 (80,0)	24 (80,0)	25 (83,3)	0,450
КШ, n (%)	9 (22,5)	7 (17,5)	9 (22,5)	6 (20,0)	5 (16,7)	7 (23,3)	0,334
АГ, n (%)	27 (67,5)	29 (72,5)	27 (67,5)	18 (60,0)	19 (63,3)	17 (56,7)	0,203
СД 2 типа, n (%)	20 (50,0)	21 (52,5)	20 (50,0)	17 (56,7)	16 (53,3)	17 (56,7)	0,501
ФП, n (%)	4 (10,0)	4 (10,0)	5 (12,5)	3 (10,0)	3 (10,0)	4 (13,3)	0,444
ХБП 3-5 ст., n (%)	15 (37,5)	12 (30,0)	14 (35,0)	10 (33,3)	10 (33,3)	11 (36,7)	0,222
Блокаторы РАС, n (%)	40 (100,0)	40 (100,0)	40 (100,0)	30 (100,0)	30 (100,0)	30 (100,0)	1,000
Бета-адреноблокаторы, n (%)	40 (100,0)	40 (100,0)	40 (100,0)	30 (100,0)	30 (100,0)	30 (100,0)	1,000
АМКР, n (%)	40 (100,0)	40 (100,0)	40 (100,0)	30 (100,0)	30 (100,0)	28 (93,3)	0,980
Нитраты, n (%)	20 (50,0)	21 (52,5)	21 (52,5)	15 (50,0)	15 (50,0)	16 (53,3)	0,544
Диуретики, n (%)	35 (87,5)	34 (85,0)	35 (87,5)	25 (83,3)	26 (86,7)	26 (86,7)	0,407
Гипогликемическая терапия, n (%)	20 (50,0)	21 (52,5)	20 (50,0)	17 (56,7)	16 (53,3)	17 (56,7)	0,438
Статины, n (%)	40 (100,0)	40 (100,0)	40 (100,0)	30 (100,0)	30 (100,0)	30 (100,0)	1,000

ИБС – ишемическая болезнь сердца, ХСН – хроническая сердечная недостаточность, СНнФВ – сердечная недостаточность со сниженной фракцией выброса, СНпФВ – сердечная недостаточность с промежуточной фракцией выброса, ИМТ – индекс массы тела, СКФ – скорость клубочковой фильтрации, САД – систолическое артериальное давление, ДАД – диастолическое артериальное давление, ЧСС – частота сердечных сокращений, ИМ – инфаркт миокарда, КА – коронарные артерии, КШ – коронарное шунтирование, АГ – артериальная гипертензия, СД – сахарный диабет, ФП – фибрилляция предсердий, ХБП – хроническая болезнь почек, РАС – ренин-ангиотензиновая система, АМКР – антагонисты минералокортикоидных рецепторов. Данные представлены в виде Ме (25%; 75%), если не указано иное.

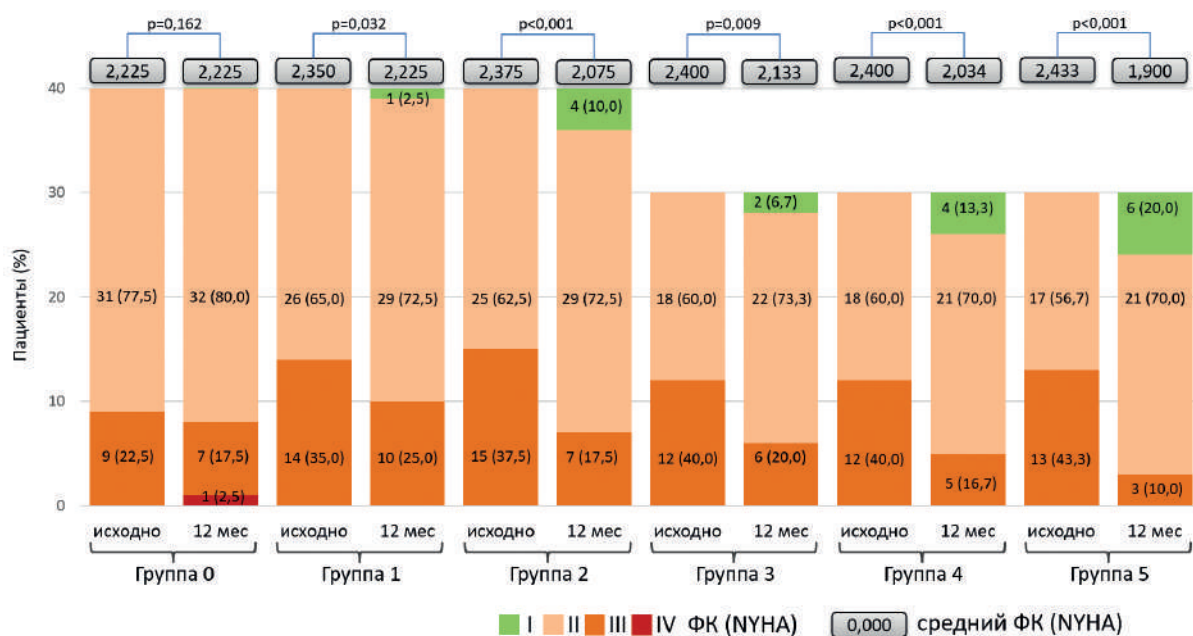
по 5 процедур в неделю на протяжении 4 нед., затем по 1-часовой процедуре в неделю на протяжении 11 мес; давление компрессии 220-280 мм рт.ст.;

- Пациентам четвертой группы (n=30) дополнительно к ОМТ проводилась УНКП по 2 ч процедуры в неделю на протяжении 12 мес; давление компрессии 220-280 мм рт.ст.;

- Пациентам пятой группы (n=30) дополнительно к ОМТ проводилась УНКП 20 ч процедур, по 5 процедур в неделю на протяжении 4 нед., затем по 2 ч процедуры в неделю на протяжении 11 мес; давление компрессии 220-280 мм рт.ст.;

- Пациентам контрольной группы (группа 0; n=40), дополнительно к ОМТ проводилась плацебо-контрпульсация 35 ч процедур, по 5 процедур в неделю на протяжении 7 нед.; 1 курс в год; давление компрессии 80 мм рт.ст.

Всем пациентам исходно и через 12 мес. выполнялись оценка статуса функционального класса по NYHA, клинического статуса (ШОКС: шкала оценки клинического состояния в модификации В.Ю. Мареева, уровня NT-proBNP, качества жизни (опросники SF-36, Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire (MLHFQ)), эхокардиография (Vivid I, GE, США), а так-



ФК — функциональный класс.

* — для 1 умершего пациента представлены последние имеющиеся данные

Рисунок 2. Динамика ФК ХСН в группах за время наблюдения

же оценка пациентами по 100-мм визуальной аналоговой шкале (ВАШ) общей эффективности проведенного за 12 мес. лечения УНКП. Оценка толерантности к физической нагрузке (тест 6-минутной ходьбы; 6МХТ) проводилась исходно, через 3, 6, 9 и 12 мес.

Контроль безопасности проведения процедур УНКП осуществлялся путем наблюдения за нежелательными побочными реакциями во время процедур УНКП. Также регистрировались случаи возникновения неблагоприятных сердечно-сосудистых клинических исходов, новых случаев фибрилляции предсердий, сахарного диабета (СД), снижения функции почек (снижение расчётной скорости клубочковой фильтрации на уровне не менее 50% или снижение более чем на 30 мл в минуту на $1,73 \text{ м}^2$ от рандомизации до менее 60 мл в минуту на $1,73 \text{ м}^2$) в течение 12 мес. наблюдения, а также частота развития комбинированной конечной точки (ККТ: комбинация случаев неблагоприятных исходов, госпитализаций по поводу ХСН, развития новых случаев ФП, СД, снижения функции почек).

Статистический анализ

Статистическая обработка данных проведена с использованием программы SPSS Statistics 27 (IBM, США). Результаты представлены как медиана (Me) и интерквартильный размах (25%; 75%) или среднее (M) и стандартное отклонение (SD). Для сравнения групп между собой применяли U-критерий Манна-Уитни для количественных и качественных порядковых переменных и двусторонний точный тест Фишера для категориальных переменных, критерий Краскела-Уоллиса для

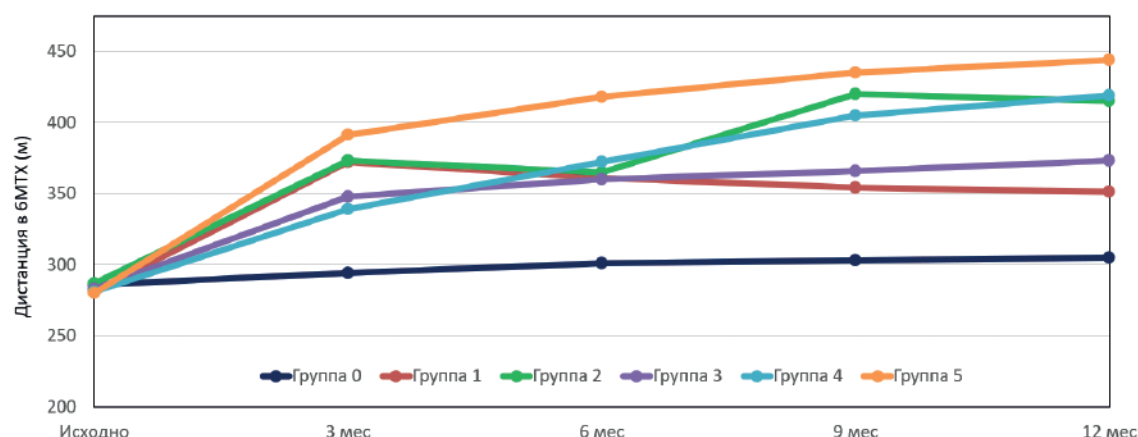
сравнения трех и более групп. Для оценки изменений показателей по сравнению с исходным уровнем (внутри каждой группы) применялся тест Вилкоксона для количественных и качественных порядковых переменных и хи-квадрат МакНемара для категориальных переменных. Статистически значимыми считали различия при двустороннем уровне $p < 0,05$. Для оценки роли УНКП в эффективности лечения пациентов с ХСН исследовали наличие и силу связей между характеристиками лечения УНКП и изучаемыми параметрами с построением матрицы коэффициентов корреляций, представленных графически. Для оценки степени монотонной связи использовали коэффициент корреляции Спирмена $r(S)$. После определения индивидуальной значимости коэффициентов корреляции (то есть попарно) для определения их групповой значимости в каждой группе больных использовали поправку Benjamini-Yekutieli для множественных сравнений. При проведении анализа Каплан-Майера оценивалась функция бессобытийной выживаемости в изучаемых группах.

Результаты

Характеристика изучаемых групп

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

За время наблюдения пациенты исследуемых групп лечение УНКП переносили удовлетворительно. Из побочных эффектов УНКП у 3 (7,5%) пациентов группы 1, у 4 (10%) пациентов группы 2, у 2



6МХТ — тест 6-минутной ходьбы. Данные представлены в виде Ме (25%; 75%).

Рисунок 3. Динамика проходимой дистанции в 6МХТ

Таблица 2. Динамика показателей качества жизни

Параметр	Группа 0 (n=40)	Группа 1 (n=40)	Группа 2 (n=40)	Группа 3 (n=30)	Группа 4 (n=30)	Группа 5 (n=30)	P
MLHFQ (баллы)							
Исходно	62,0±15,8	62,5±15,7	63,1±16,2	63,8±14,9	64,3±15,0	64,0±16,4	0,201
Через 12 мес.	53,0±14,0	47,5±13,8	31,6±7,8	45,1±12,8	34,2±9,1	30,1±8,0	0,009
Динамика показателя, Δ балл	8,6±6,3	14,8±5,5	28,0±5,7	17,8±6,8	29,2±6,0	33,2±7,2	<0,001
P _{исх-12 мес}	0,061	0,048	0,002	0,037	<0,001	<0,001	
SF-36 PH (баллы)							
Исходно	46,1 (41,5; 54,0)	45,1 (41,2; 53,4)	44,5 (40,5; 51,2)	46,2 (41,0; 52,8)	44,3 (40,4; 52,4)	44,3 (41,0; 52,1)	0,156
Через 12 мес.	47,4 (43,0; 53,1)	49,1 (44,5; 55,0)	50,5 (46,1; 53,1)	49,5 (44,3; 54,1)	50,6 (45,9; 55,2)	51,2 (46,5; 56,1)	0,017
Динамика показателя, Δ балл	1,7 (0,2; 5,2)	3,8 (0,2; 6,1)	6,0 (0,4; 10,6)	2,8 (0,3; 5,4)	6,1 (0,5; 6,1)	6,5 (0,5; 11,0)	0,022
P _{исх-12 мес}	0,079	0,048	0,004	0,049	0,009	<0,001	
SF-36 MH (баллы)							
Исходно	48,5 (44,4; 55,6)	49,1 (45,4; 55,4)	48,0 (45,8; 54,7)	48,3 (44,9; 54,8)	46,8 (45,0; 54,9)	47,1 (44,7; 54,6)	0,402
Через 12 мес.	52,0 (42,4; 53,4)	52,3 (43,5; 53,1)	54,4 (49,9; 60,8)	52,8 (43,5; 53,1)	55,0 (49,8; 61,5)	55,2 (50,1; 61,8)	0,034
Динамика показателя, Δ балл	1,7 (-0,3; 5,0)	2,4 (1,0; 5,4)	4,5 (2,1; 7,1)	4,1 (1,5; 5,9)	7,8 (3,7; 8,4)	8,5 (4,0; 8,7)	0,022
P _{исх-12 мес}	0,067	0,051	0,005	0,031	<0,001	<0,001	
MLHFQ — Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire, PH — физический компонент, MH — психологический компонент здоровья. Данные представлены в виде Ме (25%; 75%) или M±SD.							

(6,7%) группы 4 и у 3 (10,0%) — группы 5 (все мужского пола) отмечалось появления эрекции во время процедур УНКП, а также улучшение эректильной функции в дальнейшем. Также следует отметить, что

часть пациентов (преимущественно с ЧСС>75 мин⁻¹) субъективно хуже переносила УНКП в режиме 1:1, что потребовало проведения процедур в режиме 1:2 (n=32; 15,2% от общего числа пациентов).

Таблица 3. Динамика клинического статуса, уровней NT-proBNP и ФВ ЛЖ

Показатель	Группа 0 (n=40)	Группа 1 (n=40)	Группа 2 (n=40)	Группа 3 (n=30)	Группа 4 (n=30)	Группа 5 (n=30)	P
ШОКС, баллы							
Исходно	7,6 (5,4; 8,7)	7,5 (5,5; 8,7)	7,8 (5,6; 8,5)	7,7 (5,4; 8,4)	7,7 (5,5; 8,6)	7,8 (5,6; 8,7)	0,204
Через 12 мес.	5,6 (4,4; 6,8)	4,8 (4,2; 6,8)	4,3 (3,8; 6,1)	4,6 (4,2; 6,6)	4,2 (3,9; 6,4)	4,2 (3,9; 6,2)	0,021
Динамика показателя, Δ балл	1,5 (0,1; 3,4)	2,6 (1,6; 3,2)	3,3 (2,6; 4,4)	2,6 (1,6; 3,0)	3,3 (2,5; 4,5)	3,5 (3,0; 4,6)	0,006
P _{исх-12 мес.}	0,043	0,019	0,008	0,023	0,010	0,005	
NT-proBNP, пг/мл							
Исходно	236 (158; 332)	232 (156; 330)	240 (160; 320)	252 (164; 360)	254 (171; 383)	252 (185; 333)	0,106
Через 12 мес.	169 (122; 201)	154 (110; 196)	121 (96; 155)	145 (96; 189)	125 (97; 168)	118 (93; 151)	0,017
Динамика показателя, Δ балл	64 (24; 123)	71 (33; 144)	119 (54; 168)	84 (42; 142)	120 (56; 156)	132 (74; 172)	0,009
P _{исх-12 мес.}	0,027	0,012	<0,001	0,011	<0,001	<0,001	
ФВ ЛЖ, %							
Исходно	42,0 (36,1; 44,2)	41,3 (35,6; 45,0)	40,6 (35,0; 44,8)	42,0 (37,4; 44,7)	41,7 (35,4; 44,0)	40,8 (35,1; 44,3)	0,403
Через 12 мес.	43,2 (36,8; 45,4)	43,9 (36,7; 46,6)	47,5 (40,1; 49,2)	45,8 (37,3; 46,8)	47,3 (41,8; 48,8)	48,3 (42,2; 50,6)	0,013
Динамика показателя, Δ балл	1,1 (-1,4; 2,8)	2,5 (1,5; 2,8)	6,8 (3,5; 10,8)	3,4 (1,6; 3,1)	6,6 (3,4; 10,1)	7,6 (4,4; 12,1)	0,007
P _{исх-12 мес.}	0,069	0,041	0,012	0,041	0,004	<0,001	
NT-proBNP – N-терминальный фрагмент мозгового натрийуретического пептида, ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка, ШОКС – шкала оценки клинического состояния в модификации В. Ю. Мареева. Данные представлены в виде Ме (25%; 75%)							

Таблица 4. Частота наблюдаемых неблагоприятных исходов в изучаемых группах

	Группа 0 (n=40)	Группа 1 (n=40)	Группа 2 (n=40)	Группа 3 (n=30)	Группа 4 (n=30)	Группа 5 (n=30)	p
ИМ, n (%)	2 (5,5)	2 (5,0)	1 (2,5)	0	0	0	0,645
ЧКВ/КШ, n (%)	3 (7,5)	3 (7,5)	1 (2,5)	2 (6,6)	1 (3,3)	0	0,312
Смерть, n (%)	1 (2,5)	0	0	0	0	0	-
Госпитализация по поводу ХСН, n (%)	7 (17,5)	2 (5,0)	1 (2,5)	2 (6,6)	1 (3,3)	1 (3,3)	0,019
Новые случаи ФП, n (%)	2 (5,0)	2 (5,0)	0	0	0	0	-
Новые случаи СД, n (%)	2 (2,5)	1 (2,5)	0	0	0	0	-
Новые случаи снижения функции почек, n (%)	1 (2,5)	1 (2,5)	1 (2,5)	1 (3,3)	0	0	0,654
ККТ, n (%)	18 (45)	11 (27,5)	4 (10,0)	5 (16,5)	2 (6,6)	1 (3,3)	<0,001
ИБС – ишемическая болезнь сердца, ИМ – инфаркт миокарда, ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство, КШ – коронарное шунтирование, СД – сахарный диабет, ФП – фибрилляция предсердий, ККТ – комбинированная конечная точка (комбинация случаев неблагоприятных исходов, госпитализаций по поводу ХСН, развития новых случаев ФП, СД, снижения функции почек)							

Функциональный статус и толерантность к физической нагрузке

За время наблюдения (12 месяцев) значимой динамика среднего ФК ХСН оказалась только в группах 1-5, но не в группе 0 (см. рис. 2).

Схожие изменения были отмечены и при оценке толерантности к физической нагрузке. Увеличение дистанции ходьбы по данным 6МХТ выявлено во всех группах, однако значимой динамика оказалась только в группах 1 (на 24,9%), 2 (на 44,5%), 3 (на 31,8%), 4 (на 49,1%) и 5 (на 58,6%), но не в группе 0 (на 6,6%) (рис. 3). При этом доля пациентов с увеличением дистанции в 6МХТ >20% через 12 мес. составила соответственно 72,5%, 97,5%, 76,7%, 90%, 100% и 7,7%.

Качество жизни

При оценке динамики качества жизни, у пациентов групп УНКП отмечено значимое ее улучшение как

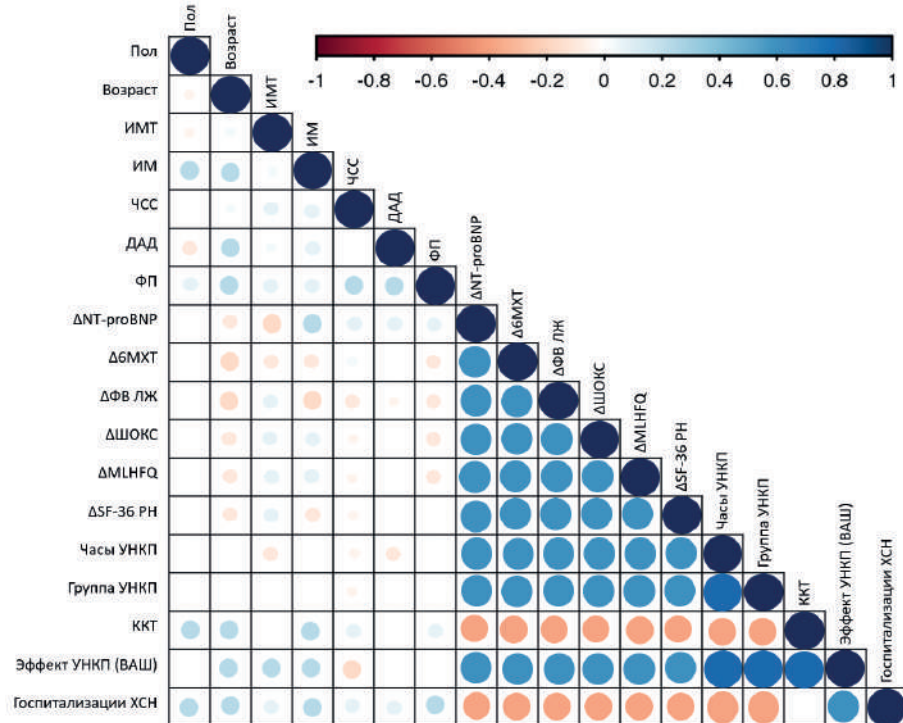
по MLHFQ, так физического и психологического компонентов здоровья (SF-36) (табл. 2).

Структурно-функциональное состояние сердечно-сосудистой системы и клинический статус

При использовании ШОКС значимое улучшение клинического состояния отмечено во всех группах, однако максимальным оно было в группах 2, 4 и 5, значимо превышавшее таковое в группах 0, 1 и 4 (p<0,001). Схожая динамика была наблюдалась и при оценке уровней NT-proBNP (табл. 3). Значимое улучшение сократительной функции ЛЖ по данным ЭхоКГ отмечено только в группах 1-5. При этом динамика ФВ ЛЖ в группах 2, 4 и 5 значимо превышала таковую в остальных группах.

Наблюдаемые неблагоприятные исходы

Частота наблюдаемых неблагоприятных сердечно-сосудистых клинических исходов в течение 12 мес.



ИМТ — индекс массы тела, ДАД — диастолическое артериальное давление, ЧСС — частота сердечных сокращений, ИМ — инфаркт миокарда, ШОКС — Шкала Оценки Клинического Состояния в модификации В. Ю. Мареева, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка, MLHFQ — Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire, PH — физический компонент, УНКП — усиленная наружная контрпульсация, ККТ — комбинированная конечная точка, ВАШ — визуальная аналоговая шкала, ХСН — хроническая сердечная недостаточность
Положительные корреляции отображаются синим цветом, отрицательные — красным. Интенсивность цвета и размер круга пропорциональны коэффициентам корреляции. В верхней части коррелограммы цветом легенды показаны коэффициенты корреляции и соответствующие цвета

Рисунок 4. Матрица коэффициентов корреляций $[r(S)]$ между характеристиками лечения УНКП и изучаемыми параметрами

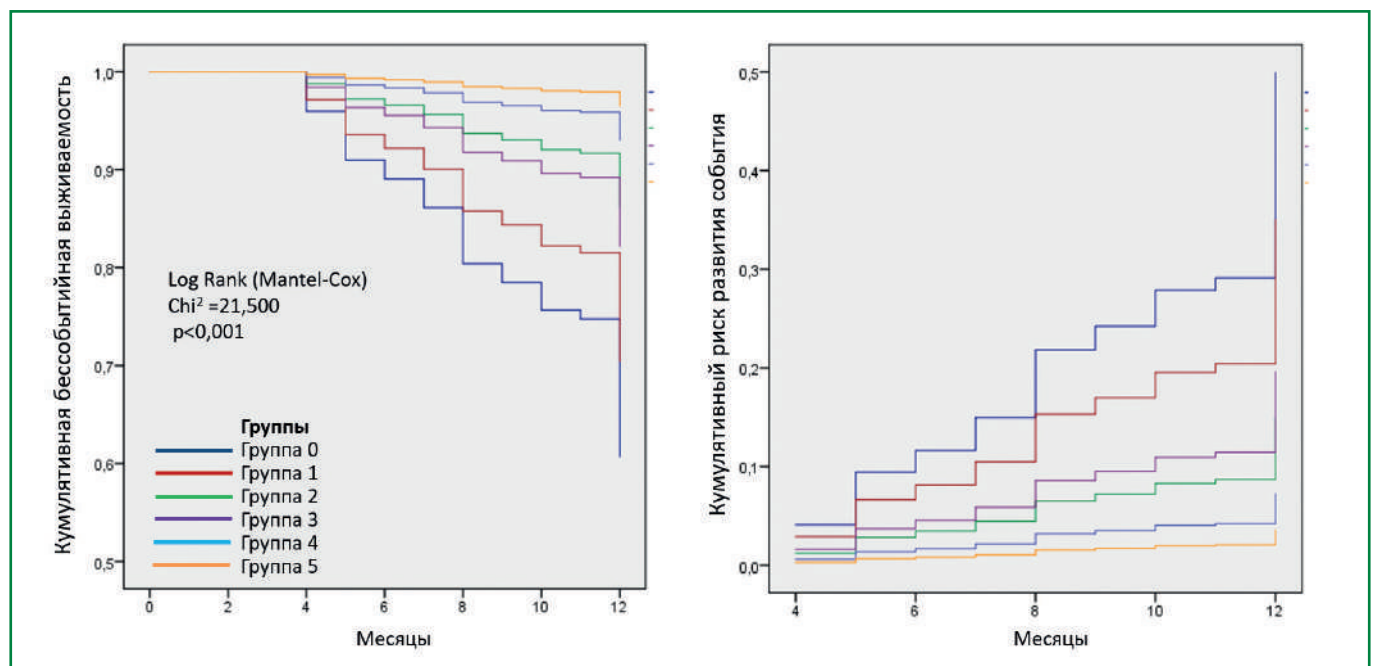


Рисунок 5. Анализ бессобытийной выживаемости (А) и кумулятивного риска (Б) в изучаемых группах

наблюдения, а также появление новых случаев ФП, СД, снижения функции почек в изучаемых группах представлены в табл. 4.

В группе 0 зарегистрирован 1 (2,5%) случай смерти на 11-м мес. наблюдения (использовались последние полученные данные). Все остальные пациенты завершили исследование. Максимально часто неблагоприятные исходы регистрировались в группе 0, частота которых была значимо больше таковых в остальных группах. В группе 5 отмечен только один случай госпитализации по поводу ХСН, остальные неблагоприятные исходы не отмечались.

При проведении корреляционного анализа (рис. 4) выявлены статистически значимые положительные корреляции между кумулятивной дозой УНКП (в часах) и динамикой толерантности к физической нагрузке, клинического состояния, уровнем NT-proBNP, ФВ ЛЖ, качества жизни, а также значимые отрицательные корреляции между этими показателями и частотой госпитализаций по поводу ХСН. Кроме того, отмечена статистически значимая отрицательная корреляция между режимом УНКП и уровнем NT-proBNP.

При применении лог-рангового теста показано, что кумулятивная выживаемость в группах 2, 4 и 5 была значимо выше таковой в остальных группах, и, соответственно, кумулятивный риск развития событий в группах 2, 4 и 5 был минимальным (рис. 5).

При оценке пациентами общей эффективности проведенного за год лечения УНКП по ВАШ максимальной она оказалась в группах 5 [85,2 (79,5; 94,8)], 4 [79,7 (72,7; 87,5)], 2 [74,3 (69,7; 84,3)] и 3 [69,8 (59,5; 78,5)]. В группах 0 и 1 оценки по ВАШ составили, соответственно, [15,1 (6,6; 17,1)] и [32,0 (24,9; 38,0)] и были значимо ниже таковых в группах 2-5 ($p < 0,001$).

Обсуждение

В исследовании EXCEL [11], одном из первых рандомизированных исследований УНКП в отечественной практике, проводилось сравнение стандартных протоколов УНКП, проводимых 1 или 2 раза в год, с плацебо-контрпульсацией. При этом максимальные эффекты УНКП, естественно, наблюдались в группе с большим количеством процедур в год.

В настоящем исследовании также продемонстрировано что выраженность эффекта УНКП прямо коррелировала с количеством процедур за год и схемой лечения. Максимальные эффекты (положительная динамика уровней NT-proBNP, толерантности к нагрузке, ФВ ЛЖ, качества жизни, неблагоприятных событий, а также оценка пациентами эффективности лечения по ВАШ) отмечались в группах, получивших большее количество процедур УНКП (70-108 часов в год).

Следует отметить, что переносимость лечения УНКП была удовлетворительной во всех группах. По

нашему собственному опыту, тщательный отбор пациентов с исключением противопоказаний и соблюдением техники проведения лечения УНКП позволяет существенно снизить или избежать возникновения побочных эффектов. Из зарегистрированных побочных эффектов у 12 (7,1%; 6,7-10,0% в группах) пациентов (все мужского пола) отмечалось появления эрекции во время процедур УНКП. Следует отметить, что данный "побочный эффект" позитивно воспринимался самими пациентами.

По данным других авторов наиболее часто из побочных эффектов при УНКП наблюдались болезненность в месте наложения манжет, повреждение кожи, парестезии в ногах [12].

Позитивное влияние УНКП на толерантность к нагрузке, клинический статус больных и качество жизни было неоднократно продемонстрировано в различных клинических исследованиях, систематических обзорах и мета-анализах [4, 5, 10, 13-15], однако абсолютное большинство работ проводилось с использованием стандартного протокола УНКП. В нашем исследовании максимальные эффекты УНКП отмечены в группах постоянного (номера 5 и 6) и курсового (номер 3) воздействия, что прямо коррелировало с количеством выполненных процедур. По оценке эффективности лечения УНКП самими пациентами по ВАШ максимальный эффект также наблюдался в этих группах. Наиболее эффективной по влиянию на толерантность к нагрузке, клинический статус, качество жизни, уровень NT-proBNP и ФВ ЛЖ оказалась схема лечения УНКП в 5-й группе — месячный курс с последующим выполнением процедур по 2 ч в неделю на протяжении года.

В нашей работе параметр "часы УНКП" прямо коррелировал с динамикой уровня NT-proBNP, дистанцией ходьбы в 6МТХ, ФВ ЛЖ, клинического статуса, качества жизни, т.е. при увеличении дозы (экспозиции) УНКП возрастал и эффект этого вмешательства. Эффект от лечения УНКП оценивался не только по влиянию на клинические показатели, но и на неблагоприятные события. Параметр "часы УНКП" обратно коррелировал с частотой госпитализаций по поводу ХСН и ККТ (комбинация случаев ИМ, коронарных вмешательств, случаев смерти, госпитализаций по поводу ХСН, развития новых случаев ФП, СД, снижения функции почек), а кумулятивный риск развития неблагоприятных событий был значимо ниже в группах 4 и 5 — с максимальным количеством процедур, выполняемых равномерно в течение года.

Нами не найдено публикаций результатов рандомизированных исследований различных режимов лечения УНКП у пациентов с ИБС, осложненной ХСН, поэтому мы и предприняли попытку изучить эффективность 5 схем лечения УНКП в сравнении с плацебо-контрпульсацией у таких пациентов.

Что касается других показаний, то J.S. Coombes и соавт. изучали влияние различных курсов УНКП (90 или 60 минут в день в течение 7 нед.) на гли-

кемический контроль у пациентов с СД 2 типа [16]. Увеличение "дозы" УНКП сопровождалось значимым улучшением маркеров гликемического контроля.

Согласно консенсусу по клиническому применению УНКП [9], оптимальная эффективность лечения зависит от индивидуального протокола лечения, адаптированного к различным состояниям и клиническим сценариям.

Стандартный протокол УНКП при ишемических сердечно-цереброваскулярных заболеваниях включает 36 ч лечения в течение шести недель (шесть дней в неделю) или 35 ч в течение семи недель (пять дней в неделю) по одному часу в день. Общее количество часов лечения может быть скорректировано в зависимости от состояния и реакции пациента. Удлинённый курс (на 10-12 ч) рекомендуется пациентам с тяжелым течением ИБС. Время лечения может быть сокращено для менее толерантных пациентов. Среднесрочный и долгосрочный эффект УНКП тесно связан с общим количеством часов лечения. Большинству пациентов с ишемическими сердечно-цереброваскулярными заболеваниями рекомендуются два стандартных протокола УНКП в год на регулярной основе [9].

Также предлагается пробовать проводить лечение по 2 ч в день, а для пациентов с многососудистым поражением и ХСН рекомендуется дополнительно продлить лечение на 1 или 2 стандартных протокола. По завершении стандартного протокола благоприятным вариантом также может быть поддерживающее лечение в течение двух-трех часов в неделю. Однако, эффект от таких схем лечения еще предстоит изучить [9].

Прогностическая польза УНКП еще не изучалась в долгосрочных рандомизированных исследованиях. Однако, по данным международного регистра пациентов, леченных УНКП (IEPR) [17] при 2-летнем наблюдении после проведенного лечения УНКП у 74% пациентов II ФК и 70% пациентов III-IV ФК (NYHA) не наблюдалось серьезных нежелательных сердечно-сосудистых событий, а трехлетний уровень смертности был сравним с таковым для пациентов, получавших оперативное лечение (аортокоронарное шунтирование). Сопоставление пациентов с ИБС, имевших хороший ответ на лечение УНКП по данным сцинтиграфии миокарда, с больными без радионуклидного ответа показало значимо более низкую частоту основных нежелательных сердечно-сосудистых событий через пять лет [17].

Значимый долгосрочный позитивный эффект лечения УНКП на качество жизни, толерантность к нагрузкам и клинический статус у пациентов с ИБС, осложненной ХСН, можно объяснить не только влиянием именно УНКП. Само посещение процедур может организовать поведение пациента, повысить

его приверженность лечению, физическую и социальную активность. Кроме того, чем чаще и дольше пациент находится под наблюдением врача, тем больше вероятность выявления изменений в состоянии пациента, а также его контроля. Путь до места проведения УНКП можно рассматривать как вариант физической нагрузки у таких пациентов. Если же рассматривать период наблюдения в несколько лет, то на таком отрезке сложно выделить влияние какого-либо фактора (фармакотерапия, немедикаментозные методы, инвазивные процедуры) и правильнее говорить комплексном влиянии ведения/лечения пациента.

Таким образом, можно предположить, что УНКП должна быть обязательным компонентом лечения пациентов с ИБС, в том числе осложненной ХСН. По возможности необходимо выбирать схемы лечения УНКП с большим количеством процедур более равномерным распределением в течение года.

Ограничения исследования

При интерпретации результатов исследования необходимо принимать во внимание особенности рандомизации пациентов в группы и одноцентровой характер. Наличие более крупных выборок из нескольких центров УНКП не всегда возможно из-за технических и организационных трудностей данного лечения. Так, даже в крупном многоцентровом исследовании MUST-EECP в семи центрах было набрано только 139 пациентов [5].

Заключение

В настоящем исследовании продемонстрировано положительное влияние УНКП у пациентов с ИБС, осложненной ХСН, на толерантность к физической нагрузке, качество жизни, клинический статус, которое зависело от времени экспозиции (часов УНКП) и режима выполнения процедур. Альтернативные режимы лечения УНКП (с большим количеством процедур и их равномерным распределением в течение года) в дополнение к ОМТ и при невозможности проведения реваскуляризации могут повысить эффективность ведения таких больных. Преимущества альтернативных режимов лечения УНКП у пациентов с ИБС, осложненной ХСН, требуют дальнейшего изучения в многоцентровых клинических исследованиях.

Отношения и Деятельность. Нет.

Relationships and Activities. None.

Финансирование. Исследование выполнено при поддержке Сеченовского Университета.

Funding. The study was supported by Sechenov University.

References / Литература

1. Tsao CW, Aday AW, Almarazooq ZI, et al.; American Heart Association Council on Epidemiology and Prevention Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart Disease and Stroke Statistics-2023 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*. 2023;147(8):e93-e21. DOI:10.1161/CIR.0000000000001123.
2. Groenewegen A, Rutten FH, Mosterd A, Hoes AW. Epidemiology of heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2020;22(8):1342-356. DOI:10.1002/ehf.1858.
3. Niimi N, Sawano M, Ikemura N, et al. Applicability and Eligibility of the International Study of Comparative Health Effectiveness with Medical and Invasive Approaches (ISCHEMIA) for Patients who Underwent Revascularization with Percutaneous Coronary Intervention. *J Clin Med*. 2020;9(9):2889. DOI:10.3390/jcm9092889.
4. Wu E, Desta L, Broström A, Mårtensson J. Effectiveness of Enhanced External Counterpulsation Treatment on Symptom Burden, Medication Profile, Physical Capacity, Cardiac Anxiety, and Health-Related Quality of Life in Patients With Refractory Angina Pectoris. *J Cardiovasc Nurs*. 2020;35(4):375-385. DOI:10.1097/JCN.0000000000000638.
5. Arora RR, Chou TM, Jain D, et al. The multicenter study of enhanced external counterpulsation (MUST-EECP): effect of EECP on exercise-induced myocardial ischemia and anginal episodes. *J Am Coll Cardiol*. 1999;33(7):1833-40. DOI:10.1016/s0735-1097(99)00140-0.
6. Shmaliy AV, Chernyshev AV, Khechumyan AF, et al. The use of enhanced external counterpulsation in complex medical rehabilitation of stable forms of coronary heart disease in patients permanently living in humid subtropical conditions. *Bulletin of Restorative Medicine*. 2022;21(3):96-107 (In Russ) [Шмалий А.В., Чернышев А.В., Хечумян А.Ф. и др. Использование усиленной наружной контрпульсации при комплексной медицинской реабилитации стабильных форм ишемической болезни сердца у пациентов, постоянно проживающих в условиях влажных субтропиков. *Вестник Восстановительной Медицины*. 2022;21(3):96-107]. DOI:10.38025/2078-1962-2022-21-3-96-107.
7. Knyazeva TA, Nikiforova TI. Enhanced external counterpulsation in the rehabilitation of patients after cardiac surgery. *Questions of Resortology, Physiotherapy and Therapeutic Physical Culture*. 2020;97(6-2):53 (In Russ.) [Князева Т.А., Никифорова Т.И. Усиленная наружная контрпульсация в реабилитации пациентов после кардиохирургических вмешательств. *Вопросы Курортологии, Физиотерапии и Лечебной Физической Культуры*. 2020;97(6-2):53].
8. Shashenkov IV, Gorbunova MV, Babak SL. The effect of external counterpulsation on left ventricular ejection fraction and six-minute walk test distance in patients with manifestations of chronic coronary heart failure after COVID-19: results of a one-year follow-up. *Therapy*. 2023;9(53):456-7 (In Russ.) [Шашенков И.В., Горбунова М.В., Бабак С.Л. Влияние наружной контрпульсации на фракцию выброса левого желудочка и дистанцию теста шестиминутной ходьбы у больных с проявлениями хронической коронарогенной сердечной недостаточности после перенесённого COVID-19: результаты однолетнего наблюдения. *Терапия*. 2023;9(53):456-7]. DOI:10.18565/therapy.2023.3suppl.456-457.
9. Lin S, Xiao-Ming W, Gui-Fu W. Expert consensus on the clinical application of enhanced external counterpulsation in the Structural and Functional Parameters of Blood Vessels in Patients with Coronary Artery Disease. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2021;17(4):557-63 (In Russ.) [Караганов К.С., Слепова О.А., Лишута А.С., и др. Среднесрочное влияние усиленной наружной контрпульсации на структурно-функциональные показатели сосудов у пациентов с ишемической болезнью сердца. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2021;17(4):557-63]. DOI:10.20996/1819-6446-2021-08-03.
10. Karaganov K.S., Slepova O.A., Lishuta A.S., et al. Medium-term Effects of Enhanced External Counterpulsation in the Structural and Functional Parameters of Blood Vessels in Patients with Coronary Artery Disease. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2021;17(4):557-63 (In Russ.) [Караганов К.С., Слепова О.А., Лишута А.С., и др. Среднесрочное влияние усиленной наружной контрпульсации на структурно-функциональные показатели сосудов у пациентов с ишемической болезнью сердца. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2021;17(4):557-63]. DOI:10.20996/1819-6446-2021-08-03.
11. Belenkov YuN, Lishuta AS, Slepova OA, et al. Possibilities of enhanced external counterpulsation in the rehabilitation of patients with stable coronary heart disease complicated by heart failure: data from the EXCEL study. *Kardiologiya*. 2024;64(1):14-24. (In Russ.) [Беленков Ю.Н., Лишута А.С., Слепова О.А., и др. Возможности усиленной наружной контрпульсации в реабилитации пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца, осложненной сердечной недостаточностью: данные исследования EXCEL. *Кардиология*. 2024;64(1):14-24. DOI:10.18087/cardio.2024.1.n2615.
12. Wu E, Mårtensson J, Desta L, Broström A. Adverse events and their management during enhanced external counterpulsation treatment in patients with refractory angina pectoris: observations from a routine clinical practice. *Eur J Cardiovasc Nurs*. 2022;21(2):152-160. DOI:10.1093/eurjcn/zvab040.
13. Jan R, Khan A, Zahid S, et al. The Effect of Enhanced External Counterpulsation (EECP) on Quality of life in Patient with Coronary Artery Disease not Amenable to PCI or CABG. *Cureus*. 2020;12(5):e7987. DOI:10.7759/cureus.7987.
14. Xu L, Cui M, Zhao W. The Effect of EECP on Ischemic Heart Failure: a Systematic Review. *Curr Cardiol Rep*. 2023;25(10):1291-1298. DOI:10.1007/s11886-023-01943-1.
15. Zhou ZF, Wang DJ, Li XM, et al. Effects of enhanced external counterpulsation on exercise capacity and quality of life in patients with chronic heart failure: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2021;100(27):e26536. DOI:10.1097/MD.00000000000026536.
16. Coombes JS, Dias KA, Lal R, et al. Efficacy of two doses of external counterpulsation (ECP) on glycemic control in people with type 2 diabetes mellitus: A randomized SHAM-controlled trial. *Diabetes Res Clin Pract*. 2023;200:110701. DOI:10.1016/j.diabres.2023.110701.
17. Lawson WE, Hui JC, Kennard ED, et al.; International Enhanced External Counterpulsation Patient Registry Investigators. Two-year outcomes in patients with mild refractory angina treated with enhanced external counterpulsation. *Clin Cardiol*. 2006;29(2):69-73. DOI:10.1002/clc.4960290207.

Сведения об Авторах/About the Authors

Лишута Алексей Сергеевич [Alexey S. Lishuta]

eLibrary SPIN 4365-4788, ORCID 0000-0003-3391-0193

Слепова Ольга Александровна [Olga A. Slepova]

eLibrary SPIN 4571-0540, ORCID 0000-0002-1172-1116

Николаева Надежда Андреевна [Nadezhda A. Nikolaeva]

ORCID 0000-0001-8907-8370

Хабарова Наталья Владимировна [Natalia V. Khabarova]

ORCID 0000-0001-8843-2374

Привалова Елена Витальевна [Elena V. Privalova]

eLibrary SPIN 4321-4321, ORCID 0000-0001-6675-7557

Беленков Юрий Никитич [Yuri N. Belenkov]

ORCID 0000-0002-3014-6129

СТРАНИЦЫ НАЦИОНАЛЬНОГО ОБЩЕСТВА ДОКАЗАТЕЛЬНОЙ ФАРМАКОТЕРАПИИ

Изучение особенностей течения повторного инфаркта миокарда в острой стадии в рамках госпитального регистра

Марцевич С. Ю.¹, Загребельный А. В.^{1,2}, Афонина О. С.^{1,2}, Кузьмина И. М.², Авдеев Ю. В.²,
Мурадян Н. А.², Драпкина О. М.¹

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

²Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н. В. Склифосовского, Москва, Россия

Цель. Изучить особенности течения первичного и повторного инфаркта миокарда и их прогноза в острой стадии болезни в рамках госпитального регистра сосудистого центра.

Материал и методы. Использованы данные регистра острого коронарного синдрома (ОКС) Научно-исследовательского института скорой помощи им. Н. В. Склифосовского. Критериями включения в исследование были: трансмуральный острый инфаркт миокарда (ОИМ) с подъемом сегмента ST (коды I21.0-I21.3 по международной классификации болезней (МКБ)); постоянное проживание на территории Москвы и Московской области. В описываемую часть исследования включались все больные, поступившие с 1 января 2017 г. по 31 декабря 2017 г. с установленным в стационаре диагнозом "трансмуральный инфаркт миокарда" (коды I21.0-I21.3). Из поступивших за этот период пациентов с ОИМ (n=329), критериям включения удовлетворяли 214 человек, у которых ОИМ был первичным у 153, повторным — у 61.

Результаты. Больные с повторным ОИМ были статистически значимо старше, чаще имели группу инвалидности. Из факторов риска среди больных с повторным ОИМ чаще, чем при первичном ОИМ, встречались курение и артериальная гипертония. Все показатели, отражающие тяжесть течения ишемической болезни сердца и ее осложнения, также статистически значимо чаще встречались в группе с повторным ОИМ. У этих больных чаще встречался сахарный диабет. Прием лекарств до госпитализации, а также регулярность этого приема статистически значимо чаще встречались у больных, перенесших повторный ОИМ. Летальность больных с повторным ОИМ была в 4,6 раз выше, чем таковая у больных с первичным ОИМ. Такие осложнения, как фибрилляция и трепетание предсердий, нарушение внутрисердечной проводимости, требующее постановки временного эндокардиального стимулятора, острая сердечная недостаточность с необходимостью проведения внутриаортальной баллонной контрпульсации, дыхательная недостаточность, требующая искусственной вентиляции легких, кардиогенный шок, статистически значимо чаще встречались у больных с повторным ОИМ. Кривые Каплана-Мейера четко демонстрируют различия в показателях больничной летальности среди двух групп больных. Показано, что если больные с первичным ОИМ умирали в основном в первые дни болезни, то больные с повторным ОИМ могли умирать в значительно более поздние сроки, до 12 дня с момента поступления. Анализ факторов, определяющих риск возникновения летального исхода во время госпитализации, показал, что повторный ОИМ является независимым предиктором смерти.

Заключение. Результаты нашей работы свидетельствуют о необходимости оперативного выявления больных, ранее перенесших ОИМ, при их поступлении в сосудистый центр, а также разработки более активной тактики профилактических мероприятий у таких больных.

Ключевые слова: острый повторный инфаркт миокарда, клинические характеристики, влияние на больничную летальность и внутрибольничные осложнения.



Для цитирования: Марцевич С. Ю., Загребельный А. В., Афонина О. С., Кузьмина И. М., Авдеев Ю. В., Мурадян Н. А., Драпкина О. М. Изучение особенностей течения повторного инфаркта миокарда в острой стадии в рамках госпитального регистра. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2024;20(1):46-51. DOI: 10.20996/1819-6446-2024-3008. EDN MYLWJX

Study of the course of recurrent myocardial infarction in the acute stage within the framework the hospital register

Martsevich S. Yu.¹, Zagrebelsky A. V.^{1,2}, Afonina O. S.^{1,2}, Kuzmina I. M.², Avdeev Yu. V.², Muradyan N. A.², Drapkina O. M.¹

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

²N. V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine, Moscow, Russia

Aim. To study the features of the course of primary and recurrent myocardial infarction and compare their prognosis in the acute stage of the disease within the framework of the hospital register of the vascular center.

Material and methods. The data from the acute coronary syndrome register of N. V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine were used. The inclusion criteria were: transmural acute myocardial infarction (AMI) with ST-segment elevation (codes I21.0-I21.3 according to the International Classification of Diseases); permanent residence in Moscow and the Moscow region. The described part of the study included all patients with transmural myocardial infarction (codes I21.0-I21.3) admitted from January 1, 2017 to December 31, 2017. Of the AMI patients admitted during this period (n=329), 214 met the inclusion criteria, with primary AMI in 153 and recurrent AMI in 61.

Results. Patients with recurrent AMI were significantly older, more often had a disability group. Smoking and arterial hypertension were more frequent risk factors among patients with recurrent AMI than in primary AMI. All indices reflecting the severity of coronary artery disease and its complications were also significantly more common in the group with recurrent AMI. Diabetes mellitus was more common in these patients. Taking medications before hospitalization, as well as the regularity of this intake, were significantly more common in patients who had repeated AMI. The mortality rate of patients with recurrent AMI was 4.6 times higher than that

of patients with primary AMI. Such complications as atrial fibrillation and flutter, intracardiac conduction disturbance requiring temporary endocardial stimulator placement, acute heart failure requiring intra-aortic balloon counterpulsation, respiratory failure requiring artificial ventilation, cardiogenic shock were significantly more common in patients with recurrent AMI. Kaplan-Meier curves clearly demonstrate the differences in hospital mortality among the two groups of patients. These curves also clearly show that patients with primary AMI died mostly in the first days of the disease, but patients with recurrent AMI could die at a much later date, up to 12 days after admission. Analysis of factors determining the mortality risk during hospitalization showed that recurrent AMI is an independent predictor of death.

Conclusion. The results of our work indicate the need for prompt identification of patients who had previously undergone AMI upon their admission to the vascular center, as well as the development of more active prevention tactics for such patients.

Keywords: recurrent myocardial infarction, clinical characteristics, influence on hospital mortality and intrahospital complications.

For citation: Martsevich S. Yu., Zagrebelnyy A. V., Afonina O. S., Kuzmina I. M., Avdeev Yu. V., Muradyan N. A., Drapkina O. M. Study of the course of recurrent myocardial infarction in the acute stage within the framework the hospital registry. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2024;20(1):46-51. DOI: 10.20996/1819-6446-2024-3008. EDN MYLWJX

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

Received/Поступила: 17.01.2024

Review received/Рецензия получена: 24.01.2024

Accepted/Принята в печать: 05.02.2024

Введение

Острый инфаркт миокарда (ОИМ) продолжает оставаться одним из основных осложнений ишемической болезни сердца (ИБС) и характеризуется высокими показателями летальности. У больных, выживших после ОИМ, заболевание нередко возникает повторно. Считается, что повторный ОИМ протекает более тяжело и имеет худший прогноз [1]. В клинических исследованиях, в том числе в регистрах, под повторным обычно имеется в виду ОИМ, возникший через 28 дней (4 нед) и более после первичного ОИМ [2], это же определение используется в четвертом универсальном определении инфаркта миокарда [3].

Однако современная международная классификация болезней (МКБ), используемая в практическом здравоохранении, не различает первичный и повторный ОИМ. Всем больным, поступающим с ОИМ, присваивается по МКБ код I21 [4], независимо от того, имеет место первичный или повторный ОИМ. Вследствие этого, как пишут И. В. Самородская и С. А. Бойцов, "сегодня не только в России, но и в других странах мира нет точных данных о популяционной распространенности повторных инфарктов миокарда" [2]. По этим же причинам современные данные о соотношении первичных и повторных ОИМ среди всех больных, поступающих с острым коронарным синдромом (ОКС) в сосудистые центры, а также данные об особенностях течения повторного ОИМ достаточно противоречивы. Вот почему сравнение течения и прогноза первичного и повторного ОИМ в современных условиях представляется актуальной задачей.

Цель исследования — изучить особенности течения первичного и повторного инфаркта миокарда и сравнить их прогноз в острой стадии болезни в рамках госпитального регистра сосудистого центра.

Материал и методы

Использованы данные регистра ОКС Научно-исследовательского института скорой помощи им. Н. В. Склифосовского. При поступлении в стационар все больные или их представители подписывали согласие на обработку персональных данных, и данная часть исследования носила ретроспективный характер, поэтому не требовалось одобрения этического комитета. Критериями включения в исследование были: трансмуральный ОИМ с подъемом сегмента ST (коды I21.0-I21.3 по МКБ); постоянное проживание на территории Москвы и Московской области.

В описываемую часть исследования включались все больные, поступившие с 1 января 2017 г. по 31 декабря 2017 г. с установленным в стационаре диагнозом "трансмуральный инфаркт миокарда" (коды I21.0-I21.3). Всего за этот период поступило 329 пациентов с ОИМ, из них удовлетворяли критериям включения 214 человек, которые и составили основную группу больных, включенных в исследование. Все данные о больных собирались из историй болезни и после тщательного анализа заносились в специальную карту (карта индивидуального наблюдения). Показатели, сведения о которых отсутствовали у 30% больных и более, не подвергались анализу. К таким показателям относились прежде всего данные о нарушениях липидного обмена в анамнезе и о неблагоприятной наследственности.

Наличие ранее перенесенного ОИМ коллегиально устанавливали по комплексу признаков: данным анамнеза (когда это было возможно), электрокардиограммы, коронароангиографии (КАГ), аутопсии. Из 214 больных, отвечавших критериям включения, у 153 ОИМ был первичным, у 61 повторным. В данной части работы сравнивали клинические, демографические и анамнестические характери-

Таблица 1. Клинико-анамнестические характеристики пациентов, поступивших в отделение неотложной кардиологии с диагнозом трансмурального ОИМ в 2017 г.

Показатель	Все пациенты, включенные в регистр (n=214)	Пациенты с первичным ОИМ (n=153)	Пациенты с повторным ОИМ (n=61)	p
Возраст, лет	64 (55;77)	61 (53,5;74)	71 (62;79,5)	<0,001
Мужчины, n (%)	143 (66,82)	107 (69,93)	36 (59,02)	0,126
Женщины, n (%)	71 (33,18)	46 (30,07)	25 (40,98)	0,126
Койко-дни в стационаре, n	11 (9;12)	11 (10;12)	10 (8;12)	0,079
Курение, n (%)	120 (56,07)	81 (52,94)	39 (63,93)	0,048
Работа, n (%)	70 (32,71)	60 (39,22)	10 (16,39)	<0,001
Инвалидность, n (%)	67 (31,31)	38 (24,84)	29 (47,54)	<0,001
ИБС в анамнезе, n (%)	83 (38,79)	23 (15,03)	60 (98,36)	<0,001
ОИМ в анамнезе, n (%)	61 (28,50)	0	61 (100)	<0,001
Артериальная гипертензия, n (%)	181 (84,58)	123 (80,39)	58 (95,08)	0,026
Стенокардия напряжения в анамнезе, n (%)	41 (19,16)	22 (14,38)	19 (31,15)	0,002
ХСН, n (%)	5 (2,34)	1 (0,65)	4 (6,56)	0,022
Ранее проведенное ЧКВ, n (%)	18 (8,40)	5 (3,27)	13 (21,31)	<0,001
ОНМК в анамнезе, n (%)	25 (11,70)	8 (5,23)	17 (27,87)	<0,001
Сахарный диабет, n (%)	40 (18,70)	18 (11,76)	22 (36,07)	<0,001
Повторная госпитализация, n (%)	14 (6,54)	5 (3,27)	9 (14,75)	0,002
Анемия, n (%)	26 (12,15)	15 (9,80)	11 (18,03)	0,096
Заболевания почек, n (%)	16 (7,48)	6 (3,92)	10 (16,39)	0,006
Ранее проведенное ЧКВ, n (%)	18 (8,40)	5 (3,27)	13 (21,31)	<0,001
АКШ в анамнезе, n (%)	3 (1,40)	2 (1,31)	1 (1,64)	0,321
КАГ в остром периоде во время госпитализации, n (%)	202 (94,39)	148 (96,73)	54 (88,52)	0,018
ЧКВ в остром периоде во время госпитализации, n (%)	189 (88,32)	139 (90,85)	50 (81,97)	0,068
Прием лекарств до госпитализации, n (%)	78 (36,45)	51 (33,33)	27 (44,28)	<0,001
Регулярность приема лекарств, n (%)	69 (32,24)	45 (29,41)	24 (39,34)	<0,001
АКШ — аортокоронарное шунтирование, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ОИМ — острый инфаркт миокарда, ИМТ — индекс массы тела, КАГ — коронароангиография, НМК — нарушения мозгового кровообращения, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство, ФП — фибрилляция предсердий, ХСН — хроническая сердечная недостаточность				
Данные представлены в виде Me (Q25; Q75), если не указано иное.				

ки больных с первичным и повторным ОИМ, а также показатели смертности и частоты осложнений на госпитальном этапе у этих подгрупп больных.

Нами была поставлена задача не только определить частоту летальных исходов среди обеих групп больных, но и сроки их возникновения по отношению к времени поступления в стационар.

Статистическая обработка и анализ полученных в исследовании данных проведен в программе IBM SPSS Statistics 23 (IBM Corp., США). Использовались стандартные методы описательной статистики для определения средних значений и стандартного отклонения количественных показателей при нормальном распределении дисперсии. При распределении, отличающемся от нормального, определяли медианы и перцентили (25%; 75%). Номинальные качественные показатели представлены в абсолютных значениях и в процентном соотношении по отношению к общему числу пациентов. Исследование связи между переменными и определение степени их взаимосвязи проводилось с помощью критерия χ^2 Пирсона. Сравнение качественных показателей малых выборок проводилось с помощью точного критерия Фишера. Сравнение количественных показателей

с нормальным распределением — с помощью t-критерия Стьюдента, количественных показателей с распределением, отличающимся от нормального — с помощью критерия Манна-Уитни. Для прогнозирования и оценки влияния заранее выбранных факторов на риск наступления смерти у больных с первичным и повторным инфарктом миокарда была построена регрессия Кокса с использованием обратного пошагового исключения (Вальд) переменных, не влияющих на этот риск. Для оценки динамики смертности у больных с первичным и повторным ОИМ на госпитальном этапе были построены кривые Каплана-Мейера с определением значимости различий между кривыми (Log Rank). Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

В табл. 1 приводится сравнение демографических, клинических и анамнестических данных двух подгрупп больных — с первичным и повторным ОИМ. Обращает внимание, что больные с повторным ОИМ были статистически значимо старше, чаще имели

Таблица 2. Осложнения у пациентов с первичным и повторным ОИМ, поступивших в отделение неотложной кардиологии в 2017 г.

Осложнение	Все пациенты, включенные в регистр (n=214)	Пациенты с первичным ОИМ (n=153)	Пациенты с повторным ОИМ (n=61)	p
ОСН (II-III по Killip), n (%)	43 (20,10)	15 (9,80)	28 (45,90)	<0,001
Кардиогенный шок, n (%)	15 (7,00)	4 (2,61)	11 (18,03)	<0,001
ФЖ, n (%)	28 (13,10)	17 (11,11)	11 (18,03)	0,175
ЖТ, n (%)	9 (4,20)	7 (4,58)	2 (3,28)	1
ФП и ТП, n (%)	42 (19,60)	23 (15,03)	19 (31,15)	0,007
АВ-блокада 2 и 3 степени, n (%)	5 (2,30)	3 (1,96)	2 (3,28)	0,625
СА-блокада 2 и 3 степени, n (%)	2 (0,90)	0 (0)	2 (3,28)	0,08
Аневризма ЛЖ, n (%)	9 (4,21)	8 (5,23)	1 (1,64)	0,451
Острая митральная недостаточность, n (%)	1 (0,50)	0 (0)	1 (1,64)	0,285
Перикардит, n (%)	2 (0,90)	0 (0)	2 (3,28)	0,08
ВАБК, n (%)	9 (4,20)	1 (0,65)	8 (13,11)	<0,001
ВЭКС, n (%)	7 (3,30)	0 (0)	7 (11,48)	<0,001
ИВЛ, n (%)	21 (9,80)	8 (5,23)	13 (21,31)	0,001
ЭИТ, n (%)	9 (4,20)	3 (1,96)	6 (9,84)	0,017
Тромбоз ЛЖ, n (%)	2 (0,93)	0 (0)	2 (3,28)	0,08
Летальный исход, n (%)	23 (10,75)	8 (5,23)	15 (24,59)	<0,001

АВ — атриовентрикулярная, ВАБК — внутриаортальная баллонная контрпульсация, ВЭКС — временная электрокардиостимуляция, ЖТ — желудочковая тахикардия, ИВЛ — искусственная вентиляция легких, ЛЖ — левый желудочек, ОИМ — острый инфаркт миокарда, ОСН — острая сердечная недостаточность, СА — синоатриальная, ТП — трепетание предсердий, ФЖ — фибрилляция желудочков, ФП — фибрилляция предсердий, ЭИТ — электроимпульсная терапия

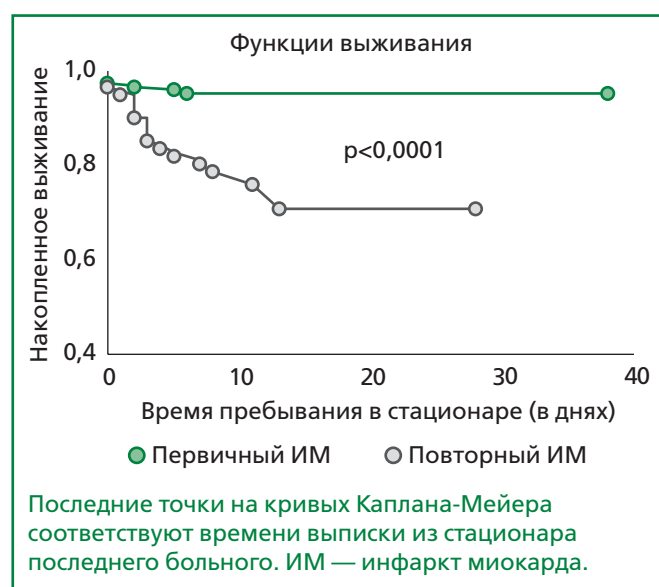


Рисунок 1. Кривые Каплана-Мейера у пациентов с первичным и повторным инфарктом миокарда, госпитализированных в отделение неотложной кардиологии в 2017 г.

группу инвалидности. Из факторов риска среди больных с повторным ОИМ чаще, чем при первичном ОИМ, встречались курение и артериальная гипертензия. Все показатели, отражающие тяжесть течения ИБС и ее осложнения, также статистически значимо чаще встречались в группе с повторным ОИМ. У этих больных чаще встречался сахарный диабет. Прием лекарств до госпитализации, а также регулярность

этого приема статистически значимо чаще встречались у больных, перенесших повторный ОИМ.

Отмечено, что из 214 больных у 12 (n=12, 5,6%) не была выполнена КАГ (5 пациентов с первичным ОИМ, 7 — с повторным ОИМ). Из них 6 пациентов умерли в стационаре (4 пациента с повторным ОИМ и 2 пациента с первичным ОИМ). У большинства умерших пациентов причиной отсутствия КАГ стала смерть в ранние сроки госпитализации (4 больных), остальным исследование не проведено в связи с тяжелой сопутствующей патологией (патология, связанная с тяжелой степенью тяжести анемии на фоне желудочно-кишечного кровотечения). У выживших и выписанных из стационара пациентов (n=6) причиной отсутствия КАГ в 4 случаях стал отказ от проведения исследования, в 2 остальных случаях — хирургическая патология в виде желудочно-кишечных кровотечений, анемия.

В табл. 2 приведены данные больничной летальности и основных осложнений у больных с первичным и повторным ОИМ. Летальность больных с повторным ОИМ была в 4,6 раз выше, чем таковая у больных с первичным ОИМ. Такие осложнения, как фибрилляция и трепетание предсердий, нарушение внутрисердечной проводимости, требующее постановки временного эндокардиального стимулятора, острая сердечная недостаточность с необходимостью проведения внутриаортальной баллонной контрпульсации, дыхательная недостаточность, требующая искусственную вентиляцию легких, кардиогенный шок, статистически значимо чаще встречались у больных с повторным ОИМ.

Кривые Каплана-Мейера (рис. 1) четко демонстрируют различия в показателях больничной леталь-

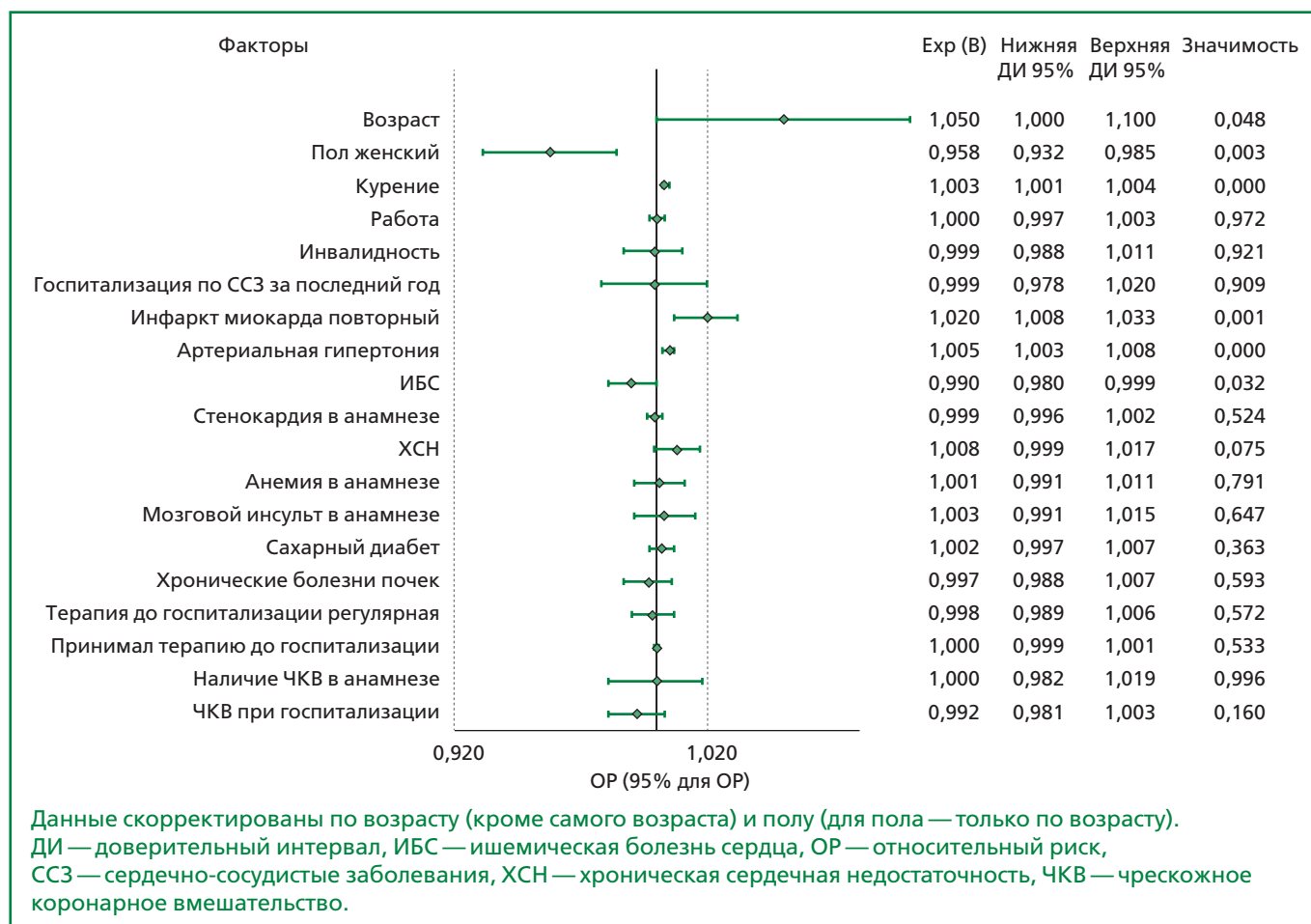


Рисунок 2. Независимые предикторы больничной летальности больных, поступивших в отделение неотложной кардиологии сосудистого центра с диагнозом трансмуральный инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST.

ности среди двух групп больных. По этим кривым также хорошо видно, что если больные с первичным ОИМ умирали в основном в первые дни болезни, то больные с повторным ОИМ могли умирать в значительно более поздние сроки, до 12 дня с момента поступления.

Анализ факторов, определяющих риск возникновения летального исхода во время госпитализации, показал, что повторный ОИМ является независимым предиктором смерти (рис. 2).

Обсуждение

Данные о частоте повторного ОИМ, как и его прогностической значимости, существенно различаются, по данным разных исследований. Так, частота повторного ОИМ по данным разных госпитальных регистров колеблется от 9,5% до 41,6% [5, 6]. По данным многочисленных российских регистров частота повторного ОИМ также колеблется, хотя и не в таких пределах, как в зарубежных. Так, по данным регистра РЕКОРД-3 при ОИМ с подъемом сегмента ST часто-

та повторного ОИМ составляет 25% [7]. По данным крупного российского регистра больных с ОКС частота повторного ОИМ составила 28,6% [8]. В недавно начавшемся регистре ОИМ РЕГИОН-ИМ частота повторного ОИМ составила 17,5% [9]. При этом ни в одном из этих регистров не оценивались особенности течения повторного ОИМ и его влияние на госпитальную летальность.

В известном регистре GRACE повторный ОИМ регистрировался у 19,2% больных с ОИМ с подъемом сегмента ST и у 32,6% больных с ОИМ без подъема сегмента ST. Он являлся отрицательным прогностическим фактором только у больных с ОИМ с подъемом сегмента ST (относительный риск 1,69, 95% доверительный интервал 1,28-2,22) [10]. Это дало повод внести факт перенесенного ранее ОИМ в прогностическую шкалу GRACE [11]. Однако из последующих версий шкалы GRACE факт ранее перенесенного ОИМ был исключен [12]. В ряде более поздних регистров повторный ОИМ также не всегда включается в прогностическую модель [13].

Возможно, невключение ранее перенесенного ОИМ в прогностическую модель частично объ-

ясняется трудностями его идентификации в острую фазу вновь возникшего ОИМ. Так, в регистре ЛИС (Люберецкое исследование смертности больных, перенесших острый инфаркт миокарда) из 1133 включенных больных с ОИМ наличие ранее перенесенного ОИМ отмечено у 240 больных (21%), отсутствие — у 454; в 439 случаях в графе карты индивидуального наблюдения "ранее перенесенный инфаркт миокарда" было указано "неизвестно" [14].

В настоящем исследовании мы попытались выявить больных с повторным ОИМ на основании комплекса признаков (анамнез, тщательный анализ электрокардиограммы, данные КАГ, аутопсии). Частота повторного ОИМ составила, по нашим данным 28,5%. При этом госпитальная летальность у таких больных оказалась в 4,6 раз выше, чем у больных с первичным ОИМ. Важно, что у больных с повторным ОИМ смертельные осложнения могли возникать в более поздние сроки госпитализации, чем при первичном ОИМ. Значительно чаще у больных с повторным ОИМ возникали и несмертельные осложнения.

Заключение

Результаты нашей работы свидетельствуют о необходимости оперативного выявления больных, ранее перенесших ОИМ, при их поступлении в сосудистый центр, а также разработки более активной тактики профилактических мероприятий у таких больных. Очевидно также, что адекватная вторичная профилактика после впервые перенесенного ОИМ является лучшим способом предотвращения повторного ОИМ и его тяжелых последствий.

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

Финансирование: Исследование проведено при поддержке ФГБУ "Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины" Минздрава России.

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

References / Литература

1. Radovanovic D, Maurer L, Bertel O, et al. Treatment and outcomes of patients with recurrent myocardial infarction: A prospective observational cohort study. *J Cardiol*. 2016;68(6):498-503. DOI:10.1016/j.jcc.2015.11.013.
2. Samorodskaya IV, Boytsov SA. Subsequent myocardial infarction: risk assessment and prevention. *Russ J Cardiol*. 2017;6(146):139-45 (In Russ.) [Самородская И.В., Бойцов С.А. Повторный инфаркт миокарда: оценка, риски, профилактика. Российский кардиологический журнал. 2017;6(146):139-45]. DOI:10.15829/1560-4071-2017-6-139-145.
3. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, et al; Executive Group on behalf of the Joint European Society of Cardiology (ESC)/American College of Cardiology (ACC)/American Heart Association (AHA)/World Heart Federation (WHF) Task Force for the Universal Definition of Myocardial Infarction. Fourth Universal Definition of Myocardial Infarction (2018). *J Am Coll Cardiol*. 2018;72(18):2231-64. DOI:10.1016/j.jacc.2018.08.1038.
4. National Clinical Coding Standards ICD-10 5th Edition (2023). Leeds, UK: NHS England; 2023.
5. Yu T, Jiao Y, Song J, et al. Hospital mortality in acute coronary syndrome: adjustment of GRACE score by D-dimer enables a more accurate prediction in a prospective cohort study. *BMC Cardiovasc Disord*. 2019;19(1):252. DOI:10.1186/s12872-019-1239-4.
6. Roe MT, Parsons LS, Pollack CV Jr, et al; National Registry of Myocardial Infarction Investigators. Quality of care by classification of myocardial infarction: treatment patterns for ST-segment elevation vs non-ST-segment elevation myocardial infarction. *Arch Intern Med*. 2005;165(14):1630-6. DOI:10.1001/archinte.165.14.1630.
7. Erlikh AD, Gratsiansky NA on behalf of participants RECORD-3 registers. Registry of acute coronary syndromes "RECORD-3". Characteristics of patients and treatment until discharge during initial hospitalization. *Kardiologiya*. 2016;56(4):16-24 (In Russ.) [Эрлих А.Д., Грацианский Н.А. Российский регистр острого коронарного синдрома "РЕКОРД-3". Характеристика пациентов и лечение до выписки из стационара. Кардиология. 2016;56(4):16-24]. DOI:10.18565/cardio.2016.4.16-24.
8. Gridnev VI, Kiselev AR, Posnenkova OM, et al; Russian Registry of Acute Coronary Syndrome Investigators. Objectives and Design of the Russian Acute Coronary Syndrome Registry (RusACSR). *Clin Cardiol*. 2016;39(1):1-8. DOI:10.1002/clc.22495.
9. Boytsov SA, Shakhnovich RM, Tereschenko SN, et al. The prevalence of hyperlipidemia and features of lipid-lowering therapy in patients with myocardial infarction according to the Russian register of acute myocardial infarction REGION-MI. *Kardiologiya*. 2022;62(7):12-22 (In Russ.) [Бойцов С.А., Шахнович Р.М., Терещенко С.Н., и др. Распространенность гиперлипидемии и особенности липидснижающей терапии у пациентов с инфарктом миокарда по данным Российского регистра острого инфаркта миокарда РЕГИОН-ИМ. Кардиология. 2022;62(7):12-22]. DOI:10.18087/cardio.2022.7.n2051.
10. Goldberg RJ, Currie K, White K, et al. Six-month outcomes in a multinational registry of patients hospitalized with an acute coronary syndrome (the Global Registry of Acute Coronary Events [GRACE]). *Am J Cardiol*. 2004;93(3):288-93. DOI:10.1016/j.amjcard.2003.10.006.
11. Eagle KA, Lim MJ, Dabbous OH, et al; GRACE Investigators. A validated prediction model for all forms of acute coronary syndrome: estimating the risk of 6-month postdischarge death in an international registry. *JAMA*. 2004;291(22):2727-33. DOI:10.1001/jama.291.22.2727.
12. Aragam KG, Tamhane UU, Kline-Rogers E, et al. Does simplicity compromise accuracy in ACS risk prediction? A retrospective analysis of the TIMI and GRACE risk scores. *PLoS One*. 2009;4(11):e7947. DOI:10.1371/journal.pone.0007947.
13. Kim HK, Jeong MH, Lee SH, et al. The scientific achievements of the decades in Korean Acute Myocardial Infarction Registry. *Korean J Intern Med*. 2014;29(6):703-12. DOI:10.3904/kjim.2014.29.6.703.
14. Martsevich SY, Kutishenko NP, Ginzburg ML, et al. LIS Study (Lyubertsy Study of mortality in patients after acute myocardial infarction): the patients' portrait. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2011;10(6):89-93 (In Russ.) [Марцевич С.Ю., Кутишенко Н.П., Гинзбург М.Л. и др. Исследование ЛИС (Люберецкое исследование смертности больных, перенесших острый инфаркт миокарда): портрет заболевшего. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2011;10(6):89-93]. DOI:10.15829/1728-8800-2011-6-89-93.

Сведения об Авторах/About the Authors

Марцевич Сергей Юрьевич [Sergey Yu. Martsevich]

eLibrary SPIN 7908-9554, ORCID 0000-0002-7717-4362

Загребельный Александр Васильевич [Alexander V. Zagrebelnyy]

eLibrary SPIN 8150-1044, ORCID 0000-0003-1493-4544

Афонина Ольга Сергеевна [Olga S. Afonina]

eLibrary SPIN 8140-8459, ORCID 0000-0002-6635-9628

Кузьмина Ирина Михайловна [Irina M. Kuzmina]

eLibrary SPIN 4966-1554, ORCID 0000-0001-9458-7305

Авдеев Юрий Владимирович [Yuri V. Avdeev]

eLibrary SPIN — 1754-1650, ORCID 0009-0009-8943-537X

Мурадян Нина Араиковна [Nina A. Muradyan]

ORCID 0000-0003-1002-6629

Драпкина Оксана Михайловна [Oxana M. Drapkina]

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

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Редкое клиническое наблюдение саркомы легочной артерии

Бикбаева Г. Р.^{1,2*}, Ковальская А. Н.², Родин А. П.², Саламов Г. В.^{1,2}, Павлова Т. В.^{1,2},
Дупляков Д. В.^{1,2}

¹Самарский областной клинический кардиологический диспансер им. В. П. Полякова, Самара, Россия

²Самарский государственный медицинский университет Минздрава России, Самара, Россия

Саркома легочной артерии (СЛА) – злокачественная и очень редкая опухоль с часто ошибочной диагностикой. Представлен редкий клинический случай данной патологии. В течение 6 мес у пациента наблюдалась ежедневная лихорадка, он был обследован в различных стационарах, однако причину повышения температуры установить не удавалось. В стационаре по данным эхокардиографии (Эхо-КГ) было выявлено образование в устье левой ветви легочной артерии (ЛА) с обструкцией. КТ-ангиопульмонография показала дефект наполнения в левой ветви ЛА, перекрывающий просвет артерии на 90%. Согласно гистопатологическому исследованию, у пациента была диагностирована СЛА. В дальнейшем были выполнены: тромбэндартерэктомия из ЛА, комбинированная пневмонэктомия слева, ушивание вторичного дефекта межпредсердной перегородки, с последующим 3 курсами монохимиотерапия паклитакселом. Через 1 год 9 мес в связи с прогрессией заболевания пациент умер. Прогноз СЛА зависит от осведомленности врачей о данном заболевании и ранней диагностики, позволяющих оптимизировать возможности ведения таких пациентов.

Ключевые слова: саркома легочной артерии, тромбоэмболия легочной артерии, компьютерная томография грудной полости.



Для цитирования: Бикбаева Г. Р., Ковальская А. Н., Родин А. П., Саламов Г. В., Павлова Т. В., Дупляков Д. В. Редкое клиническое наблюдение саркомы легочной артерии. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2024;20(1):52-56. DOI: 10.20996/1819-6446-2024-2984. EDN RDUZQA

A rare clinical case of pulmonary artery sarcoma

Bikbaeva G. R.^{1,2*}, Kovalskaya A. N.², Rodin A. P.², Salamon G. V.^{1,2}, Pavlova T. V.^{1,2}, Duplyakov D. V.^{1,2}

¹V. P. Polyakov Samara Regional Clinical Cardiology Dispensary, Samara, Russia

²Samara State Medical University, Samara, Russia

Pulmonary artery sarcoma (PAS) is a malignant and very rare tumor with frequent misdiagnosis. A rare clinical case with this pathology is presented. The patient had daily fever for 6 months, he was examined in various hospitals, but the cause of fever could not be determined. In our hospital, echocardiography revealed a mass in the left pulmonary artery (PA) with obstruction. CT-angiopulmonography showed a filling defect in the left PA, blocking the lumen of the artery by 90%. According to histopathology, the patient was diagnosed with pulmonary artery sarcoma. Subsequently, the following was performed: thrombendarterectomy from the pulmonary artery, combined pneumonectomy on the left side, suturing of the secondary atrial septal defect, followed by 3 courses of monochemotherapy with paclitaxel. After 1 year and 9 months, due to disease progression the patient died. The prognosis of PAS depends on early diagnosis, so doctors should be aware of this disease and use the best treatment options.

Keywords: pulmonary artery sarcoma, pulmonary embolism, computed tomography of the thoracic cavity.

For citation: Bikbaeva G. R., Kovalskaya A. N., Rodin A. P., Salamon G. V., Pavlova T. V., Duplyakov D. V. A rare clinical case of pulmonary artery sarcoma. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2024;20(1):52-56. DOI: 10.20996/1819-6446-2024-2984. EDN RDUZQA

*Corresponding Author (Автор, ответственный за переписку): guzelbikbaeva63@mail.ru

Received/Поступила: 31.10.2023

Review received/Рецензия получена: 10.01.2024

Accepted/Принята в печать: 05.02.2024

Введение

Саркома легочной артерии (СЛА) – редкий вариант локализации злокачественной опухоли соединительной ткани. К настоящему моменту опубликовано около 400 статей по данной проблеме, при этом большинство из них представляют описание отдельных клинических случаев [1, 2]. Клиническое течение заболевания на поздних стадиях прогрессирования

часто имитирует симптоматику эмболии легочной артерии (ЛА).

Представлено клиническое наблюдение пациента, с внутрисосудистой опухолью и обтурацией левой ветви ЛА. Данная патология является довольно редкой. Таким образом, это демонстрирует важность междисциплинарного взаимодействия, раннее проведение диагностических исследований, своевременное выявление заболевания и назначение адекватного лечения.

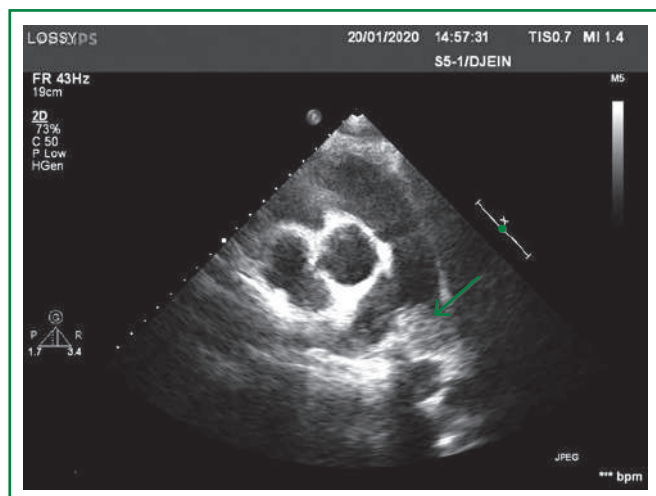


Рисунок 1. Эхо-КГ от 20.01.2020. Стрелкой указано образование в устье левой ветви ЛА с обструкцией

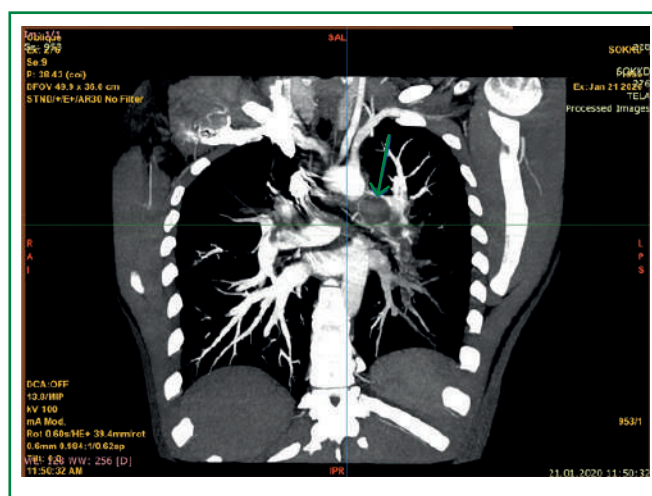


Рисунок 2. КТ грудной полости от 21.01.2020. Стрелкой указан крупный дефект наполнения в просвете левой ЛА

Описание клинического случая

Мужчина К. 23 лет, поступил в Самарский областной клинический кардиологический диспансер им. В.П. Полякова (СОККД) 20.01.2020 с жалобами на одышку при ходьбе на расстояние около 200 метров, подъеме на один пролет лестницы, учащенное сердцебиение, общую слабость, потливость, повышение температуры до 39,7°C.

Заболевание дебютировало в июле 2019 г. с ежедневным повышением температуры до 38°C к вечеру и потливости по ночам. Температура тела снижалась до нормальных цифр на фоне приема анальгетиков. К моменту госпитализации больной уже несколько раз проходил обследование и лечение (анальгетики, глюкокортикоиды) в различных госпиталях. Каких-либо отклонений при выполнении эхокардиографии (Эхо-КГ), компьютерной томографии (КТ) сердца и легких, а также в многочисленных анализах крови отклонений не обнаружено, за исключением повышенного уровня С-реактивного белка (СРБ), начиная с августа 2019 г. — от 58,94 до 79,4 мг/л.

25.12.2019 при выполнении КТ сердца выявлена картина тромбоэмболии ЛА, лёгочной гипертензии, дилатации правого желудочка (ПЖ), дефекта межпредсердной перегородки (МПП).

27.12.2019. Эхо-КГ: вторичный дефект МПП 12×5 мм с умеренным объёмом сброса. Давление в ПЖ 44 мм рт.ст.

На момент поступления общее состояние средней степени тяжести. Грубый систолический шум над ЛА. Частота сердечных сокращений 100 в мин, артериальное давление 120 и 80 мм рт.ст. В легких везикулярное дыхание, хрипов нет. Частота дыхательных движений — 20-22 в 1 минуту. На электрокардиографии при поступлении (20.01.2020) — неполная блокада правой ножки пучка Гиса. На Эхо-КГ

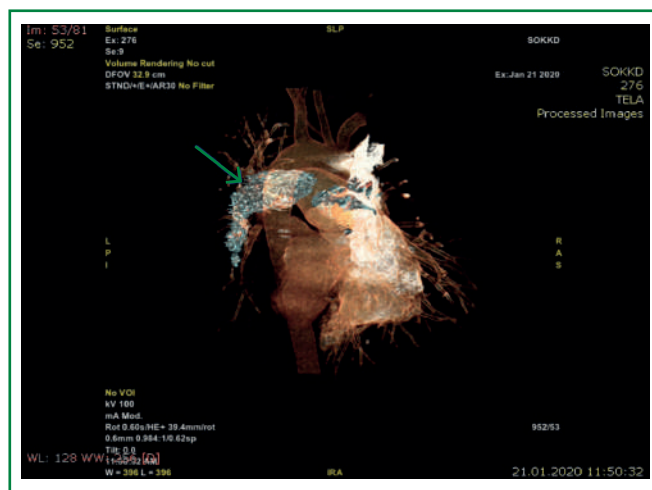


Рисунок 3. 3D — КТ грудной полости от 21.01.2020. Стрелкой указан дефект наполнения левой легочной артерии

(20.01.2020) выявлено образование в устье левой ветви ЛА с обструкцией (рис. 1). Расчетное давление в ПЖ 84 мм рт.ст. Дефект в овальной ямке МПП с малым объемом сброса.

Показатели общего анализа крови — в пределах референсных значений. СРБ — 80,6/30,8 мг/л с разницей в три дня, D-димер — 0,641 мг/л.

21.01.2020. КТ грудной полости: крупный дефект наполнения в просвете левой ЛА (рис. 2, 3).

24.01.2020. В условиях Самарского областного онкологического диспансера была проведена позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ): картина метаболически активной ткани в проекции левой и правой лёгочных артерий и её ветвей (на уровне долевых ветвей); подозрение о первичной опухоли ЛА

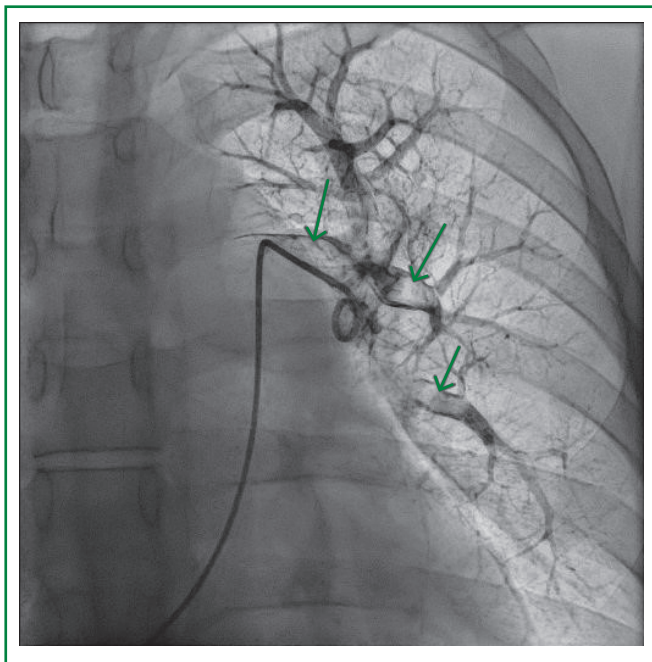


Рисунок 4. КТ-ангиопульмонография от 28.01.2020.
Стрелками указаны дефекты наполнения
в левой ветви ЛА, перекрывающий просвет
артерии на 90%

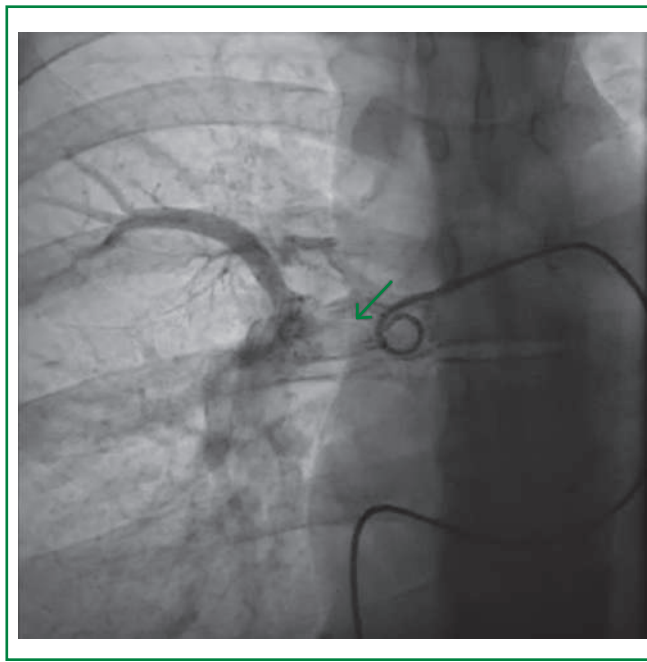


Рисунок 5. КТ-ангиопульмонография от 28.01.2020 г.
Стрелкой указан дефект наполнения в ветвях
правого легкого

(саркоме, ангиосаркоме) с ростом по ее ветвям билатерально.

28.01.2020. КТ-ангиопульмонография: дефект наполнения в левой ветви ЛА, перекрывающий просвет артерии на 90%, и множественные дефекты наполнения в долевых и сегментарных ветвях (рис. 4), также выявлены дефекты наполнения в долевых и сегментарных ветвях правого легкого (рис. 5).

30.01.2020. В условиях Самарского областного онкологического диспансера проведена биопсия образования: СЛА (в микропрепаратах фрагменты опухолевой ткани, в составе которой преобладают атипичные полиморфизные клетки с гиперхромным количеством митозов, фрагменты фибрина, очаги некроза).

17.02.2020 пациент направлен в ФГБУ "НМИЦ им. акад. Е.Н. Мешалкина" (г. Новосибирск), где были выполнены: тромбэндартерэктомия из ЛА, комбинированная пневмонэктомия слева, ушивание открытого овального окна, с последующим 3 курсами монокимиотерапия паклитакселом.

18.01.2021, 23.03.2021 пациент переболел новой коронавирусной инфекцией (COVID-19), подтвержденной ПЦР тестом, осложненной двухсторонней пневмонией с поражением 25% по данным КТ, с дыхательная недостаточностью 1 степени в обоих случаях. Находился на стационарном лечении в Самарском госпитале №8, выписан в удовлетворительном состоянии. Последующее наблюдение продолжалось в СОККД. 26.03.2021 при контрольной КТ выявлена прогрессия заболевания (метастазы в лим-

фоузлы правого корня, правого легкого). Онкологом пациенту был рекомендован приём апазопаниба 400 мг. Кроме того, в центре медицинской радиологии г. Димитровграда был проведен неполный курс протонной терапии, суммарная-очаговая доза = 41,4 Гр.

05.10.2021 пациент повторно поступил в наш центр с жалобами на одышку в покое и при минимальной физической нагрузке, на боль в левой ягодичной области с иррадиацией в левую нижнюю конечность. На мультиспиральной КТ поясничного отдела позвоночника: выявлены метастазы в грушевидную мышцу слева с распространением в мышцу, выпрямляющую позвоночник, в крестцовые отверстия и крестцовый канал на уровне S1, S2 позвонков с реакцией боковых масс крестца.

27.10.2021 пациент был госпитализирован в химиотерапевтическое отделение Самарского областного онкологического диспансера. Через сутки после введения химиопрепаратов (доксорубицин, ифосфамид, месна) состояние пациента ухудшилось, появились жалобы на слабость и одышку. Несмотря на проводимое лечение, на пятые сутки госпитализации наступила смерть больного.

Обсуждение

СЛА — редкая опухоль, которая встречается в популяции с частотой 0,001–0,03%, незначительно чаще у женщин (1,3:1), средний возраст на момент по-

становки диагноза составляет 48 лет (диапазон 13-86 лет) [3].

СЛА имеет различные сложные патологоанатомические типы и возникает из плюрипотентных мезенхимальных стволовых клеток интимы сосуда [4]. СЛА принято делить на пристеночные и интимальные, первая из которых представляет собой типичную лейомиосаркому, развивающуюся вдоль медиальных гладких мышц крупных вен с вовлечением в процесс в основном полый вены. Интимальная саркома поражает интимальный слой крупных кровеносных сосудов по ходу ЛА и аорты. Такие саркомы характеризуются внутрипросветным ростом с последующей обструкцией сосудов и/или дистальными эмболиями [3]. Примерно в 20% СЛА сопровождается метастазами в легкие, почки, головной мозг, лимфатические узлы и кожу [5].

Симптоматика заболевания зависит от локализации опухоли. Больные часто жалуются на одышку, кашель, кровохарканье, боль в груди [6]. Эти симптомы имитируют острую и хроническую легочную эмболию, что может отсрочить постановку правильного диагноза. Лихорадка, анемия, повышение уровня скорости оседания эритроцитов могут помочь в диагностике СЛА, особенно при отсутствии факторов риска венозных тромбозов. При аускультации у ряда пациентов можно выслушать систолический шум над лёгочной артерией. Объективно у части пациентов отмечается набухание яремных вен, отек, цианоз и гепатомегалия [3]. Определение D-димера может быть полезно для исключения ТЭЛА, так как при СЛА он зачастую остается нормальным, что было описано несколькими отечественными и зарубежными авторами [4, 5].

До недавнего времени СЛА чаще всего диагностировали при аутопсии или биопсии. Роль предоперационной биопсии СЛА остается дискуссионной вследствие высокого риска развития потенциальных осложнений во время процедуры. Достижения в радиологической оценке морфологии ЛА привели к более раннему выявлению СЛА.

Однако до сих пор нет единого мнения относительно алгоритмов диагностики и лечения СЛА [4]. Вместе с тем, E. Kronzer и соавт. показали, что в отличие от тромба, СЛА имеет тенденцию занимать весь просвет с локальной аневризматической дилатацией и может образовывать характерные острые углы со стенкой сосуда [7]. Обнаружение подобного признака на КТ-ангиографии, названного "wall eclipsing", может помочь отличить СЛА от тромбоэмболического заболевания. Он определяется как наличие следующих трех критериев: внутрипросветное образование низкой плотности легочного ствола, левой ЛА или правой ЛА с почти полной окклюзией; проксимальное выпячивание образования по направлению к выходному тракту ПЖ; и затемнение одной или обеих стенок пораженной артерии до того, как поражение распространится за пределы артерии [8]. ПЭТ с фтор-

дезоксиглюкозой может помочь в выявлении злокачественного новообразования, поскольку активность именно фтордезоксиглюкозы будет более интенсивной при СЛА по сравнению с тромбоэмболией.

Прогноз при СЛА крайне неблагоприятный: расчетная выживаемость составляет 1,5-3 мес от момента постановки диагноза без хирургического вмешательства [1]. В настоящий момент ни химиотерапия, ни лучевая терапия не показали значительного эффекта [5, 9]. Поскольку опухоль возникает из эндотелия, хирургическая резекция проводится путем эндартерэктомии и сводится к восстановлению кровотока в пораженных участках легкого для уменьшения легочной гипертензии и восстановления оксигенации. Однако легочная эндартерэктомия редко удаляет все микроскопические клетки [3]. Таким образом, хирургическое излечение этой тяжелой злокачественной опухоли возможно лишь в случае ранней диагностики одностороннего заболевания, что позволяет провести своевременную пневмонэктомию. После полной хирургической резекции медиана выживаемости повышается до $36,5 \pm 20,2$ мес, в то время после паллиативной резекции составляет 11 ± 3 мес [10].

Клинический случай, представленный нами, описывает развитие редкой внутрисосудистой опухоли с обтурацией левой ветви ЛА у пациента молодого возраста. Отсутствие специфической симптоматики, изменений со стороны лабораторных и инструментальных методов обследования привело к тому, что в течение 6 мес опухоль не была диагностирована. Характерным является тот факт, что при поступлении в специализированный кардиологический стационар предварительно была диагностирована тромбоэмболия ЛА. Однако отсутствие типичных факторов риска этого заболевания и нормальные уровни D-димера не укладывались в картину тромбоэмболии. Онкологическая настороженность врачей позволила в течение короткого периода времени провести дообследование (ПЭТ, КТ и биопсию), диагностировать СЛА и назначить специфическую терапию, что способствовало увеличению продолжительности жизни пациента.

Заключение

СЛА является крайне агрессивной злокачественной опухолью. Представленный клинический случай демонстрирует важность ранней диагностики СЛА и активного совместного ведения пациента кардиологом и онкологом, что позволило пациенту пережить два эпизода пневмонии, связанной с COVID-19, и прожить 1 год и 9 мес с момента установления диагноза.

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

Финансирование: Исследование проведено при поддержке "Самарский областной клинический кардиологический диспансер им. В. П. Полякова".

Funding: The study was performed with the support of the V. P. Polyakov Samara Regional Clinical Cardiology Dispensary.

References / Литература

1. Li X, Hong L, Huo XY. Undifferentiated intimal sarcoma of the pulmonary artery: A case report. *World J Clin Cases*. 2021;9(16):39603965. DOI:10.12998/wjcc.v9.i16.3960.
2. Shao N, Deng C. Pulmonary thromboembolic disease or pulmonary artery intimal sarcoma: Case report and literature review. *Oncol Lett*. 2022;24(4):350. DOI:10.3892/ol.2022.13470.
3. Assi T, Kattan J, Rassy E, et al. A comprehensive review on the diagnosis and management of intimal sarcoma of the pulmonary artery. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2020;147:102889. DOI:10.1016/j.critrevonc.2020.102889.
4. Wu Y, Huang J, Wang Q, et al. Whole-exome sequencing insights into pulmonary artery sarcoma mimicking pulmonary embolism: a case report and review. *Onco Targets Ther*. 2019;12:6227-6235. DOI:10.2147/OTT.S212416.
5. Lu P, Yin BB. Misdiagnosis of primary intimal sarcoma of the pulmonary artery as chronic pulmonary embolism: A case report. *World J Clin Cases*. 2020;8(5):986994. DOI:10.12998/wjcc.v8.i5.986.
6. Li YC, Li LY, Tong HC, et al. Pulmonary artery intimal sarcoma mimicking pulmonary thromboembolism: A case report. *Medicine (Baltimore)*. 2021;100(6):e24699. DOI:10.1097/MD.00000000000024699.
7. Kronzer E, Robinson SI, Collins DA, McBane RD 2nd. Primary pulmonary artery sarcoma versus pulmonary thromboembolism: a multimodal imaging comparison. *J Thromb Thrombolysis*. 2021;52(4):1129-1132. DOI:10.1007/s11239-021-02464-w.
8. Gan HL, Zhang JQ, Huang XY, Yu W. The wall eclipsing sign on pulmonary artery computed tomography angiography is pathognomonic for pulmonary artery sarcoma. *PLoS One*. 2013;8(12):e83200. DOI:10.1371/journal.pone.0083200.
9. Secondino S, Grazioli V, Valentino F, et al. Multimodal Approach of Pulmonary Artery Intimal Sarcoma: A single institution experience. *Sarcoma*. 2017;2017:7941432. DOI:10.1155/2017/7941432.
10. Blackmon SH, Rice DC, Correa AM, et al. Management of primary pulmonary artery sarcomas. *Ann Thorac Surg*. 2009;87(3):977984. DOI:10.1016/j.athoracsur.2008.08.018.

Сведения об Авторах/About the Authors

Бикбаева Гузель Рунаровна [Guzel R. Bikbaeva]
eLibrary SPIN 2716-6205, ORCID 0000-0002-6725-7180

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

Родин Александр Петрович [Alexandr P. Rodin]
ORCID 0000-0001-9357-9194

Саламов Георгий Владимирович [Georgy V. Salamov]
eLibrary SPIN 4310-5469, ORCID 0000-0002-3391-1869

Павлова Татьяна Валентиновна [Tatiana V. Pavlova]
eLibrary SPIN 5053-0583, ORCID 0000-0003-3301-1577

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

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Бивентрикулярная аритмогенная кардиомиопатия под маской инфаркта миокарда у пациента молодого возраста

Ставцева Ю. В.^{1*}, Мершина Е. А.², Лобжанидзе Т. В.¹, Баздырева Е. И.¹, Хуцишвили Н. И.¹, Кобалава Ж. Д.¹

¹Российский университет дружбы народов им. Патриса Лумумбы, Москва, Россия

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

В статье представлено описание клинического наблюдения пациента молодого возраста с ранее недиагностированной бивентрикулярной аритмогенной кардиомиопатией (АКМП), госпитализированного с подозрением на острый коронарный синдром на фоне эпизода желудочковой тахикардии (ЖТ). На основании клинической картины, повышения тропонина I и наличия зон нарушения локальной сократимости левого желудочка с нарушением его систолической функции при отсутствии значимого атеросклеротического поражения коронарных артерий по данным коронарографии, первоначально был диагностирован инфаркт миокарда (ИМ) 2 типа. Для уточнения генеза ЖТ и характера поражения желудочков пациенту была проведена магнитно-резонансная томография (МРТ). Выявленные при МРТ аномалии правого и левого желудочков, а также результаты генетического исследования позволили верифицировать бивентрикулярную АКМП. Постановка данного диагноза заставила пересмотреть верифицированный ранее ИМ 2 типа в пользу острого повреждения миокарда в рамках патогенеза АКМП. АКМП следует включать в спектр заболеваний для дифференциального диагноза при подозрении на острый миокардит или ИМ у пациентов с повышением тропонина и без значимой обструкции коронарных артерий.

Ключевые слова: аритмогенная кардиомиопатия, инфаркт миокарда, тропонин I, острое миокардиальное повреждение, желудочковая тахикардия.



Для цитирования: Ставцева Ю. В., Мершина Е. А., Лобжанидзе Т. В., Баздырева Е. И., Хуцишвили Н. И., Кобалава Ж. Д. Бивентрикулярная аритмогенная кардиомиопатия под маской инфаркта миокарда у пациента молодого возраста. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2024;20(1):57-62. DOI: 10.20996/1819-6446-2024-3005. EDN OVXPMH

Acute myocardial infarction-like event in a young patient with biventricular arrhythmogenic cardiomyopathy

Stavtseva Y. V.^{1*}, Merzhina E. A.², Lobzhanidze T. V.¹, Bazdireva E. I.¹, Khutsishvili N. I.¹, Kobalava Zh. D.¹

¹RUDN University, Moscow, Russia

²Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia

The article describes a clinical case of biventricular arrhythmogenic cardiomyopathy (ACM) presented with myocardial infarction (MI) – like event in a young patient. The patient was hospitalized with suspected acute coronary syndrome and an episode of ventricular tachycardia (VT). Based on increased cardiac troponin, left ventricular systolic dysfunction with wall motion abnormalities, and nonobstructive coronary arteries the initial diagnosis of type 2 MI was made. To verify the etiology behind VT and ventricular structural abnormalities cardiac magnetic resonance imaging (MRI) was performed. Abnormalities of both right and left ventricles demonstrated by MRI and supported by the genetic testing established the diagnosis of biventricular ACM. Since the diagnosis was made, initially diagnosed MI was reassessed in favor of acute myocardial injury as a characteristic of ACM course. ACM should be included into differential diagnosis with MI and acute myocarditis in patients with elevated troponin and nonobstructive coronary arteries.

Keywords: arrhythmogenic cardiomyopathy, myocardial infarction, troponin I, acute myocardial injury, ventricular tachycardia.

For citation: Stavtseva Y. V., Merzhina E. A., Lobzhanidze T. V., Bazdireva E. I., Khutsishvili N. I., Kobalava Zh. D. Acute myocardial infarction – like event in a young patient with biventricular arrhythmogenic cardiomyopathy. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2024;20(1):57-62. DOI: 10.20996/1819-6446-2024-3005. EDN OVXPMH

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

Received/Поступила: 12.01.2024

Review received/Рецензия получена: 31.01.2024

Accepted/Принята в печать: 21.02.2024

Введение

Генетически детерминированная аритмогенная кардиомиопатия (АКМП) является редким заболеванием, характеризующимся фиброзно-жировым замещением миокарда правого (правожелудочковая АКМП), левого (левожелудочковая АКМП) или обоих желудочков (бивентрикулярная АКМП) [1-4]. Прогрессирующее течение заболевания ассоциировано с высоким риском внезапной сердечной смерти (ВСС), желудочковых аритмий и сердечной недостаточности (СН) [4]. Диагностика АКМП представляет затруднения в связи с отсутствием патогномичных симптомов и признаков. Для улучшения верификации данного заболевания (включая его левожелудочковые фенотипы) в 2020 г. европейские эксперты приняли консенсусный документ с обновленными критериями АКМП (на основе модифицированных ITF критериев 2010 г.), получившими название новые "критерии Падуи". На основании совокупности представленных в документе больших и малых критериев устанавливается диагноз определенной, вероятной или возможной АКМП [2, 3]. При постановке диагноза важно также учитывать, что прогрессирование заболевания может характеризоваться эпизодами острого миокардиального повреждения, клинически мимикрирующими под острый инфаркт миокар-

да (ИМ) или миокардит [4-7]. Поэтому АКМП следует включать в спектр заболеваний для дифференциального диагноза при подозрении на острый миокардит или ИМ у пациентов без значимой обструкции коронарных артерий.

В данной публикации представлено описание клинического наблюдения молодого пациента, госпитализированного с подозрением на острый коронарный синдром на фоне эпизода желудочковой тахикардии (ЖТ), у которого впоследствии была диагностирована АКМП.

Описание клинического случая

Пациент 1991 г.р. (32 года), без вредных привычек, с неотягощенным семейным анамнезом, контролируемой артериальной гипертонией и ожирением 2 степени. По данным анамнеза, в 2010 г. (19 лет) при прохождении медицинской комиссии в военкомате по данным холтеровского мониторирования электрокардиограммы были выявлены частая желудочковая полиморфная экстрасистолия (ЖЭС; 3-6 тыс./сут), неустойчивые пробежки ЖТ (морфология неизвестна). При трансторакальной эхокардиографии (ЭхоКГ) обращали на себя внимание дилатация правых отделов сердца, пролапс митрального клапана (ПМК) до 5 мм. На основании выявленных изменений был диагности-

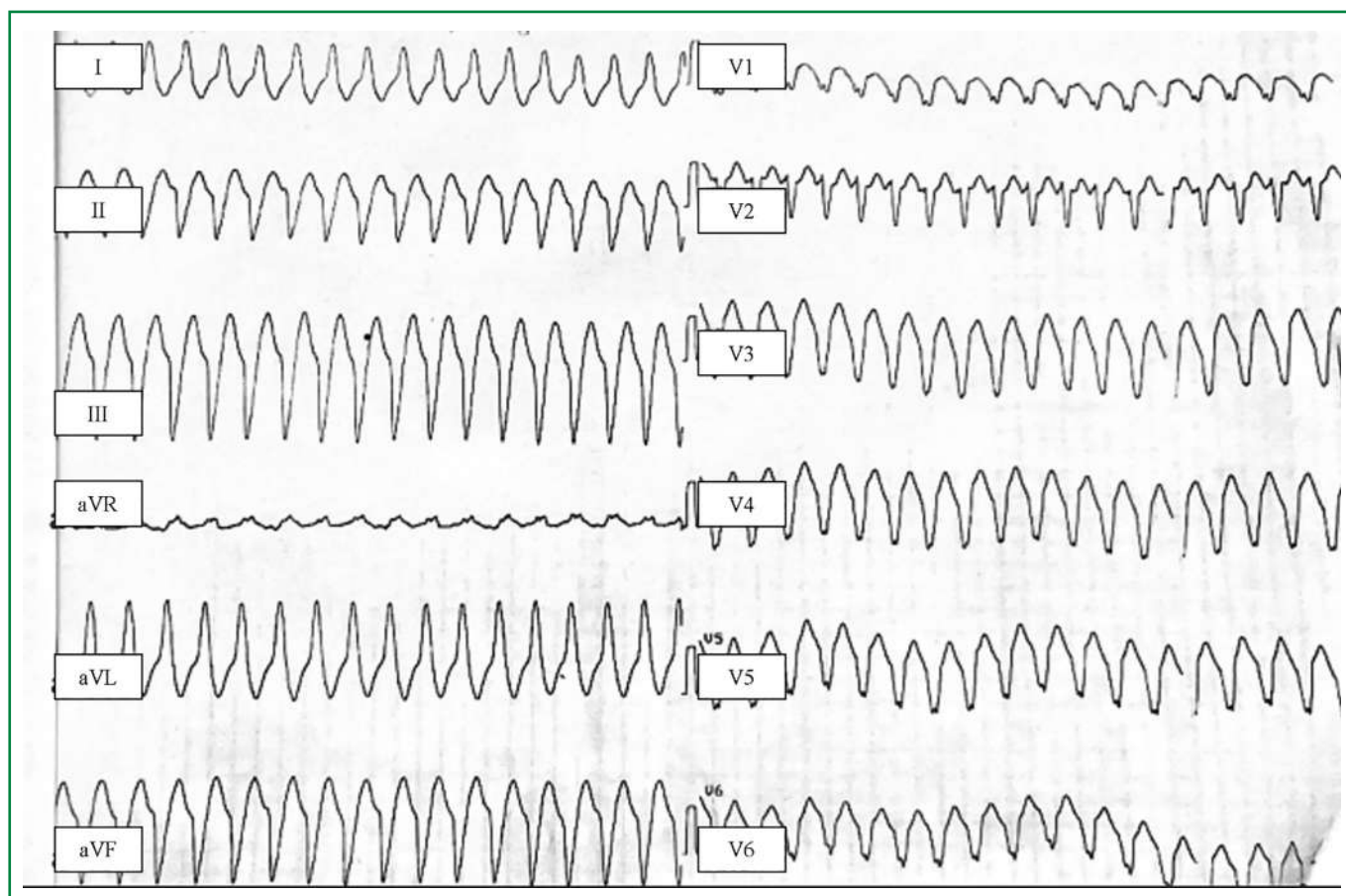


Рис. 1. Электрокардиограмма во время эпизода ЖТ (25 мм/с, 10 мм/мВ): мономорфная тахикардия с широкими комплексами и частотой 188 уд/мин.



Рис. 2. Электрокардиограмма (25 мм/с, 10 мм/мВ): синусовый ритм с ЧСС 60 уд./мин, отклонение электрической оси сердца вправо. Атриовентрикулярная блокада 1 степени, рубцовые изменения боковой стенки левого желудочка, неспецифическая задержка внутрижелудочкового проведения. Эпсилон-волна (красные стрелки). Сглаженный Т зубец в большинстве отведений.

рован миокардитический кардиосклероз, ПМК. От дальнейшего обследования (магнитно-резонансная томография (МРТ) сердца, эндоваскулярное электрофизиологическое исследование) пациент отказался. В октябре 2022 г. (31 год) на фоне психоэмоциональных перегрузок пациент почувствовал резкую общую слабость, головокружение, учащенное сердцебиение, дискомфорт за грудиной. Бригадой скорой медицинской помощи на ЭКГ была зарегистрирована мономорфная ЖТ, предположительно левожелудочковой локализации на основании морфологического анализа комплекса QRS (рис. 1) [8, 9]. На фоне внутривенной инфузии амиодарона был восстановлен синусовый ритм. Пациент был госпитализирован в стационар. На ЭКГ при поступлении регистрировались синусовый ритм, атриовентрикулярная блокада 1 степени, признаки рубцовых изменений боковой стенки левого желудочка (ЛЖ), неспецифическая задержка внутрижелудочкового проведения, сглаженный Т зубец в большинстве отведений, эпсилон-волна в грудных отведениях (рис. 2). При ЭхоКГ отмечалось снижение фракции выброса (ФВ) ЛЖ до 36% (акинез базальных отделов нижнего и нижне-перегородочного сегментов, гипокинез среднего и апикального сегментов боковой стенки с переходом на верхушку с фор-

мированием аневризмы) без его дилатации [индексированный конечно-диастолический объем (КДО) ЛЖ 85 мл/м², конечно-систолический объем ЛЖ 42 мл/м²]. Признаков ПМК нет. Выявлена дилатация правого желудочка (ПЖ; передне-задний размер 39 мм, базальный — 48 мм, средний — 38 мм, диаметр выходного тракта ПЖ по длинной оси 45 мм) с нарушением его сократимости и систолической функции (диффузный гипокинез, фракция изменения площади 20%, TAPSE 12 мм); систолическое давление в легочной артерии 30 мм рт.ст., скорость трикуспидальной регургитации 2,7 мс (рис. 3). В крови определялся повышенный уровень тропонина I до 7,5 нг/мл с последующим снижением до нормальных значений. Других изменений в лабораторных исследованиях (электролиты, гормоны щитовидной железы, воспалительные маркеры, вирусные и иммунные тесты) выявлено не было. При коронароангиографии гемодинамически значимых поражений коронарных артерий не обнаружено. При холтеровском мониторировании ЭКГ за весь период отмечался синусовый ритм, 400 (0,39% в сут) мономорфных ЖЭС. С учетом клинической картины, динамики тропонина I, зон нарушения локальной сократимости ЛЖ и отсутствия изменений при коронароангиографии первоначально был установлен

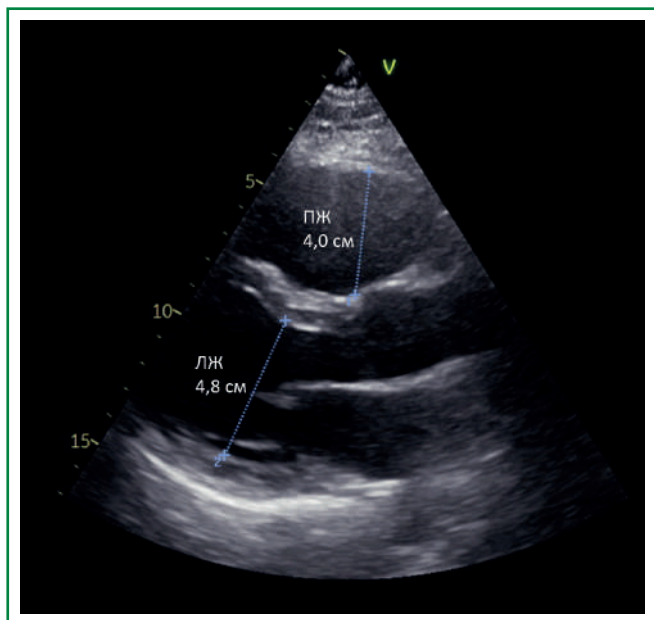


Рис. 3. Эхокардиограмма. Парастеральный доступ, длинная ось левого желудочка. Увеличение передне-заднего размера правого желудочка. Левый желудочек не увеличен.

диагноз инфаркта миокарда 2 типа. Назначена двойная антиагрегантная терапия. Для уточнения характера поражения желудочков и генеза желудочковой аритмии пациенту была проведена МРТ: выявлено рубцовое поражение миокарда ЛЖ в базальных боковых сегментах с признаками отека, умеренное снижение сократительной функции ЛЖ (49%) без дилатации его полости; признаки выраженной дилатации полости ПЖ (индексированный КДО ПЖ 152 мл/м²), снижение сократимости (ФВ ПЖ 25%). Обнаружены участки интрамиокардиального фиброза миокарда правого и левого желудочков некоронарогенной природы (рис. 4).

Таким образом, при ЭхоКГ и МРТ были выявлены морфофункциональные и структурные изменения правого и левого желудочков сердца, соответствующие большим "критериям Падуи", на основании которых была диагностирована бивентрикулярная форма АКМП [2]. В этой связи ранее описанные клиническая картина, изменения, зарегистрированные по данным лабораторных и инструментальных исследований при поступлении, были интерпретированы в рамках эпизода острого миокардиального повреждения, характерного для данной патологии. Рекомендован прием следующих препаратов: валсартан/сакубитрил 100 мг 2 р/сут, дапаглифлозин 10 мг/сут, эплеренон 25 мг/сут, соталол 80 мг 3 р/сут. Двойная антиагрегантная терапия отменена. Также с целью вторичной профилактики ВСС пациенту рекомендована имплантация кардиовертер-дефибриллятора (ИКД).

В феврале 2023 г. (32 года) зарегистрирован повторный эпизод ЖТ с прежней морфологией без свя-

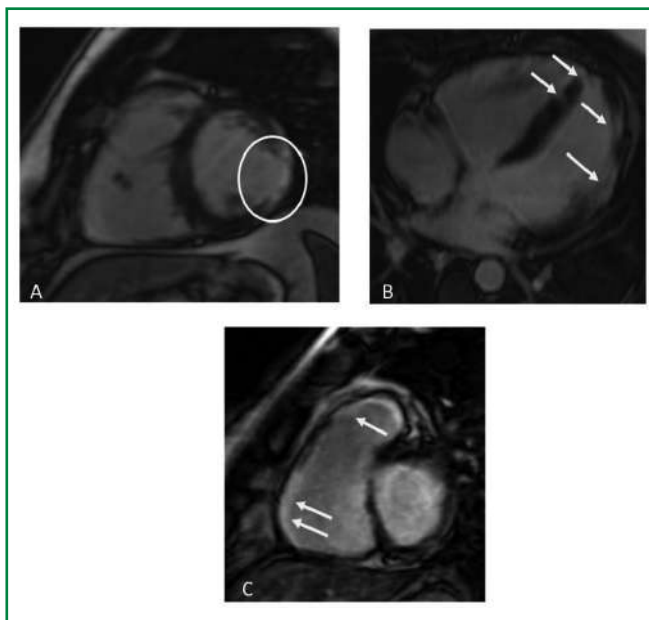


Рис. 4. МРТ — изображения с отсроченным контрастированием демонстрируют субэндокардиальный участок накопления контраста в среднем сегменте заднебоковой стенки ЛЖ по короткой оси (А, обведен белым цветом), отсроченное субэпикардиальное накопление контраста в боковой стенке ЛЖ и межжелудочковой перегородке по длинной оси четырехкамерной проекции (В; белые стрелки); трансмуральное накопление контраста в свободной стенке и в области выходного тракта ПЖ по короткой оси (С, белые стрелки).

зи с физической и эмоциональной нагрузкой, купированный инфузией амиодарона. При ЭхоКГ клинически значимых динамических изменений не отмечалось. В том же году был имплантирован двухкамерный ИКД. При наблюдении до момента описания данного клинического случая срабатываний устройства не было.

Исследование генов, ассоциированных с АКМП, выявило у пробанда две гетерозиготные мутации на 18 хромосоме гена DSG2: с. 1A>C (p.Met1Leu — start loss в 1 экзоне) и с. 797A>G (p.Asn266Ser — несинонимичная замена в 7 экзоне), определенные предсказательными программами как вероятно патогенная и патогенная соответственно. Кроме того, обнаружена гетерозиготная вероятно патогенная мутация на 4 хромосоме гена ANK2: с.72+2T>C (мутация, нарушающая сайт сплайсинга). Для стратификации риска всем членам семьи пациента был рекомендован каскадный генетический скрининг. На момент описания данного клинического случая его результаты неизвестны.

Обсуждение

АКМП представляет собой первичное заболевание миокарда, характеризующееся прогрессирующей

гибелью и фиброзно-жировым замещением кардиомиоцитов желудочков вследствие дефектов генов, кодирующих белки десмосом, компоненты цитоскелета и ионных каналов, участвующих в поддержании целостности клеток миокарда и их взаимодействия. В результате формируется субстрат для развития жизнеугрожающих желудочковых аритмий, развития и прогрессирования СН [4, 10, 11].

Следует отметить, что патогенез разрушения кардиомиоцитов на фоне АКМП остается не до конца изученным. Описаны фенотипы АКМП, для которых характерны эпизоды острого повреждения миокарда с массовой гибелью кардиомиоцитов ("горячие фазы") и появлением симптомов миокардита или острого коронарного синдрома, затрудняющих верификацию основного заболевания [5, 6, 12]. В нашем случае, вероятно, подобные изменения способствовали индукции ЖТ (с предполагаемой локализацией аритмогенного субстрата в ЛЖ) и возникновению клинической картины острого коронарного синдрома, которые первоначально были трактованы в пользу ИМ 2 типа. Однако ранний дебют желудочковой эктопии, характерные морфофункциональные и структурные изменения обоих желудочков (большие критерии АКМП), выявленные при ЭхоКГ и МРТ, отсутствие данных за другую патологию сердца (саркоидоз, амилоидоз, другие кардиомиопатии) убедительно свидетельствовали в пользу бивентрикулярного фенотипа АКМП.

Согласно литературным данным, случаи острого миокардиального повреждения, клинически имитирующие под миокардит или острый коронарный синдром, нередко наблюдаются у пациентов с мутациями в генах *DSP* и *DSG2* (чаще леводоминантные и бивентрикулярные типы АКМП) [6, 12, 13-15]. В нашем случае генетическое исследование выявило гетерозиготные мутации в генах *DSG2* и *ANK* (дигенная мутация). Дигенные мутации обнаруживаются в 4-16% случаев и обуславливают более злокачественный фенотип заболевания, ассоциированный с высоким риском желудочковых аритмий и ВСС в молодом возрасте [16, 17].

В соответствии с рекомендациями HRS генетическое исследование является обязательным только для пациентов с изолированной леводоминантной формой АКМП [18]. Однако отрицательный результат генотипирования не исключает того, что АКМП может быть вызвана неизвестной мутацией. В связи с чем

экспертная группа HRS рекомендует генотипирование, в первую очередь, как дополнительный этап, повышающий специфичность диагностики АКМП, а также в качестве инструмента стратификации риска и скрининга членов семьи пробанда [18].

Накопленные данные свидетельствуют также о том, что вирусные инфекции или иммунные реакции могут способствовать генетически запрограммированному острому некрозу миокарда [19]. В нашем случае клинических признаков вирусного воспаления или ранее перенесенных инфекций не отмечалось.

Основные терапевтические стратегии при АКМП включают ограничение высокоинтенсивной физической нагрузки, бета-блокаторы, препараты для лечения сердечной недостаточности и профилактики желудочковых нарушений ритма, имплантацию ИКД, катетерную абляцию, в редких случаях — трансплантацию сердца [1, 18, 20]. В нашем случае после имплантации ИКД на фоне медикаментозной терапии срабатываний устройства при длительности наблюдения в течение 9 месяцев зафиксировано не было. Однако АКМП является прогрессирующим заболеванием, при котором на фоне фиброзного замещения миокарда желудочков могут возникать условия для рецидивирования ЖТ. При данном сценарии следует рассмотреть вопрос о проведении эндоваскулярного электрофизиологического исследования и катетерной абляции аритмогенного субстрата для предотвращения срабатываний ИКД и улучшения качества жизни больного.

Заключение

Некоторые генетические варианты АКМП могут иметь фенотипы сходные с миокардитом и острым коронарным синдромом. В связи с этим, в отсутствие патогномоничных признаков и симптомов, а также идеального метода диагностики, АКМП следует рассматривать при проведении дифференциального диагноза с представленными выше состояниями, особенно у пациентов с увеличением уровня тропонина, интактными коронарными артериями и бивентрикулярной кардиомиопатией неясной этиологии.

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

References / Литература

1. Bennett RG, Haqqani HM, Berrueto A, et al. Arrhythmogenic Cardiomyopathy in 2018-2019: ARVC/ALVC or Both? Heart Lung Circ. 2019;28(1):164-177. DOI:10.1016/j.hlc.2018.10.013.
2. Corrado D, Perazzolo Marra M, Zorzi A, et al. Diagnosis of arrhythmogenic cardiomyopathy: The Padua criteria. Int J Cardiol. 2020;319(15):106-114. DOI:10.1016/j.ijcard.2020.06.005.
3. Miles C, Finocchiaro G, Papadakis M, et al. Sudden Death and Left Ventricular Involvement in Arrhythmogenic Cardiomyopathy. Circulation. 2019;139(15):1786-1797. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.118.037230.
4. Sen-Chowdhry S, Syrris P, Prasad SK, et al. Left-dominant arrhythmogenic cardiomyopathy: an under-recognized clinical entity. J Am Coll Cardiol. 2008;52(25):2175-87. DOI:10.1016/j.jacc.2008.09.019.
5. Patrianakos AP, Protonotarios N, Nyktari E, et al. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia and troponin release. Myocarditis or the "hot phase" of the disease? Int J Cardiol. 2012;157(2):e26-8. DOI:10.1016/j.ijcard.2011.09.017.
6. Bariani R, Cipriani A, Rizzo S, et al. 'Hot phase' clinical presentation in arrhythmogenic cardiomyopathy. Europace. 2021;23(6):907-917. DOI:10.1093/europace/eaab343.

7. Smith ED, Lakdawala NK, Papoutsidakis N, et al. Desmoplakin Cardiomyopathy, a Fibrotic and Inflammatory Form of Cardiomyopathy Distinct From Typical Dilated or Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy. *Circulation*. 2020;141(23):1872-1884. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.119.044934.
8. Kashou AH, Noseworthy PA, DeSimone CV. Wide Complex Tachycardia Differentiation: A Reappraisal of the State-of-the-Art. *J Am Heart Assoc*. 2020;9(11):e016598. DOI:10.1161/JAHA.120.016598.
9. Barold SS, Stroobandt RX, Herweg B. Limitations of the negative concordance pattern in the diagnosis of broad QRS tachycardia. *J Electrocardiol*. 2012;45(6):733-5. DOI:10.1016/j.jelectrocard.2012.06.017.
10. Corrado D, Basso C, Judge DP. Arrhythmogenic Cardiomyopathy. *Circ Res*. 2017;121(7):784-802. DOI:10.1161/CIRCRESAHA.117.309345.
11. Austin KM, Trembley MA, Chandler SF, et al. Molecular mechanisms of arrhythmogenic cardiomyopathy. *Nat Rev Cardiol*. 2019;16(9):519-537. DOI:10.1038/s41569-019-0200-7.
12. Lota AS, Hazebroek MR, Theotokis P, et al. Genetic Architecture of Acute Myocarditis and the Overlap With Inherited Cardiomyopathy. *Circulation*. 2022;146(15):1123-1134. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.121.058457.
13. Lopez-Ayala JM, Pastor-Quirante F, Gonzalez-Carrillo J, et al. Genetics of myocarditis in arrhythmogenic right ventricular dysplasia. *Heart Rhythm*. 2015;12(4):766-73. DOI:10.1016/j.hrthm.2015.01.001.
14. Brodehl A, Meshkov A, Myasnikov R, et al. Hemi- and Homozygous Loss-of-Function Mutations in DSG2 (Desmoglein-2) Cause Recessive Arrhythmogenic Cardiomyopathy with an Early Onset. *Int J Mol Sci*. 2021;22(7):3786. DOI:10.3390/ijms22073786.
15. Brodehl A, Weiss J, Debus JD, et al. A homozygous DSC2 deletion associated with arrhythmogenic cardiomyopathy is caused by uniparental isodisomy. *J Mol Cell Cardiol*. 2020;141:17-29. DOI:10.1016/j.yjmcc.2020.03.006.
16. Bhonsale A, Groeneweg JA, James CA, et al. Impact of genotype on clinical course in arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy-associated mutation carriers. *Eur Heart J*. 2015;36(14):847-55. DOI:10.1093/eurheartj/ehu509.
17. Rigato I, Baucé B, Rampazzo A, et al. Compound and digenic heterozygosity predicts lifetime arrhythmic outcome and sudden cardiac death in desmosomal gene-related arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Circ Cardiovasc Genet*. 2013;6(6):533-42. DOI:10.1161/CIRCGENETICS.113.000288.
18. Towbin JA, McKenna WJ, Abrams DJ, et al. 2019 HRS expert consensus statement on evaluation, risk stratification, and management of arrhythmogenic cardiomyopathy. *Heart Rhythm*. 2019;16(11):e301-e372. DOI:10.1016/j.hrthm.2019.05.007.
19. Asatryan B, Asimaki A, Landstrom AP, et al. Inflammation and Immune Response in Arrhythmogenic Cardiomyopathy: State-of-the-Art Review. *Circulation*. 2021;144(20):1646-1655. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.121.055890.
20. Lie ØH, Dejgaard LA, Saberniak J, et al. Harmful Effects of Exercise Intensity and Exercise Duration in Patients With Arrhythmogenic Cardiomyopathy. *JACC Clin Electrophysiol*. 2018;4(6):744-753. DOI:10.1016/j.jacep.2018.01.010.

Сведения об Авторах/About the Authors

Ставцева Юлия Вадимовна [Yulia V. Stavtseva]

eLibrary SPIN 4696-6750, ORCID 0000-0001-9323-4444

Мершина Елена Александровна [Elena A. Merшина]

eLibrary SPIN 6897-9641, ORCID 0000-0002-1266-4926

Лобжанидзе Тинатин Викторовна [Tinatin V. Lobzhanidze]

eLibrary SPIN 8502-8964, ORCID 0000-0002-3461-9632

Баздырева Елена Ивановна [Elena I. Bazdyreva]

eLibrary SPIN 8322-2577, ORCID 0000-0002-5937-3042

Хуцишвили Нуцико Ивановна [Nutsiko I. Khutsishvili]

eLibrary SPIN 3322-4387, ORCID 0009-0009-2669-8092

Кобалава Жанна Давидовна [Zhanna D. Kobalava]

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

Новые возможности в фармакотерапии пациентов с сердечной недостаточностью со сниженной фракцией выброса левого желудочка с недавним ухудшением состояния

Грибкова И. В.*

Научно-исследовательский институт организации здравоохранения и медицинского менеджмента
Департамента здравоохранения города Москвы, Москва, Россия

Пациенты с хронической сердечной недостаточностью со сниженной фракцией выброса левого желудочка (ХСНнФВ) представляют проблему здравоохранения, т.к. у некоторых из них, несмотря на соблюдение рекомендаций и получение базовой терапии в полном объеме, наблюдается ухудшение течения заболевания. Особенно высок риск развития неблагоприятных исходов у пациентов, которым требуется повторная госпитализация или оказание неотложной помощи в амбулаторных условиях. Им необходима терапия нового типа. Веригикуат — первый пероральный растворимый гуанилатциклазы, одобренный для лечения взрослых с симптоматической ХСНнФВ и признаками клинического ухудшения. В этой статье обобщены основные результаты применения данного препарата. Рассматриваются эффективность и переносимость веригикуата, зависимость его действия от исходного состояния пациентов: наличия ишемической болезни сердца, фибрилляции предсердий, почечной недостаточности, уровня N-концевого пропептида натрийуретического гормона (В-типа) и длительности периода после госпитализации. Сообщается, что применение препарата снижает риск госпитализации по поводу ухудшения сердечной недостаточности и смерти от сердечно-сосудистых заболеваний у всех пациентов с ХСНнФВ независимо от рассмотренных параметров исходного состояния, однако не оказывает существенного влияния на качество жизни больных. Эти результаты могут быть полезны для понимания того, как лучше всего применять веригикуат у растущей популяции пациентов с ХСНнФВ с недавним ухудшением их состояния, несмотря на получение стандартной терапии, основанной на рекомендациях.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность со сниженной фракцией выброса левого желудочка, ухудшение течения сердечной недостаточности, веригикуат.



Для цитирования: Грибкова И. В. Новые возможности в фармакотерапии пациентов с сердечной недостаточностью со сниженной фракцией выброса левого желудочка с недавним ухудшением состояния. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2024;20(1):63-68. DOI: 10.20996/1819-6446-2024-2954. EDN IBYQXE

New possibilities in pharmacotherapy for the heart failure with reduced ejection fraction treatment in patients with recent deterioration

Gribkova I. V.*

Research Institute for Healthcare Organization and Medical Management of Moscow Healthcare Department, Moscow, Russia

Heart failure with reduced ejection fraction (HFrEF) is a public health issue, because some patients, despite using standard treatment, still develop worsening heart failure. The risk of adverse outcomes is especially high in patients who require readmission or emergency care on an outpatient basis. They need a new type of treatment. Vericiguat is the first oral soluble guanylate cyclase stimulator approved for the treatment of adults with symptomatic HFrEF. This article summarizes the main results of the use of this drug. The effectiveness and tolerability of vericiguat, the dependence of its action on the initial state of patients (the presence of coronary heart disease, atrial fibrillation, renal failure, the level of N-terminal pro b-type natriuretic peptide (NT-proBNP) and the duration of the period after hospitalization) are considered. It is reported that the use of the drug reduces the risk of hospitalization for worsening HF and death from cardiovascular diseases in all patients with HFrEF, regardless of the considered baseline parameters, but does not significantly affect the patients' quality of life. These results may be useful in determining the place of vericiguat in the management of a growing population of patients with chronic HFrEF who have experienced recent deterioration despite receiving standard therapy.

Keywords: heart failure with reduced ejection fraction, worsening heart failure, vericiguat.

For citation: Gribkova I. V. New possibilities in pharmacotherapy for the heart failure with reduced ejection fraction treatment in patients with recent deterioration. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2024;20(1):63-68. DOI: 10.20996/1819-6446-2024-2954. EDN IBYQXE

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

Received/Поступила: 28.08.2023

Review received/Рецензия получена: 01.09.2023

Accepted/Принята в печать: 05.02.2024

Введение

Распространенность сердечной недостаточности (СН) оценивается в 1-2% взрослого населения, хотя, вероятно, она намного выше в старших возрастных группах [1]. Также наблюдается постоянный рост заболеваемости, главным образом из-за увеличения продолжительности жизни [2]. При этом примерно у половины пациентов с СН фракция выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) $\leq 40\%$, то есть имеется хроническая СН со сниженной фракцией выброса (ХСНнФВ) [3]. Согласно актуальным клиническим рекомендациям, терапия больных ХСНнФВ включает ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ), ангиотензиновых рецепторов и неприлизина ингибиторы (АРНИ), антагонисты рецепторов ангиотензина II, бета-адреноблокаторы, антагонисты минералокортикоидных рецепторов (АМКР) и ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 типа (дапаглифлозин и эмпаглифлозин) [3, 4]. Однако у некоторых пациентов, несмотря на соблюдение рекомендаций и получение базовой терапии в полном объеме, наблюдается ухудшение течения СН, что приводит к более высокому риску смерти и более частым госпитализациям по причине декомпенсации СН [5]. Хотя эти показатели за последнее десятилетие улучшились, смертность и заболеваемость вследствие СН продолжают оставаться значительными [6, 7]. Таким образом, сохраняется постоянная потребность в новых методах лечения этих пациентов с высоким риском.

Недавно появилась информация о том, что управление по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных препаратов США (Food and Drug Administration, FDA, USA) одобрило препарат для лечения ХСНнФВ, механизм действия которого является новым для данного заболевания и не представлен среди существующих на данный момент лекарственных средств для терапии ХСНнФВ. Им стал стимулятор растворимой гуанилатциклазы (рГЦ) — веригикуат. Этот препарат уже включен в обновленные клинические рекомендации, разработанные группой экспертов Европейского общества кардиологов и лечению острой и хронической СН [3]. Согласно этим рекомендациям, веригикуат может быть рассмотрен у пациентов с функциональным классом по NYHA (Нью-Йоркская кардиологическая ассоциация) II-IV и декомпенсацией ХСН, несмотря на терапию иАПФ (или АРНИ), бета-адреноблокаторами и АМКР для снижения риска госпитализации или смерти от сердечно-сосудистых причин. Следует отметить, что веригикуат является первым препаратом, одобренным именно для больных с недавним ухудшением СН.

Механизм действия препарата — это стимуляция рГЦ — фермента, действующего как рецептор оксида азота (NO), активность которого обычно снижена у пациентов с СН, что способствует дисфункции

миокарда и сосудов [8]. Связывание NO с рГЦ приводит к повышению внутриклеточного уровня циклического гуанозинмонофосфата (цГМФ), вторичного мессенджера пути NO-рГЦ-цГМФ, влияющего на тонус, сократимость и ремоделирование сердечной мышцы. Однако оксидативный стресс и эндотелиальная дисфункция у больных ХСНнФВ приводят к снижению уровня NO и уменьшению активности рГЦ. Веригикуат стимулирует рГЦ напрямую, независимо от оксида азота, и повышает ее чувствительность к эндогенному NO за счет стабилизации его связывания с соответствующим участком.

Цель данного обзора — не только анализ и систематизация данных об этом новом препарате для лечения больных с ХСН, но и привлечение внимания к механизму его действия и точек приложения у пациентов с недавней декомпенсацией кровообращения.

Эффективность и безопасность веригикуата: результаты исследования VICTORIA

Результаты исследований IIb фазы по оценке эффективности разных доз веригикуата свидетельствовали о положительных исходах у пациентов с ХСН [9]. Основанием же для одобрения этого препарата к клиническому применению стали результаты двойного слепого плацебо-контролируемого рандомизированного клинического исследования VICTORIA (Vericiguat Global Study in Subjects with Heart Failure with Reduced Ejection Fraction) [10]. Первичной конечной точкой исследования была совокупность смертности от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и первой госпитализации по причине СН у больных ХСНнФВ после недавней декомпенсации. Также изучалась безопасность назначения веригикуата. В исследование были включены пациенты с ХСН II–IV функционального класса по классификации NYHA и ФВ ЛЖ менее 45%, имевшие анамнез ухудшения течения СН (госпитализация по причине декомпенсации ХСН в течение предшествующих 6 месяцев или назначение внутривенных диуретиков в течение 3 предшествующих месяцев), которым применяли рекомендуемую для лечения ХСН терапию. Всего было включено 5 050 пациентов. Все они были разделены на две группы: прием веригикуата или плацебо в дополнение к базовой терапии. Медиана наблюдения составила 10,8 мес. Дозу исследуемых препаратов увеличивали от 2,5 мг 1 раз в сутки до целевой дозы 10 мг 1 раз в сутки в зависимости от уровня артериального давления и клинических симптомов (с сохранением слепого метода).

Результаты оценки эффективности показали, что первичная конечная точка смертности от осложнений ССЗ и первой госпитализации по причине ХСН была ниже на 10% в группе веригикуата (отноше-

ние рисков, ОР 0,90, 95% доверительный интервал, ДИ, 0,82-0,98, $p=0,019$). Также в этой группе наблюдалось снижение частоты госпитализаций по причине ХСН, как первой, так и последующих, по сравнению с группой плацебо (ОР 0,90, 95% ДИ 0,81-1,00, $p=0,048$). Отдельно смертность от осложнений ССЗ не имела статистически значимых различий в группах веригикуата и плацебо. Начало действия препарата по влиянию на клинические исходы наблюдали уже в течение первых 3 мес.

Безопасность препарата была показана в исследовании I фазы с участием 255 здоровых добровольцев — мужчин из Европы, Китая и Японии [11]. Авторы не регистрировали летальных исходов или серьезных нежелательных явлений за все время наблюдения. Веригикуат обычно хорошо переносился в дозах $\leq 10,0$ мг. Наиболее частыми побочными эффектами, связанными с приемом препарата, были головная боль и постуральное головокружение. Профиль безопасности веригикуата также изучали в исследованиях II фазы SOCRATES-Reduced [9] и III фазы VICTORIA [10] у пациентов с ХСНнФВ. В целом лечение хорошо переносилось, значительных изменений артериального давления или частоты сердечных сокращений не наблюдалось. Основными нежелательными явлениями были симптоматическая гипотензия и обмороки, которые в группе веригикуата возникали несколько чаще по сравнению с группой плацебо (9,1 против 7,9%, $p=0,12$). Приверженность к терапии была высокой.

Следует подчеркнуть, что в исследование VICTORIA были включены более тяжелые пациенты по сравнению с другими недавними работами по изучению влияния лекарственных препаратов на клинические исходы у больных ХСН: PARADIGM-HF (сакубитрил/валсартан) [12] и DAPA-HF (дапаглифлозин в качестве дополнения к стандартному лечению) [6]. И несмотря на менее выраженный эффект по сравнению с PARADIGM-HF и DAPA-HF при оценке по снижению относительного риска, абсолютное снижение риска исходов, включенных в основной показатель, в указанных рандомизированных клинических исследованиях было сходным с таковым в исследовании VICTORIA.

Итак, основным результатом VICTORIA был вывод о том, что у пациентов с ХСНнФВ и высоким риском развития неблагоприятных исходов смертность от осложнений ССЗ или госпитализаций по поводу утяжеления СН, была меньше при применении веригикуата по сравнению с приемом плацебо при приемлемом профиле безопасности препарата.

Результаты VICTORIA были дополнительно проанализированы с целью получения более полной информации о воздействии веригикуата на пациентов с ХСНнФВ в зависимости от различных особенностей течения заболевания и исходного состояния больных. Результаты дополнительного анализа опубликованы в отдельных работах [13-17].

Зависимость эффекта веригикуата от длительности периода после госпитализации по поводу СН

C.S.P. Lam и соавт. изучали, зависит ли эффект веригикуата от длительности периода после госпитализации по поводу СН [13]. Данное исследование очень важно, ибо в этот период больные особенно уязвимы: зафиксирован высокий уровень смертности и частые рецидивы с повторными показаниями к лечению в стационаре.

Для анализа пациенты были разделены на 3 подгруппы в зависимости от длительности периода после госпитализации: менее 3 месяцев ($n=3378$), от 3 до 6 месяцев ($n=871$), без госпитализации. Третью группу составили те больные, которые нуждались только в амбулаторной внутривенной терапии диуретиками в связи с ухудшением СН, но не нуждались в стационарном лечении в предыдущие 3 месяца ($n=801$).

Результаты анализа показали, что среди пациентов с недавним ухудшением СН близость к госпитализации по поводу СН была связана с повышенным риском неблагоприятных исходов, тогда как снижение риска при применении веригикуата существенно не различалось между подгруппами. Так как не было обнаружено статистически значимой разницы между эффектами веригикуата, авторы сделали вывод о пользе препарата для пациентов вне зависимости от длительности периода после госпитализации.

Зависимость эффекта веригикуата от наличия фибрилляции предсердий

P. Ponikowski и соавт. в своей работе оценили, были ли эффекты лечения веригикуатом связаны с наличием фибрилляции предсердий (ФП), и влияет ли препарат на вероятность возникновения ФП у пациентов с прогрессирующей ХСНнФВ, включенных в исследование VICTORIA [14]. Данный вопрос является важным, т.к. ФП — наиболее частое осложнение СН, достигающее 50% распространенности у больных с ХСНнФВ [18].

Из 5050 рандомизированных пациентов были проанализированы 5010 с зарегистрированным статусом ФП в начале исследования. Больные были разделены на три группы: отсутствие ФП ($n=2661$, 53%), наличие ФП только в анамнезе ($n=992$, 20%) и ФП по данным электрокардиограммы на момент включения в исследование ($n=1357$, 27%). Результаты анализа показали, что у лиц с ФП был более высокий риск смерти от ССЗ, чем у лиц без нее, но при этом положительный эффект веригикуата на первичный комбинированный исход был очевиден независимо от наличия или отсутствия ФП. При медиане наблюдения 10,8 мес. ФП развилась у 6,1% пациентов без ФП и у 18,3% — с ФП в анамнезе, но на эти события не влияла терапия веригикуатом (ОР 0,93, 95% ДИ 0,75–1,16; $p=0,51$). Таким образом, авторы сделали вывод, что веригикуат уменьшает риск смерти от ССЗ и госпитализации по поводу ухудшения течения СН, независимо от наличия или отсутствия у пациентов ФП. Терапия веригикуатом не влияет на развитие ФП.

Зависимость эффекта веригикуата от исходного уровня функции почек и его влияние на последующие изменения этой функции

Ухудшение функции почек и гиперкалиемия часто наблюдаются у больных ХСНнФВ, особенно с тяжелой формой СН [19, 20]. Однако применение препаратов стандартной терапии (иАПФ, АРНИ, АМКР) у пациентов с нарушениями функции почек (креатинин крови >221 мкмоль/л или 2,5 мг/дл или снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) <30 мл/мин/1,73 м²) требует мониторинга почечной функции и электролитов и может быть затруднено при плохой функции почек и/или высокой концентрации калия в сыворотке [20]. Это представляет серьезную проблему, поскольку у этих больных более высокий риск смерти и госпитализаций по поводу СН, и им необходима эффективная терапия. Соответственно, важно найти новые методы лечения пациентов с тяжелой ХСНнФВ и прогрессирующим хроническим заболеванием почек, которые не оказывают неблагоприятного влияния на функцию почек и/или концентрацию калия.

А.А. Voors и соавт. проанализировали, зависит ли эффективность веригикуата от исходного уровня функции почек у больных тяжелой ХСНнФВ, и связаны ли последующие изменения ее функции с терапией веригикуатом [15].

В исследовании VICTORIA уровень креатинина в сыворотке измерялся на исходном уровне ($n=4956$) и через 16, 32 и 48 недель. В течение 48 недель лечения динамика СКФ и креатинина при приеме веригикуата была сходной с плацебо ($p=0,50$ и $0,18$). Положительное влияние данного препарата на риск смерти и госпитализаций по поводу СН не зависело от исходной СКФ ($p=0,48$). Ухудшение функции почек наблюдалось у 15% пациентов и было связано с худшими исходами, но положительное влияние веригикуата на первичный результат было одинаковым у больных с ухудшением функции почек или без него ($p=0,76$). Исследование показало, что у пациентов с тяжелой формой СН и недавним эпизодом ее ухудшения изменение почечной функции было сходным между пациентами, получавшими веригикуат и плацебо. Кроме того, развитие ухудшения функции почек не различалось между группами. Следовательно, веригикуат может быть полезен у пациентов с тяжелой формой СН независимо от их исходной функции почек, при этом отсутствует необходимость снижения дозы или отмены веригикуата при ухудшении функции почек или гиперкалиемии.

Зависимость эффекта веригикуата от исходного уровня N-концевого пропептида натрийуретического гормона (В-типа) (NT-proBNP)

Мозговой натрийуретический пептид — гормон, который образуется в левом желудочке сердца, и измерение его уровня является крайне важным для диагностики, стратификации риска и определения эффективности лечения пациентов с СН [21]. J. A. Ezekowitz и соавт. изучали зависимость эффекта

веригикуата от исходного уровня N-концевого пропептида натрийуретического гормона (В-типа) (NT-proBNP) у больных из исследования VICTORIA [16].

Измерение уровня NT-proBNP проводили у 4805 из 5050 пациентов. Медиана NT-proBNP составила 2816 пг/мл. Действие исследуемого лечения менялось в зависимости от уровня NT-proBNP при рандомизации. Терапевтический эффект веригикуата по сравнению с плацебо в отношении первичной комбинированной конечной точки наблюдали у больных с уровнями NT-proBNP при рандомизации <8000 пг/мл, причем это влияние препарата усиливалось у пациентов, у которых исходные уровни NT-proBNP были <4000 пг/мл и которые представляли большую часть исследуемой популяции. Польза веригикуата для этих больных распространялась на оба компонента основного исхода: на смерть от ССЗ и на госпитализацию по поводу ухудшения СН.

Зависимость эффекта веригикуата от наличия ишемической болезни сердца

Пациенты с ХСНнФВ и сопутствующей ишемической болезнью сердца (ИБС) часто имеют худшие отдаленные результаты по сравнению с больными, у которых ИБС отсутствует [22]. С. Saldarriaga и соавт. проанализировали результаты исследования VICTORIA, касающиеся пациентов с ИБС и ухудшением СН со сниженной фракцией выброса, и оценили, менялся ли эффект лечения веригикуатом в зависимости от наличия ИБС [17].

ИБС определяли как предшествующий инфаркт миокарда, перенесенное чрескожное коронарное вмешательство или аортокоронарное шунтирование. Из 5048 пациентов, включенных в исследование VICTORIA с доступными данными о статусе ИБС, 2704 имели ИБС. Среди этих пациентов мужчин было больше, все они были старше, имели более низкую скорость клубочковой фильтрации и чаще страдали диабетом, чем больные без ИБС ($p < 0,0001$). Показано, что наличие ИБС было связано с большим количеством госпитализаций по поводу СН и смертей от ССЗ. Но при этом веригикуат был эффективен и безопасен независимо от сопутствующей ИБС.

Эффективность и безопасность веригикуата в комбинации с сопутствующими лекарственными препаратами

Так как пациенты с ХСН, как правило, применяют несколько лекарственных средств одновременно, а также имеют сопутствующие заболевания, требующие специальной терапии, важно проверить, будет ли веригикуат эффективен и безопасен в совместном применении с данными препаратами. В нескольких исследованиях оценивали эффективность и безопасность применения веригикуата в комбинации с фармакологическими средствами, часто назначаемыми пациентам, которым показан веригикуат: сакубитрилом/валсартаном,

входящим в терапию, рекомендованную больным ХСН (II–IV функциональный класс по классификации NYHA) [23], изосорбида мононитратом [24] и нитроглицерином [25] — препаратами, назначаемыми для профилактики и лечения стенокардии при хронических коронарных синдромах — частых сопутствующих заболеваниях при СН, силденафилом [26], показанным для лечения эректильной дисфункции и являющимся потенциальным сопутствующим лекарственным средством у пациентов мужского пола. Результаты исследований свидетельствуют, что веригикуат эффективен и безопасен при одновременном применении с этими препаратами.

Влияние терапии веригикуатом на качество жизни пациентов, а также зависимость клинических результатов терапии от исходного функционального статуса больных

Пациенты с СН имеют большое количество симптомов, влияющих на их функциональную активность и качество жизни, связанное со здоровьем [27]. Поэтому помимо снижения числа госпитализаций и смертности улучшение состояния здоровья является основной целью терапии СН. Следовательно, важно оценить влияние новых методов лечения на качество жизни, связанное со здоровьем, а также различия в их клинических преимуществах у пациентов с худшим или лучшим качеством жизни на исходном уровне.

Влияние веригикуата на качество жизни пациентов с СН оценивали в двух работах: рандомизированном клиническом исследовании VITALITY-HFrEF с участием 789 больных СН с сохранной ФВ ЛЖ [28] и VICTORIA с участием пациентов со сниженной ФВ ЛЖ [29]. Для оценки физических ограничений и качества жизни наблюдаемых лиц с СН, а также общих показателей их функционального статуса применяли шкалу оценки тяжести СН — универсальный опросник KCCQ (Канзасский опросник для больных кардиомиопатией). KCCQ оценивает следующие показатели: физические ограничения, симптомы, тяжесть симптомов и их изменение со временем, самоэффективность и осведомленность о возможностях предотвращения ухудшения симптомов, влияние болезни на социальную сферу и качество жизни. Баллы по шкалам приводятся к диапазону от 0 до 100 — чем ниже балл, тем хуже оцениваемый показатель [30].

Было показано, что веригикуат не приводил к значительному улучшению показателей KCCQ по сравнению с плацебо ни у пациентов с СН с сохранной ФВ ЛЖ, ни у больных ХСНнФВ. Показатели KCCQ улучшились с течением времени как в группах веригикуата, так и в группах плацебо без каких-либо различий между ними, что позволяет предположить, что, хотя лечение снижает клинические проявления, оно не улучшает и не ухудшает состояние здоровья пациентов. Также в исследовании VICTORIA было показано, что благо-

приятный лечебный эффект веригикуата на первичный комбинированный исход смерти от ССЗ или госпитализации по поводу СН был одинаковым во всем диапазоне исходных KCCQ, что свидетельствует о том, что веригикуат улучшает клинические исходы независимо от исходного состояния здоровья пациентов.

Использование механизма повышения активности рГЦ у пациентов с ХСНнФВ и недавним эпизодом острой декомпенсации в РФ

К сожалению, несмотря на регистрацию веригикуата в РФ в 2023 г., сегодня он редко используется и не включен в национальные клинические рекомендации для лечения больных с ХСН. Однако мы надеемся, что исследование, показавшее эффективность препарата и его механизма действия у пациентов с недавней декомпенсацией кровообращения, будет шагом к более частому использованию веригикуата в РФ или к созданию нового лекарственного средства со схожим механизмом действия. Тем более, что в резолюции совета экспертов, опубликованной в "Российском кардиологическом журнале" в 2023 г, подчеркнуто, что "После регистрации веригикуата в Российской Федерации по соответствующему показанию следует рекомендовать его включение в клинические рекомендации" [31].

Заключение

Исследование VICTORIA продемонстрировало клинические преимущества инновационной стратегии повышения активности рГЦ у пациентов с ХСНнФВ и недавним эпизодом острой декомпенсации: значительное снижение (10%) частоты развития таких исходов, как смерть от осложнений ССЗ или госпитализация по поводу утяжеления СН при добавлении веригикуата к медикаментозной терапии согласно рекомендациям. Так как данные получены по результатам одного рандомизированного клинического исследования, как европейские, так и американские клинические рекомендации отводят веригикуату дополнительную роль в терапии (рекомендация класса 2B ("Можно применять")). Тем не менее, следует подчеркнуть, что эффективность веригикуата доказана в исследовании, в которое были включены более тяжелые пациенты по сравнению с другими недавними работами по изучению влияния лекарственных препаратов на клинические исходы у больных ХСН. К тому же было показано, что веригикуат может быть полезен у пациентов с тяжелой формой СН независимо от их исходной функции почек, т.е. отсутствует необходимость снижения дозы или отмены препарата при ухудшении функции почек или гиперкалиемии. Дальнейшие исследования применения веригикуата, в том числе и в условиях реальной клинической практики, дадут более надежные результаты его эффективности и покажут конкретную сферу его применения. На данный момент представляется вероятным, что наибольшую пользу от этого лекарственного

средства могут получить пациенты, у которых исходные уровни NT-proBNP <4000 пг/мл. По-видимому, веригикуат можно рассматривать как реалистичную альтернативу для больных с частыми эпизодами госпитализаций по поводу СН или с высоким риском повторных назначений лечения в стационаре после выписки, несмотря на применение стандартной рекомендованной терапии. Другими важными группами,

которым может быть рекомендован веригикуат, являются лица, получающие внутривенное введение диуретиков в амбулаторных условиях, или те, кому не показаны стандартные методы лечения СН из-за почечной недостаточности.

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

References / Литература

1. Roger VL. Epidemiology of Heart Failure: A Contemporary Perspective. *Circ Res*. 2021;128(10):1421-1434. DOI:10.1161/CIRCRESAHA.121.318172.
2. GBD 2017 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 diseases and injuries for 195 countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet*. 2018;392(10159):1789-1858. DOI:10.1016/S0140-6736(18)32279-7.
3. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al; ESC Scientific Document Group. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2021;42(36):3599-3726. DOI:10.1093/eurheartj/ehab368.
4. McDonald M, Virani S, Chan M, et al. CCS/CHFS Heart Failure Guidelines Update: Defining a New Pharmacologic Standard of Care for Heart Failure With Reduced Ejection Fraction. *Can J Cardiol*. 2021;37(4):531-546. DOI:10.1016/j.cjca.2021.01.017.
5. Butler J, Yang M, Manzi MA, et al. Clinical Course of Patients With Worsening Heart Failure With Reduced Ejection Fraction. *J Am Coll Cardiol*. 2019;73(8):935-944. DOI:10.1016/j.jacc.2018.11.049.
6. McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, et al; DAPA-HF Trial Committees and Investigators. Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *N Engl J Med*. 2019;381(21):1995-2008. DOI:10.1056/NEJMoa1911303.
7. Packer M, Anker SD, Butler J, et al; EMPEROR-Reduced Trial Investigators. Cardiovascular and Renal Outcomes with Empagliflozin in Heart Failure. *N Engl J Med*. 2020;383(15):1413-1424. DOI:10.1056/NEJMoa2022190.
8. Hulot JS, Trochu JN, Donal E, et al. Vericiguat for the treatment of heart failure: mechanism of action and pharmacological properties compared with other emerging therapeutic options. *Expert Opin Pharmacother*. 2021;22(14):1847-1855. DOI:10.1080/14656566.2021.1937121.
9. Gheorghiade M, Greene SJ, Butler J, et al; SOCRATES-REDUCED Investigators and Coordinators. Effect of Vericiguat, a Soluble Guanylate Cyclase Stimulator, on Natriuretic Peptide Levels in Patients With Worsening Chronic Heart Failure and Reduced Ejection Fraction: The SOCRATES-REDUCED Randomized Trial. *JAMA*. 2015;314(21):2251-2262. DOI:10.1001/jama.2015.15734.
10. Armstrong PW, Pieske B, Anstrom KJ, et al; VICTORIA Study Group. Vericiguat in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *N Engl J Med*. 2020;382(20):1883-1893. DOI:10.1056/NEJMoa1915928.
11. Boettcher M, Thomas D, Mueck W, et al. Safety, pharmacodynamic, and pharmacokinetic characterization of vericiguat: results from six phase I studies in healthy subjects. *Eur J Clin Pharmacol*. 2021;77(4):527-537. DOI:10.1007/s00228-020-03023-7.
12. McMurray JJ, Packer M, Desai AS, et al; PARADIGM-HF Investigators and Committees. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N Engl J Med*. 2014;371(11):993-1004. DOI:10.1056/NEJMoa1409077.
13. Lam CSP, Giczewska A, Sliwa K, et al; VICTORIA Study Group. Clinical Outcomes and Response to Vericiguat According to Index Heart Failure Event: Insights From the VICTORIA Trial. *JAMA Cardiol*. 2021;6(6):706-712. DOI:10.1001/jamacardio.2020.6455.
14. Ponikowski P, Alemyehy W, Oto A, et al; VICTORIA Study Group. Vericiguat in patients with atrial fibrillation and heart failure with reduced ejection fraction: insights from the VICTORIA trial. *Eur J Heart Fail*. 2021;23(8):1300-1312. DOI:10.1002/ehf.2285.
15. Voors AA, Mulder H, Reyes E, et al; VICTORIA Study Group. Renal function and the effects of vericiguat in patients with worsening heart failure with reduced ejection fraction: insights from the VICTORIA (Vericiguat Global Study in Subjects with HFrEF) trial. *Eur J Heart Fail*. 2021;23(8):1313-1321. DOI:10.1002/ehf.2221.
16. Ezekowitz JA, O'Connor CM, Troughton RW, et al. N-Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide and Clinical Outcomes: Vericiguat Heart Failure With Reduced Ejection Fraction Study. *JACC Heart Fail*. 2020;8(11):931-939. DOI:10.1016/j.jchf.2020.08.008.
17. Saldarriaga C, Atar D, Stebbins A, et al; VICTORIA Study Group. Vericiguat in patients with coronary artery disease and heart failure with reduced ejection fraction [published correction appears in *Eur J Heart Fail*. 2022;24(10):1996]. *Eur J Heart Fail*. 2022;24(5):782-790. doi:10.1002/ehf.2468.
18. Sartipy U, Dahlström U, Fu M, Lund LH. Atrial Fibrillation in Heart Failure With Preserved, Mid-Range, and Reduced Ejection Fraction. *JACC Heart Fail*. 2017;5(8):565-574. DOI:10.1016/j.jchf.2017.05.001.
19. Mullens W, Damman K, Testani JM, et al. Evaluation of kidney function throughout the heart failure trajectory — a position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail*. 2020;22(4):584-603. DOI:10.1002/ehf.1697.
20. Rossignol P, Lainscak M, Crespo-Leiro MG, et al; Heart Failure Long-Term Registry Investigators Group. Unravelling the interplay between hyperkalaemia, renin-angiotensin-aldosterone inhibitor use and clinical outcomes. Data from 9222 chronic heart failure patients of the ESC-HFA-EORP Heart Failure Long-Term Registry. *Eur J Heart Fail*. 2020;22(8):1378-1389. DOI:10.1002/ehf.1793.
21. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, et al. 2017 ACC/AHA/HFSA Focused Update of the 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Failure Society of America. *J Am Coll Cardiol*. 2017;70(6):776-803. DOI:10.1016/j.jacc.2017.04.025.
22. Khatibzadeh S, Farzadfar F, Oliver J, et al. Worldwide risk factors for heart failure: a systematic review and pooled analysis. *Int J Cardiol*. 2013;168(2):1186-94.
23. Senni M, Alemyehy WG, Sim D, et al; VICTORIA Study Group. Efficacy and safety of vericiguat in patients with heart failure with reduced ejection fraction treated with sacubitril/valsartan: insights from the VICTORIA trial. *Eur J Heart Fail*. 2022;24(9):1614-1622. DOI:10.1002/ehf.2608.
24. Boettcher M, Mikus G, Trenk D, et al. Vericiguat in combination with isosorbide mononitrate in patients with chronic coronary syndromes: The randomized, phase Ib, VISOR study. *Clin Transl Sci*. 2022;15(5):1204-1214. DOI:10.1111/cts.13238.
25. Boettcher M, Dungen HD, Donath F, et al. Vericiguat in Combination with Short-Acting Nitroglycerin in Patients With Chronic Coronary Syndromes: The Randomized, Phase Ib, VENICE Study. *Clin Pharmacol Ther*. 2022;111(6):1239-1247. DOI:10.1002/cpt.2574.
26. Boettcher M, Nowotny B, Krausche R, Becker C. Evaluation of the Influence of Sildenafil on the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of Vericiguat in Healthy Adults. *Clin Pharmacokinet*. 2023;62(2):321-333. DOI:10.1007/s40262-022-01203-5.
27. Johansson I, Joseph P, Balasubramanian K, et al; G-CHF Investigators. Health-Related Quality of Life and Mortality in Heart Failure: The Global Congestive Heart Failure Study of 23000 Patients From 40 Countries. *Circulation*. 2021;143(22):2129-2142. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.120.050850.
28. Armstrong PW, Lam CSP, Anstrom KJ, et al; VITALITY-HFrEF Study Group. Effect of Vericiguat vs Placebo on Quality of Life in Patients With Heart Failure and Preserved Ejection Fraction: The VITALITY-HFrEF Randomized Clinical Trial [published correction appears in *JAMA*. 2021;325(5):494]. *JAMA*. 2020;324(15):1512-1521. DOI:10.1001/jama.2020.15922.
29. Butler J, Stebbins A, Melenovsky V, et al; VICTORIA Study Group. Vericiguat and Health-Related Quality of Life in Patients With Heart Failure With Reduced Ejection Fraction: Insights From the VICTORIA Trial. *Circ Heart Fail*. 2022;15(6):e009337. DOI:10.1161/CIRCHEARTFAILURE.121.009337.
30. Green CP, Porter CB, Bresnahan DR, Spertus JA. Development and evaluation of the Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire: a new health status measure for heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2000;35(5):1245-1255. DOI:10.1016/s0735-1097(00)00531-3.
31. Boytsov S.A., Tereshchenko S.N., Villevalde S.V., et al. Practical aspects of vericiguat therapy in patients with heart failure with reduced ejection fraction. Expert council resolution. *Russian Journal of Cardiology*. 2023;28(4):5423. (In Russ.) [Бойцов С.А., Терещенко С.Н., Виллеальде С.В., и др. Практические аспекты терапии веригикуатом у пациентов с сердечной недостаточностью со сниженной фракцией выброса. Резолюция совета экспертов. Российский кардиологический журнал. 2023;28(4):5423.] DOI:10.15829/1560-4071-2023-5423.

Сведения об Авторах/About the Authors

Грибкова Ирина Владимировна [Irina V. Gribkova]

eLibrary SPIN 1559-3870, ORCID 0000-0001-7757-318X

Оценка и коррекция риска кардиальных осложнений при несердечных операциях

Сумин А. Н.*

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

Во всем мире ежегодно выполняется около 300 млн некардиальных операций, в развитых странах все больше таких операций выполняется у больных старших возрастных групп с наличием коморбидной кардиальной патологии. Ведущей причиной периоперационной летальности являются сердечно-сосудистые осложнения. Опубликованные в последний год отечественные и международные рекомендации по оценке и коррекции риска кардиальных осложнений при некардиальных операциях содержат несколько противоречивых положений. Прежде всего это относится к методам оценки предоперационного риска, что лучше — основываться на шкалах, оценке функционального состояния или определении биомаркеров (BNP/NT-pro-BNP)? Остаются вопросы о наиболее целесообразном алгоритме предоперационного обследования больных с подозрением на кардиальную патологию (необходимость предоперационных неинвазивных тестов или ограничиваться оценкой биомаркеров), часть этих алгоритмов прошли проверку в недавних исследованиях. Несколько публикаций рассматривают вопросы медикаментозной терапии при некардиальных операциях, как изученных ранее препаратов (статины, бета-адреноблокаторы), так и новых (колхицин, никорандил). Продолжается изучение синдрома периоперационного повреждения миокарда и возможной его медикаментозной профилактики. В настоящем обзоре рассматриваются недавние публикации по этой теме, которые пока не нашли отражения в рекомендациях и способны повлиять на их коррекцию в будущем. Также в статье обсуждаются проблемы выполнения существующих рекомендаций в клинической практике. Публикации последнего года, представленные в обзоре, помогают исследователям и практическим врачам сформировать свой взгляд на имеющиеся спорные вопросы. В конечном счете это будет способствовать использованию индивидуализированного подхода в ведении данной категории пациентов.

Ключевые слова: кардиальный риск, оценка и коррекция, некардиальные операции.



Для цитирования: Сумин А. Н. Оценка и коррекция риска кардиальных осложнений при несердечных операциях. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2024;20(1):69-76. DOI: 10.20996/1819-6446-2024-2996. EDN SDKWVH

Assessment and correction of the risk of cardiac complications during non-cardiac surgery

Sumin A. N.*

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

About 300 million non-cardiac operations are performed annually worldwide. In developed countries, an increasing number of such operations are performed in older patients with comorbid cardiac pathology. The leading cause of perioperative mortality is cardiovascular complications. The national and international guidelines published in the last year on cardiovascular assessment and correction of the risk of cardiac complications during non-cardiac operations contain several contradictory provisions. First of all, this refers to the methods of preoperative risk assessment: which is better — to base on scales, functional status assessment or biomarkers (BNP/NT-pro-BNP) determination? Questions remain about the most appropriate algorithm for preoperative evaluation of patients with suspected cardiac pathology (the need for preoperative non-invasive tests or limited to biomarkers evaluation), some of these algorithms have been validated in recent studies. Several publications address the problem of drug therapy in non-cardiac surgery, both previously studied drugs (statins, beta-blockers) and new ones (colchicine, nicorandil). Perioperative myocardial injury syndrome and its possible drug prevention continue to be studied. This review considers recent publications on this topic, which have not yet been reflected in the guidelines and may influence their correction in the future. The article also discusses the problems of implementing existing guidelines in clinical practice. The publications of the last year presented in the review help researchers and practitioners to form their views on existing controversial issues. Ultimately, this will promote the use of an individualized approach in the management of this category of patients.

Keywords: cardiac risk, assessment and correction, non-cardiac surgery.

For citation: Sumin A. N. Current issues in assessing and correcting the risk of cardiac complications during non-cardiac surgery. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2024;20(1):69-76. DOI: 10.20996/1819-6446-2024-2996. EDN SDKWVH

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

Received/Поступила: 09.12.2023

Review received/Рецензия получена: 26.12.2023

Accepted/Принята в печать: 01.02.2024

Введение

Во всем мире ежегодно выполняется около 300 млн некардиальных операций, в развитых странах все больше таких операций выполняется у больных старших возрастных групп с наличием коморбидной кардиальной патологии [1, 2]. Ведущей причиной периоперационной летальности являются сердечно-сосудистые осложнения [3], поэтому задача оценки их риска и коррекции остается актуальной и даже возрастает ее степень важности, судя по числу публикаций по данной теме. В базе данных PubMed (рис. 1) с 2020 г. ежегодно публикуется более 300 статей, найденных по ключевым словам: "cardiac risk of noncardiac surgery", в том числе на 21 ноября — 295 статей за 2023 г. Неудивительно, что периодически требуется обновлять международные и национальные рекомендации по данному вопросу, чтобы полученные новые научные факты имплементировать в реальную клиническую практику. Соответственно, в 2022 г. были опубликованы рекомендации Европейского общества кардиологов (ЕОК) [4], а в 2023 г. — рекомендации по оценке и коррекции сердечно-сосудистых рисков при некардиальных операциях [5]. Тем не менее, число статей по данной проблеме не снижается, в том числе, и в отечественных журналах [6-9], и этому есть вполне объективные причины. Во-первых, проведение многоцентровых рандомизированных клинических исследований по данной теме крайне затруднено, из-за того, что вопросы периоперационного ведения больных обсуждаются мультидисциплинарной командой, которая руководствуется зачастую локальным опытом и установками. Во-вторых, имеющуюся информацию различные группы экспертов (как национальные, так и международные) могут трактовать по-разному. Например, это относится к объему предоперационного обследования, который кардинально отличается в канадских рекомендациях [10] и рекомендациях Российского кардиологического общества [5]. Это заставляет вести дальнейший научный поиск, чтобы понять, какая из групп экспертов в наибольшей степени приблизилась к оптимальному алгоритму обследования [11]. В-третьих, некоторые новые подходы в алгоритмах требовали проверки в условиях реальной клинической практики, что также было отражено в последующих публикациях. Поэтому цель настоя-

щего обзора — представить информацию из публикаций последнего времени, которая либо пока не нашла отражения в рекомендациях, либо способна повлиять на их коррекцию в будущем.

Оценка риска — какие новые подходы?

В субисследовании MET-REPAIR NT-proBNP был проведен анализ прогностического значения самооценки функционального состояния при анкетировании больных и предоперационного уровня мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) при некардиальных операциях [12]. При изучении данных 3600 пациентов с повышенным сердечно-сосудистым риском, перенесших некардиальные хирургические вмешательства, не было получено убедительных доказательств разницы между предсказанием развития больших неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (major adverse cardiovascular events, MACE) на основе NT-proBNP и самооценкой функциональных возможностей. Иными словами, после поправки на RCRI (Revised Cardiac Risk Index) и возраст каждый из показателей (MET ниже 4, неспособность подняться на 1 этаж, отсутствие активности или ограниченная регулярная физическая активность), а также NT-proBNP были независимо ассоциированы с развитием MACE в течение 30 дней после некардиальной операции. Те же результаты получены и при корректировке с использованием калькулятора NSQIP MICA (National Surgical Quality Improvement Program Gupta Perioperative Myocardial Infarct or Cardiac Arrest) [12]. Это достаточно неожиданные данные, учитывая результаты исследования METS, показавших низкую корреляцию субъективной оценки функционального состояния с данными кардиопульмонального нагрузочного теста и низкую предсказательную способность в отношении MACE после операций [13]. Данные этого исследования показывают, что необходима осторожность в отношении применения NT-proBNP для предоперационной оценки.

Относительно предоперационных нагрузочных тестов мнение экспертов разделяется. Тем не менее, в рекомендациях как Российского кардиологического общества, так и ЕОК указывается, что "Нагрузочное тестирование с визуализацией миокарда целесообразно перед выполнением операций повышенного риска

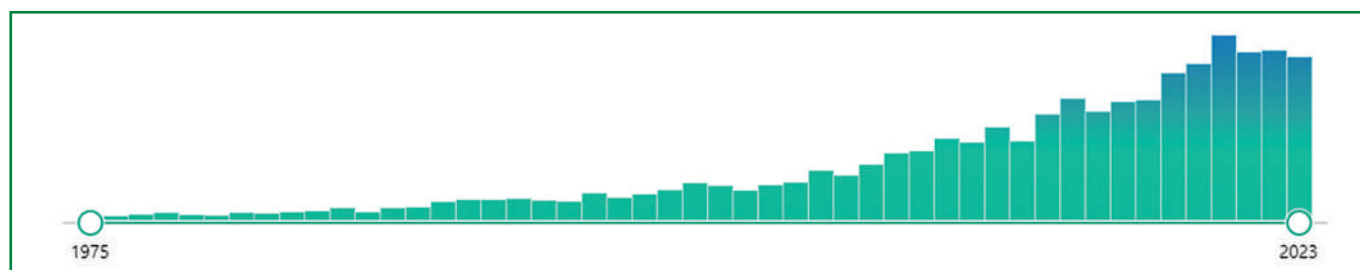


Рисунок 1. Число статей по годам в базе данных PubMed по запросу "cardiac risk of noncardiac surgery"

при сниженном функциональном состоянии (<4 MET), высокой вероятности ишемической болезни сердца (ИБС) (предтестовая вероятность $>15\%$) или высоким клиническим риском (RCRI ≥ 1) (I B)" [4, 5]. Напротив, канадские эксперты не рекомендуют проводить предоперационное нагрузочное тестирование, фармакологическую стресс-эхокардиографию и фармакологическую стрессовую радионуклидную визуализацию для улучшения оценки периоперационного сердечно-го риска [10]. В общем-то, ситуация нетипичная, когда на основе одних и тех же исходных данных мнение экспертов различается так кардинально. В этой связи интересны две публикации М. А. Раррас и соавт., оценивших в ретроспективном когортном обследовании на представительной выборке больных диагностическое и прогностическое значение кардиальных стресс-тестов перед некардиальными операциями, а также последствия их проведения [14, 15].

В этих исследованиях неинвазивные стресс-тесты были проведены у 4678 (3,4% от всего числа включенных в исследование) больных. Предтестовая вероятность обструктивной ИБС у них была невысокая (медиана — 10,3%; межквартильный размах 4,4% — 20,7%), инвазивная коронарография у больных без предшествующей ИБС проведена у 102 больных, обструктивные поражения выявлены в 47% случаев. В целом, вновь выявленная ИБС диагностирована только у 4% больных, прошедших неинвазивные тесты. Авторы приходят к заключению, что неинвазивные тесты мало полезны для диагностики обструктивной ИБС у больных перед некардиальными операциями [14]. На первый взгляд, это действительно небольшая цифра, однако если ее сопоставить с частотой выявления обструктивных поражений у больных при подозрении на ИБС, то различия не такие уж и большие. Например, при обследовании 42 328 больных в Western Denmark Heart Registry обструктивная ИБС выявлена в 8,8% случаев [16]. Также авторы показали, что кардиологическое стресс-тестирование перед некардиальными операциями не улучшает прогноз ни периоперационной смертности, ни инфаркта миокарда по сравнению с известными шкалами (RCRI и MICA) [14]. Тем не менее, и данный результат нельзя трактовать однозначно как бесполезность такого тестирования. В другой работе этой же группы авторов было показано, что предоперационное стресс-тестирование было связано с повышенной вероятностью проведения коронарографии (отношение рисков (ОР) — 8,6), чрескожного коронарного вмешательства (ОР 4,1) и кардиохирургического вмешательства (ОР 6,8). При этом снижалась частота некардиальных операций (ОР 0,77) и отмечалась задержка внесердечного хирургического вмешательства (среднее значение 28,3 дня) [15]. Соответственно, данные неинвазивного тестирования могли повлиять на проведение и периоперационную тактику некардиальных операций, приводя либо к отказу от них, либо учету повышенного кардиального риска. Это могло

привести к эффекту смещения данных при оценке влияния стресс-тестов на прогноз, поскольку эти факторы трудно учитывать при анализе. Очевидно, что целесообразность изменений в тактике лечения данной категории больных должна зависеть от будущего анализа ожидаемых преимуществ и вреда как от проведения инвазивной коронарографии и реваскуляризации миокарда, так и от задержки некардиальной операции, так и от отказа от нее.

В последнее время оценка коронарного кальция при компьютерной томографии стала применяться для оценки клинической вероятности наличия обструктивной ИБС [17], но в оценке риска некардиальной хирургии до сих пор не использовалась. Недавно опубликованное исследование ENCORES (Existing Nongated CT Coronary Calcium Predicts Operative Risk in Patients Undergoing Noncardiac Surgeries) восполняет данный пробел [18]. В данном ретроспективном исследовании авторы изучали распространенность коронарного кальциноза при компьютерной томографии без синхронизации с электрокардиограммой (ЭКГ), проведенного до операции. Выраженность кальциноза оценивали по балльной шкале (0 — отсутствие, 1 — незначительный, 2 — умеренный, 3 — выраженный) отдельно для каждой коронарной артерии (передняя нисходящая, огибающая, правая коронарная). Более высокие значения по данной шкале были ассоциированы с увеличением периоперационных осложнений (смерть/инфаркт миокарда): 0 баллов — 2,9%; 1-2 балла — 3,7%; 3-5 баллов — 8,0%; 6-9 баллов — 12,6% ($p < 0,001$). Добавление оценки коронарного кальция к модели RCRI улучшило С-статистику для MACE (с 0,675 до 0,712; $p = 0,018$). Данное исследование показало, что оценка коронарного кальциноза — прагматичный подход к улучшению стратификации периоперационного риска для пациентов, которым в течение 1 года перед несердечным хирургическим вмешательством была выполнена компьютерная томография грудной клетки. В результате можно улучшить предоперационную оценку риска без необходимости дополнительной визуализации или дополнительных затрат для системы здравоохранения [18].

Если новых данных в алгоритме предоперационной оценки риска кардиальных событий немного, то другие предсказательные модели в некардиальной хирургии продолжают разрабатываться. Так, важным вопросом является прогнозирование необходимости наблюдения пациентов в отделения интенсивной терапии (ОИТ) после некардиальной операции (причиной чего могут быть и некардиальные осложнения). Z. Хи и соавт. разработана и проверена модель, объединяющая пред- и интраоперационные переменные для прогнозирования поступления в ОИТ после операции [19]. Потенциальные предикторы включали возраст, класс по классификации ASA (American Society of Anesthesiologists), тип операции, неотложность операции, предоперационный уровень альбумина и мочевины, интраоперационное введение

кристаллоидов, переливание крови и катетеризацию, а также время операции. Авторы создали онлайн-калькулятор для клинического применения, который может улучшить результаты лечения и помочь в распределении дорогостоящих и ограниченных ресурсов ОИТ [19].

В метаанализе А. Chen и соавт. оценено влияние зависимости от предоперационной инструментальной повседневной деятельности (Instrumental Activities of Daily Living — IADL) на неблагоприятные исходы у пожилых хирургических пациентов [20]. Низкие баллы по шкале IADL перед операцией были связаны с двукратным риском послеоперационного делирия. Только в двух исследованиях оценивали влияние IADL на 30-дневную смертность, получены противоречивые результаты. Если в одном исследовании такое влияние было статистически значимым ($p < 0,001$), то в другом — нет ($p = 0,076$). Очевидно, что необходимы дальнейшие исследования для определения возможности использования шкалы IADL в предоперационном периоде в качестве инструмента прогнозирования послеоперационных неблагоприятных исходов.

Недавний обзор был посвящен периоперационной профилактике инсульта при некардиальных операциях [21]. Авторы обзора подчеркивают, что хотя инсульт является редким осложнением некардиальных операций, но его развитие существенно влияет на прогноз. Поэтому они впервые предложили клинический подход, включающий стратегию профилактики инсульта при некардиальных операциях посредством стратификации и оптимизации риска. Эти предложения касаются показаний для возможного предоперационного обследования (включая ЭКГ, эхокардиографию (Эхо-КГ) и ультразвуковое исследование экстракраниальных артерий), сроков некардиальной операции после перенесенного инсульта/транзиторной ишемической атаки, а также периоперационного ведения больных (прием/прекращение применения антикоагулянтов и ацетилсалициловой кислоты, минимизация гемодинамических нарушений и кровопотери) [21]. По-видимому, данная схема периоперационного ведения больных требует изучения и клинической апробации.

Периоперационное лечение — что нового?

В недавнем исследовании М. Marcucci и соавт. была еще раз убедительно показана безопасность приема бета-блокаторов, получающих такую терапию до некардиальной операции [22]. Авторы дополнительно рутинно оценивали тропонин в первые три дня после операции. Показано, что не наблюдалось повышенного риска интраоперационной гипотензии для всех характеристик и рассчитанных пороговых значений. Послеоперационное повреждение миокарда (13,6% против 11,6%, $p = 0,269$) и тридцатиднев-

ная смертность (2,5% против 1,4%, $p = 0,055$), частота инфаркта миокарда (1,4% против 1,5%, $p = 0,944$) и инсульта (1,0% против 0,7%, $p = 0,474$) была сопоставима в группах, получающих регулярную терапию бета-блокаторами и без них [22].

Изучению вопроса — насколько гемодинамическая нестабильность при некардиальной операции связана с продолжением или прекращением приема ингибиторов ренин-ангиотензиновой системы (РАС) — было посвящено исследование SPACE [23]. В первом случае профилактируется периоперационная гипертензия, во втором — гипотония. Повреждение миокарда произошло у 48,3% пациентов в группе прекращения приема ингибиторов РАС, по сравнению с 41,3% у пациентов, продолжавших прием. Нежелательные явления с гипертензией наблюдались чаще при отмене ингибиторов РАС (12,4% по сравнению с 5,3%). Частота гипотонии была одинаковой при прекращении приема ингибиторов РАС (9,3%) или продолжении приема (8,4%). Эти результаты также подтверждают целесообразность регулярного приема РАС при некардиальных операциях [23].

В исследовании COP-AF было изучена эффективность противовоспалительного препарата колхицин при обширных несердечных торакальных операциях [24]. Данное рандомизированное исследование проводилось в 45 центрах в 11 странах. Пероральный колхицин назначался по 0,5 мг два раза в день начиная за 4 часа до операции и далее в течение 10 дней. Предпосылками проведения исследования был тот факт, что более высокие уровни воспалительных биомаркеров связаны с повышенным риском периоперационной фибрилляции предсердий и повреждения миокарда после некардиальных операций (ПМНО). Результат исследования не оправдал ожиданий — у пациентов, перенесших обширные некардиальные торакальные операции, применение колхицина не приводило к значительному снижению частоты клинически значимой фибрилляции предсердий или ПМНО, но увеличивало риск преимущественно доброкачественной неинфекционной диареи [24].

Приверженность к периоперационному приему статинов и ее влияние на результаты некардиальных операций была изучена в исследовании BASEL-PMI [25]. Соблюдение рекомендаций по терапии статинами было неоптимальным: 4 из 10 пациентов из группы высокого риска, перенесших обширные некардиальные операции, не получали терапию статинами, несмотря на показания класса I. При этом недостаточное лечение статинами чаще встречалось у женщин. Предоперационная терапия статинами была связана с повышенным риском периоперационного инфаркта/повреждения миокарда, но снижала риск сердечно-сосудистой смерти и спонтанного инфаркта миокарда в течение 120 дней [25].

В двух небольших отечественных исследованиях изучена эффективность периоперационного назначения никорандила [8, 9]. У больных стабильной

ИБС при плановых хирургических вмешательствах на артериях нижних конечностей за 2 часа до операции назначали никорандил в разовой дозе 20 мг. При оценке высокочувствительного сердечного тропонина через 24 часа после операции в группе никорандила ПМНО не было, в контроле ПМНО выявлено в 14% случаев ($p=0,027$) [9]. У больных с немелкоклеточным раком легкого и сопутствующей стабильной ИБС, которым произведена резекция легкого в объеме лобэктомии или пневмонэктомии никорандил назначали в дозе 10 мг 2 р/сут в течение 7 дней до операции и 3 дней после нее. Острое повреждение миокарда диагностировано у 25,9% больных в группе никорандила и у 55,6% в контрольной группе ($p=0,027$) [8]. Для подтверждения кардиопротективного эффекта никорандила в условиях острого хирургического стресса необходимы более масштабные исследования, оптимально — проведение многоцентрового рандомизированного клинического исследования.

Повреждение миокарда при некардиальных операциях — что нового?

Число исследований, посвященных ПМНО, возрастает в последнее время. Этому могут способствовать два фактора. Во-первых, данное понятие включено в 4-ое универсальное определение инфаркта миокарда, во-вторых, в отличие от дооперационной оценки риска, такие исследования существенно проще проводить, для этого требуется только осуществлять периоперационный мониторинг тропонина.

Среди подобных публикаций можно отметить работу B.F. de Oliveira Gomes и соавт. [26], которые изучали долгосрочные последствия повреждения миокарда в большой группе пациентов, поступивших в ОИТ после некардиальных операций. При средней длительности наблюдения около 7 лет было показано, что повреждение миокарда в периоперационном периоде было одним из основных независимых предикторов смертности от всех причин. Другими долгосрочными предикторами смерти были возраст, срочное хирургическое вмешательство, перенесенный инфаркт, заболевание периферических артерий, деменция и функциональный статус больного. При анализе данных с помощью метода машинного обучения (дерево решений) наиболее значимыми предикторами были возраст и ПМНО [26].

Необычный дизайн исследования был использован J. Gueckel и соавт. [27]. Для уточнения вопроса, какие факторы (связанные с пациентом или связанные с операцией) преобладают в развитии ПМНО среди пациентов с высоким риском, перенесших несердечное хирургическое вмешательство, авторы изучили больных, оперированных повторно и оценивали у них частоту развития ПМНО в ходе первой

и второй операций. Авторы показали, что факторы, связанные с процедурой — операция высокого риска, продолжительность операции и периоперационное кровотечение — оказались независимыми предикторами ПМНО. Они пришли к выводу, что факторы, связанные с процедурой, оказывают более существенное влияние на возникновение ПМНО у пациентов с высоким риском по сравнению с факторами, связанными с пациентом. Тем не менее, наибольшее влияние оказали наличие ПМНО в ходе первой операции и анемия. Кроме того, между уровнем тропонина при первой и второй операциях отмечена статистически значимая, хотя и слабая корреляционная связь ($r=0,153$; $p<0,001$). Поэтому заключение авторов, что у пациентов с высоким риском, перенесших стационарное некардиальное хирургическое вмешательство, процедурные факторы более тесно связаны с возникновением ПМНО, чем факторы пациента [27], все-таки не подтверждается полученными данными. Хотя тот факт, что повторная операция в течение 30 дней является значимым фактором риска ПМНО во второй операции (относительный риск 3,1) имеет клиническое значение [27]. Эти данные позволяют предложить задержку не менее, чем на 30 дней, перед повторной операцией, когда это возможно.

В комплексном мета-анализе "доза-эффект" 29 проспективных исследований с участием 53 518 пациентов было продемонстрировано, что послеоперационные повышенные уровни тропонина предсказывают увеличенный риск смертности от всех причин или MACE после несердечных хирургических вмешательств [28]. При незначительном повышении тропонина ниже URL (Upper Reference Level) риск смертности также увеличивается с каждым увеличением URL на 0,25х. Данные результаты показывают, что скрининг на тропонин показан пациентам высокого риска в несердечных хирургических операциях.

В исследовании VISION ранее уже было показано, что повреждение миокарда после некардиальной операции, массивное кровотечение и сепсис, возникшие в первые 30 дней после обширной некардиальной операции, были независимо связаны с большинством случаев смерти, происходящих в течение 30 дней после операции [29]. Недавно опубликованный анализ результатов годового наблюдения данной когорты пациентов показал, что один из 18 пациентов в возрасте ≥ 45 лет, выписанных после некардиальной операции, умер в течение одного года, а одна четверть была повторно госпитализирована. Риск смерти, связанный с периоперационными осложнениями перед выпиской (повреждение миокарда после несердечных операций, массивное кровотечение и сепсис), сохранялся в течение года после выписки [30].

Прогностическое значение развития ПМНО отмечено и при некоторых заболеваниях. Так, у больных с немелкоклеточным раком легкого после пневмонэктомии синдром ПМНО выявлен у 45,1% больных. По данным однофакторного регрессионного анали-

за развитие синдрома ПМНО, а также до- и послеоперационные уровни NT-proBNP были ассоциированы с риском общей 6-месячной послеоперационной смертности [31].

Что показывает реальная клиническая практика

Исполнение принятых рекомендаций в клинической практике может заметно отличаться от задуманного экспертами. Можно привести пример применения диагностического алгоритма при подозрении на ИБС в регистре EURECA [32] и рекомендации ЕОК по диагностике хронических коронарных синдромов [33]. Подобные проблемы возникают и для рекомендаций по некардиальной хирургии. О невысокой приверженности терапии статинами в данном обзоре уже упоминалось [25], но есть и другие проблемы.

В статье R. Schweizer и соавт. [34] обсуждаются основные вопросы, которые предстоит решить в ближайшем будущем при внедрении рекомендаций ЕОК по оценке риска кардиальных осложнений при некардиальных операциях [4]. Для этого авторы ретроспективно оценили, как часто в клинике до выхода данных рекомендаций применялись отдельные методы обследования, которые предлагается широко использовать. Прежде всего это касается предоперационного выполнения Эхо-КГ покоя и определения уровня NT-proBNP/BNP до операции. Отмечается резкий разрыв между рекомендациями и повседневной практикой конкретной клиники — трансторакальная Эхо-КГ покоя была выполнена в 21% случаев, предоперационные анализы NT-pro-BNP/BNP не были выполнены ни у кого. Буквальное выполнение рекомендаций потребует в данной клинике увеличение штата врачей ультразвуковой диагностики, несмотря на отсутствие доказательств того, что предоперационная Эхо-КГ снижает послеоперационные серьезные неблагоприятные сердечно-сосудистые события и смертность [35]. Также, для более широкого использования периоперационных биомаркеров настоятельно требуется тщательное объяснение того, в чем заключается предлагаемый положительный эффект такого их применения. В этом плане представляют научный интерес публикации из канадских клиник. Частота периоперационного определения тропонина заметно отличалась в разных клиниках провинции Онтарио, она составила от 0-20,1% для ортопедических операций, 0-43,8% для колоректальных операций и 19,6-88,0% для сосудистой хирургии [36], несмотря на имеющиеся национальные клинические рекомендации [10]. Также в отдельной клинике частота определения тропонина после выхода данных рекомендаций хоть и несколько возросла (с 13% до 14%), но на частоту выявления периоперационного повреждения миокарда (2,9% и 2,7%) и инфаркта миокарда (0,3% и 0,2%) это не повлияло [37].

Авторы последней статьи отмечают, что определение тропонина проводили прежде всего по клиническим показаниям. Мониторинг тропонина исключительно на основании наличия факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний, т.е. при отсутствии предоперационного уровня BNP или NT-pro-BNP в соответствии с канадскими рекомендациями, потребовался бы в 57% случаев [37], что явно нецелесообразно как с клинической, так и с экономической точки зрения.

Интересный подход к уменьшению риска некардиальных операций предложен в обзоре G.A. Rose и соавт. [38]. Авторы обзора отметили, что снижение кардиореспираторной выносливости — независимый фактор риска смертности и заболеваемости. Одним из объяснений данной ассоциации является то, что периоперационный период связан с повышенной потребностью в кислороде, неудовлетворение которой приводит к дефициту последнего, величина и продолжительность которого продуцируют органную недостаточность и, в конечном итоге, смерть. После чего авторы постулируют, что кардиореспираторная выносливость, безусловно, является самым большим модифицируемым фактором риска [38]. Соответственно, предлагается использовать оптимальные физические упражнения до операции для повышения физической работоспособности, которые изучаются в программах реабилитации пациентов [39]. Несмотря на убедительные патофизиологические обоснования данного подхода, успешная реализация программ предварительной реабилитации может оказаться сложной задачей. Существует ряд культурных и поведенческих барьеров, которые могут в той или иной степени повлиять на возможность предоперационных тестов и тренировок с физической нагрузкой. Удастся ли их преодолеть и насколько повышение физической работоспособности в ходе реабилитации способно улучшить прогноз при оперативном лечении — это задача будущих исследований.

Экономические аспекты предоперационного тестирования по материалам 28 статей были представлены в систематическом обзоре [40]. Было показано, что увеличение возраста и наличие коморбидной патологии связаны с более интенсивным предоперационным кардиологическим тестированием. Однако также существуют значительные различия между поставщиками услуг и между больницами в предоперационных кардиологических тестах. Чаще такое тестирование проводят в специализированных клиниках и при предоперационном осмотре кардиологом, реже — врачи первичного звена. Наиболее частым избыточно назначаемым скрининговым тестом с низкой стоимостью является ЭКГ. Однако он также влияет на повышение общей стоимости предоперационного обследования из-за большего объема таких обследований. Более того, предыдущая работа показала, что простые и недорогие услуги вносят больший вклад в общую стоимость медицинских услуг, чем дорогие и очень дорогие услуги из-за более частого

их использования. Также убедительно доказано, что предоперационная ЭКГ может привести к дальнейшему тестированию ("каскадным" событиям) и, соответственно, к дальнейшему росту стоимости такого обследования [40]. Результаты этого анализа следует трактовать с осторожностью, поскольку пожилых, более сложных с медицинской точки зрения пациентов обычно чаще направляют к кардиологу, им назначают больше предоперационных кардиологических исследований. В будущих исследованиях следует дополнительно оценить характеристики поставщика услуг и уровня оказания медицинской помощи (первичное звено или специализированные клиники), которые связаны с избыточным предоперационным кардиологическим тестированием и потенциально являются его движущими силами.

Заключение

Опубликованные отечественные и международные рекомендации по оценке и коррекции риска кардиальных осложнений при несердечных операциях содержат несколько противоречивых положений. Прежде всего это относится к методам оценки предоперационного риска — основываться на шкалах оценки функционального состояния или определении биомаркеров (BNP/NT-pro-BNP). Остаются вопросы о наиболее целесообразном алгоритме предоперационного обследования больных с подозрением на кардиальную патологию (есть ли необходимость предоперационных неинвазивных тестов или можно ограничиваться оценкой биомаркеров). Продолжается изучение синдрома периперационного повреждения миокарда и возможной его медикаментозной

профилактики. Публикации последнего года не позволяют пока однозначно ответить на этот вопрос, но помогают исследователям и практическим врачам сформировать свой взгляд на имеющиеся спорные вопросы. В конечном счете это будет способствовать использованию индивидуализированного подхода в ведении данной категории пациентов.

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

Финансирование. Работа выполнена при поддержке комплексной программы фундаментальных исследований СО РАН в рамках темы фундаментальных исследований НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний № 0419-2022-0002 "Разработка инновационных моделей управления риска развития заболеваний системы кровообращения с учетом коморбидности на основе изучения фундаментальных, клинических, эпидемиологических механизмов и организационных технологий оказания медицинской помощи в промышленном регионе Сибири".

Funding.

This study was supported by the Complex Program of Basic Research under the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences within the Basic Research Topic of Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, No. 0419-2022-0002 "Development of innovative models for managing the risk of developing diseases of the circulatory system, taking into account comorbidity based on the study of fundamental, clinical, epidemiological mechanisms and organizational technologies for providing medical care in the industrial region of Siberia".

References / Литература

1. Devereaux PJ, Sessler DI. Cardiac complications in patients undergoing major noncardiac surgery. *N Engl J Med.* 2015;373(23):2258-69. DOI:10.1056/NEJMra1502824.
2. Smilowitz NR, Gupta N, Guo Y, et al. Trends in cardiovascular risk factor and disease prevalence in patients undergoing non-cardiac surgery. *Heart.* 2018;104(14):1180-1186. DOI:10.1136/heartjnl-2017-312391.
3. International Surgical Outcomes Study group. Global patient outcomes after elective surgery: prospective cohort study in 27 low-, middle- and high-income countries. *Br J Anaesth.* 2016;117(5):601-609. DOI:10.1093/bja/aew316.
4. Halvorsen S, Mehilli J, Cassese S, et al.; ESC Scientific Document Group. 2022 ESC Guidelines on cardiovascular assessment and management of patients undergoing non-cardiac surgery. *Eur Heart J.* 2022;43(39):3826-3924. DOI:10.1093/eurheartj/ehac270.
5. Sumin AN, Duplyakov DV, Belyakov FI, et al. Assessment and modification of cardiovascular risk in non-cardiac surgery. Clinical guidelines 2023. *Russian Journal of Cardiology.* 2023;28(8):5555 (In Russ.) [Сумин А.Н., Дупляков Д.В., Беляков Ф.И., и др. Рекомендации по оценке и коррекции сердечно-сосудистых рисков при несердечных операциях. Российский кардиологический журнал. 2023;28(8):5555]. DOI:10.15829/1560-4071-2023-5555.
6. Sumin AN. Assessment and Correction of the Cardiac Complications Risk in Non-cardiac Operations — What's New? *Rational Pharmacotherapy in Cardiology.* 2022;18(5):591-599 (In Russ.) [Сумин А.Н. Оценка и коррекция риска кардиальных осложнений при некардиальных операциях — что нового? Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2022;18(5):591-599]. DOI:10.20996/1819-6446-2022-10-04.
7. Protasov KV, Barakhtenko OA. Assessment of the risk of cardiovascular complications in cancer surgery. *Acta Biomedica Scientifica.* 2023;8(3):179-189 (In Russ.) [Протасов К.В., Баракхтенко О.А. Оценка риска сердечно-сосудистых осложнений в онкохирургии. *Acta Biomedica Scientifica.* 2023;8(3):179-189]. DOI:10.29413/ABS.2023-8.3.20.
8. Protasov K.V., Barakhtenko O.A., Batunova E.V., Rasputina E.A. Incidence and Severity of Acute Myocardial Injury after Thoracic Surgery: Effects of Nicorandil. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology.* 2023;19(1):17-25 (In Russ.) [Протасов К.В., Баракхтенко О.А., Батунова Е.В., Распутина Е.А. Частота и выраженность острого повреждения миокарда после торакальных хирургических вмешательств: эффекты никорандила. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2023;19(1):17-25]. DOI:10.20996/1819-6446-2023-01-08.
9. Kudaev Yu.A., Vorobyova AV, Lohovininina NL, et al. Perioperative myocardial injury in patients with coronary artery disease during elective lower limb surgery. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology.* 2023;19(5):444-451 (In Russ.) [Кудаев Ю.А., Воробьева А.В., Лоховинина Н.Л. и др. Периперационное повреждение миокарда у пациентов с ишемической болезнью сердца при плановых хирургических вмешательствах на артериях нижних конечностей. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2023;19(5):444-451]. DOI:10.20996/1819-6446-2023-2937.
10. Duceppe E, Parlow J, MacDonald P, et al. Canadian Cardiovascular Society Guidelines on Perioperative Cardiac Risk Assessment and Management for Patients Who Undergo Noncardiac Surgery. *Can J Cardiol.* 2017;33(1):17-32. DOI:10.1016/j.cjca.2016.09.008.
11. SEC Working Group on the 2022 ESC guidelines on cardiovascular assessment and management of patients undergoing noncardiac surgery and SEC Guidelines Committee. Comments on the ESC 2022 guidelines on cardiovascular assessment and management of patients undergoing noncardiac surgery. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed).* 2023;76(5):287-293. DOI:10.1016/j.rec.2022.10.010.
12. Lurati Buse G, Larmann J, Gillmann HJ, et al.; METREPAIR NTproBNP Subcohort Investigators. NT-proBNP or Self-Reported Functional Capacity in Estimating

- Risk of Cardiovascular Events After Noncardiac Surgery. JAMA Netw Open. 2023;6(11):e2342527. DOI:10.1001/jamanetworkopen.2023.42527.
13. Wijeyesundera DN, Pearse RM, Shulman MA, et al.; METS study investigators. Assessment of functional capacity before major non-cardiac surgery: an international, prospective cohort study. Lancet. 2018;391(10140):2631-2640. DOI:10.1016/S0140-6736(18)31131-0.
14. Pappas MA, Auerbach AD, Kattan MW, et al. Diagnostic and prognostic value of cardiac stress testing before major noncardiac surgery-A cohort study. J Clin Anesth. 2023;90:111193. DOI:10.1016/j.jclinane.2023.111193.
15. Pappas MA, Auerbach AD, Kattan MW, et al. Consequences of preoperative cardiac stress testing-A cohort study. J Clin Anesth. 2023;90:111158. DOI:10.1016/j.jclinane.2023.111158.
16. Winther S, Schmidt SE, Rasmussen LD, et al. Validation of the European Society of Cardiology pre-test probability model for obstructive coronary artery disease. Eur Heart J. 2021;42(14):1401-1411. DOI:10.1093/eurheartj/ehaa755.
17. Winther S, Schmidt SE, Mayrhofer T, et al. Incorporating Coronary Calcification Into Pre-Test Assessment of the Likelihood of Coronary Artery Disease. J Am Coll Cardiol. 2020;76(21):2421-2432. DOI:10.1016/j.jacc.2020.09.585.
18. Choi DY, Hayes D, Maidman SD, et al. Existing Nongated CT Coronary Calcium Predicts Operative Risk in Patients Undergoing Noncardiac Surgeries (ENCORES). Circulation. 2023;148(15):1154-1164. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.123.064398.
19. Xu Z, Yao S, Jiang Z, et al. Development and validation of a prediction model for postoperative intensive care unit admission in patients with non-cardiac surgery. Heart Lung. 2023;62:207-214. DOI:10.1016/j.hrtlng.2023.08.001.
20. Chen A, An E, Yan E, et al. Incidence of preoperative instrumental activities of daily living (IADL) dependence and adverse outcomes in older surgical patients: A systematic review and meta-analysis. J Clin Anesth. 2023;89:111151. DOI:10.1016/j.jclinane.2023.111151.
21. Marcucci M, Chan MTV, Smith EE, et al. Prevention of perioperative stroke in patients undergoing non-cardiac surgery. Lancet Neurol. 2023;22(10):946-958. DOI:10.1016/S1474-4422(23)00209-0.
22. Mol KHJM, Liem VGB, van Lier F, et al. Intraoperative hypotension in noncardiac surgery patients with chronic beta-blocker therapy: A matched cohort analysis. J Clin Anesth. 2023;89:111143. DOI:10.1016/j.jclinane.2023.111143.
23. Ackland GL, Patel A, Abbott TEF, et al.; Stopping Perioperative ACE-inhibitors or angiotensin-II receptor blockers (SPACE) trial investigators. Discontinuation vs. continuation of renin-angiotensin system inhibition before non-cardiac surgery: the SPACE trial. Eur Heart J. 2023;ehad716. DOI:10.1093/eurheartj/ehad716.
24. Conen D, Ke Wang M, Popova E, et al.; COP-AF Investigators. Effect of colchicine on perioperative atrial fibrillation and myocardial injury after non-cardiac surgery in patients undergoing major thoracic surgery (COP-AF): an international randomised trial. Lancet. 2023;402(10413):1627-1635. DOI:10.1016/S0140-6736(23)01689-6.
25. Glarner N, Puelacher C, Gualandro DM, et al.; for the BASEL-PMI Investigators. Guideline adherence to statin therapy and association with short-term and long-term cardiac complications following noncardiac surgery: A cohort study. Eur J Anaesthesiol. 2023;40(11):854-864. DOI:10.1097/EJA.0000000000001903.
26. de Oliveira Gomes BF, da Silva TMB, Dutra GP, et al. Late Mortality After Myocardial Injury in Critical Care Non-Cardiac Surgery Patients Using Machine Learning Analysis. Am J Cardiol. 2023;204:70-76. DOI:10.1016/j.amjcard.2023.07.044.
27. Gueckel J, Puelacher C, Glarner N, et al.; BASEL-PMI Investigators and contributors. Patient- and procedure-related factors in the pathophysiology of perioperative myocardial infarction/injury. Int J Cardiol. 2022;353:15-21. DOI:10.1016/j.ijcard.2022.01.015.
28. Yang L, Shi S, Li J, et al. Postoperative elevated cardiac troponin levels predict all-cause mortality and major adverse cardiovascular events following noncardiac surgery: A dose-response meta-analysis of prospective studies. J Clin Anesth. 2023;90:111229. DOI:10.1016/j.jclinane.2023.111229.
29. Vascular Events in Noncardiac Surgery Patients Cohort Evaluation (VISION) Study Investigators; Spence J, LeManach Y, Chan MTV, et al. Association between complications and death within 30 days after noncardiac surgery. CMAJ. 2019;191(30):E830-E837. DOI:10.1503/cmaj.190221.
30. Roshanov PS, Chan MTV, Borges FK, et al. One-year outcomes after discharge from noncardiac surgery and association between pre-discharge complications and death after discharge: analysis of the VISION prospective cohort study. Anesthesiology. 2024;140(1):8-24. DOI:10.1097/ALN.0000000000004763.
31. Bolshedvorskaya OA, Protasov KV, Batunova EV, Semenova EN. Biomarkers of myocardial injury in surgical treatment of lung cancer: perioperative dynamics and prognostic value. Complex Issues of Cardiovascular Diseases. 2022;11(2):27-38 (In Russ.) [Большедворская О.А., Протасов К.В., Батунова Е.В., Семенова Е.Н. Биомаркеры повреждения миокарда при хирургическом лечении рака легкого: периоперационная динамика и прогностическое значение. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2022;11(2):27-38]. DOI:10.17802/2306-1278-2022-11-2-27-38.
32. Neglia D, Liga R, Gimelli A, et al.; EURECA Investigators. Use of cardiac imaging in chronic coronary syndromes: the EURECA Imaging registry. Eur Heart J. 2023;44(2):142-158. DOI:10.1093/eurheartj/ehac640.
33. Knuuti J, Wijns W, Saraste A, et al.; ESC Scientific Document Group. 2019 ESC guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. Eur Heart J. 2020;41(3):407-477. DOI:10.1093/eurheartj/ehz425.
34. Schweizer R, Jacquet-Lagrez M, Fellahi JL. Implementation of 2022 ESC guidelines for cardiovascular assessment before non-cardiac surgery: Major concerns to meet in the near future! Eur J Anaesthesiol. 2023;40(6):385-386. DOI:10.1097/EJA.0000000000001835.
35. Lurati Buse GAL, Puelacher C, Gualandro DM, et al.; Incidence and Outcome of Perioperative Myocardial Injury After Non-cardiac Surgery (BASEL-PMI) Investigators. Adherence to the European Society of Cardiology/European Society of Anaesthesiology recommendations on preoperative cardiac testing and association with positive results and cardiac events: a cohort study. Br J Anaesth. 2021;127(3):376-385. DOI:10.1016/j.bja.2021.06.027.
36. Azizi PM, Wijeyesundera DN, Wijeyesundera HC, et al. Troponin testing after noncardiac surgery: a population-based historical cohort study on variation and factors associated with testing in Ontario. Can J Anaesth. 2022;69(5):572-581. DOI:10.1007/s12630-022-02219-y.
37. Alvarez Torres E, Bartoszko J, Martinez Perez S, et al. Effect of a national guideline on postoperative troponin surveillance: a retrospective cohort study. Can J Anaesth. 2023. DOI:10.1007/s12630-023-02647-4. Epub ahead of print.
38. Rose GA, Davies RG, Appadurai IR, et al. 'Fit for surgery': the relationship between cardiorespiratory fitness and postoperative outcomes. Exp Physiol. 2022;107(8):787-799. DOI:10.1113/EP090156.
39. Tew GA, Ayyash R, Durrand J, Danjoux GR. Clinical guideline and recommendations on pre-operative exercise training in patients awaiting major non-cardiac surgery. Anaesthesia. 2018;73(6):750-768. DOI:10.1111/anae.14177.
40. Ellenbogen MI, Drmanovic A, Segal JB, et al. Patient, provider, and system-level factors associated with preoperative cardiac testing: A systematic review. J Hosp Med. 2023;18(11):1021-1033. DOI:10.1002/jhm.13206.

Сведения об Авторах/About the Authors

Сумин Алексей Николаевич [Sumin Alexei Nikolaevich]
eLibrary SPIN 5772-7038, ORCID 0000-0002-0963-4793

АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ КЛИНИЧЕСКОЙ ФАРМАКОЛОГИИ

Профилактика осложнений при имплантации устройств в аритмологии: прошлое, настоящее и будущее

Эшматов О. Р.^{1*}, Баталов Р. Е.¹, Криволапов С. Н.¹, Хлынин М. С.¹, Ситкова Е. С.¹,
Покровская Л. А.², Березина Е. М.², Ботвин В. В.²

¹Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский
медицинский центр Российской академии наук, Томск, Россия

²Центр исследования компанудов, Национальный исследовательский Томский государственный
университет, Томск, Россия

Инфекции, связанные с имплантируемыми сердечными устройствами (ИСУ), представляют серьёзный риск для здоровья пациента в связи с высокой смертностью при этом виде осложнений. В данном обзоре литературы представлены факторы риска инфекций ИСУ, микробиологические аспекты, патогенез, а также рассмотрены обоснование и доказательства использования чехлов, выделяющих антибиотики, у пациентов с повышенным риском инфекционных осложнений. В качестве профилактики используются чехлы ИСУ с антимикробной пропиткой, которые были разработаны для надежного удержания устройств на месте, обеспечения стабильной среды и снижения риска инфекционных осложнений. Поскольку считается, что большинство инфекций происходит во время имплантации сердечных устройств, эти чехлы стали эффективным методом профилактики. Новые технологии чехлов обещают снизить вероятность заражения ложа ИСУ. Доклинические и клинические данные подтверждают эффективность местной доставки антибиотиков через синтетические оболочки или оболочки ИСУ на основе внутриклеточного матрикса, элюирующие рифампицин/миноциклин и гентамицин, соответственно. Более того, оболочка внеклеточного матрикса обычно стимулирует ремоделирование тканей и ангиогенез, тем самым сводя к минимуму воспаление и способствуя клиренсу бактерий. Учитывая продолжающийся рост количества имплантации сердечных устройств и связанные с этим инфекционные осложнения, решающее значение имеют инновационные подходы к профилактике инфекций при их установке.

Ключевые слова: инфекции имплантируемых сердечных устройств, профилактика, чехол выделяющий антибиотик.



Для цитирования: Эшматов О. Р., Баталов Р. Е., Криволапов С. Н., Хлынин М. С., Ситкова Е. С., Покровская Л. А., Березина Е. М., Ботвин В. В. Профилактика осложнений при имплантации устройств в аритмологии, прошлое, настоящее и будущее. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2024;20(1):77-84. DOI: 10.20996/1819-6446-2024-3000. EDN PPDOYQ

Prevention of complications during implantation of devices in arrhythmology, past, present and future

Eshmatov O. R.^{1*}, Batalov R. E.¹, Krivolapov S. N.¹, Khlynin M. S.¹, Sitkova E. S.¹, Pokrovskaya L. A.², Berezina E. M.², Botvin V. V.²

¹Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russia

²Tomsk State University, Tomsk, Russia

Infections associated with cardiac implantable electronic devices (CIED) pose a serious risk to the patient's health due to the high mortality rate of this type of complications. This literature review presents risk factors, microbiology and pathogenesis, as well as the rationale and evidence for the use of antibiotic-releasing envelopes in patients with an increased risk of infectious complications. As a preventive measure, envelopes for implantable cardiac devices with antimicrobial impregnation are used, which have been developed to reliably hold devices in place, provide a stable environment and reduce the risk of infectious complications. Since it is believed that most infections occur during cardiac devices implantation, these covers have become an effective method of prevention. New technologies of the envelopes promise to reduce the CIED pocket infection rate. Preclinical and clinical data confirm the effectiveness of local antibiotic delivery through synthetic shells or ICS shells based on intracellular matrix, eluting rifampicin/minocycline and gentamicin, respectively. Moreover, the shell of the extracellular matrix usually stimulates tissue remodeling and angiogenesis, thereby minimizing inflammation and promoting bacterial clearance. Given the continued growth in the implantation of cardiac devices and the associated infectious complications, innovative approaches to infection prevention during the implantation of arrhythmological devices are crucial.

Keywords: infections of implanted cardiac devices, prevention, antibiotic releasing case.

For citation: Eshmatov O. R., Batalov R. E., Krivolapov S. N., Khlynin M. S., Sitkova E. S., Pokrovskaya L. A., Berezina E. M., Botvin V. V. Prevention of complications during implantation of devices in arrhythmology, past, present and future. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2024;20(1):77-84. DOI: 10.20996/1819-6446-2024-3000. EDN PPDOYQ

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

Received/Поступила: 18.12.2023

Review received/Рецензия получена: 18.01.2024

Accepted/Принята в печать: 21.02.2024

Введение

Инфекционные осложнения (ИО) являются наиболее неблагоприятными при использовании имплантируемых сердечных устройств (ИСУ), поскольку имеют высокий риск тяжелого течения и смертности. Более того, отмечается значительный рост зарегистрированных ИО на фоне непрерывного роста ИСУ в популяции [1]. Это может быть связано с тем, что у пациентов с ИСУ имеются значимые факторы риска, такие как пожилой возраст и большое количество сопутствующих заболеваний [1]. Таким образом, профилактика инфекции является важным аспектом применения ИСУ. Научно обоснованные профилактические подходы включают предоперационное введение антибиотиков, тщательную антисептическую обработку операционного поля при имплантации ИСУ и использование чехлов, выделяющих антибиотики (ЧВА) [2]. Появляющиеся литературные данные подтверждают эффективность ЧВА, обеспечивающих высокие местные концентрации антибиотиков в ложе устройства с минимальным системным воздействием [3]. В настоящее время в США имеется два коммерчески доступных чехла для имплантируемых сердечных устройств. На данный момент уже имеется доказательная база, обосновывающая использование ЧВА.

Инфекции имплантируемых сердечных устройств: заболеваемость, затраты здравоохранения и факторы риска

В настоящее время отсутствуют всеобъемлющие регистры инфекций имплантируемых сердечных устройств (ИИСУ), а имеющиеся данные в основном базируются на наблюдательных исследованиях и варьируют в зависимости от ИСУ и продолжительности наблюдения. Недавний анализ базы данных в США за 2016 г. показал, что суммарная вероятность ИО ИСУ в течение одного года составляет 1,18% при первичной имплантации и 2,37% — при замене устройства [4]. В других исследованиях сообщалось, что частота ИИСУ достигает 7% после замены устройства [5].

Согласно рекомендациям, все виды ИО, связанных с ИСУ, делятся на локальные инфекции устройства и инфекционный эндокардит (ИЭ) ИСУ. И если первые ограничены ложем устройства и сопровождаются местными признаками воспаления с возможным развитием эрозий и несостоятельности раны, то ИЭ ИСУ сопровождается распространением инфекции по электродам с поражением створок клапанов и эндокарда [6]. Регламентированный перечень необходимого обследования, включающий проведение трансторакальной и чреспищеводной эхокардиографии, микробиологического исследования материала (крови, отделяемого ложа, извлеченного ИСУ), а в ряде случаев однофотонной эмиссионной компьютер-

ной томографии миокарда с мечеными лейкоцитами или позитронно-эмиссионной томографии миокарда с фтордезоксиглюкозой, необходимость обширной антибиотикотерапии, в ряде случаев удаления имплантированной системы, имплантации временного кардиостимулятора и/или иного ИСУ формируют понимание колоссальных предполагаемых затрат здравоохранения, связанных с проблемой ИИСУ. Согласно отечественным клиническим рекомендациям по ИЭ и инфекциям внутрисердечных устройств, следует различать следующие сценарии развития ИО — локальные инфекции устройства и ИЭ, связанный с имплантируемым устройством. У пациентов с ИЭ и вегетациями на электродах рекомендовано рассмотреть возможность хирургического удаления электродов (до 10 мм эндоваскулярным, а более 20 мм кардиохирургическим способом). После удаления сердечного устройства всегда следует повторно рассмотреть показания к имплантации устройства [6]. Данные исследований свидетельствуют о зависимости имеющихся экономических потерь от популяции пациентов, необходимости удаления имплантированной системы и/или госпитализаций, основной и сопутствующей патологии [7–9].

Микробиологические аспекты и патогенез инфекций имплантируемых сердечных устройств

Коагулазонегативные стафилококки (в первую очередь *Staphylococcus epidermidis*) и *S. aureus* составляют >70% всех ИИСУ [10]. Менее распространенные возбудители включают грамотрицательные кокки и грибы. Распространенность устойчивых к антибиотикам *Staphylococcus spp.* (особенно *S. aureus*) варьирует в разных исследованиях, зависит от географического положения исследуемой популяции, что следует учитывать при лечении ИО, связанных с ИСУ [2]. Клиническая картина варьирует от локальной инфекции ложа до бактериемии и эндокардита [2]. Большинство ИИСУ, возникают из-за контаминации ложа кожной флорой во время первичной имплантации или последующих ревизионных вмешательств. Инфекция ложа ИСУ может затем распространяться по сосудистой системе, что приводит к инфицированию кровотока и клапанному эндокардиту. Иногда у пациентов может развиваться гематогенное обсеменение электрода или ложа ИСУ из удаленного источника [2].

Первоначальное прикрепление микроорганизмов к устройству обусловлено как характеристиками организма, так и поверхности самого устройства. Микробы также могут соединяться с белками внеклеточного матрикса (ВКМ), синтезируемыми организмом пациента с ИСУ, которые покрывают поверхность устройства в ложе. По мере дополнительной контаминации колоний уже адсорбированных

на поверхности устройства, образуется биопленка из бактериальных слоев и межклеточных адгезинов, которая делает бактерии более устойчивыми к антибиотикам и иммунной защите, в частности, за счет ингибирования проникновения в локальную область [2].

Профилактика инфекций имплантируемых сердечных устройств

Профилактика является предпочтительной стратегией снижения уровня заболеваемости и смертности, связанной с ИИСУ [2]. Принятая Европейская система оценки сердечного риска шкала EuroSCORE II, позволяющая прогнозировать вероятность развития периоперационных осложнений, адаптирована и широко используется преимущественно для операций коронарного шунтирования и хирургического лечения пороков сердца [6]. Доказательные подходы к снижению риска заражения при ИСУ включают предоперационное введение антибиотиков и тщательную антисептическую подготовку операционного поля и операционной бригады, задействованной непосредственно в операции [2]. Было показано, что парентеральное введение антибиотиков перед процедурой имплантации значительно снижает частоту ИО [2, 11]. В двойном слепом рандомизированном исследовании 649 пациентов были разделены на группы внутривенного введения цефазолина или плацебо, которые вводились непосредственно перед операцией [11]. Данное исследование было прекращено досрочно из-за явных доказательств пользы; ИО развились у 0,63% в группе цефазолина и 3,28% в группе плацебо (относительный риск 0,19; $p=0,016$). На основании этого знакового исследования Американская кардиологическая ассоциация рекомендует назначать парентеральные антибиотики в течение часа до процедуры ИСУ [2]. Антисептика кожи является еще одним стандартным предоперационным методом снижения риска ИИСУ [2]. Некоторые данные свидетельствуют о преимуществах использования хлоргексидина-спирта по сравнению с повидон-йодом у пациентов, перенесших в подавляющем большинстве абдоминальные и торакальные "чистые" операции (не связанные с ИСУ) [12]. В данной работе сообщалось о значительно более низком уровне инфицирования при использовании хлоргексидина-спирта по сравнению с повидон-йодом (9,5% против 16,1%; $p=0,004$). Другие распространенные профилактические методы включают стабилизацию клинического состояния пациента, использование скраба с хлоргексидином (Hibiclens) перед процедурой, уничтожение назальных бактерий, устойчивых к метициллину *S. aureus* (MRSA) и промывание ложа ИСУ антибиотиками. Однако стоит отметить, что данные методы не имеют абсолютную, доказанную эффективность для профилактики ИИСУ [13]. Также в настоящее время отсутствуют убедительные данные в поддержку ис-

пользования антибиотиков в послеоперационном периоде [9]. Несмотря на минимальную доказательную базу, эти стратегии широко распространены в клинической практике. В большой когорте из 6983 больных, участвовавших в исследовании WRAP-IT, 74,5% пациентам промывали ложе ИСУ антимикробными растворами, а 29,6% больным назначались антибиотики после процедуры [3].

Чехол имплантируемых сердечных устройств с покрытием антибиотиками

Чехлы ИСУ с антимикробной пропиткой были разработаны для надежного удержания устройств на месте, обеспечения стабильной среды и снижения риска ИО [14]. Вместе с тем, они обеспечивают пролонгированную и высокую концентрацию антибиотиков, эффективных в отношении распространенных патогенов при ИСУ. Поскольку считается, что большинство ИИСУ происходит во время имплантации, эти чехлы стали эффективным методом профилактики. Данные других хирургических процедур подтверждают эффективность местного введения антибиотиков для предотвращения раневых инфекций [15-17]. Например, использование коллагеновых имплантатов, пропитанных гентамицином, значительно снижает риск стерильных раневых инфекций у пациентов из группы высокого риска, перенесших кардиохирургические операции [16-18]. Исследования этой технологии на основе коллагена выявили высокие концентрации гентамицина в месте хирургического вмешательства и очень низкие уровни препарата в сыворотке крови, что позволяет предположить, что антибиотик концентрируется в месте потенциальной инфекции, сводя при этом к минимуму системное воздействие и риск побочных эффектов или развития бактериальной резистентности [17-20].

Оба чехла ИСУ в настоящее время доступны для использования в США. Они являются резорбируемыми. Один из них изготовлен из рассасывающегося мультифиламентного блок-сополимера, состоящего из гликолида, капролактона и сетки триметиленкарбоната, который покрыт рассасывающимся полиакрилатным полимером, содержащим миноциклин и рифампицин. Второй чехол состоит из децеллюляризованного нешитого ВКМ, полученного из подслизистой оболочки кишечника свиньи. Перед имплантацией это устройство гидратируют в растворе гентамицина. Эти чехлы предназначены для стабилизации ИСУ внутри ложа, обеспечивают субстрат для врастания тканей и местную доставку антибиотиков, снижая риск ИО.

Чехол из синтетической сетки

Чехол ИСУ, изготовленный из синтетической сетки (TYRX™; Medtronic, Inc., Monmouth Junction,

NJ), элюирует миноциклин и рифампицин в течение как минимум семи дней. Предыдущая версия чехла (AEGIS) состояла из нерассасывающегося полипропилена, что вызывало значительный фиброз карманов и, соответственно, в дальнейшем затрудняло удаление ИСУ и/или электродов. В связи с этим было разработано следующее поколение чехла, который полностью рассасывается примерно через девять недель после имплантации. Первоначальные ретроспективные исследования показали потенциальные его преимущества, а полученные результаты были дополнительно подтверждены проспективными исследованиями CITADEL и CENTURION [21-23]. Комбинированный анализ полученных данных выявил значительно более низкую частоту ИИСУ среди включенных пациентов, у которых использовался чехол, по сравнению с контрольной группой (0,4% против 2,2%; $p=0,0023$) [23]. Недавний мета-анализ пяти когортных исследований показал относительный риск 0,31 [95% доверительный интервал (ДИ) 0,17-0,58; $p=0,0002$] для развития ИИСУ с использованием ЧВА и без него [24].

Важно отметить, что в проспективном многоцентровом рандомизированном клиническом исследовании (РКИ) WRAP-IT 2019 была продемонстрирована эффективность синтетической оболочки [3]. В этом РКИ приняли участие 6983 пациента после первичной имплантации, замены или ревизии ИСУ, разделенных на группы с ЧВА и без него (контроль). По результатам РКИ в основной и контрольной группах 25 и 42 больных соответственно достигли первичной конечной точки (ИО, приведшее к деимплантации или ревизии системы устройство-электрод, длительной антибиотикотерапии с рецидивом инфекции или смерти) в течение 12 мес после процедуры. Расчетная частота событий составила 0,7% против 1,2% соответственно ($p=0,04$). Кроме того, долгосрочное наблюдение (36 мес) в WRAP-IT показало, что серьезные ИИСУ, произошли у 32 пациентов с ЧВА и у 51 больного из контрольной группы [оценка Каплана-Мейера 1,3% против 1,9%; отношение рисков (ОР) 0,64; 95% ДИ 0,41-0,99; $p=0,046$]. Любая другая инфекция, связанная с ИСУ, развилась у 57 пациентов с ЧВА и 84 больных из контрольной группы (оценка Каплана-Мейера 2,1% против 2,8%; ОР 0,69; 95% ДИ 0,49-0,97; $p=0,030$). Осложнения, связанные с системой или операцией, возникли у 235 пациентов с ЧВА и 252 больных из контрольной группы (оценка Каплана-Мейера 8,0% против 8,2%; ОР 0,95; 95% ДИ 0,79-1,13; $p<0,001$ для не меньшей эффективности) [25]. Хотя результаты этого хорошо спланированного РКИ (WRAP-IT) достигли статистической значимости ($p<0,05$), они оказались не такими впечатляющими, как хотелось, из-за более низкого, чем ожидалось, общего уровня инфицирования. Более того, число пациентов, нуждающихся в лечении для предотвращения одной ИИСУ, составило 200 больных, что является высоким значением по сравне-

нию с другими профилактическими методами. Таким образом, необходимы дальнейшие научные исследования и усовершенствование имеющихся технологий ЧВА для улучшения клинических преимуществ и снижения затрат.

Чехол внеклеточного матрикса

В настоящее время доступен еще один чехол для ИСУ, в котором используются другие материалы и антибиотики. Чехол CanGaroo-G™ (Aziyo Biologics, Silver Spring, MD) изготовлен из биологического материала, в котором используется ВКМ, а не синтетическая сетка, для создания биокаркаса для интеграции тканей и неоваскуляризации. Перед имплантацией оболочку ВКМ гидратируют в растворе гентамицина (20 мл раствора 40 мг/мл) в течение двух минут. Чехол ВКМ можно использовать для трансвенозных ИСУ, а также для подкожно имплантируемых кардиовертеров-дефибрилляторов. K.Xiang и соавт. представили первое опубликованное клиническое процедурное использование чехла для подкожно имплантируемых кардиовертеров-дефибрилляторов [26]. Доклинические исследования показывают, что оболочка ВКМ доставляет высокие концентрации гентамицина в окружающие ткани с минимальным системным воздействием, обеспечивая превосходную эффективность против *Staphylococcus spp.* и других возбудителей ИИСУ [27]. Важно отметить, что высвобождение гентамицина из оболочки ВКМ достигает пика довольно быстро (в течение одного часа), за которым следует постепенное, устойчивое высвобождение в течение одной недели. Этот фармакокинетический профиль соответствует предполагаемому механизму ИИСУ, который чаще всего включает загрязнение ложа кожной флорой во время имплантации. В недавно опубликованной модели доклинического заражения животных ни в одной культуре не было обнаружено бактерий после 12 ч воздействия оболочки ВКМ, содержащей гентамицин. Уровни гентамицина в сыворотке упали ниже предела количественного определения через 15 ч после имплантации [28]. Концентрация гентамицина в оболочке внеклеточного матрикса оставалась относительно стабильной в течение семи дней [28]. Эти результаты позволяют предположить, что оболочка ВКМ, содержащая гентамицин, эффективно снижает бактериальную нагрузку в ложе имплантата.

Синтетические и биологические материалы

Было показано, что по сравнению с искусственными материалами, такими как синтетическая хирургическая сетка, биологический ВКМ способствует большей интеграции тканей и вращению сосудов, умень-

шению воспалительной реакции и более быстрому выведению бактерий [29-34]. Многочисленные исследования продемонстрировали, что материалы на основе ВКМ, особенно нетканые, способствуют функциональному ремоделированию тканей в зависимости от места [29, 30]. Также было показано, что нетканые биологические материалы минимизируют реакцию инородного тела, воспаление и фиброз, а также способствуют ангиогенезу и дифференцировке клеток как часть процесса ремоделирования [31, 32]. В результате уменьшения воспаления, усиления врастания тканей и ангиогенеза эти биологические материалы могут способствовать уничтожению бактерий и, тем самым, снижать риск заражения [33]. Более того, некоторые исследования показывают, что биокаркасы ВКМ обладают собственной бактерицидной активностью [34]. Некоторые антибактериальные факторы активны в интактном ВКМ, тогда как другие высвобождаются во время модификации матрикса после имплантации. Было высказано предположение, что компоненты интактного ВКМ способствуют трансформации фенотипа макрофагов от преимущественно провоспалительного (так называемого М1) к противовоспалительному (М2). Макрофаги типа М1 опосредуют повреждение тканей и способствуют воспалительной реакции [35]. Было показано, что инфильтрация макрофагами типа М2 происходит на ранних стадиях восстановления тканей, а истощение макрофагов типа М2 ингибирует образование васкуляризированных грануляционных и рубцовых тканей [36]. Материалы для восстановления с различными характеристиками стимулируют ряд реакций макрофагов. В исследовании была продемонстрирована корреляция между ранним ответом макрофагов и результатами ремоделирования тканей [37]. Большая доля макрофагов М2 связана с положительными результатами ремоделирования, как это происходит при нетканом ВКМ. Напротив, синтетические и биологические материалы с высокой степенью поперечного плетения обычно вызывают более сильную реакцию инородного тела, включая хроническое воспаление и фиброзную инкапсуляцию материала, а не интеграцию в ткани хозяина [29, 32]. Воспалительная реакция на синтетические и тканые материалы характеризуется преобладанием макрофагов фенотипа М1, что способствует образованию рубцовой ткани и инкапсуляции материала [36, 38]. Основываясь на этих данных, материалы для биологического восстановления обычно предпочтительнее синтетических в загрязненных хирургических полях [39].

Применяемые антибиотики

Наблюдательные исследования ряда хирургических вмешательств показали снижение уровня инфицирования при местном применении антибиотиков. В современных ЧВА при ИСУ для профилактики ИО

используются либо рифампицин/миноциклин, либо гентамицин.

Рифампицин и миноциклин

Рифампицин ингибирует бактериальный ДНК-зависимый синтез РНК, тогда как миноциклин ингибирует синтез бактериального белка. Оба препарата активны в отношении *Staphylococcus spp.* [9]. Сообщаемая минимальная ингибирующая концентрация (МИК) рифампицина для *S. aureus* и коагулазонегативных стафилококков, выделенных при ИИСУ, составляет от ~0,5 до 2 мг/л [40]. Исследования *in vitro* продемонстрировали, что рифампицин обладает активностью против биопленок *S. epidermidis*, особенно в сочетании с некоторыми другими агентами, тогда как многие другие протестированные антибиотики оказались неэффективными [41]. Было показано, что добавление рифампицина к миноциклину усиливает его антибактериальный эффект *in vitro*, в том числе на резистентные штаммы, такие как MRSA [42]. Комбинация обоих препаратов также снижает устойчивость к рифампицину [43].

Комбинация рифампицина/миноциклина широко используется в катетерах, пропитанных антибиотиками. Результаты исследований свидетельствуют о значительном снижении риска инфицирования при использовании катетеров, пропитанных рифампицином/миноциклином, по сравнению со стандартными катетерами при нейрохирургических процедурах [44], проведении химиотерапии [45] и других применениях центральных венозных катетеров [46]. Исследования ЧВА из синтетической сетки, элюирующей комбинацию рифампицина и миноциклина, продемонстрировали снижение бактериального загрязнения на моделях кроликов, включая устранение видов *Staphylococcus*, *Escherichia coli* и других видов бактерий [47]. Вышеупомянутое исследование WRAP-IT продемонстрировало значительное ($p < 0,05$) снижение числа ИО, связанных с ИСУ, при использовании синтетической оболочки элюирующей рифампицин/миноциклин по сравнению с контрольной группой, где она не использовалась [3].

Гентамицин

Гентамицин представляет собой аминогликозид, который ингибирует синтез бактериального белка и обладает бактерицидной активностью широкого спектра, включая *Staphylococcus spp.* и аэробные грамотрицательные микроорганизмы. Исследования чувствительности демонстрируют логарифмическое снижение бактериальной колонизации (т.е. снижение $>99,9\%$) как *in vitro*, так и *in vivo*, включая бактерии, которые чаще всего выделяются при ИО, связанных с ИСУ. Сообщается, что МИК гентамицина для распространенных возбудителей ИСУ (например, *Staphylococcus spp.*) составляет от ~0,5 до 4 мг/л [40, 48].

Гентамицин продемонстрировал эффективность *in vitro* против стафилококковых биопленок в одном исследовании, только даптомицин имел ана-

логичную эффективность среди монокомпонентных антибиотиков [49]. Аналогично, фармакодинамическое исследование *in vitro* продемонстрировало логарифмическое снижение количества инокулятов *S. aureus* в шестикратном диапазоне концентраций гентамицина [50].

Некоторые клинические данные и исследования на животных также свидетельствуют о противомикробной эффективности гентамицина для профилактики ИИСУ [28]. Было показано, что местное использование гентамицина снижает уровень инфицирования у пациентов, перенесших имплантацию ИСУ [25, 51].

Основным ограничением системного применения гентамицина является его связь с риском нефротоксичности и ототоксичности. Системное введение аминогликозидов использовалось нечасто в течение нескольких десятилетий, тем самым ограничивая развитие резистентности к этому классу антибиотиков. И, наоборот, как описано выше, местное введение гентамицина продемонстрировало эффективность при многочисленных хирургических процедурах без риска системного воздействия [16-18, 24, 51].

Эффекты гентамицина зависят от концентрации: для обеспечения высокой бактерицидной активности требуется высокая концентрация в области хирургического вмешательства, даже в отношении организмов с низкой чувствительностью или устойчивостью к этому агенту. При введении в область хирургического вмешательства концентрация гентамицина в местных тканях может превышать 300 мг/л, тогда как системное воздействие ограничивается ~1-2 мг/л [19]. В одном исследовании раневой инфекции грудины лечение с использованием коллагенового имплантата, наполненного гентамицином, было эффективным даже при наличии устойчивого к антибиотикам *S. epidermidis*, предположительно из-за высоких местных концентраций гентамицина [19]. Таким образом, местное введение гентамицина с использованием

оболочки ВКМ обеспечивает высокие ранние концентрации антибиотиков в тканях при минимальном системном воздействии.

В настоящее время в доклинических моделях заражения животных, а также в отчетах о клинических случаях, описывается эффективность гентамицина в составе чехла ВКМ [26, 28]. Тем не менее, необходимо проспективное РКИ, чтобы доказать безопасность и эффективность снижения ИИСУ. Стоит отметить, что аналогичная доклиническая модель на животных использовалась ранее для исследования безопасности и эффективности синтетической оболочки миноциклин/рифампицин [47]. Результаты таких экспериментов на животных позже были подтверждены в проспективном РКИ [3].

Заключение

Минимизация рисков неблагоприятных исходов, связанных с ИСУ, особенно ИО, имеет первостепенное значение для предотвращения серьезных осложнений, которые требуют удаления ИСУ. Новые технологии чехлов обещают снизить вероятность заражения ложа ИСУ. Доклинические и клинические данные подтверждают эффективность местной доставки антибиотиков через синтетические оболочки или оболочки ИСУ на основе ВКМ, элюирующие рифампицин/миноциклин и гентамицин соответственно. Более того, оболочка ВКМ обычно стимулирует ремоделирование тканей и ангиогенез, тем самым сводя к минимуму воспаление и способствуя клиренсу бактерий. Необходимы крупные проспективные исследования, которые помогут уточнить показания и разумно использовать чехол ВКМ для предотвращения ИИСУ.

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

References / Литература

1. Voigt A, Shalaby A, Saba S. Continued rise in rates of cardiovascular implantable electronic device infections in the United States: temporal trends and causative insights. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2010;33(4):414-9. DOI:10.1111/j.1540-8159.2009.02569.x.
2. Baddour LM, Epstein AE, Erickson CC, et al.; American Heart Association Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease Committee; Council on Cardiovascular Disease in Young; Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia; Council on Cardiovascular Nursing; Council on Clinical Cardiology; Interdisciplinary Council on Quality of Care; American Heart Association. Update on cardiovascular implantable electronic device infections and their management: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation.* 2010;121(3):458-477. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.109.192665.
3. Tarakji KG, Mittal S, Kennergren C, et al.; WRAP-IT Investigators. Antibacterial Envelope to Prevent Cardiac Implantable Device Infection. *N Engl J Med.* 2019;380(20):1895-905. DOI: 10.1056/NEJMoa1901111.
4. Sohail MR, Eby EL, Ryan MP, et al. Incidence, treatment intensity, and incremental annual expenditures for patients experiencing a cardiac implantable electronic device infection: evidence from a large US payer database 1-year post implantation. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2016;9(8):e003929. DOI:10.1161/CIRCEP.116.003929.
5. Greenspon AJ, Patel JD, Lau E, et al. 16-year trends in the infection burden for pacemakers and implantable cardioverter-defibrillators in the United States 1993 to 2008. *J Am Coll Cardiol.* 2011;58(10):1001-6. DOI:10.1016/j.jacc.2011.04.033.
6. Demin AA, Kobalava ZhD, 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. Клинические рекомендации 2021. Российский кардиологический журнал. 2022;27(10):5233]. DOI:10.15829/1560-4071-2022-5233.
7. Prutkin JM, Reynolds MR, Bao H, et al. Rates of and factors associated with infection in 2009 Medicare implantable cardioverter-defibrillator implants: results from the National Cardiovascular Data Registry. *Circulation.* 2014;130(13):1037-43. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.114.009081.
8. Johansen JB, Jørgensen OD, Møller M, et al. Infection after pacemaker implantation: infection rates and risk factors associated with infection in a population-based cohort study of 46299 consecutive patients. *Eur Heart J.* 2011;32(8):991-8. DOI:10.1093/eurheartj/ehq497.
9. Gleva MJ, Poole JE. Prevention of cardiac implantable electronic device infections: update and evaluation of the potential role for capsulectomy or the antibiotic pouch. *J Atr Fibrillation.* 2017;9(5):1540. DOI:10.4022/jafib.1540.
10. Sohail MR, Uslan DZ, Khan AH, et al. Management and outcome of permanent pacemaker and implantable cardioverter-defibrillator infections. *J Am Coll Cardiol.* 2007;49(18):1851-1859. DOI:10.1186/s12913-016-1423-5.

11. de Oliveira JC, Martinelli M, Nishioka SA, et al. Efficacy of antibiotic prophylaxis before the implantation of pacemakers and cardioverter-defibrillators: results of a large, prospective, randomized, double-blinded, placebo-controlled trial. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2009;2(1):29-34. DOI:10.1161/CIRCEP.108.795906.
12. Darouiche RO, Wall MJ Jr, Itani KM, et al. Chlorhexidine-alcohol versus povidone-iodine for surgical-site antisepsis. *N Engl J Med.* 2010;362(1):18-26. DOI:10.1056/NEJMoa0810988.
13. Tarakji KG, Ellis CR, Defaye P, Kennergren C. Cardiac implantable electronic device infection in patients at risk. *Arrhythm Electrophysiol Rev.* 2016;5(1):65-71. DOI:10.15420/aer.2015.27.2.
14. Lekkerkerker JC, van Nieuwkoop C, Trines SA, et al. Risk factors and time delay associated with cardiac device infections: Leiden device registry. *Heart.* 2009;95(9):715-20. DOI:10.1136/hrt.2008.151985.
15. Chang WK, Srinivasa S, MacCormick AD, Hill AG. Gentamicin-collagen implants to reduce surgical site infection: systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Ann Surg.* 2013;258(1):59-65. DOI:10.1097/SLA.0b013e3182895b8c.
16. Kowalewski M, Pawliszak W, Zaborowska K, et al. Gentamicin-collagen sponge reduces the risk of sternal wound infections after heart surgery: meta-analysis. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2015;149(6):1631-40.e1-6. DOI:10.1016/j.jtcvs.2015.01.034.
17. Friberg O, Dahlin LG, Kallman J, et al. Collagen-gentamicin implant for prevention of sternal wound infection; long-term follow-up of effectiveness. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2009;9(3):454-8. DOI:10.1510/icvts.2009.207514.
18. Friberg O, Svedjeholm R, Soderquist B, et al. Local gentamicin reduces sternal wound infections after cardiac surgery: a randomized controlled trial. *Ann Thorac Surg.* 2005;79(1):153-61; DOI:10.1016/j.athoracsur.2004.06.043.
19. Leyh RG, Bartels C, Sievers HH. Adjuvant treatment of deep sternal wound infection with collagenous gentamicin. *Ann Thorac Surg.* 1999;68(5):1648-51. DOI:10.1016/S0003-4975(99)00836-x.
20. Friberg O, Jones I, Sjöberg L, et al. Antibiotic concentrations in serum and wound fluid after local gentamicin or intravenous dicloxacillin prophylaxis in cardiac surgery. *Scand J Infect Dis.* 2003;35(4):251-4. DOI:10.1080/003655400310000184.
21. Kolek MJ, Dresen WF, Wells QS, Ellis CR. Use of an antibacterial envelope is associated with reduced cardiac implantable electronic device infections in high-risk patients. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2013;36(3):354-61. DOI:10.1111/pace.12063.
22. Mittal S, Shaw RE, Michel K, et al. Cardiac implantable electronic device infections: incidence, risk factors, and the effect of the AegisRx antibacterial envelope. *Heart Rhythm.* 2014;11(4):595-601. DOI:10.1016/j.hrthm.2013.12.013.
23. Henrikson CA, Sohail MR, Acosta H, et al. Antibacterial envelope is associated with low infection rates after implantable cardioverter-defibrillator and cardiac resynchronization therapy device replacement: results of the citadel and centurion studies. *JACC Clin Electrophysiol.* 2017;3(10):1158-1167. DOI:10.1016/j.jacep.2017.02.016.
24. Koerber SM, Turagam MK, Winterfield J, et al. Use of antibiotic envelopes to prevent cardiac implantable electronic device infections: a meta-analysis. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2018;29(4):609-615. DOI:10.1111/jce.13436.
25. Mittal S, Wilkoff BL, Kennergren C, et al. The world-wide randomized antibiotic envelope infection prevention (WRAP-IT) trial: long-term follow-up. *Heart Rhythm.* 2020;17(7):1115-1122. DOI:10.1016/j.hrthm.2020.02.011.
26. Xiang K, Levine JS, Elayi SC, et al. A novel bio envelope and suture orientation for stabilization of the subcutaneous implantable cardioverter defibrillator generator to the chest wall. *Heart Rhythm Case Reports.* 2019;5(8):430-432. DOI:10.1016/j.hrcr.2019.05.003.
27. Deering TF, Chang C, Snyder C, et al. Enhanced antimicrobial effects of decellularized extracellular matrix (CorMatrix) with added vancomycin and gentamicin for device implant protection. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2017;40(6):615-623. DOI:10.1111/pace.13061.
28. Sohail MR, Garrigos ZE, Elayi CS, et al. Preclinical evaluation of efficacy and pharmacokinetics of gentamicin containing extracellular-matrix envelope. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2020;43(3):341-349. DOI:10.1111/pace.13888.
29. Cavallo JA, Greco SC, Liu J, et al. Remodeling characteristics and biomechanical properties of a crosslinked versus a non-crosslinked porcine dermis scaffolds in a porcine model of ventral hernia repair. *Hernia.* 2015;19(2):207-18. DOI:10.1007/s10029-013-1070-2.
30. Fallon AM, Goodchild TT, Cox JL, Matheny RG. In vivo remodeling potential of a novel bioprosthetic tricuspid valve in an ovine model. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2014;148(1):333-340.e1. DOI:10.1016/j.jtcvs.2013.10.048.
31. Tottey S, Corselli M, Jeffries EM, et al. Extracellular matrix degradation products and low-oxygen conditions enhance the regenerative potential of perivascular stem cells. *Tissue Eng Part A.* 2011;17(1-2):37-44. DOI:10.1089/ten.TEA.2010.0188.
32. Wolf MT, Carruthers CA, Dearth CL, et al. Polypropylene surgical mesh coated with extracellular matrix mitigates the host foreign body response. *J Biomed Mater Res A.* 2014;102(1):234-46. DOI:10.1002/jbm.a.34671.
33. Badyalak SF, Wu CC, Bible M, McPherson E. Host protection against deliberate bacterial contamination of an extracellular matrix bioscaffold versus Dacron mesh in a dog model of orthopedic soft tissue repair. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater.* 2003;67(1):648-54. DOI:10.1002/jbm.b.10062.
34. Brennan EP, Reing J, Chew D, et al. Antibacterial activity within degradation products of biological scaffolds composed of extracellular matrix. *Tissue Eng.* 2006;12(10):2949-55. DOI:10.1089/ten.2006.12.2949.
35. Mantovani A, Biswas SK, Galdiero MR, et al. Macrophage plasticity and polarization in tissue repair and remodelling. *J Pathol.* 2013;229(2):176-85. DOI:10.1002/path.4133.
36. Lucas T, Waisman A, Ranjan R, et al. Differential roles of macrophages in diverse phases of skin repair. *J Immunol.* 2010;184(7):3964-77. DOI:10.4049/jimmunol.0903356.
37. Brown BN, Londono R, Tottey S, et al. Macrophage phenotype as a predictor of constructive remodeling following the implantation of biologically derived surgical mesh materials. *Acta Biomater.* 2012;8(3):978-87. DOI:10.1016/j.actbio.2011.11.031.
38. Delgado LM, Bayon Y, Pandit A, Zeugolis DI. To cross-link or not to cross-link? Cross-linking associated foreign body response of collagen-based devices. *Tissue Eng Part B Rev.* 2015;21(3):298-313. DOI:10.1089/ten.TEB.2014.0290.
39. Garvey PB, Martinez RA, Baumann DP, et al. Outcomes of abdominal wall reconstruction with acellular dermal matrix are not affected by wound contamination. *J Am Coll Surg.* 2014;219(5):853-64. DOI:10.1016/j.jamcollsurg.2014.06.021.
40. Wang R, Li X, Wang Q, et al. Microbiological characteristics and clinical features of cardiac implantable electronic device infections at a tertiary hospital in China. *Front Microbiol.* 2017;8:360. DOI:10.3389/fmicb.2017.00360.
41. Gomes F, Teixeira P, Ceri H, Oliveira R. Evaluation of antimicrobial activity of certain combinations of antibiotics against in vitro *Staphylococcus epidermidis* biofilms. *Indian J Med Res.* 2012;135(4):542-7.
42. Bowker KE, Noel AR, Macgowan AP. Pharmacodynamics of minocycline against *Staphylococcus aureus* in an in vitro pharmacokinetic model. *Antimicrob Agents Chemother.* 2008;52(12):4370-3. DOI:10.1128/AAC.00922-07.
43. Shiels SM, Tennent DJ, Lofgren AL, Wenke JC. Topical rifampin powder for orthopaedic trauma part II: Topical rifampin allows for spontaneous bone healing in sterile and contaminated wounds. *J Orthop Res.* 2018;36(12):3142-3150. DOI:10.1002/jor.24155.
44. Wang X, Dong Y, Qi XQ, et al. Clinical review: efficacy of antimicrobial-impregnated catheters in external ventricular drainage — a systematic review and meta-analysis. *Crit Care.* 2013;17(4):234. doi: 10.1186/cc12608.
45. Chemaly RF, Sharma PS, Youssef S, et al. The efficacy of catheters coated with minocycline and rifampin in the prevention of catheter-related bacteremia in cancer patients receiving high-dose interleukin-2. *Int J Infect Dis.* 2010;14(7):e548-52. DOI:10.1016/j.ijid.2009.08.007.
46. Falagas ME, Fragoulis K, Bliziotis IA, Chatzinikolaou I. Rifampicin-impregnated central venous catheters: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Antimicrob Chemother.* 2007;59(3):359-69. DOI:10.1093/jac/dkl522.
47. Hansen LK, Brown M, Johnson D, et al. In vivo model of human pathogen infection and demonstration of efficacy by an antimicrobial pouch for pacing devices. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2009;32(7):898-907. DOI:10.1111/j.1540-8159.2009.02406.x.
48. Stokkou S, Tammer I, Zibolka S, et al. Impact of minimal inhibitory concentration breakpoints on local cumulative bacterial susceptibility data and antibiotic consumption. *BMC Res Notes.* 2014;7:603. DOI:10.1186/1756-0500-7-603.
49. Dall GF, Tsang SJ, Gwynne PJ, et al. Unexpected synergistic and antagonistic antibiotic activity against *Staphylococcus* biofilms. *J Antimicrob Chemother.* 2018;73(7):1830-1840. DOI:10.1093/jac/dky087.
50. Schafer JA, Hovde LB, Rotschafer JC. Consistent rates of kill of *Staphylococcus aureus* by gentamicin over a 6-fold clinical concentration range in an in vitro pharmacodynamic model (IVPDM). *J Antimicrob Chemother.* 2006;58(1):108-11. DOI:10.1093/jac/dkl216.
51. Futyma PR, Gluszczyk R, Ciapala K, Futyma M. Zero device-related infections in 4285 patient-years of follow-up after cardiac implantable electronic device replacement combined with topic gentamicin-collagen sponge application. *EP Europace.* 2017;19(3):306. DOI:10.1093/ehjci/eux158.123.

Сведения об Авторах / About the Authors

Эшматов Отабек Рахимжанович [Otabek R. Eshmatov]
eLibrary SPIN 2662-8130, ORCID 0000-0003-4075-052X

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

Криволапов Сергей Николаевич [Sergey N. Krivolapov]
eLibrary SPIN 3875-0894, ORCID 0000-0001-8121-8287

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

Ситкова Екатерина Сергеевна [Ekaterina S. Sitkova]

eLibrary SPIN 3731-5403, ORCID 0000-0002-0988-3642

Покровская Любовь Анатольевна [Liubov A. Pokrovskaya]

eLibrary SPIN 6580-4753, ORCID 0000-0003-4764-0665

Березина Елена Михайловна [Elena M. Berezina]

eLibrary SPIN 9887-7292, ORCID 0009-0003-9101-727X

Ботвин Владимир Викторович [Vladimir V. Botvin]

eLibrary SPIN 7970-2295, ORCID 0000-0003-1792-8625

АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ КЛИНИЧЕСКОЙ ФАРМАКОЛОГИИ

Практические подходы к антимикробной терапии инфекционного эндокардита в аспекте национальных и европейских клинических рекомендаций

Котова Е. О.^{1,2*}, Кобалава Ж. Д.^{1,2}

¹Российский университет дружбы народов им. Патриса Лумумбы (РУДН), Медицинский институт, Москва, Россия

²ФГБУЗ "Клиническая больница им. В. В. Виноградова", Москва, Россия

Инфекционный эндокардит (ИЭ) — редкое заболевание с потенциально высоким уровнем летальности, отличающееся изменением "портрета" пациента — увеличением доли лиц пожилого возраста с сопутствующими заболеваниями и дегенеративными пороками, протезированными клапанами и малоинвазивными кардиальными операциями, имплантированными внутрисердечными устройствами, на гемодиализе. Дополнительный весомый негативный вклад вносят увеличение видового разнообразия возбудителей, снижение доли стрептококков, неуклонный рост стафилококковой и энтерококковой принадлежности ИЭ. Успех лечения ИЭ зависит от грамотного назначения антибактериальной терапии. В арсенале врача имеются два основных документа — национальные клинические рекомендации "Инфекционный эндокардит и инфекция внутрисердечных устройств" 2021 г. и европейские клинические рекомендации "ESC Guidelines for the management of endocarditis" 2023 г. В статье обобщены обновленные данные по оптимальному назначению антибактериальной терапии, изложенные в удобном и понятном для практикующего врача формате. Представлены схемы для назначения внутривенной антибактериальной терапии в стационаре не только для традиционных возбудителей (стафилококки, стрептококки и энтерококки), но и для вызывающих значительные трудности редко встречающихся патогенов (возбудители группы *HACEK* и *non-HACEK*, *Coxiella burnetii*, *Bartonella sp.*, *Brucella sp.*, *Tropheryma whippelii*, *Mycobacterium sp.*, грибы). Подробно изложены принципы эмпирической антибактериальной терапии с наиболее эффективными схемами лечения не только для левостороннего ИЭ, но и для разных вариантов правостороннего ИЭ. Представлены новые современные возможности амбулаторной пероральной антибактериальной терапии ИЭ. В заключении предложены перспективы развития консервативного лечения ИЭ.

Ключевые слова: инфекционный эндокардит, лечение, пероральная антибактериальная терапия, ПОЕТ.



Для цитирования: Котова Е. О., Кобалава Ж. Д. Практические подходы к антибактериальной терапии инфекционного эндокардита в аспекте национальных и европейских клинических рекомендаций. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2024;20(1):85-102. DOI: 10.20996/1819-6446-2024-3006. EDN CKUHKC

Practical approaches to antimicrobial therapy for infective endocarditis in the context of national and European clinical guidelines

Kotova E. O.^{1,2*}, Kobalava Zh. D.^{1,2}

¹RUDN University, Moscow, Russia

²V. V. Vinogradov Clinical Hospital, Moscow, Russia

Infective endocarditis (IE) is a rare disease with a potentially high mortality rate. The patient "portrait" is changing, there is an increase in the proportion of elderly people with concomitant diseases and degenerative defects, prosthetic valves and minimally invasive cardiac operations, implanted intracardiac devices, and hemodialysis. An additional significant negative contribution is made by the transformation of the etiological picture — an increase in the species diversity of pathogens, a decrease in the proportion of streptococci, a steady increase in the staphylococcal and enterococcal etiology of IE. The IE treatment success depends on the competent administration of antibacterial therapy. Clinicians are guided by two main documents: the national clinical guidelines "Infective endocarditis and infection of intracardiac devices" of 2021 and the European clinical guidelines "ESC Guidelines for the management of endocarditis" of 2023. The article summarizes updated data on the optimal prescription of antibacterial therapy, presented in a convenient and understandable format for the practicing physicians. Schemes for prescribing intravenous antibiotic therapy in a hospital are presented not only for traditional pathogens (*Staphylococcus sp.*, *Streptococcus sp.* and *Enterococcus sp.*), but also for rare pathogens that cause significant difficulties (pathogens of the *HACEK* and *non-HACEK* group, *Coxiella burnetii*, *Bartonella sp.*, *Brucella sp.*, *Tropheryma whippelii*, *Mycobacterium sp.*, fungi). Separately, the principles of empirical antibacterial therapy with the most effective treatment regimens not only for left-sided IE, but also for different variants of right-sided IE are presented in detail. New modern possibilities of outpatient oral antibiotic therapy for IE are presented. In conclusion, prospects for the development of conservative IE treatment are proposed.

Keywords: infective endocarditis, treatment, oral antibacterial therapy, POET.

For citation: Kotova E. O., Kobalava Zh. D. Practical approaches to antibacterial therapy of infective endocarditis in the aspect of national and European clinical guidelines. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2024;20(1):85-102. DOI: 10.20996/1819-6446-2024-3006. EDN CKUHKC

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

Введение

Инфекционный эндокардит (ИЭ) — редкое, но крайне тяжёлое заболевание с потенциально высоким уровнем летальности, поражающее в первую очередь наиболее уязвимые группы пациентов: лица с протезированными клапанами/имплантированными внутрисердечными устройствами, врожденными пороками сердца, на гемодиализе и стареющее население, особенно в странах с высоким уровнем дохода [1, 2]. По данным регистра ESC-EORP EURO-ENDO (первое международное проспективное когортное исследование по ИЭ 2017-2019 г.) средний возраст пациентов с ИЭ составил 63 года, 46,0% относились к группе 65 лет и старше [3]. По данным нашего локального регистра на базе Российского университета дружбы народов имени Патриса Лумумбы (ФГБУЗ "КБ им. В. В. Виноградова" г. Москва) средний возраст пациентов составил 54,5 лет, лица старше 60 лет — 43,5% [4].

Традиционно неблагоприятный сценарий течения ИЭ обусловлен рядом причин — трудности своевременной диагностики заболевания, частое отсутствие и/или неверное представление об этиологии болезни, напрямую ограничивающие выбор действенной антибактериальной терапии, а также хрупкость самих пациентов, вызванная непосредственно инфекцией, возрастом, сопутствующей патологией и большой длительностью госпитализации.

Таким образом становится очевидным, что проблема распознавания и лечения ИЭ является гораздо более масштабной. Несмотря на то, что с одной стороны имеется значительное улучшение диагностики ИЭ (совершенствование и появление новых методов визуализации и этиологической верификации — эхокардиографии, позитронной эмиссионной компьютерной томографии, однофотонной эмиссионной компьютерной томографии, совершенствование микробиологических методов, в том числе с включением методов масс-спектрометрии (MALDI-TOF MS), внедрение молекулярно-биологических и иммунохимических методов), мы наблюдаем рост заболеваемости ИЭ в развитых странах с изменением "портрета" пациента (увеличение доли пациентов пожилого возраста с сопутствующими заболеваниями и дегенеративными пороками, пациентов с малоинвазивными операциями по пластике или имплантации клапанов, с постановкой широкого спектра внутрисердечных устройств, с частыми инвазивными медицинскими процедурами, использованием иммуносупрессивных лекарственных препаратов и заместительной почечной терапии) [1-6]. В дополнение к вышесказанным аспектам весомый негативный

вклад вносит трансформация этиологической картины — увеличение видового разнообразия возбудителей, снижение доли стрептококков, неуклонный рост стафилококковой и энтерококковой принадлежности ИЭ [1-3, 5].

В настоящее время в арсенале врача имеются два важных документа: в 2021 г. Министерством здравоохранения Российской Федерации одобрены первые национальные клинические рекомендации "Инфекционный эндокардит и инфекция внутрисердечных устройств", а в 2023 г. вышли обновленные рекомендации Европейского общества кардиологов "ESC Guidelines for the management of endocarditis", содержащие актуальные представления по диагностике и лечению ИЭ [1, 2].

Цель настоящей статьи — обобщение данных по возможностям антимикробной терапии и представление их в новом, удобном варианте в аспекте работы практикующего врача.

Общие принципы и виды антибактериальной терапии ИЭ

Основным постулатом для лечения пациентов с ИЭ является комплексный подход. Ключевые принципы лечения ИЭ сложились давно и могут быть представлены следующими положениями:

- антибактериальная терапия должна начинаться как можно раньше, с момента диагностики ИЭ, и соответствовать действующим клиническим рекомендациям, в том числе при вероятном диагнозе ИЭ. Несвоевременное начало лечения может скоротечно привести к разрушению клапанного аппарата и развитию сердечной недостаточности, значительно увеличить риск тромбоэмболических осложнений и персистирующей бактериемии с гематогенной диссеминацией;
- стартовая антибактериальная терапия, как правило, является эмпирической, но необходимо стремиться к максимально быстрому переходу к этиотропной антибактериальной терапии, оптимально через 24-48 ч. При этом большое значение имеет получение быстрых результатов этиологической диагностики (оценка при окраске по Граму, проведение масс-спектрометрии (MALDI-TOF MS));
- парентеральный (чаще внутривенный) путь введения антибактериальных препаратов до клинической стабилизации;
- использование максимальных суточных доз 2 и более бактерицидных антибактериальных препаратов;
- выполнение кардиохирургического лечения на как можно более ранних этапах при наличии показаний;

- проведение патогенетической и симптоматической терапии сердечной недостаточности;
- своевременная диагностика и коррекция осложнений ИЭ.

При выборе режима антибактериальной терапии необходимо учитывать следующий ряд факторов:

- внебольничный или нозокомиальный ИЭ — для нозокомиального ИЭ высока вероятность грамотрицательных внутрибольничных возбудителей и коагулазонегативных стафилококков (CoNS);
- ИЭ нативного или протезированного клапана — для ИЭ протеза клапана высоковероятна стафилококковая этиология;
- длительность сроков после кардиохирургического протезирования клапанов (до 12 мес, более 12 мес) — для раннего ИЭ протеза клапана высоковероятны грамотрицательные внутрибольничные возбудители и коагулазонегативные стафилококки (CoNS);
- наличие имплантированных внутрисердечных устройств — высоковероятна стафилококковая этиология, особенно CoNS;
- индивидуальные особенности пациента — иммуносупрессия, вредные привычки, эпидемиологический анамнез, индивидуальная непереносимость лекарств (в первую очередь β -лактамов препаратов) и др.;
- показания для коррекции дозы и интервала введения антибактериального препарата с учетом функции почек/печени;
- длительность антибактериальной терапии традиционно составляет 4-6 нед (в некоторых случаях может быть сокращена до 2 нед или, наоборот, быть неопределенно долгой).

Предпочтительным является мультидисциплинарный подход к ведению практически каждого пациента с ИЭ, так называемой "командой эндокардита", в первую очередь включающей врача-кардиолога, врача-клинического фармаколога, врача ультразвуковой диагностики, врача-микробиолога и врача сердечно-сосудистого хирурга [1, 2].

Эмпирическая антибактериальная терапия

В настоящее время известно более 140 видов возбудителей, ассоциированных с этиологической принадлежностью к ИЭ [1, 5]. Выбор эмпирической терапии основан на назначении антибактериальных препаратов, в первую очередь перекрывающих наиболее вероятный спектр патогенов ИЭ. Последние годы ознаменовались появлением серии публикаций, на основании которых этиологическую структуру современного ИЭ можно представить следующим образом:

- наиболее часто встречающаяся тройка возбудителей — стафилококки (*Staphylococcus aureus* и CoNS метициллинчувствительные/резистентные), энтерококки (*Enterococcus faecalis*, *Enterococcus faecium*),

стрептококки (в первую очередь комменсалы полости рта из группы *Streptococcus viridans*) $\approx 63,0\%$;

- Грамотрицательные возбудители, представленные группой HACEK и не-HACEK (*Pseudomonas sp.*, *Enterobacter sp.*, *Escherichia sp.*, *Klebsiella sp.*) составляют 2,8-7,8%;
- Редкие патогены (*Brucella sp.*, *Bartonella sp.*, *Coxiella burnetii*, *Tropheryma whipplei*, *Mycoplasma sp.*, *Chlamydophila sp.*) составляют 0,8-0,9%;
- Грибы (*Candida sp.*, *Aspergillus sp.*) составляют 0,3% [1-3, 5].

Первоочередное значение для выбора правильной эмпирической антибактериальной терапии имеет понимание вида левостороннего ИЭ — внебольничный ИЭ нативного клапана/поздний ИЭ протеза клапана (>12 мес) или нозокомиальный ИЭ/ранний ИЭ протеза клапана (≤ 12 мес). При этом принципиально важной является вероятность ИЭ, ассоциированного с метициллинрезистентными штаммами *S. aureus*/CoNS. Особое значение имеет выделение раннего ИЭ протеза клапана и нозокомиального ИЭ, как наиболее часто ассоциированных с метициллинрезистентными формами *S. aureus* и CoNS [1, 2].

В целом, когда речь идет о традиционном сценарии развития внебольничного ИЭ нативного клапана/позднего ИЭ протеза клапана, предпочтительно назначение тройной комбинации антибактериальных препаратов — ампициллин одновременно сочетается с антистафилококковым β -лактамом препаратом (оптимально оксациллин или цефазолин) в комплексе с гентамицином (табл. 1) [1, 2, 7]. Отдельно отметим, что назначение цефтриаксона или цефотаксима (цефалоспорины III поколения) для эмпирической терапии ИЭ возможно, но их выбор не будет оптимальным, так как они обладают невысокой антистафилококковой активностью и, следовательно, будут уступать по эффективности оксациллину или цефазолину. Также ввиду трудной доступности внутривенных форм ампициллина, альтернативной может быть назначение защищенного препарата (ампициллин 1 г + сульбактам 0,5 г) в дозе 3 г каждые 6 ч внутривенно (в/в) капельно [1, 2], однако следует понимать, что доза ампициллина не будет максимальной и составит всего 8 г/сут., вместо 12 г/сут.

В случае наличия аллергической реакции на препараты из группы пенициллинов, рекомендовано их заменить на цефазолин или ванкомицин. Однако, так как цефазолин также является представителем β -лактамов антибактериальных препаратов, необходимо правильно оценить соотношение пользы и риска в зависимости от тяжести аллергической реакции. В случае развития аллергической реакции немедленного типа (анафилактический шок, отек Квинке), препаратом выбора для эмпирической терапии ИЭ нативного клапана/позднего ИЭ протеза клапана является комбинация ванкомицина с гентамицином [1, 2]. Однако при этом ванкомицин является заведомо не оптимальным препаратом в отношении метициллин-

Таблица 1. Схемы эмпирической антибактериальной терапии ИЭ

Внебольничный ИЭ нативного клапана или поздний ИЭ протеза клапана (≥12 мес после операции)				
Основная схема				
Amoxicillin/Ampicillin* + Oxacillin** или Ceftriaxone + Gentamicin		12 г/сут в/в в 4-6 дозах 4 г/сут в/в или в/м в 2 дозах 3 мг/кг/сут в/в или в/м в 1 дозе		
		C	3	IIa
Аллергия на β-лактамы препараты				
Cefazolin или Vancomycin + Gentamicin		6 г/сут в/в в 3 дозы 30 мг/кг/сут в/в в 2 дозах 3 мг/кг/сут в/в или в/м в 1 дозе		
		C	2	IIb
Ранний ИЭ протеза клапана (<12 мес после операции) или внутрибольничный или ненозокомиальный ИЭ, связанный с оказанием медицинской помощи				
Vancomycin или Daptomycin + Gentamicin + Rifampicin		30 мг/кг/сут в/в в 2 дозах 10 мг/кг/сут в/в в 1 дозе 3 мг/кг/сут в/в или в/м в 1 дозе 900-1200 мг/сут в/в или <i>per os</i> в 2-3 равных дозах (с 3-5-х суток для ИЭ протеза клапана)		
		C	2	IIb
*возможно назначение ампициллин 1 г + сульбактам 0,5 г в дозе 3 г каждые 6 ч в/в капельно, **возможно назначение цефазолина в дозе 6 г/сут, УУР – уровень убедительности рекомендаций, УДД – уровень достоверности доказательств, МЗ РФ – Министерство здравоохранения Российской Федерации, ЕОК – Европейское общество кардиологов				
МЗ РФ		ЕОК		
УУР	УДД	Класс	Уровень	

чувствительного *S. aureus*, что приведет к необходимости коррекции терапии после получения данных об этиологической принадлежности ИЭ.

В отношении нозокомиального ИЭ или раннего ИЭ протеза клапана (≤12 мес) принципиально важно учитывать активность антибактериальных препаратов в отношении метициллинрезистентных представителей *S. aureus* или *CoNS*, в связи с чем нецелесообразно назначение антистафилококковых пенициллинов. Опцией выбора будет являться назначение ванкомицина или даптомицина в комбинации с гентамицином [1, 2]. Особо отметим, что в случае с ИЭ протеза клапана необходимо назначение третьего препарата — рифампицина на 3-5-е сутки антибактериальной терапии, как препарата, высокоактивного против бактерий, находящихся в биологических пленках на протезах клапанов [1, 2, 8].

В отношении выбора эмпирической антибактериальной терапии для правостороннего ИЭ необходимо иметь представление о виде и клинической ситуации для развития заболевания. Можно выделить следующие основные клинические варианты:

1. ИЭ у пациентов, употребляющих внутривенные психоактивные препараты — в данной ситуации опцией выбора будет являться назначение оксациллина или цефазолина в сочетании с гентамицином. Однако если известно конкретно, какой психоактивный препарат упо-

ребляет пациент, то выбор исходной терапии может быть скорректирован: при употреблении в/в пентазоцина высока вероятность инфицирования *Pseudomonas aeruginosa* (синегнойная палочка), что сделает целесообразным стартовое назначение антибактериальных препаратов с антисинегнойной активностью; при употреблении коричневого героина в лимонном соке — высока вероятность инфицирования грибами рода *Candida sp.*, что позволит сделать выбор в пользу комбинации антибактериальных препаратов с противогрибковыми [1, 2, 9, 10]. Данные аспекты крайне важно учитывать до этиологической верификации ИЭ, так как у лиц, употребляющих внутривенные психоактивные препараты, как правило ИЭ протекает бурно и остро, в связи с чем промедление может быть опасным;

2. ИЭ имплантированных внутрисердечных устройств — в этой ситуации высока вероятность инфицирования метициллинрезистентными *CoNS* или *S. aureus*, зачастую обусловленная большей частотой контакта с медицинскими учреждениями и постановкой внутрисосудистых доступов, поэтому в качестве стартовой антибактериальной терапии целесообразно назначение ванкомицина или даптомицина в сочетании с гентамицином [1, 2, 11].

Безусловно, стартовая эмпирическая антибактериальная терапия не будет являться оптимальной, поэтому помимо уточнения факторов риска и источника

инфицирования с определением наиболее вероятно-го возбудителя ИЭ, параллельно необходимо приложить максимальные усилия для выявления этиологической принадлежности ИЭ.

ИЭ является непростым для диагностики и лечения заболеванием, в том числе в связи со сложным этиологическим алгоритмом. Первоначальное определение возбудителя ИЭ начинается с традиционного микробиологического исследования крови. При этом следует отметить, что абсолютное большинство возбудителей ИЭ относятся к категории хорошо выявляемых патогенов. Микробиологическое исследование крови должно выполняться любому пациенту с подозрением на ИЭ и требует соблюдение ряда непреложных правил:

- исследование проводится не менее 3 раз, при этом за один раз кровь распределяется во флаконы с аэробной и анаэробной питательной средой (всего 6 флаконов), а в каждый флакон вносится не менее 10 мл биологического материала;
- интервалы время между взятием проб должны составлять не менее 30 мин;
- кровь для исследования берется только из периферических вен (недопустимо взятие крови из центральных катетеров);
- кровь берется до начала антибактериальной терапии;
- не обязательно взятие крови на высоте лихорадки;
- необходимо использовать специальные коммерческие флаконы, которые инкубируются в автоматических анализаторах для гемокультур;
- в случае определения роста возбудителя, необходимо первым этапом выполнить исследование с окраской по Граму и полученные предварительные результаты обязательно сообщить врачу;
- для быстрой и точной идентификации возбудителя рекомендовано использование методов масс-спектрометрии (MALDI-TOF MS);
- для выявленных возбудителей необходимо обязательное определение антибиотикочувствительности с определением минимальной ингибирующей концентрации препаратов, в первую очередь для представителей группы *Streptococcus sp.* и *Enterococcus sp.* [1, 2, 12].

Однако представленные сложности правильного выполнения микробиологического исследования одновременно ограничивают его возможности и приводят к высокой встречаемости неинформативных данных, обусловленных высокой частотой отрицательных (31-68%) и ложноположительных результатов с определением этиопатогенетически не связанного возбудителя с текущим эпизодом ИЭ [1, 2, 12, 13]. Очевидно, что от качества этиологической диагностики зависит эффективность назначаемой антибактериальной терапии, в связи с чем широко обсуждается применение дополнительных методов, таких как иммунохимических и молекулярно-биологических, которые также включены в алгоритм диагностики ИЭ [1, 2, 12]. Иммунохимические исследования проводят-

ся для определения антител к редким возбудителям, таким как *Brucella sp.*, *Bartonella sp.*, *Coxiella burnetii*, *Tropheryma whipplei*, *Mycoplasma sp.*, *Chlamydophila sp.* [1, 2, 14]. Однако в случае их выявления, необходимо обязательное подтверждение наличия генетического материала возбудителя молекулярно-биологическими методами (например, исследование крови/ткани клапана методом полимеразной цепной реакции, ПЦР). Ряд исследований показал, что ПЦР-исследование крови позволяет значительно повысить точность и частоту определения возбудителя при ИЭ в разных видах биологического материала — цельная венозная кровь/ткани резецированных клапанов [5, 15]. По нашим собственным результатам, добавление ПЦР-исследования крови к традиционному микробиологическому исследованию на любом этапе диагностики позволило увеличить количество положительных результатов с 58,9 до 76,6% [5]. Однако в целом следует отметить, что пока на данный момент ни одно из дополнительных этиологических исследований не является рутинной практикой, но за ними стоит полноценное будущее точной этиопатогенетической верификации ИЭ. Получение достоверных данных этиологической диагностики ИЭ позволит выполнить деэскалацию антибактериальной терапии с выбором этиотропных препаратов.

Этиотропная антибактериальная терапия

Стрептококковый ИЭ

ИЭ, вызванный *Streptococcus viridans* (комменсалы полости рта, *Str. mutans*, *Str. sanguis*, *Str. mitis*, *Str. salivarius*, *Str. oralis*), *Str. gallolyticus* (панее *Str. bovis*).

Стрептококковый ИЭ в развитых странах, в том числе в Российской Федерации (РФ) теряет свои лидирующие позиции и на долю *Str. viridans* приходится 3,2-12,4%, а на долю *Str. gallolyticus* 1,2-6,6% [1-3, 5]. Для этой группы возбудителей особенно важным является определение чувствительности изолятов к пенициллину, а также достаточная длительность антибактериальной терапии. В случае развития ИЭ, вызванного пенициллинчувствительными представителям стрептококков, классическим вариантом лечения является назначение монотерапии β-лактамами препаратами (природный пенициллин или ампициллин или цефтриаксон) на 4 нед для ИЭ нативного клапана и на 6 нед при ИЭ протеза клапана (табл. 2) [1, 2].

Для стрептококкового пенициллинчувствительного ИЭ нативного клапана есть дополнительная укороченная схема лечения на 2 нед, представленная комбинацией β-лактама антибактериального препарата с гентамицином [1, 2, 16].

Для пациентов со стрептококковым пенициллинчувствительным ИЭ и аллергической реакцией на β-лактамы препараты рекомендовано назначить лечение ванкомицином на 4 нед для нативного клапана и на 6 нед для протеза клапана [1, 2].

Таблица 2. Схемы антибактериальной терапии стрептококкового ИЭ (*Str. viridans*, *Str. gallolyticus*)

		Длительность, нед	
		нативный	протез
Пенициллинчувствительные			
Основная схема 1			
Penicillin G или Amoxicillin/Ampicillin* или Ceftriaxone	12-18 млн Ед/сут в/в в 4-6 дозах 100-200 мг/кг/сут в/в в 4-6 дозах 2 г/сут в/в в 1 дозе 	4	6
Основная схема 2			
Penicillin G или Amoxicillin/Ampicillin* или Ceftriaxone + Gentamicin	12-18 млн Ед/сут в/в в 4-6 дозах 100-200 мг/кг/сут в/в в 4-6 дозах 2 г/сут в/в в 1 дозе 3 мг/кг/сут в/в или в/м в 1 дозе 	2 2	-
Vancomycin	30 мг/кг/сут в/в в 2 дозах 	4	6
Penicillin G или Amoxicillin/Ampicillin* или Ceftriaxone + Gentamicin	24 млн Ед/сут в/в в 4-6 дозах 2 г/сут в/в в 6 дозах 2 г/сут в/в в 1 дозе 3 мг/кг/сут в/в или в/м в 1 дозе 	4 2	6 2
Vancomycin + Gentamicin	30 мг/кг/сут в/в в 2 дозах 3 мг/кг/сут в/в или в/м в 1 дозе 	4 -	6 2
*возможно назначение ампициллин 1 г + сульбактам 0,5 г в дозе 3 г каждые 6 ч в/в капельно, УУР – уровень убедительности рекомендаций, УДД – уровень достоверности доказательств, МЗ РФ – Министерство здравоохранения Российской Федерации, ЕОК – Европейское общество кардиологов			
МЗ РФ		ЕОК	
УУР	УДД	Класс	Уровень

В случае развития стрептококкового ИЭ с умеренной резистентностью к пенициллину (повышенная экспозиция пенициллина) или пенициллинрезистентного, опцией выбора является комбинация β-лактамов препаратов с гентамицином на срок от 4-6 нед в зависимости от вида клапана. Отдельно обратим внимание, что при этом увеличиваются дозы β-лактамов препаратов (пенициллина и ампициллина) с целью создания достаточной их концентрации в вегетациях [1, 2].

ИЭ, вызванный Str. pneumoniae

В отношении других видов стрептококков имеют некоторые особенности, так, для редкого варианта ИЭ, вызванного *Str. pneumoniae*, необходимо учитывать осложненное течение с развитием пневмонии и менингита (табл. 3) [1, 2, 17]. В случае развития менингита следует избегать назначения пенициллина из-за его плохого проникновения в спинномозговую жидкость [1, 2].

ИЭ, вызванный другими β-гемолитическими стрептококками, Granulicatella sp. и Abiotrophia sp.

Касательно представителей *Streptococcus sp.* серогрупп A, B, C, G (*Str. disgalactiae*, *Str. intermedius*, *Str. constellatus*, *Str. anginosus* (*Str. milleri*), *Str. pyogenes*, *Str.*

defectivus, *Str. agalactiae* и др.), а также *Granulicatella sp.* и *Abiotrophia sp.*, вызванный ими ИЭ также встречается сравнительно редко, он часто ассоциирован с развитием абсцессов, поэтому помимо консервативного лечения, необходима высокая настороженность на проведение кардиохирургического лечения, особенно при развитии ИЭ протеза клапана. В целом антибактериальная терапия для этой группы возбудителей будет аналогичной *Str. viridans*, за исключением нерекommenдованного короткого курса двухнедельной антибактериальной терапии [1, 2, 18, 19].

Стафилококковый ИЭ

Выбор лечения ИЭ, вызванного *Staphylococcus aureus* и коагулазонегативными стафилококками (*S. saprophyticus*, *S. epidermidis*, *S. haemolyticus*, *S. hominis*, *S. warneri* и др.) зависит от ряда факторов, среди которых наибольшее значение имеют – свойства самого изолята (метициллинчувствительные/резистентные штаммы), наличие аллергической реакции и ее тип к β-лактамам препаратам, тип пораженного клапана (нативный или протез) (табл. 4).

Классическим вариантом лечения ИЭ нативного клапана, вызванного метициллинчувствительными *S. aureus* или CoNS является назначение антистафило-

Таблица 3. Схемы антибактериальной терапии стрептококкового ИЭ, вызванного *Str. pneumoniae*

		Длительность, нед	
		нативный	протез
Пенициллинчувствительные без менингита			
Основная схема 1			
Penicillin G или Amoxicillin/Ampicillin* или Ceftriaxone	12-18 млн Ед/сут в/в в 4-6 дозах 100-200 мг/кг/сут в/в в 4-6 дозах 2 г/сут в/в в 1 дозе C 5	4	6
Аллергия на β-лактамы препараты			
Vancomycin	30 мг/кг/сут в/в в 2 дозах C 5	4	6
Сниженная чувствительность/устойчивые к пенициллину без менингита			
Основная схема			
Penicillin G или Amoxicillin/Ampicillin* или Ceftriaxone + Gentamicin	24 млн Ед/сут в/в в 4-6 дозах 2 г/сут в/в в 6 дозах 2 г/сут в/в в 1 дозе 3 мг/кг/сут в/в или в/м в 1 дозе C 5	4 2	6 2
Аллергия на β-лактамы препараты			
Vancomycin + Gentamicin	30 мг/кг/сут в/в в 2 дозах 3 мг/кг/сут в/в или в/м в 1 дозе C 5	4 -	6 2
При развитии менингита			
Cefotaxim или Ceftriaxone или Vancomycin	2-4 г/сут в/в в 2-4 дозах 2-4 г/сут в/в в 1-2 дозах 30 мг/кг/сут в/в в 2 дозах C 4	4	6
Ceftriaxone + Vancomycin	2 г/сут в/в в 1 дозе 30 мг/кг/сут в/в в 2 дозы C 4	4	6
*возможно назначение ампициллин 1 г + сульбактам 0,5 г в дозе 3 г каждые 6 ч в/в капельно, УУР – уровень убедительности рекомендаций, УДД – уровень достоверности доказательств, МЗ РФ – Министерство здравоохранения Российской Федерации, ЕОК – Европейское общество кардиологов			
МЗ РФ		ЕОК	
УУР	УДД	Класс	Уровень

коккового β-лактамы антибактериального препарата – оксациллина или цефазолина [1, 2, 20].

В случае развития ИЭ протеза клапана назначение монотерапии антистафилококковыми β-лактамы препаратами недостаточно – проводится комбинированное лечение с гентамицином на 2 нед, а также на 3-5-е сутки дополнительно назначается рифампицин [1, 2, 20, 21]. Ряд исследований продемонстрировал эффективность добавления рифампицина для раннего ИЭ протеза клапана в отношении бактерий в составе биопленок, однако, так как он проявляет антагонизм по отношению к бактерицидным препаратам и снижает их эффективность, рифампицин следует назначать не ранее, чем на 3-5-е сутки от начала терапии [1, 2, 8]. Гентамицин назначается болюсно 1 р/сут в полной дозе не более, чем на 2 нед. Изменение режима введения и пролонгация приема препарата не

целесообразна в связи с высокой вероятностью нефротоксичности [1, 2, 20].

При назначении альтернативных режимов лечения ИЭ нативного клапана, вызванного метициллинчувствительными стафилококками, необходимо учитывать степень выраженности аллергической реакции на пенициллины – при наличии реакции немедленного типа избегать их назначения, а также с осторожностью выбирать другие β-лактамы препараты.

Для ИЭ нативного клапана, вызванного метициллинчувствительным стафилококком альтернативным режимом антибактериальной терапии является назначение даптомицина в высокой дозе 10-12 мг/кг/сут в сочетании с цефтаролином (цефалоспорином с анти-MRSA активностью) или фосфомицином с целью повышения эффективности гликолипептида и селекции устойчивости к нему бактерий [1, 2, 20,

Таблица 4. Схемы антибактериальной терапии стафилококкового ИЭ

		Длительность, нед	
		нативный	протез
Метициллинчувствительные <i>Staphylococcus aureus</i> и CoNS			
Основная схема 1			
Оxacillin или Cefazolin + Gentamicin + Rifampicin	12 г/сут в/в в 4-6 дозах	4-6	6
	6 г/сут в/в в 3 дозах		
	3 мг/кг/сут в/в или в/м в 1 дозе (только для ИЭ протеза)	-	2
	900 мг/сут в/в или <i>per os</i> в 3 равных дозах (только для ИЭ протеза на 3-5-й день)	-	6
В 1 I B			
Аллергия на β-лактамы препараты, схема 1			
Cefazolin + Gentamicin + Rifampicin	6 г/сут в/в в 3 дозах	4-6	6
	3 мг/кг/сут в/в или в/м в 1 дозе (только для ИЭ протеза)	-	2
	900 мг/сут в/в или <i>per os</i> в 3 равных дозах (только для ИЭ протеза на 3-5-й день)	-	6
В 1 I B			
Аллергия на β-лактамы препараты, схема 2			
Daptomycin + Ceftaroline или Fosfomycin + Gentamicin + Rifampicin	10 мг/кг/сут в/в в 1 дозе	4-6	6
	1800 мг/сут в/в в 3 дозах	4-6	6
	8-12 г/сут в/в в 4 дозах		
	3 мг/кг/сут в/в или в/м в 1 дозе (только для ИЭ протеза)	-	2
	900 мг/сут в/в или <i>per os</i> в 3 равных дозах (только для ИЭ протеза на 3-5-й день)	-	6
C 4 IIb C			
Метициллинрезистентный <i>Staphylococcus aureus</i> и CoNS			
Основная схема			
Vancomycin + Gentamicin + Rifampicin	30 мг/кг/сут в/в в 2 дозах	4-6	6
	3 мг/кг/сут в/в или в/м в 1 дозе (только для ИЭ протеза)	-	2
	900 мг/сут в/в или <i>per os</i> в 3 равных дозах (только для ИЭ протеза на 3-5-й день)	-	6
В 1 I B			
Альтернативная схема			
Daptomycin + Oxacillin или Ceftaroline или Fosfomycin + Gentamicin + Rifampicin	10 мг/кг/сут в/в в 1 дозе	4-6	6
	12 г/сут в/в в 6 дозах		
	1800 мг/сут в/в в 3 дозах	4-6	6
	8-12 г/сут в/в в 4 дозах		
	3 мг/кг/сут в/в или в/м в 1 дозе (только для ИЭ протеза)	-	2
	900 мг/сут в/в или <i>per os</i> в 3 равных дозах (только для ИЭ протеза на 3-5-й день)	-	6
C 5 IIb C			
УУР – уровень убедительности рекомендаций, УДД – уровень достоверности доказательств, МЗ РФ – Министерство здравоохранения Российской Федерации, ЕОК – Европейское общество кардиологов			
МЗ РФ		ЕОК	
УУР	УДД	Класс	Уровень

22]. В отношении ИЭ протеза клапана сохраняется аналогичная стратегия, но к представленной комбинации добавляется гентамицин на 2 нед и рифампицин на 3-5-е сутки.

Для пациентов с метициллинрезистентными *S. aureus* и *CoNS* существенных изменений в выборе тактики антибактериальной терапии не произошло. Для ИЭ нативного клапана по-прежнему схемой вы-

Таблица 5. Схемы антибактериальной терапии энтерококкового ИЭ

Схемы		Длительность, нед	
		нативный	протез
Штаммы, чувствительные к бета-лактамам и гентамицину			
Основная схема 1			
Amoxicillin или Ampicillin* + Ceftriaxone	200 мг/кг/сут в/в в 4-6 дозах 12 г/сут в/в в 4-6 дозах	6	6
	4 г/сут в/в в 2 дозах В 1 I В	6	6
Основная схема 2			
Amoxicillin или Ampicillin* + Gentamicin	200 мг/кг/сут в/в в 4-6 дозах 12 г/сут в/в в 4-6 дозах	2-6	6
	3 мг/кг/сут в/в или в/м в 1 дозе В 1 I В	2	2
Штаммы, устойчивые к аминогликозидам			
Amoxicillin или Ampicillin* + Ceftriaxone	200 мг/кг/сут в/в в 4-6 дозах 12 г/сут в/в в 4-6 дозах	6	6
	4 г/сут в/в в 2 дозах В 1 I В	6	6
Штаммы, устойчивые к бета-лактамам			
Vancomycin + Gentamicin	30 мг/кг/сут в/в в 2 дозах	6	6
	3 мг/кг/сут в/в или в/м в 1 дозе С 1 I С	2	2
Штаммы, устойчивые к ванкомицину			
Daptomycin + Ampicillin* или Ceftaroline или Ertapenem или Fosfomycin	10-12 мг/кг/сут в/в в 1 дозе	6	6
	200 мг/кг/сут в/в в 4-6 дозах	6	6
	1800 мг/сут в/в в 3 дозах		
	4 г/сут в/в или в/м в 1 дозе 12 г/сут в/в в 4 дозах С 1 I С		

* возможно назначение ампициллин 1 г + сульбактам 0,5 г в дозе 3 г каждые 6 ч в/в капельно, УУР – уровень убедительности рекомендаций, УДД – уровень достоверности доказательств, МЗ РФ – Министерство здравоохранения Российской Федерации, ЕОК – Европейское общество кардиологов

МЗ РФ		ЕОК	
УУР	УДД	Класс	Уровень

бора является назначение ванкомицина в высокой дозе 30-60 мг/кг на 4-6 нед, а в случае с ИЭ протеза клапана – дополнительное назначение гентамицина на 2 нед и рифампицина с 3-5-го дня терапии [1, 2, 8, 20]. Отдельно отметим, что важное значение имеет лекарственный мониторинг, позволяющий назначать ванкомицин и гентамицин под контролем определения концентрации препаратов в плазме крови в связи с их нефротоксичностью. Альтернативные схемы антибактериальной терапии ИЭ, вызванного метициллинрезистентными стафилококками, также в первую очередь основаны на назначении даптомицина, продемонстрировавшего высокую антистафилококковую эффективность. Для ИЭ нативного клапана рекомендовано его сочетание с β -лактамными препаратами (оксациллин или цефтаролин) или с фосфомицином, а для ИЭ протеза клапана представленная комбинация

дополняется гентамицином на 2 нед и рифампицином с 3-5-го дня терапии [1, 2, 8, 20, 22].

Более сложные схемы лечения метициллинрезистентных форм стафилококкового ИЭ должны проводиться при участии клинического фармаколога и могут быть представлены следующими комбинациями [1, 2, 20, 22-24]:

1. Фосфомицин 8-16 г/сут в 3-4 введения в/в + имипенем/циластатин 2-4 г/сут в 3-4 введения в/в (4-6 нед);
2. Цефтаролина фосамил 1200 мг/сут в 2 введения в/в (4-6 нед);
3. Линезолид 1200 мг/сут в 2 введения в/в + имипенем или эртапенем или меропенем (4-6 нед);
4. Ванкомицин 30 мг/кг/сут в 2-3 введения в/в + оксациллин или имипенем или меропенем или эртапенем или цефотаксим или цефтриаксон (4-6 нед);

Таблица 6. Схемы антибактериальной терапии ИЭ, вызванного возбудителями группы **HACEK** и не-**HACEK**

Схемы		Длительность, нед	
		нативный	протез
HACEK-возбудители			
Основная схема 1			
Ceftriaxone	2 г/сут в/в в 1 дозе C 5	4	6
Основная схема 2			
Ampicillin* + Gentamicin	12 г/сут в/в в 4-6 дозах 3 мг/кг/сут в/в или в/м в 1 дозе C 5	4 2	6 2
Альтернативные схемы			
Ciprofloxacinum	400 мг каждые 8-12 ч в/в или 750 мг каждые 12 ч <i>per os</i> C 4	4	6
не-HACEK-возбудители (при участии клинического фармаколога)			
Основная схема			
Ampicillin* или Ceftriaxone или Cefepime + Gentamicin	12 г/сут в/в в 4-6 дозах 2 г/сут в/в в 1 дозе 4-6 г/сут в/в в 2-3 дозах 3 мг/кг/сут в/в или в/м в 1 дозе C 4	6 2	6 2
Альтернативная схема			
Cefepime или Meropenem или Ertapenem + Ciprofloxacinum	4-6 г/сут в/в в 2-3 дозах 0,5-2 г 3 р/сут в/в 1 г/сут в/в в 1 дозе 200-400 мг 2 р/сут в/в C 4	6 6	6 6
* возможно назначение ампициллин 1 г + сульбактам 0,5 г в дозе 3 г каждые 6 ч в/в капельно, УУР — уровень убедительности рекомендаций, УДД — уровень достоверности доказательств, МЗ РФ — Министерство здравоохранения Российской Федерации, ЕОК — Европейское общество кардиологов			
МЗ РФ		ЕОК	
УУР	УДД	Класс	Уровень

5. Ко-тримоксазол (сульфаметоксазол 4800 мг/сут + триметоприм 960 мг/сут в 4-6 введений) 1 нед в/в, далее 5 нед перорально + клиндамицин 1800 мг/сут в 3 введения в/в (1 нед).

Энтерококковый ИЭ

Энтерококковый ИЭ относится к наиболее сложным для лечения видам ИЭ, так как требует длительной антибактериальной терапии и часто ассоциируется с рецидивирующим течением. Выбор терапии напрямую зависит от чувствительности/резистентности энтерококка к таким препаратам, как ампициллин, гентамицин и ванкомицин. В последние годы отмечается рост полирезистентных штаммов энтерококков, особенно в крупных развитых городах.

В традиционных случаях энтерококкового ИЭ, чувствительного к ампициллину и гентамицину, в арсенале врача имеется два варианта схем антибактериальной терапии — комбинация аминопенициллинов с гентамицином или цефтриаксоном [1, 2, 25, 26]. При этом последний вариант также эффективен в отношении изолятов, устойчивых к гентамицину.

Отдельно отметим, что в отношении схем с гентамицином для ИЭ нативного клапана возможно несколько вариантов: при развитии неосложненного ИЭ — сокращенная схема с назначением аминопенициллинов и гентамицина на 2 нед, при осложненном течении ИЭ или длительностью более 3 мес — аминопенициллины назначаются не менее, чем на 6 нед с гентамицином на 2 нед. Таким образом базовым препаратом для лечения энтерококкового ИЭ нативного или протезированного клапана является ампициллин/амоксиклав в комбинации с цефтриаксоном на 6 нед или гентамицином на 2 нед [1, 2, 25, 26]. Укороченная схема лечения на 2 нед невозможна для ИЭ протеза клапана (табл. 5).

Если выявляется энтерококк с высокой резистентностью к гентамицину, то оптимальным является назначение ампициллина с цефтриаксоном на 6 нед для ИЭ нативного и протеза клапана [1, 2, 25, 26].

Более редкая и сложная ситуация возникает при развитии ИЭ, вызванного аминопенициллинрезистентными штаммами энтерококка. В этом случае

Таблица 7. Эпидемиологические особенности редких возбудителей ИЭ

Возбудитель, частота*	Группы риска
<i>Coxiella burnetii</i> (внутриклеточные), 28-37%	Профессиональные контакты с сельскохозяйственными животными (овцы, крупный рогатый скот, козы); проживание с подветренной стороны от ферм и зараженных сельскохозяйственных материалов (солома); рабочие скотобоен; воздействие патогенов в лабораторных условиях; иммуносупрессия, включая ВИЧ
<i>Bartonella sp.</i> , 12-28% <i>Bartonella hensalae</i> (внутриклеточный) <i>Bartonella quintana</i> (внутриклеточный)	Хронический алкоголизм, поездки в Северную Африку Контакт с кошками (более высокая бактериемия у котят) Контакт с платяными вшами человека, приюты для бездомных
<i>Brucella sp.</i> (привередливые Гр- палочки)	Только в эндемичных районах; профессиональные контакты с сельскохозяйственными животными (овцы, крупный рогатый скот, козы); употребление непастеризованного молока/сыра/необработанного мяса; поездки на Ближний Восток
Грибы, 1-2%	ВИЧ положительные; постоянный венозный катетер; предшествующие операции на сердце
<i>Tropheryma whipplei</i> , 6%	Профессиональные контакты с почвой/сельскохозяйственными животными
Туберкулез и <i>Mycobacterium sp.</i> , крайне редко	Контакт или заражение туберкулезом; <i>Mycobacterium chimera</i> после операций на сердце
* от ИЭ с отрицательными результатами микробиологического исследования крови	

имеется только одна опция — назначение ванкомицина с гентамицином [1, 2, 27].

В случае развития энтерококкового ИЭ, резистентного к ванкомицину, возможно применение комбинированной терапии, основанной на базовом применении даптомицина в комбинации с другими препаратами, обладающими синергизмом против энтерококка: в первую очередь с ампициллином, а также в более редких сочетаниях — с фосфомицином, цефтаролином или эртапенемом [1, 2]. Последние комбинации расширяют возможности применения эртапенема и, в особенности, цефтаролина фосамила, так как в их инструкциях по применению нет прямых показаний для ИЭ, в связи с чем такие комбинации с назначением "off-label" должны быть обоснованы в истории болезни консилиумом специалистов.

При наиболее тяжелом варианте течения мультирезистентного энтерококкового ИЭ (устойчивость к аминогликозидам, β -лактамам и ванкомицину) в первую очередь следует рассмотреть возможность кардиохирургического лечения. Стратегия антибактериальной терапии должна быть выбрана с обязательным участием клинического фармаколога и может быть представлена следующими схемами лечения [1, 2, 25]:

- Даптомицин 10-12 мг/кг/сут в/в плюс либо ампициллин (200-300 мг/кг/сут в 4-6 дозах в/в), эртапенем (2-4 г/сут в/в), цефтаролина фосамил (1800 мг/сут в 3 дозах в/в) или фосфомицин (12 г/сут в 4 дозах в/в)
- Линезолид 600 мг/сут 2 раза в день в/в или *per os* в течение ≥ 8 нед (необходим мониторинг гематоксичности)
- Хинупристин/дальфопристин 7,5 мг/кг/сут 3 раза в день в течение ≥ 8 нед (не активен в отношении *Enterococcus faecalis*)
- Даптомицин 10-12 мг/кг/сут в/в плюс тигециклин 100 мг в первое введение, далее по 50 мг 2 р/сут в/в.

Отдельно подчеркнем, что указанные схемы лечения должны быть назначены только при участии "команды эндокардита" с обязательным привлечением клинического фармаколога.

ИЭ, вызванный возбудителями группы HACEK и не-HACEK

К представителям группы HACEK относятся *Haemophilus sp.*, *Aggregatibacter sp.*, *Cardiobacterium sp.*, *Eikenella sp.* и *Kingella sp.*, нередко трудно выявляющиеся при микробиологическом исследовании. При отсутствии устойчивости к β -лактамам антибактериальным препаратам, схемой выбора является ампициллин в сочетании с гентамицином, а в случае ее наличия — возможно назначение цефтриаксона в монотерапии и в качестве альтернативы — ципрофлоксацина тоже в монотерапии (табл. 6) [1, 2, 28].

В случае развития ИЭ, вызванного не-HACEK-грамотрицательными возбудителями, например *Pseudomonas aeruginosa*, *Citrobacter sp.*, *Enterobacter sp.*, *Escherichia sp.* (*E. coli*), *Klebsiella sp.* (*K. pneumoniae*), опцией выбора является назначение β -лактамов антибактериальных препаратов в сочетании с аминогликозидами или альтернативная схема с фторхинолонами (см. табл. 6) [1, 2, 29]. Ввиду высокой вероятности связи с нозокомиальным механизмом инфицирования и, следовательно, тяжелого течения ИЭ, такие пациенты должны вестись "командой эндокардита".

ИЭ, вызванный редкими возбудителями

ИЭ, вызванный трудно-, а часто и некультивируемыми возбудителями, такими как *Coxiella burnetii*, *Bartonella hensalae*, *Bartonella quintana*, *Brucella sp.*, грибы, *Tropheryma whipplei*, *Mycobacterium sp.*, в целом встречается крайне редко [1, 2, 30]. Однако трудности его выявления при традиционном алгоритме диагностики и необходимость применения редко выполняемых дополнительных методов обследования (иммунохимические и ПЦР-исследования) приводят к занижению истинной частоты. Для выявления такого варианта ИЭ большое значение имеют эпидемиоло-

Таблица 8. Схемы антибактериальной терапии ИЭ, вызванного редкими возбудителями

Схема лечения		Длительность	
Brucella sp.			
Doxycycline 200 мг/сут + Co-trimoxazole 960 мг 2 р/сут + Rifampicin 300-600 мг/сут per os ± Gentamicin 3 мг/кг/сут в 1 дозе в/в или в/м		≥3-6 мес 3 нед	
C		5	
Критерий эффективности: ↓титра антител <1:60			
C. burnetii			
Doxycycline 200 мг/сут + Hydroxychloroquine 200-600 мг/сут per os		>18 мес	
C		5	
Критерий эффективности: ↓титра антител IgG <1:400; ↓титра IgA и IgM <1:50.			
Bartonella sp.			
Doxycycline 100 мг 2 р/сут per os + Gentamicin 3 мг/кг/сут в 1 дозе в/в или в/м		4 + 2 нед	
C		5	
Ampicillin 12 г/сут в 4-6 дозах в/в или Ceftriaxone 2 г/сут в 1 дозе в/в + Gentamicin 3 мг/кг/сут в 1 дозе в/в или в/м		4 нед 2 нед	
C		5	
Legionella sp.			
Levofloxacin 500 мг 2 р/сут в/в или per os или Clarithromycin 500 мг 2 р/сут в/в + per os + Rifampicin 300-1200 мг/сут в/в или per os		≥6 нед 2 + 4 нед ≥6 нед	
C		5	
Mycoplasma sp.			
Levofloxacin 500 мг 2 р/сут в/в или per os		≥6 нед	
C		5	
T. whipplei			
Doxycycline 200 мг/сут + Hydroxychloroquine 200-600 мг/сут per os		≥18 мес	
C		5	
Ceftriaxone 2 г/сут в 1 дозе в/в или Penicillin G 12-18 млн Ед/сут в 4-6 дозах в/в + Gentamicin 3 мг/кг/сут в 1 дозе в/в или в/м Далее Co-trimoxazol 800 мг 2 р/сут per os		4 нед 2 нед не менее 12 мес	
C		5	
УУР – уровень убедительности рекомендаций, УДД – уровень достоверности доказательств, МЗ РФ – Министерство здравоохранения Российской Федерации, ЕОК – Европейское общество кардиологов			
МЗ РФ		ЕОК	
УУР	УДД	Класс	Уровень

гические аспекты, позволяющие заподозрить инфицирование представленными патогенами (табл. 7).

Лечение ИЭ, вызванного редкими возбудителями ввиду плохой изученности и недостаточной доказательной базы в большинстве случаев будет являться эмпирическим. Наименее изученным представляется ИЭ, вызванный *T. whipplei* (табл. 8) [1, 2].

Грибковый ИЭ

Наиболее частыми возбудителями грибкового ИЭ являются *Candida sp.* и *Aspergillus sp.*, преимущественно встречающиеся у пациентов с протезами клапанов, употребляющих внутривенные психоактивные препараты и при иммунодефицитных состояниях. Грибковый ИЭ отличается крайне высокой летальностью и сложностью терапии, что определяет высокую востребованность кардиохирургического лечения, длительную терапию пероральными противогрибковыми препаратами (азолами) и обязательное ведение "командой эндокардита" с участием клини-

ческого фармаколога. Схемы лечения ИЭ, вызванного *Candida sp.*, основаны на длительном применении препаратов из группы эхинокандинов или липосомального амфотерицина В, в сочетании с триазолами или без. Для лечения ИЭ, вызванного *Aspergillus sp.* препаратом выбора является назначение вориконазола, в том числе в комбинации с анидулафунгином или липосомальным амфотерицином В (табл. 9). Лечение внутривенными препаратами длительное, при этом сроки активной в/в терапии не определены. После окончания стационарного этапа лечения показана продленной супрессивная терапия триазолами, в некоторых случаях — пожизненно [1, 2, 31, 32].

Амбулаторное лечение ИЭ

Современные варианты проведения антибактериальной терапии при ИЭ можно представить следую-

Таблица 9. Схемы антибактериальной терапии грибкового ИЭ

Схемы		Длительность, нед				
		нативный		протез		
Candida sp.						
Основная схема						
Micafungin или Caspofungin или Anidulafungin или Amphotericin B или Amphotericin B [cholesteryl sulphate complex] или Amphotericin B [liposomal] или Amphotericin B [complexus lipidus] +/- Fluconazole или Voriconazole	200 мг/сут в/в 70 мг/сут в первый день, далее 50-100 мг/сут в/в 200 мг/сут в первый день, далее 100-200 мг/сут в/в 1 мг/кг/сут в/в 4 мг/кг/сут в/в 3 мг/кг/сут в/в 5 мг/кг/сут в/в 800 мг/сут в/в 200 мг/сут в/в			Длительно, сроки не определены, не менее 6 нед		
<table><tr><td>C</td><td>4</td><td></td><td></td></tr></table>			C			4
C	4					
Продленное лечение						
Fluconazole	400 мг/сут в 2 дозах per os			Длительно, до пожизненного		
<table><tr><td>C</td><td>3</td><td></td><td></td></tr></table>			C			3
C	3					
Aspergillus sp.						
Основная схема						
Voriconazole +/- Anidulafungin или Amphotericin B или Amphotericin B [cholesteryl sulphate complex] или Amphotericin B [liposomal] или Amphotericin B [complexus lipidus]	6 мг/кг каждые 12 ч первые сутки, затем 4 мг/кг каждые 12 ч в/в 200 мг/сут в первый день, далее 100-200 мг/сут в/в 1 мг/кг/сут в/в 4 мг/кг/сут в/в 3 мг/кг/сут в/в 5 мг/кг/сут в/в			Длительно, сроки не определены, не менее 6 нед		
<table><tr><td>C</td><td>4</td><td></td><td></td></tr></table>			C			4
C	4					
Продленное лечение						
Voriconazole	400 мг/сут в 2 дозах per os			Длительно, до пожизненного		
<table><tr><td>C</td><td>3</td><td></td><td></td></tr></table>			C			3
C	3					
УУР – уровень убедительности рекомендаций, УДД – уровень достоверности доказательств, МЗ РФ – Министерство здравоохранения Российской Федерации, ЕОК – Европейское общество кардиологов						
МЗ РФ		ЕОК				
УУР	УДД	Класс	Уровень			

щим образом: острая фаза лечения – первые 2-3 нед (включая проведение кардиохирургического лечения) наиболее опасные для развития осложнений и требующие по этой причине пребывания пациента в стационаре с проведением в/в антибактериальной терапии; фаза консолидации лечения, которая может быть представлена разными вариантами завершения курса антибактериальной терапии – продолжение в/в антибактериальной терапии в стационаре, продолжение в/в антибактериальной терапии амбулаторно стандартными препаратами или препаратами длительного действия, перевод на пероральные режимы антибактериальной терапии (рис. 1) [1, 2, 33]. Наибольший интерес представляют амбулаторные возможности пероральной антибактериальной терапии ИЭ.

В отношении правостороннего ИЭ, в первую очередь у лиц, употребляющих внутривенные психоактивные препараты, первые успешные исследования по назначению амбулаторной пероральной антибак-

териальной терапии появились еще в 1980-1996 гг., что нашло отражение в европейских клинических рекомендациях по профилактике, диагностике и лечению ИЭ от 2009 г., позднее в аналогичных документах 2015 и 2023 гг., также в национальных клинических рекомендациях "Инфекционный эндокардит и инфекция внутрисердечных устройств" 2021 г. Все представленные документы единообразно предлагают у таких пациентов при инфицировании *S. aureus* и невозможности проведения в/в антибактериальной терапии альтернативное назначение пероральной комбинации ципрофлоксацина 750 мг 2 р/сут с рифампицином 300 мг 2 р/сут [1, 2, 34].

Новым представлением возможностей антибактериальной терапии левостороннего ИЭ является допустимость перевода пациентов на пероральные режимы лечения, в том числе на ранних сроках лечения. Пересмотр подходов к лечению ИЭ произошел после опубликования результатов крупного исследования

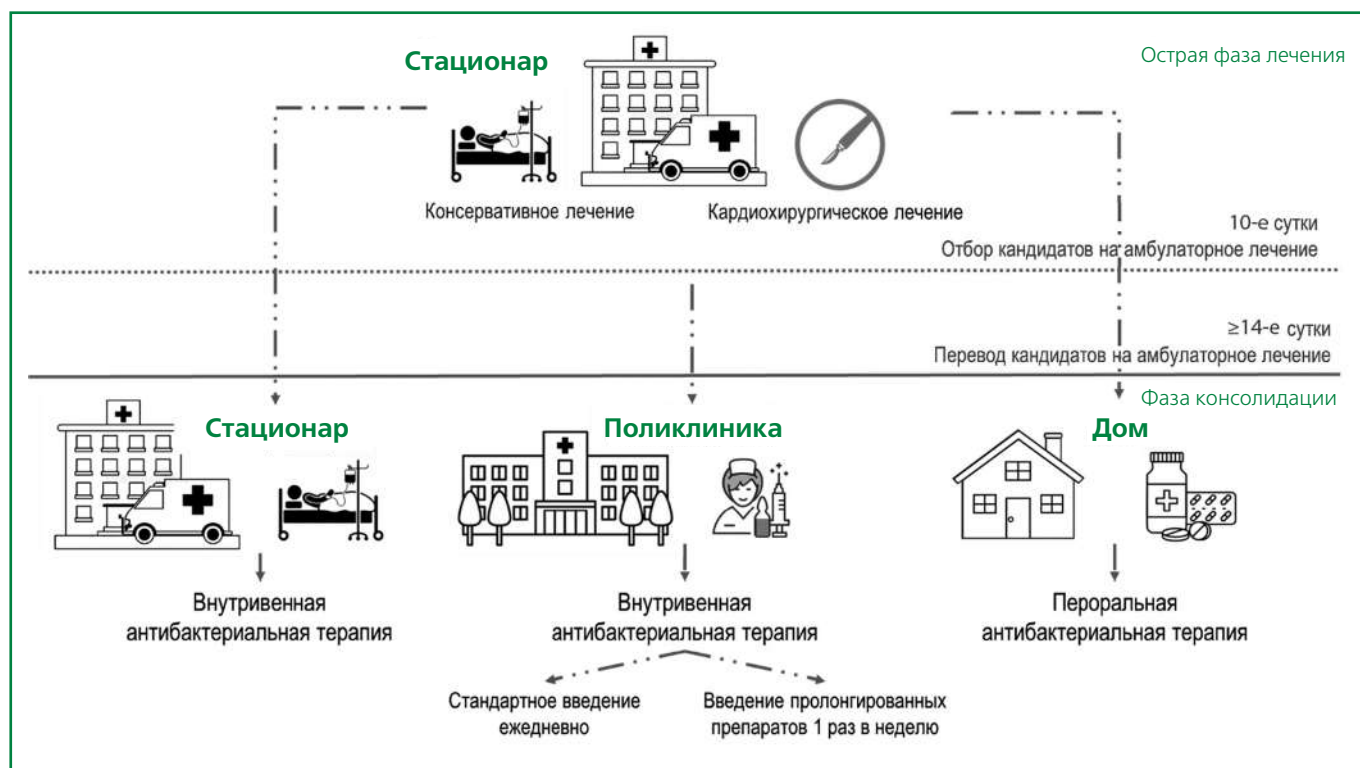


Рисунок 1. Этапы проведения антибактериальной терапии у пациентов с ИЭ

Partial oral endocarditis antibiotic treatment (the POET trial, частичная пероральная антибактериальная терапия ИЭ, 2011-2017 гг.), представляющего собой первое рандомизированное многоцентровое сравнительное исследование, non-inferiority, выполненное в Дании, целью которого являлось определение безопасности и эффективности частичной пероральной антибактериальной терапии ИЭ по сравнению с традиционным полным парентеральным лечением [35]. В исследование включались пациенты с левосторонним ИЭ (критерии Duke, 2015), вызванным *Streptococcus sp.*, *Enterococcus faecalis*, *Staphylococcus aureus*, CoNS. Критерием перевода на пероральные схемы антибактериальной терапии являлось достижение критериев стабильного состояния пациента — длительность эффективной в/в антибактериальной терапии ≥ 10 дней и ≥ 7 дней после кардиохирургического лечения, температура тела $< 38,0^\circ\text{C}$ более 2 дней, снижение СРБ $< 25\%$ от максимального значения или < 20 мг/л и лейкоцитов менее 15×10^9 /л, отсутствие абсцессов или поражения клапанов, требующих оперативного лечения после контрольной чреспищеводной (ЧП) эхокардиографии (ЭхоКГ) ≤ 48 ч до включения, отсутствие других показаний для в/в введения антибактериальных препаратов или невозможности приема пероральных препаратов. Длительность наблюдения составила 6 месяцев и 5 лет, при этом оценивалась комбинированная конечная точка: смерть от всех причин/внеплановое кардиохирургическое вмешательство/эмболические

события/рецидив ИЭ тем же возбудителем [35, 36]. По результатам проведенного исследования не получено различий между группами частичного перорального лечения ИЭ и стандартного в/в лечения ИЭ как в краткосрочном, так и в отдаленном периодах наблюдения. Таким образом, исследование POET позволило пересмотреть парадигмы проведения антибактериальной терапии при ИЭ, показав возможность ранней выписки пациентов с переводом на амбулаторный прием антибактериальных препаратов, что чрезвычайно важно с точки зрения безопасности (уменьшение риска постинъекционных осложнений, нозокомиальных инфекций), улучшения качества жизни пациентов и снижения экономического бремени ИЭ на стационар. На основании полученных результатов были сформулированы критерии перевода пациентов на амбулаторное лечение и предложены схемы антибактериальной терапии в зависимости от этиологической принадлежности ИЭ, отраженные в российских (2021 г.) и европейских (2023 г.) клинических рекомендациях (табл. 10, 11) [1, 2].

Однако исследование POET имело некоторые особенности и ограничения:

- за 6 лет исследования было рандомизировано только 20% всех обследованных, что подтверждает тщательность отбора пациентов;
- некоторые возбудители были слабо (CoNS) или не представлены совсем (MRSA), то есть этиология ИЭ в POET была преимущественно представлена *Streptococcus sp.* и *Enterococcus sp.*;

Таблица 10. Критерии перевода пациентов на пероральные режимы антибактериальной терапии

№	Критерии
1	Левосторонний инфекционный эндокардит
2	Этиология ИЭ: <i>Streptococcus sp.</i> , <i>Enterococcus faecalis</i> , <i>Staphylococcus aureus</i> , CoNS
3	Длительность в/в антибактериальной терапии более 10 дней всего и не менее 7 дней после операции на сердце
4	Стабильная температура тела не выше 38,0°C более 2 дней
5	Уровень С-РБ менее 25% от максимального или менее 20 мг/л и уровень лейкоцитов менее 15×10^9 /л
6	Отсутствие признаков абсцедирования, нарастания клапанной регургитации, перикардита, миокардита при трансторакальном и ЧПЭхоКГ
7	Отсутствие осложнений ИЭ: неконтролируемой инфекции, сердечной недостаточности, значимых нарушений ритма и проводимости, поражения головного мозга, эмболических осложнений, острого повреждения почек, абсцесса селезенки. Отсутствие показаний для хирургического лечения
8	Отсутствие отягощающей сопутствующей патологии: программного диализа, инфаркта головного мозга, ХОБЛ, СД, инфекций других локализаций, требующих в/в введения антибактериальных препаратов. Сохранная функция желудочно-кишечного тракта (абсорбция)
CoNS – коагулазонегативные стафилококки, С-РБ – С-реактивный белок, ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких, СД – сахарный диабет, ЧПЭхоКГ – чреспищеводная эхокардиография.	

Таблица 11. Рекомендуемые схемы лечения для пероральной амбулаторной антибактериальной терапии

Возбудитель/препарат	Amoxicillin	Rifampicin	Acidum fusidicum	Linezolid	Moxifloxacinum	Clindamycin
<i>S. aureus</i> /CoNS (пенициллин и метициллин S)	1 г×4 p/сут	0,6 г×2 p/сут				
	1 г×4 p/сут		0,75 г×2 p/сут			
		0,6 г×2 p/сут		0,6 г×2 p/сут		
			0,75 г×2 p/сут	0,6 г×2 p/сут		
<i>S. aureus</i> /CoNS (метициллин S, пенициллин R)		0,6 г×2 p/сут		0,6 г×2 p/сут		
			0,75 г×2 p/сут	0,6 г×2 p/сут		
<i>S. aureus</i> /CoNS (метициллин R)		0,6 г×2 p/сут		0,6 г×2 p/сут		
			0,75 г×2 p/сут	0,6 г×2 p/сут		
<i>Enterococcus faecalis</i>	1 г×4 p/сут	0,6 г×2 p/сут				
	1 г×4 p/сут				0,4 г×1 p/сут	
		0,6 г×2 p/сут		0,6 г×2 p/сут		
				0,6 г×2 p/сут	0,4 г×1 p/сут	
<i>Streptococcus sp.</i> пенициллин МПК <1 мг/л	1 г×4 p/сут	0,6 г×2 p/сут			0,4 г×1 p/сут	
	1 г×4 p/сут					
		0,6 г×2 p/сут		0,6 г×2 p/сут		
				0,6 г×2 p/сут	0,4 г×1 p/сут	
<i>Streptococcus sp.</i> пенициллин МПК >1 мг/л		0,6 г×2 p/сут		0,6 г×2 p/сут		
		0,6 г×2 p/сут			0,4 г×1 p/сут	
					0,4 г×1 p/сут	
					0,4 г×1 p/сут	0,6 г×3 p/сут
Все препараты назначаются <i>per os</i> , <i>S. aureus</i> – золотистый стафилококк, CoNS – коагулазонегативные стафилококки, МПК – минимальная подавляющая концентрация						

• некоторые схемы приема антибактериальных препаратов имеют сложный режим дозирования (например, ампициллин через каждые 6 ч);

• для части препаратов необходимо учитывать риск лекарственных взаимодействий и побочных эффектов: для моксифлоксацина и рифампицина – риск гепатотоксичности в комбинированной терапии и у пожилых; для линезолида – гематотоксичность с контролем общего анализа крови до 1 раза в 2 нед;

• не включались пациенты с ожирением (ИМТ >40 кг/м²), где стандартные дозировки препаратов могли бы не обеспечивать должной концентрации препаратов;

• не учитывалась доступность пероральных препаратов – в РФ не зарегистрированы препараты диклок-

сациллина и труднодоступна пероральная форма фузидовой кислоты;

• обязательное выполнение ЧПЭхоКГ при переводе на пероральный режим антибактериальной терапии может оказаться недоступным для рутинной практики.

В целом следует констатировать, что результаты исследования РОЕТ убедительно доказывают возможность безопасного перевода пациентов с в/в на пероральные схемы антибактериальной терапии. Ряд исследований подтвердил клиническую эффективность предложенной в исследовании РОЕТ пероральной ступенчатой терапии в реальной практике, позволяющей не менее половины пациентов переводить на амбулаторное лечение [33]. В нашем ре-

гистре из 345 пациентов только 55 (15,9%) пациентов были переведены на пероральные режимы антибактериальной терапии согласно критериям РОЕТ и предложенным схемам. Мы также наблюдали меньшее количество эмболических событий (55,1% при в/в стационарном лечении против 38,2% при частичном переводе на пероральные схемы лечения, $p < 0,05$) и сопоставимую частоту летальных исходов через год наблюдения (15,7% при в/в стационарном лечении и 12,7% при частичном переводе на пероральные схемы лечения, $p > 0,05$), что еще раз подтверждает безопасность и эффективность амбулаторных пероральных схем лечения у стабильных пациентов с левосторонним ИЭ. Низкую частоту перевода на амбулаторную пероральную ступенчатую терапию можно объяснить рядом факторов, связанных с традиционными ограничениями и особенностями распространения и внедрения практических руководств в современное здравоохранение, таких как недостаточная осведомленность или незнание рекомендаций, предвзятое представление врача по отношению к новой рекомендации и терапевтическая инертность. Широкая пропаганда, обсуждение и внедрение рекомендаций на регулярной основе позволит повысить приверженность врача к соответствующим руководствам в реальной клинической практике.

Перспективы антибактериальной терапии ИЭ

Новые направления лечения ИЭ связаны с применением препаратов пролонгированного действия. Например, ряд исследований сообщает о положительном опыте лечения грамположительного ИЭ при в/в применении далбаванцина с высоким уровнем клинического излечения до 90% [37]. Благодаря своим фармакокинетическим и фармакодинамическим свойствам далбаванцин можно назначать 1 р/нед или даже 1 раз в 2 нед, что позволит применять его для раннего амбулаторного лечения после стабилизации пациента. Однако препарат пока не зарегистрирован в РФ и не имеет показания для применения при ИЭ.

Также предстоит обсудить и исследовать расширение показаний для перевода пациентов на пероральные режимы терапии: включение любого типа и вида ИЭ, возможность оценки критериев для перевода на любой день после 10 дня лечения, равнозначность трансторакальной или ЧПЭХОКГ перед выпиской, иная этиология ИЭ грамположительный/грамотрица-

тельный/неизвестный возбудитель, правосторонний ИЭ у лиц, не употребляющих внутривенные психоактивные препараты, новые удобные пероральные режимы терапии, мониторинг концентрации применяемых препаратов, особенно в группе пациентов с избыточным весом.

Наиболее необычным, но имеющим хорошие перспективы может оказаться в/в применение бактериофагов или лизинов фагового происхождения в комбинации с антибактериальными препаратами, однако исследования на данный момент преимущественно носят характер экспериментальных или единичных клинических наблюдений [38]. Необходимо большее количество более масштабных исследований.

Заключение

Таким образом, несмотря на то, что ИЭ относится к редким заболеваниям и проведение рандомизированных клинических исследований вызывает значительные трудности, современные национальные и европейские клинические рекомендации представляют собой тщательно выверенные документы, основанные на широком клиническом опыте. Имеющиеся клинические руководства позволяют врачу делать правильный выбор эффективной антибактериальной терапии, в зависимости от вида возбудителя, а также в наиболее сложном случае — при неустановленной этиологии ИЭ. Каков наилучший результат завершения терапии в настоящее время однозначно ответить сложно — продолжение в/в антибактериальной терапии, перевод на в/в амбулаторную терапию (трудно исполним ввиду необходимости проведения в условиях дневного стационара или под тщательным контролем на дому), переход на пероральные схемы антибактериальной терапии (представляется наиболее удобным и безопасным). Тем не менее, успех терапии ИЭ в первую очередь связан со строгим соблюдением клинических рекомендаций, приверженностью пациента к лечению, доступностью лекарственных препаратов для пероральной амбулаторной терапии и качественным стационарным и амбулаторным ведением пациентов с ИЭ.

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

References / Литература

1. 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. Клинические рекомендации 2021. Российский кардиологический журнал. 2022;27(10):113-192]. DOI:10.15829/1560-4071-2022-5233.
2. Delgado V, Ajmone Marsan N, de Waha S, et al; ESC Scientific Document Group. 2023 ESC Guidelines for the management of endocarditis. Eur Heart J. 2023;44(39):3948-4042. DOI:10.1093/eurheartj/ehad193.
3. Habib G, Erba PA, Iung B, et al; EURO-ENDO Investigators. Clinical presentation, aetiology and outcome of infective endocarditis. Results of the ESC-EORP EURO-ENDO (European infective endocarditis) registry: a prospective cohort study. Eur Heart J. 2019;40(39):3222-3232. DOI:10.1093/eurheartj/ehz620.
4. Kobalava ZhD, Kotova EO. Global and national trends in the evolution of infective endocarditis. Kardiologiya. 2022;63(1):1-9 (In Russ.) [Кобалава Ж.Д., Котова Е.О. Глобальные и национальные тренды эволюции инфекционного эндокардита. Кардиология. 2022;63(1):1-9]. DOI:10.18087/cardio.2023.1.n2307.

5. Kotova EO, Domonova EA, Kobalava ZhD, et al. Clinical and diagnostic value of including PCR blood test in the traditional algorithm for identifying causative agents of infective endocarditis: a cohort study of 124 patients. *Terapevticheskiy Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2023;95(1):23-3 (In Russ.) [Котова Е.О., Домонова Э.А., Кобалава Ж.Д. и др. Клинико-диагностическая ценность включения ПЦР-исследования крови в традиционный алгоритм идентификации возбудителей инфекционного эндокардита: когортное исследование 124 пациентов. *Терапевтический архив*. 2023;95(1):23-31]. DOI:10.26442/00403660.2023.01.202042.
6. Aslanidi IP, Golukhova EZ, Pursanova DM, et al. Analysis of factors affecting the accuracy of 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography combined with computed tomography in case of suspected prosthetic valve infective endocarditis. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(12):4764 (In Russ.) [Асланиди И.П., Голухова Е.З., Пурсанова Д.М. и др. Анализ факторов, влияющих на точность результатов позитронно-эмиссионной томографии, совмещенной с компьютерной томографией, с 18F-фтордезоксиглюкозой при подозрении на инфекционный эндокардит протезированного клапана. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(12):4764]. DOI:10.15829/1560-4071-2021-4764.
7. Willekens R, Puig-Asensio M, Suanes P, et al. Empirical use of beta-lactam/beta-lactamase inhibitor combinations does not increase mortality compared with cloxacillin and cefazolin in methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* bacteraemia: a propensity-weighted cohort study. *J Antimicrob Chemother*. 2022;77(8):2288-2295. DOI:10.1093/jac/dkac152.
8. Yusuf E, Bramer W, Anas AA. Clinical outcomes of rifampicin combination therapy in implant-associated infections due to staphylococci and streptococci: A systematic review and meta-analysis. *Int J Antimicrob Agents*. 2023; 63(1): 107015. DOI:10.1016/j.ijantimicag.2023.107015.
9. Pericas JM, Llopis J, Athan E, et al; International Collaboration on Endocarditis (ICE) Investigators. 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.
10. Danlin A, Westling K. Patients with infective endocarditis and history of injection drug use in a Swedish referral hospital during 10 years. *BMC Infect Dis*. 2021;21(1):236. DOI:10.1186/s12879-021-05914-1.
11. Lassen H, Nielsen SL, Gill SUA, Johansen IS. The epidemiology of infective endocarditis with focus on non-device related right-sided infective endocarditis: a retrospective register-based study in the region of Southern Denmark. *Int J Infect Dis*. 2020;95:224-230. DOI:10.1016/j.ijid.2020.04.011.
12. 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.
13. 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):18-19 (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):18-19].
14. Boodman C, Wuerz T, Lagacé-Wiens P, et al. Serologic testing for Bartonella in Manitoba, Canada, 2010-2020: a retrospective case series. *CMAJ Open*. 2022;10(2):E476-E482. DOI:10.9778/cmajo.20210180.
15. Hong H.L., Flurin L., Greenwood-Quaintance K.E. et al. 16S rRNA Gene PCR/Sequencing of Heart Valves for Diagnosis of Infective Endocarditis in Routine Clinical Practice. *J Clin Microbiol*. 2023;61(8):e0034123. DOI:10.1128/jcm.00341-23.
16. Sexton DJ, Tenenbaum MJ, Wilson WR, et al. Ceftriaxone once daily for four weeks compared with ceftriaxone plus gentamicin once daily for two weeks for treatment of endocarditis due to penicillin-susceptible streptococci. *Endocarditis Treatment Consortium Group. Clin Infect Dis*. 1998;27(6):1470-1474. DOI:10.1086/515038.
17. Perier A, Puyade M, Revest M, et al. Prognosis of Streptococcus pneumoniae endocarditis in France, a multicenter observational study (2000–2015). *Int J Cardiol*. 2019;288:102-106. DOI:10.1016/j.ijcard.2019.04.048.
18. Fernandez Hidalgo N, Gharamti AA, Aznar ML, et al. Beta-hemolytic streptococcal infective endocarditis: characteristics and outcomes from a large, multinational cohort. *Open Forum Infect Dis*. 2020;7(5):ofaa120. DOI:10.1093/ofid/ofaa120.
19. Tellez A, Ambrosioni J, Hernandez-Meneses, et al; International Collaboration on Endocarditis (ICE) Investigators. Clinical characteristics and outcome of infective endocarditis due to Abiotrophia and Granulicatella compared to Viridans group streptococci. *J Infect*. 2022;85(2):137-146. DOI:10.1016/j.jinf.2022.05.023.
20. Saeed K, Bal AM, Gould IM, et al. An update on *Staphylococcus aureus* infective endocarditis from the International Society of Antimicrobial Chemotherapy (ISAC). *Int J Antimicrob Agents*. 2019;53(1):9-15. DOI:10.1016/j.ijantimicag.2018.09.014.
21. Ramos-Martinez A, Munoz Serrano A, de Alarcon Gonzalez A, et al; Spanish Collaboration on Endocarditis — Grupo de Apoyo al Manejo de la Endocarditis Infecciosa en España (GAMES). Gentamicin may have no effect on mortality of staphylococcal prosthetic valve endocarditis. *J Infect Chemother*. 2018;24(7):555-562. DOI:10.1016/j.jiac.2018.03.003.
22. Huang C, Chen I, Lin L. Comparing the outcomes of ceftaroline plus vancomycin or daptomycin combination therapy versus vancomycin or daptomycin monotherapy in adults with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia—a meta-analysis. *Antibiotics (Basel)*. 2022;11(8):1104. DOI:10.3390/antibiotics11081104.
23. Tong SYC, Lye DC, Yahav D, et al; Australasian Society for Infectious Diseases Clinical Research Network. Effect of vancomycin or daptomycin with vs without an antistaphylococcal beta-lactam on mortality, bacteremia, relapse, or treatment failure in patients with MRSA bacteremia: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2020;323(6):527-537. DOI:10.1001/jama.2020.0103.
24. Tissot-Dupont H, Gouriet F, Oliver L, et al. High-dose trimethoprim-sulfamethoxazole and clindamycin for *Staphylococcus aureus* endocarditis. *Int J Antimicrob Agents*. 2019;54(2):143-148. DOI:10.1016/j.ijantimicag.2019.06.006.
25. Lupia T, Roberto G, Scaglione L, et al. Clinical and microbiological characteristics of bloodstream infections caused by *Enterococcus* spp. within internal medicine wards: a two-year single-centre experience. *Intern Emerg Med*. 2022;17(4):1129-1137. DOI:10.1007/s11739-022-02926-w.
26. Herrera-Hidalgo L, Lopez-Cortes LE, Luque-Marquez R, et al. Ampicillin and ceftriaxone solution stability at different temperatures in outpatient parenteral antimicrobial therapy. *Antimicrob Agents Chemother*. 2020;64(7):e00309-20. DOI:10.1128/AAC.00309-20.
27. Escola-Verge L, Fernandez-Hidalgo N, Rodriguez-Pardo D, et al. Teicoplanin for treating enterococcal infective endocarditis: a retrospective observational study from a referral centre in Spain. *Int J Antimicrob Agents*. 2019;53(2):165-170. DOI:10.1016/j.ijantimicag.2018.10.003.
28. Bläckberg A, Morenius C, Olaison L, et al. Infective endocarditis caused by HACEK group bacteria—a registry-based comparative study. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2021;40(9):1919-1924. DOI:10.1007/s10096-021-04240-3.
29. Lorenz A, Sobhanie MME, Orzel L, et al. Clinical outcomes of combination versus monotherapy for gram negative non-HACEK infective endocarditis. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2021;101(3):115504. DOI:10.1016/j.diagmicrobio.2021.115504.
30. Godfrey R, Curtis S, Schilling WH, James P. Blood culture negative endocarditis in the modern era of 16S rRNA sequencing. *Clin Med (Lond)*. 2020;20(4):412-416. DOI:10.7861/clinmed.2019-0342.
31. Thompson GR 3rd, Jenks JD, Baddley JW, et al. Fungal Endocarditis: Pathophysiology, Epidemiology, Clinical Presentation, Diagnosis, and Management. *Clin Microbiol Rev*. 2023;36(3):e0001923. DOI:10.1128/cmr.00019-23.
32. Meena DS, Kumar D, Agarwal M, et al. Clinical features, diagnosis and treatment outcome of fungal endocarditis: a systematic review of reported cases. *Mycoses*. 2022;65(3):294-302. DOI:10.1111/myc.13398.
33. Pries-Heje MM, Hjulmand JG, Lenz IT, et al. Clinical implementation of partial oral treatment in infective endocarditis: the Danish POETry study. *Eur Heart J*. 2023;44(48):5095-5106. DOI:10.1093/eurheartj/ehad715.
34. Marks LR, Liang SY, Muthulingam D, et al. Evaluation of partial oral antibiotic treatment for persons who inject drugs and are hospitalized with invasive infections. *Clin Infect Dis*. 2020;71(10):e650-e656. DOI:10.1093/cid/ciaa365.
35. Iversen K, Ihlemann N, Gill SU, et al. Partial oral versus intravenous antibiotic treatment of endocarditis. *N Engl J Med*. 2019;380(5):415-424. DOI:10.1056/NEJMoa1808312.
36. Pries-Heje MM, Wiingaard C, Ihlemann N, et al. Five-Year Outcomes of the Partial Oral Treatment of Endocarditis (POET) Trial. *N Engl J Med*. 2022;386(6):601-602. DOI:10.1056/NEJMc2114046.
37. Sader HS, Mendes RE, Pfaller MA, Flamm RK. Antimicrobial activity of dalbavancin tested against Gram-positive organisms isolated from patients with infective endocarditis in US and European medical centres. *J Antimicrob Chemother*. 2019;74(5):1306-1310. DOI:10.1093/jac/dkz006.
38. Hetta HF, Rashed ZI, Ramadan YN, et al. Phage Therapy, a Salvage Treatment for Multidrug-Resistant Bacteria Causing Infective Endocarditis. *Biomedicines*. 2023;11(10):2860. DOI:10.3390/biomedicines11102860.

Сведения об Авторах/About the Authors

Котова Елизавета Олеговна [Elizaveta O. Kotova]
eLibrary SPIN 6397-6480, ORCID 0000-0002-9643-5089

Кобалава Жанна Давидовна [Zhanna D. Kobalava]
eLibrary SPIN 9828-5409, ORCID 0000-0002-5873-1768

Приложение

Таблица 1. Шкала оценки уровней достоверности доказательств (УДД) для методов профилактики, лечения и реабилитации (профилактических, лечебных, реабилитационных вмешательств) Министерства здравоохранения Российской Федерации [1]

УДД	Расшифровка
1	Систематический обзор РКИ с применением метаанализа
2	Отдельные РКИ и систематические обзоры исследований любого дизайна, за исключением РКИ, с применением метаанализа
3	Нерандомизированные сравнительные исследования, в т.ч. когортные исследования
4	Несравнительные исследования, описание клинического случая или серии случаев, исследования "случай-контроль"
5	Имеется лишь обоснование механизма действия вмешательства (доклинические исследования) или мнение экспертов

Таблица 2. Шкала оценки уровней убедительности рекомендаций (УУР) для методов профилактики, диагностики, лечения и реабилитации (профилактических, диагностических, лечебных, реабилитационных вмешательств) Министерства здравоохранения Российской Федерации [1]

УУР	Расшифровка
A	Сильная рекомендация (все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество, их выводы по интересующим исходам являются согласованными)
B	Условная рекомендация (не все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, не все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество и/или их выводы по интересующим исходам не являются согласованными)
C	Слабая рекомендация (отсутствие доказательств надлежащего качества (все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются неважными, все исследования имеют низкое методологическое качество и их выводы по интересующим исходам не являются согласованными)

Таблица 3. Шкала оценки классов рекомендаций Европейского общества кардиологов [2]

Класс	Определение	Предлагаемая формулировка
I	Доказано или общепризнано, что диагностическая процедура, вмешательство/ лечение являются эффективными и полезными	Рекомендовано/ показано
IIa	Большинство данных/мнений в пользу эффективности/пользы диагностической процедуры, вмешательства, лечения	Целесообразно применять
IIb	Эффективность/польза диагностической процедуры, вмешательства, лечения установлены менее убедительно	Можно применять
III	Данные или единое мнение, что диагностическая процедура, вмешательство, лечение бесполезны/неэффективны, а в ряде случаев могут приносить вред	Не рекомендуется

Таблица 4. Шкала оценки уровней достоверности доказательств Европейского общества кардиологов [2]

Уровень	Определение
A	Данные многочисленных рандомизированных клинических исследований или метаанализов
B	Данные получены по результатам одного рандомизированного клинического исследования или крупных нерандомизированных исследований
C	Согласованное мнение экспертов и/или результаты небольших исследований, ретроспективных исследований, регистров

Академик РАН Владимир Григорьевич Кукес (08.09.1934 — 05.02.2024)

ФГБОУ ДПО "Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования", Москва, Россия



5 февраля 2024 г. ушел из жизни Владимир Григорьевич Кукес — выдающийся ученый-фармаколог, доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, заслуженный деятель науки России.

В. Г. Кукес родился 8 сентября 1934 г. в Ленинграде, в семье служащих. В 1957 г. окончил лечебный факультет 1-го Московского медицинского института (ММИ) им. И. М. Сеченова. Свою профессиональную деятельность В. Г. Кукес начал в качестве врача Магаданской областной больницы (1957-1960 гг.), куда был направлен по распределению после окончания института. С 1960 по 1961 гг. обучался на курсах повышения квалификации по клинической фармакологии у Б. Е. Вотчала в Центральном институте усовершенствования врачей (ныне Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования). С 1961 по 1964 гг. прошел аспирантуру на кафедре пропедевтической терапии у заведующего кафедрой В. Х. Василенко. После защиты кандидатской диссертации в 1964-1971 гг. работал ассистентом кафедры пропедевтической терапии 1-го ММИ им. И. М. Сеченова под руководством И. И. Сивкова. В 1979 г. В. Г. Кукес, возглавив отдел клинической фармакологии 1-го ММИ им. И. М. Сеченова, создал экспериментальный курс клинической фармакологии, в дальнейшем реорганизованный в кафедру клинической фармакологии. В 1970 г. защитил докторскую диссертацию.

В 1971 г. по инициативе Владимира Григорьевича Кукеса в 1-м ММИ был организован отдел клинической фармакологии, который был первым подразделением клинической фармакологии в СССР. В 1985 г. он был реорганизован в кафедру клинической фармакологии, которую Владимир Григорьевич возглавлял до 2018 г.

В 1991-1999 гг. В. Г. Кукес возглавлял Научно-исследовательский институт традиционных методов лечения, с 1999 г. — Институт клинической фармакологии. В 2005-2014 гг. был директором, с 2015 г. — руководителем научного направления "Клиническая фармакология" Центра клинической фармакологии в Научном центре экспертизы средств медицинского применения. При непосредственном участии Владимира Григорьевича в 2013 г. был создан и функционирует первый московский Центр персонализированной медицины, в котором проходят лече-



ние наиболее тяжелые, резистентные к обычной фармакотерапии больные.

Владимир Григорьевич Кукес — один из основоположников клинической фармакологии в России. Он внес весомый вклад в развитие клинической фармакологии как науки. Впервые в стране им предложено изучение комплексных вопросов клинической фармакологии, включающее исследование фармакокинетики, фармакодинамики, взаимодействия и побочного действия лекарственных средств, разработаны и внедрены методы определения концентрации отечественных и зарубежных лекарственных средств в различных биологических средах организма, доказана необходимость проведения острого лекарственного теста для подбора эффективной и безопасной дозы препарата, прогнозирования его клинического эффекта и риска возможных побочных действий.

Под руководством и при непосредственном участии Владимира Григорьевича впервые в стране стали изучаться метаболизм и биоритмология лекарственных средств, методы гено- и фенотипирования ферментов биотрансформации и транспортеров лекарственных средств, лежащие в основе клинической фармакогенетики, их клиническое значение для оптимизации фармакотерапии, персонализированной медицины, молекулярные механизмы взаимодействия лекарственных препаратов, клиническая фармакология блокаторов медленных кальциевых каналов, бета-адреноблокаторов, антидепрессантов, виаминов в комплексных лекарственных препаратах и биологических жидкостях. Владимир Григорьевич

Кукес внес большой вклад в развитие отечественной фарминдустрии, участвуя в создании и проведении клинических исследований оригинальных отечественных лекарственных средств: форидона, ортофена, метиоприла, квидитена, этмозина, этализина, а также в изучении фармакокинетики и фармакодинамики арбидола, небинтана, проксадолола, этоксида и ряда других лекарственных препаратов. Эти разработки позволили повысить эффективность лечения целого ряда заболеваний.

Владимир Григорьевич — инициатор развития направления персонализированной медицины с позиции клинической фармакологии: использование фармакогенетического тестирования, оценки активности изоферментов цитохрома P450 и транспортеров лекарственных средств для персонализации фармакотерапии пациентов с социально значимыми заболеваниями. Под руководством Владимира Григорьевича Кукеса активно велись поиск и оценка лекарственных средств, модулирующих активность системы элиминации ксенобиотиков и других функциональных систем.

Владимир Григорьевич Кукес своими трудами обосновал выделение клинической фармакологии в качестве отдельной научной специальности, что было сделано в 1981 г. По его инициативе во всех лечебных учреждениях России были введены должности врачей-клинических фармакологов.

Награды:

- 1978 г.: премия им. Г. Ф. Ланга Президиума АМН СССР за монографию "Хроническая недостаточность кровообращения";
- 1980 г.: Государственная премия СССР за разработку и внедрение в медицинскую практику современных методов диагностики начальной стадии сердечной недостаточности, механизмов их развития, профилактики и лечения;
- 1982 г.: медаль "За трудовую доблесть";
- 1990 г.: премия Совета Министров Латвийской ССР;
- 1999 г.: памятная медаль академика А. А. Лихачева за большой вклад в развитие фармакологии;
- 2005 г.: орден Почета;
- 2007 г.: премия Правительства Российской Федерации в области науки и техники за оптимизацию лекарственной терапии на основе изучения биотрансформации и транспортеров лекарственных средств;
- 2008 г.: лауреат Премии РАМН имени Кравкова за лучшую работу в области фармакологии и токсикологии.
- Орден Дружбы Народов.

В 1993 г. Владимир Григорьевич Кукес был избран член-корреспондентом РАМН, в 1999 г. — академик РАМН. С 2013 г. — академик РАН.

Владимир Григорьевич — заслуженный деятель науки Российской Федерации, лауреат премии Мэра го-

рода Москвы в области медицины за разработку нового оригинального отечественного лекарственного средства продетоксан для лечения наркомании. Лигой малочисленных народов и этнических групп награжден почетным знаком и медалью "За заслуги перед малочисленными народами России". Почетный житель муниципального образования Таганское в городе Москве. В 2006 г. Владимира Григорьевича Кукесу было присвоено звание "заслуженный профессор" ММА им. И. М. Сеченова.

Под редакцией Владимира Григорьевича издано два учебника по клинической фармакологии и фармакотерапии, один учебника по внутренним болезням, который переведен на испанский язык. Он является автором более ста методических пособий для врачей и студентов по актуальным проблемам медицины, шести монографий, 17 патентов на изобретение, более 400 научных работ. Является соавтором двух руководств по клиническому и доклиническому изучению лекарственных препаратов.

Под руководством Владимира Григорьевича Кукеса подготовлено 30 докторов и 130 кандидатов медицинских наук. Среди специалистов, подготовленных Владимиром Григорьевичем и его учениками, есть граждане стран ближнего (страны СНГ) и дальнего зарубежья (Китай, Тайвань, Иран, Марокко).

Владимир Григорьевич много лет являлся председателем специализированного диссертационного совета по двум специальностям: фармакология, клиническая фармакология и внутренние болезни Сеченовского Университета, президентом международной ассоциации клинических фармакологов и фармацевтов. Основным научным направлением его школы является развитие и внедрение технологий персонализированной медицины в практическое здравоохранение. В 2013 г. при его непосредственном участии создан и функционирует первый Московский Центр персонализированной медицины, научным руководителем которого являлся Владимир Григорьевич.

Владимир Григорьевич Кукес в течение 20 лет входил в состав Фармкомитета Минздрава. Впервые ввел секцию по регистрации гомеопатических и растительных лекарственных средств.

Последние годы В. Г. Кукес посвятил борьбе с новой коронавирусной инфекцией COVID-19. И, конечно, продолжал работу по направлению "Персонализированная медицина".

Нельзя не отметить не только высочайший профессионализм Владимира Григорьевича как ученого, врача, педагога, но и его человеческие качества. Владимир Григорьевич помог очень многим людям в жизненных ситуациях, нет человека, кому он отказал бы в помощи.

**Редакционная коллегия журнала
"Рациональная Фармакотерапия
в Кардиологии" скорбит и выражает искрен-
ные соболезнования родным и близким.**

РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ЛЕЧЕНИЮ

Доказательная фармакотерапия в кардиологии. Национальное руководство

Национальное общество доказательной фармакотерапии

Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической
медицины Министерства здравоохранения Российской Федерации

Авторский коллектив: Марцевич С. Ю., Кутишенко Н. П., Лукина Ю. В., Якусевич В. В., Толпыгина С. Н., Самородская И. В.,
Лукьянов М. М., Загребельный А. В., Метельская В. А., Поддубская Е. А., Драпкина О. М.

Рецензент: Якушин С. С., д.м.н., профессор, зав. кафедрой госпитальной терапии ФГБОУ ВО "Рязанский государственный
медицинский университет им. акад. И. П. Павлова" Минздрава России. ORCID 0000-0002-1394-3791

Ключевые слова: доказательная фармакотерапия, кардиология, национальное руководство.



Для цитирования: Марцевич С. Ю., Кутишенко Н. П., Лукина Ю. В., Якусевич В. В., Толпыгина С. Н., Самородская И. В., Лукьянов М. М., Загребельный А. В.,
Метельская В. А., Поддубская Е. А., Драпкина О. М. Доказательная фармакотерапия в кардиологии. Национальное руководство. *Рациональная Фармакоте-
рапия в Кардиологии*. 2024;20(1):105-170. DOI: 10.20996/1819-6446-2024-2992. EDN BZBLMS



Evidence-based pharmacotherapy in cardiology. National guideline

National Society of Evidence-Based Pharmacotherapy

National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine of the Ministry of Health of the Russian Federation

Authors: Martsevich S. Yu., Kutishenko N. P., Lukina Yu. V., Yakusevich V. V., Tolpygina S. N., Samorodskaya I. V., Lukyanov M. M., Zagrebelny A. V., Metelskaya V. A.,
Poddubskaya E. A., Drapkina O. M.

Reviewer: Yakushin S. S., MD, Professor, Head of the Department of Hospital Therapy of the I. P. Pavlov Ryazan State Medical University Ministry of Health of Russia.
ORCID 0000-0002-1394-3791

Keywords: evidence-based pharmacotherapy, cardiology, national guideline.

For citation: Martsevich S. Yu., Kutishenko N. P., Lukina Yu. V., Yakusevich V. V., Tolpygina S. N., Samorodskaya I. V., Lukyanov M. M., Zagrebelny A. V., Metelskaya V. A.,
Poddubskaya E. A., Drapkina O. M. Evidence-based pharmacotherapy in cardiology. National guideline. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2024;20(1):105-
170. DOI: 10.20996/1819-6446-2024-2992. EDN BZBLMS

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

Received/Поступила: 05.12.2023

Accepted/Принята в печать: 01.02.2024

Оглавление

Введение	107
Различные способы доказательств в медицине	107
Рандомизированное контролируемое исследование — "золотой стандарт" доказательной медицины	108
Нерандомизированные исследования с вмешательством	118
Рандомизированные контролируемые исследования — основной источник данных для клинических рекомендаций.....	119
Метаанализы.....	119
Наблюдательные исследования	121
Всегда ли результаты рандомизированных контролируемых исследований воспроизводятся в реальной клинической практике?	128
Прагматические исследования.....	128
Фармакоэпидемиология и доказательная фармакотерапия	130
Пандемия COVID-19, как индикатор значимости разных типов исследований	130
Клинические рекомендации.....	131
Псевдодоказательная медицина	134
Проблемы комбинированной терапии сердечно-сосудистых заболеваний	134
Приверженность назначенной терапии — необходимое условие эффективного лечения	138
Проблема выбора лекарственного препарата и проблема замены	143
Безопасность фармакотерапии. Основные методы оценки безопасности лекарственных препаратов	145
Проблемы, связанные с лекарственными препаратами	155
Полифармация	158
Заключение	159
References / Литература	159
Принятые сокращения.....	167
Приложение 1. Перечень исследований.....	168
Приложение 2. Перечень документов.....	170

Введение

Доказательная фармакотерапия — часть доказательной медицины

Доказательная фармакотерапия использует основные методы доказательной медицины, но только те из них, которые имеют отношение к лекарственным препаратам (ЛП). Методы доказательства эффективности и безопасности ЛП имеют некоторые особенности, которые будут рассмотрены в этом документе.

Использование методов доказательной фармакотерапии в кардиологии продемонстрировало способность целого ряда ЛП реально улучшать прогноз различных сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и продлевать жизнь пациентов. Целью данных рекомендаций является описание основных методов доказательной фармакотерапии и объективной трактовки полученных с их помощью результатов, а также особенностей применения препаратов с доказанным действием в реальной клинической практике.

Различные способы доказательств в медицине

Клинический способ

В течение многих веков основным способом доказательства в медицине был так называемый клинический опыт, который далеко не всегда позволял дать объективную оценку проводимому лечению, а иногда приводил и к неблагоприятным последствиям. Так, например, в 40-50-е гг. XX в. считалось, что лучшим методом лечения острого инфаркта миокарда (ИМ) является длительное (2-3 мес.) соблюдение абсолютного покоя. Это заключение было основано на клиническом опыте рекомендовавших его специалистов [1], никаких специальных исследований по этому вопросу не проводилось.

С появлением ЛП, для проявления эффекта которых требуются длительные сроки (например, статинов), опыт врача стал играть еще меньшую роль, так как врачу крайне сложно оценить влияние препарата на возникновение отдаленных исходов заболевания. Тем не менее, врач вполне может оценить симптоматическое действие лекарства (например, антиангинальный эффект), а также его безопасность (например, риск возникновения кровотечений).

Патофизиологический способ

Патофизиологический опыт доказательства в медицине, как дополнение клиническому опыту, стал использоваться по мере развития таких наук как физиология, патофизиология, фармакология. Этот способ обосновывает возможность применения того или иного лекарства исходя из механизма его действия, влияния на те или иные биологические процессы, протекающие в организме. Однако, при всей привлекательности этого способа, необходимо признать, что

он далеко не всегда находит подтверждение в медицине.

Наглядным примером является активное применение антиаритмических препаратов для лечения больных ишемической болезнью сердца (ИБС), в частности острым ИМ в 70-90-х гг. XX в. Тогда считалось, что аритмии являются основной причиной смерти таких больных, была разработана специальная классификация аритмий [2], ранжировавшая их по степени риска внезапной смерти. Примерно в то же время появился многочисленный ряд антиаритмических препаратов, для которых была достаточно убедительно продемонстрирована способность предотвращать аритмии как в эксперименте, так и в клинике, причем в первую очередь это касалось аритмий самых высоких градаций. Эти препараты были рекомендованы для активного клинического использования без проведения дополнительных исследований. В частности, их применение стало обязательным для лечения больных ИБС, особенно в острой стадии ИМ. Были разработаны специальные схемы введения лидокаина, позволявшие поддерживать стабильную его концентрацию в крови.

Такая практика применения антиаритмических препаратов существовала не менее 2-х десятилетий, однако получение результатов рандомизированного контролируемого исследования (РКИ) CAST показало не только ее бесполезность, но и реальную опасность [3]. Препараты 1С-класса — флекаинид и энкаинид, несмотря на отчетливый антиаритмический эффект, не снижали, а увеличивали смертность больных. Другим, не менее показательным примером несостоятельности патофизиологического способа доказательств, была попытка применения нифедипина при остром ИМ. Экспериментальные исследования достаточно убедительно обосновывали его возможную эффективность при этом состоянии. Однако в ряде РКИ не только не была доказана его эффективность при нестабильной стенокардии и ИМ, но получена тенденция к увеличению смертности больных [4, 5].

Клинические исследования

Уже с начала XIX в. появилось понимание того, что только клинические исследования могут дать объективный результат об эффективности и безопасности лекарственных средств (ЛС). Далеко не сразу стало очевидным, однако, какой способ проведения исследований является наиболее верным. В середине XX в. стало понятным, что обеспечить строгий способ доказательств могут только исследования, основанные на принципе научного эксперимента.

Появление доказательной медицины

Попытки объективизировать лечебный эффект, придать назначаемому лечению научную обоснованность предпринимались несколько сот лет назад. Считается, что основные философские принципы доказательной медицины были сформулированы в середине XIX в. во Франции или несколько рань-

ше [6]. Основные подходы к проведению исследований, основанных на принципах доказательности, появились в середине XX в. В 1946 г. было проведено первое классическое РКИ (см. ниже), в котором реализовались основные подходы к проведению исследований, строго основанных на научных доказательствах. В 1967 г. D. L. Sackett сформулировал основной принцип доказательной медицины, под которой он понимал "применение врачом, осуществляющим непосредственную медицинскую помощь, эпидемиологических и биометрических методов в изучении диагностического и терапевтического процесса, чтобы добиться улучшения здоровья" [7]. В 1981 г. он же предложил термин "критическая оценка" (critical appraisal) — метод понимания научной литературы и его применения у постели больного. Однако сам термин "медицина, основанная на доказательствах", впервые появился в 1991 г. в редакционной статье журнала American College of Physicians Journal Club [8]. В 1996 г. D. L. Sackett дал новое определение доказательной медицины — "сознательное использование с учетом здравого смысла современных наилучших доказательств в принятии решений о медицинской помощи конкретным больным" [7], которое, вероятно, наиболее точно отражает сущность этого метода на сегодняшний день. Такое определение доказательной медицины вовсе не исключает использование клинического опыта врача и не требует слепо и бездумно внедрять полученные в конкретных исследованиях данные в реальную клиническую практику.

Рандомизированное контролируемое исследование — "золотой стандарт" доказательной медицины

История РКИ

Понятие РКИ четко сформировалось в середине XX в. До сих пор идет спор о том, кто провел первое РКИ, прообразы РКИ проводили еще в XVIII в., однако первое классическое РКИ было проведено, как отмечалось выше, в 1946 г. сэром А. В. Hill. Оно называлось MRC streptomycin trial и было направлено на изучение эффекта недавно открытого стрептомицина у больных туберкулезом [9]. Использование результатов этого исследования не только спасло жизнь десяткам тысяч больных, но и установило определенный алгоритм доказательств в медицине, который существует и по настоящее время.

Что такое РКИ

Под РКИ в настоящее время понимают экспериментальное исследование, выполненное на больных с соблюдением соответствующих этических норм, имеющее заранее определенную цель (реализуется в конечных точках), жесткий протокол, четкие критерии включения и исключения участников, разделяющее больных с помощью рандомизации на две (или более) одинаковых группы, которые различаются

только по тому, проводится или не проводится в них изучаемое вмешательство [10].

Особую роль РКИ играют при изучении препаратов, влияющих на исходы заболевания, в первую очередь, на показатели смертности. Утверждать, то, что препарат продлевает жизнь, можно только реально доказав это в соответствующем исследовании, сравнив результаты смертности в основной группе (получающей препарат) и в контрольной группе (не получающей препарат).

В РКИ могут изучаться:

- Эффективность и безопасность вновь созданного препарата при определенной патологии;
- Эффективность и безопасность различных доз одного и того же препарата;
- Эффективность и безопасность уже зарегистрированного препарата по новым показаниям;

Существуют различные виды сравнения в РКИ. Например, новый препарат можно сравнивать с плацебо (в отсутствие базового лечения или на фоне базового лечения), новый препарат можно сравнивать со стандартным препаратом (более старым), наконец можно сравнивать между собой стандартные виды вмешательств, ранее применявшиеся в медицине.

Особенности РКИ с ЛП

Изучение ЛП и, в частности, проведение РКИ с лекарствами, имеет некоторые особенности по сравнению с РКИ с другими лечебными вмешательствами. В них значительно проще обеспечить соблюдение двойного слепого метода, значительно повышающего объективность исследования (что крайне сложно, а иногда и невозможно сделать при изучении хирургических методов лечения). В РКИ с лекарствами полностью исключается такой смещающий фактор, как опыт оперирующего хирурга (в РКИ, изучающих эффективность хирургических методов лечения), фактор, который практически не поддается коррекции при современном способе оперативных вмешательств. Таким образом, РКИ с ЛП в принципе обеспечивают более надежный результат по сравнению с РКИ, изучающими нелекарственные методы воздействия.

Планирование РКИ

РКИ должно обязательно иметь предварительную гипотезу (например, новый препарат лучше старого или новый препарат не хуже старого). Как правило, основная гипотеза РКИ основывается на ранее проведенных экспериментальных и небольших клинических исследованиях. При планировании РКИ выдвигается так называемая нулевая гипотеза, утверждающая, что новый препарат не лучше старого. Задачей РКИ является опровержение нулевой гипотезы, т.е. доказательство того, что новый препарат лучше старого, или, по крайней мере, не хуже его [10].

Виды сравнений в РКИ

В медицине традиционно при появлении новых методов лечения, в том числе новых ЛП, стремились

доказать их превосходство перед ранее существовавшими. Этот принцип был сохранен с появлением РКИ, с помощью которых пытались доказать преимущество нового метода лечения перед ранее существовавшим (superiority). Позже появились так называемые исследования эквивалентности (equivalence trials), целью которых было доказать, что новый и старый метод вмешательства одинаковы. Такой метод в настоящее время активно используется для доказательства биоэквивалентности воспроизведенных и оригинальных препаратов.

Появление большого количества ЛП с доказанным действием (в первую очередь в кардиологии во второй половине XX в.) создало проблему доказательств преимущества вновь создаваемых препаратов перед препаратами, ранее уже доказавшими свою эффективность в РКИ. Эти новые препараты далеко не всегда оказывались лучше старых (хотя могли быть более удобными и безопасными в применении), поэтому количество РКИ с отрицательными результатами существенно увеличилось.

В связи с этим в начале XX в. был предложен новый способ оценки результатов РКИ — доказательство того, что новый препарат может быть несколько хуже старого, но это различие не должно выходить за определенные пределы (non-inferior margins), которые устанавливаются достаточно произвольно, но задаются перед проведением исследования. Считается, что если эффективность нового препарата не выходит за эти пределы, то он по клинической эффективности не должен отличаться от старого препарата. При этом новый препарат должен обладать другими существенными преимуществами перед старым, т.е. быть более безопасным, более удобным в применении, более дешевым и пр. Важно, что эти дополнительные преимущества нового препарата не обязательно доказывать в соответствующих РКИ, их как бы принимают на веру. Исследования такого типа стали называть исследованиями типа "не хуже" (non-inferiority trials) [12].

Достаточно очевидно, что исследования по типу "не хуже" частично выходят за рамки классической доказательной медицины, в первую очередь, за счет произвольного установления границ "не хуже", а также за счет отсутствия требования к доказательствам большего удобства применения новых препаратов. Преимуществом исследований по типу "не хуже" является возможность включения значительно меньшего количества больных, чем в исследования по типу "превосходства", причем чем больше интервал "не хуже", тем меньшее количество больных требуется включить в РКИ. Следует учесть, однако, что, если эффективность изучаемых препаратов (как новых, так и старых) в РКИ по типу "не хуже" относительно невелика, то существует риск, что значительное расширение интервала "не хуже" приведет к тому, что "доказанная" эффективность нового препарата не будет отличаться от плацебо и будет получен ложноположительный результат.

Отношение к значимости исследований "не хуже" различно. Некоторые считают их проведение неэтичным, так как есть риск неоправданного завышения эффективности нового препарата [13], другие считают их проведение вполне оправданным, при условии, что существуют четкие доказательства эффективности препарата сравнения и очевидные доказательства преимуществ применения нового препарата. С помощью исследований по типу "не хуже" была доказана эффективность всех "новых" пероральных антикоагулянтов [14-16]. Использование данного типа РКИ в этом случае объясняли следующими причинами: во-первых, эффективность препарата сравнения — варфарина — в профилактике инсульта, связанного с фибрилляцией предсердий (ФП), ранее была убедительно доказана во множестве РКИ. Во-вторых, преимущества "новых" антикоагулянтов перед варфарином в применении были достаточно очевидны (отсутствие необходимости подбора дозы, регулярного контроля лабораторных показателей).

В то же время, при изучении принципиально новых препаратов, не имеющих аналогов, использование РКИ по типу "не хуже" представляется недопустимым. Так, например, изучение нового гипополипидемического препарата из группы ингибиторов пропротеиновой конвертазы субтилизин-кексинового типа 9 (proprotein convertase subtilisin/kexin type 9, или PCSK9) эволокумаба в исследовании FOURIER проводилось с помощью метода "превосходства" перед плацебо [17].

РКИ эквивалентности достаточно долго использовались для оценки новых ЛП, пока их не сменили РКИ по типу "не хуже". В настоящее время их используют для изучения новых показаний к применению уже существующих ЛП [13]. Некоторые авторы считают, что научное сообщество должно разработать более жесткие критерии для изучения новых препаратов при использовании протокола "не хуже" [18-20].

Исторически в исследованиях по типу "не хуже" считали возможным использовать анализ "*per protocol*", который предполагает исключение больных с серьезными нарушениями протокола и невысокой приверженностью к лечению. Обоснованием необходимости такого анализа считали тот факт, что упомянутые выше больные "растворяли" различия между рандомизированными группами и увеличивали шанс продемонстрировать эффективность "не хуже" (при том, что новое лечение в действительности хуже стандартного). Однако в последнее время высказывается все больше сомнений в правильности такого анализа, так как он нарушает рандомизацию. Поэтому в последнее время большинство авторов считает, что исследования по типу "не хуже" в первую очередь должны анализироваться с помощью анализа "*intention to treat*" (анализ результатов исследования, исходя из начального распределения в группы рандомизации) и только после этого — с помощью анализа "*per protocol*". Только в том случае,

если оба вида анализа приводят к одинаковому результату, можно делать вывод, что новый препарат "не хуже", или "хуже" стандартного [21]. Некоторые авторы высказывают однозначное мнение, что в РКИ по типу "не хуже", анализ intention to treat должен быть основным. Четких принципов того, как устанавливаются границы "не хуже", до сих пор нет, и разные авторы высказывают разные суждения по этому вопросу [22, 23].

Дизайн исследования

Детальный протокол исследования играет центральную роль в РКИ. Он должен включать цель исследования и объяснение его актуальности и важности для практической медицины, критерии включения и исключения больных, методологию исследования, в том числе метод рандомизации, ослепление назначенного лечения, расписание визитов, учет назначаемых лекарств, одобрение этического комитета, форму информированного согласия, методы статистического анализа [24].

Рандомизация

Впервые понятие рандомизации было сформулировано С.С. Peirce в 1877 г., который рассматривал рандомизацию как главный компонент исследования, позволяющий уменьшить смещение результатов. Первое использование термина рандомизация применительно к экспериментальным исследованиям относится к 1926 г. [25]. Под рандомизацией понимают метод случайного распределения больных в группы изучаемого и контрольного метода лечения. По мнению большинства специалистов в области доказательной медицины, из всех компонентов РКИ именно рандомизация обеспечивает этому виду исследований наиболее высокую степень объективности и научной достоверности [26].

Рандомизация должна обеспечивать идентичность известных и неизвестных характеристик больных в начале исследования. В случае успешной рандомизации формируются две (или более) группы больных, не различающихся между собой. Соответственно, те различия, которые будут выявлены в конце исследования, будут объясняться влиянием изучаемого лечения. В небольших РКИ, несмотря на рандомизацию, смещение результатов все же может иметь место. Стратификация при рандомизации в отношении тех показателей, которые могут повлиять на смещение результатов (например, пола), повысит мощность исследования [27]. Существуют самые разнообразные технические способы рандомизации, обзор которых не входит в задачи данного документа.

Методы ослепления

Понятие "ослепления" вмешательства в клинических исследованиях было впервые сформулировано J.B. Amberson и соавт. в 1931 г. при проведении исследования с использованием рандомизации на больных туберкулезом [28]. Однако попытки сделать неизвестным для испытуемого факт приема препарата или плацебо предпринимались значительно раньше.

Так, например, в 1907 г. W. H. R. Revers и H. N. Webber, изучая эффект кофеина на физическую работоспособность, использовали смесь, принимая которую, было невозможно определить, содержит она кофеин или нет [29].

Существует простой, или одинарный, метод ослепления (когда только больной не знает, какой вид лечения ему назначен) и двойной слепой метод (когда ни врач, ни больной не знают, какой препарат принимает больной). Существует также "sham" метод ослепления (sham — поддельный, фиктивный), использующийся при изучении эффективности хирургических методов лечения, когда больным основной и контрольной группы проводится одинаковое хирургическое вмешательство, и только оперирующий хирург знает, использовался или не использовался определенный метод лечения (например, баллонная ангиопластика с установкой стента в коронарную артерию).

Ослепление, особенно двойное слепое, помогает избежать предвзятости исследователей при оценке результатов лечения, особенно при трактовке исходов болезни или возникновении побочных действий, и способствует получению более надежных и независимых данных [30]. В последнее время при проведении крупных РКИ с отдаленным наблюдением стали использовать так называемый PROBE метод (Prospective Randomized Open-label, Blinded Endpoint controlled method), когда препараты назначаются открыто, а исходы заболевания заслеплены для проводящих анализ лиц [31].

Критерии включения и исключения

Критерии включения и исключения больных в РКИ играют важнейшую роль при проведении РКИ и трактовке его результатов. Принято считать, что в РКИ критерии исключения всегда многочисленны, что приводит к формированию высокоселективной когорты больных, нечасто встречающихся в реальной клинической практике. Действительно, во многие РКИ не включаются больные с очень тяжелым течением заболевания, больные пожилого возраста, больные с высокой коморбидностью и пр. Необходимо отметить, однако, что разные РКИ по-разному формулируют критерии невключения (исключения) больных. Так, для того чтобы включить одного больного в некоторых РКИ приходится проскринировать 20-30 пациентов. В то же время, существуют РКИ, в которых критерии исключения не столь многочисленны, есть РКИ, в которые включаются больные с тяжелым течением заболевания. Так, например, в исследовании COMPASS [32] с ривароксабаном абсолютный риск смерти составил около 4%, в исследовании же COMMANDER HF с тем же самым препаратом — 22% [33]. Это свидетельствует о том, что в последнее исследование включались больные с очень тяжелым течением заболевания, а критерии исключения были значительно менее жесткими.

Применение более жестких критериев исключения позволяет составить более однородную группу

больных, снижает риск появления опасных побочных действий, уменьшает влияние вмешивающихся факторов, однако всегда несет в себе риск формирования когорты больных, нетипичных для реальной клинической практики.

После окончания РКИ и обработки его результатов по критериям включения и исключения, а также по общей характеристике больных можно составить "портрет" больного, участвовавшего в РКИ. Выводы РКИ всегда будут применимы в клинической практике только к таким же больным.

Размер выборки

Определение количества включаемых в РКИ больных является важнейшей процедурой РКИ, оно проводится заранее и рассчитывается с помощью статистических методов, исходя из предполагаемой выраженности эффекта. Чем больше предполагаемое различие в эффективности используемых методов лечения, тем меньшее количество больных требуется включить в РКИ. Однако не всегда удается правильно предсказать ожидаемый эффект вмешательства (как в основной, так и в контрольной группе), из-за этого многие РКИ обладают недостаточной "мощностью" для выявления эффекта. В таких случаях единственным вариантом установления истинной эффективности вмешательства является проведение нового РКИ [26].

Можно привести примеры, как более двух десятков РКИ, выполненных с конца 50-х до начала 80-х гг. XX в., в каждое из которых включалось не более 1000 больных, не выявили влияния внутривенной фибринолитической терапии на показатели смертности при остром ИМ (хотя при этом некоторые из них выявили достоверное учащение кровотечений). Вследствие этого фибринолитическая терапия на некоторое время была признана неэффективной и даже опасной при остром ИМ. Однако после проведения двух исследований — GISSI-1 [34] и ISIS-2 [35], каждое из которых включало более 10000 больных, стало очевидным, что тромболитическая терапия значительно снижает показатели смертности. Стало очевидным также и то, что в течение 20 лет терялись множество жизней больных, при том, что существовал препарат, который мог их спасти. В таких случаях проведение метаанализа ряда небольших исследований теоретически могло прояснить ситуацию.

Количество включаемых в исследование больных в значительной степени зависит от того, какие исходы заболевания включаются в оценку эффективности лечения и как часто они встречаются в изучаемой группе больных. Введение так называемых комбинированных конечных точек позволяет существенно снизить объем выборки. Кроме того, объем выборки зависит от типа сравнения: в исследованиях, выполняемых по типу "не хуже" (non-inferior), объем необходимой выборки всегда будет существенно меньше, чем в исследованиях по типу превосходства (superiority).

Набор и удержание больных

Набор больных в РКИ, особенно с жесткими критериями исключения, нередко является проблемой. По этой причине некоторые РКИ так и не были закончены. Не менее важной проблемой считается потеря больных в процессе исследования (отсутствие контакта с больным и невозможность установить его жизненный статус). Во многом это зависит от наблюдающего больного врача, а также от сложности протокола РКИ. Доля потерянных больных является важным показателем качества исследования, хотя она далеко не всегда приводится при публикации результатов.

Различные виды РКИ

Существуют, по крайней мере, два общих подхода к проведению РКИ. Один из них предполагает после рандомизации наблюдение разных групп больных в течение фиксированного времени с последующей оценкой в конце установленного протоколом периода каких-либо параметров и сравнения их между двумя группами. Например, таким образом можно оценить степень снижения артериального давления (АД), уровня холестерина (ХС) и т.д. и сравнить ее в основной и контрольной группах.

Все больные (кроме выбывших по разным причинам) в таком типе исследований наблюдаются одно и то же время. При таком типе исследований [36] можно выявить различия в действии препарата и placebo (или двух препаратов), ориентируясь на самые разнообразные показатели; главная проблема состоит в том, чтобы эти показатели обладали какой-либо клинической значимостью.

Принципиально иной подход используется в исследованиях, изучающих те или иные исходы заболевания (так называемые "outcome studies"). Такого рода исследования дают значительно больше клинической информации, поскольку в них оценивается влияние изучаемого метода вмешательства на прогноз заболевания и даже на прогноз жизни. Основная проблема оценки таких исследований заключается в том, что все включенные в них больные наблюдаются разное время (до наступления какого-либо исхода заболевания). В связи с этим были разработаны специальные статистические методы [37, 38]. Для оценки результатов таких исследований было предложено понятие конечной точки (см. ниже).

РКИ на одном больном (n-of-1 trials)

Первые рандомизированные исследования на одном больном были выполнены в 80-х гг. XX в. [39]. Протокол таких исследований подразумевает последовательное назначение в случайном порядке разных видов терапии, включая placebo, одному и тому же больному. При этом больной является сам себе контролем. У каждого больного при проведении такого исследования можно выявить наиболее эффективное и безопасное лечение. Описанный выше метод был фактически использован в ряде многоцентровых исследований в нашей стране, проведенных в 80-е — 90-е гг. XX в. Так, в исследовании КИАП (Кооперативное исследо-

вание по изучению эффективности антиангинальных препаратов) каждому из включённых в него больных стабильной стенокардией напряжения подбирали наиболее эффективный антиангинальный препарат из трех основных групп [40].

В последнее время значимость таких исследований увеличилась в связи с развитием персонализированной медицины [41]. Примером исследования такого типа может случить серия РКИ на одном больном. В этих РКИ была представлена информация о пациентах, которые недавно прекратили терапию статинами из-за появления мышечных симптомов. Всего в исследование было включено 200 больных. Каждому из них в случайной последовательности назначали 2-х месячные периоды терапии аторвастатином, который больные принимали в разных режимах. В конце каждого из периодов лечения у каждого больного оценивали выраженность мышечных симптомов по визуально-аналоговой шкале. Проведенный анализ не выявил влияния аторвастатина в сравнении с плацебо на мышечные симптомы [42].

Обязательным условием проведения РКИ на одном больном является стабильность течения болезни на протяжении исследования. Желательно использование слепого метода (в идеале двойного слепого). Необходимо также иметь возможность количественно оценивать изучаемый показатель.

Анализ результатов РКИ

Основной задачей анализа РКИ является опровержение или подтверждение так называемой "нулевой" гипотезы (см. выше). Первичный статистический анализ позволяет сравнить исходы в той группе, которая была рандомизирована в группу изучаемого лечения (независимо от того, получали его больные или нет), с той группой больных, которая была рандомизирована в контрольную группу. Такой анализ называется "intention to treat" [43]. Именно этот вид анализа является наиболее верным с точки зрения доказательной медицины, хотя, на первый взгляд, он противоречит логике. Возможны и другие виды анализа, например, "per protocol", т.е. больных группируют по тому признаку, какой действительно препарат они реально получали. Такой вид анализа нарушает рандомизацию, поэтому никогда не может использоваться как основной. Вместе с тем, такой вид анализа может использоваться для изучения побочных эффектов препарата, разделив больных на реально принимавших и не принимавших его.

Для упрощения анализа результатов РКИ существует ряд нормативных документов, например, CONSORT [44], которые, однако, не могут охватить всех необходимых деталей для суждения о корректности проведенного исследования.

Конечные точки. ПКТ

Понятие конечной точки появилось в РКИ не сразу. В первых РКИ эффект оценивали по сравнению частоты исходов (в первую очередь смертельных) в основной и контрольной группах. Понятие первич-

ной конечной точки (primary endpoint) (ПКТ) возникло тогда, когда исследования стали анализировать по времени до наступления события (time to event) [45].

Под конечной точкой понимают любой показатель, который поддается четкой регистрации, имеет клиническую и/или прогностическую значимость, наступление которого во времени может быть четко зарегистрировано. ПКТ — это основное событие, по которому оценивают РКИ, оно фактически отражает основную цель исследования. Развитие ПКТ (даже если она не была фатальной) означает окончание исследования для больного [45] при использовании показателя "время до наступления события".

Все исследование планируется и строится таким образом, чтобы была возможность ПКТ четко документировать. ПКТ может иметь самую разную степень "жесткости". Например, ПКТ может быть смерть от всех причин, для сердечно-сосудистых заболеваний — серьезные их осложнения — MACE (Major adverse cardiovascular events), под которыми понимают сердечно-сосудистую смерть, нефатальный ИМ, нефатальный инсульт. Существуют также суррогатные ПКТ, под которыми понимают легко измеряемые показатели, имеющие доказанную связь с жесткими конечными точками.

По динамике частоты регистрации суррогатных конечных точек в идеале можно предсказывать пользу от вмешательства (или вред от него). Выбор суррогатных конечных точек всегда зависит от того, какие больные включаются в РКИ и какое вмешательство в нем изучается. Например, при изучении эффективности антигипертензивных препаратов суррогатной конечной точкой является, как правило, уровень АД, а при изучении эффективности гиполипидемических препаратов — уровень ХС липопротеинов низкой плотности (ХС ЛНП). Следует иметь в виду, что ценность РКИ, использующих суррогатные конечные точки, существенно уступает РКИ, в которых используют жесткие конечные точки. Безусловно, использование в РКИ "жестких" конечных точек делает исследование значительно более убедительным, особенно при заболеваниях, сопровождающихся высоким риском осложнений.

Существует также риск того, что использование суррогатных конечных точек даст ложные результаты об эффективности и безопасности изучаемого препарата. Так, в исследовании ILLUMINATE при использовании торсетрапиба было выявлено его отрицательное влияние на показатели общей смертности, при этом препарат существенно снижал уровень ХС ЛНП и повышал уровень ХС липопротеинов высокой плотности, т.е. благоприятно влиял на суррогатные конечные точки [46].

Достижение ПКТ (какой бы она ни была) означает достижение основного результата исследования, при этом больной выбывает из исследования, этим ПКТ отличается от вторичных, третичных и т.д. конечных точек.

В крупных РКИ 80-х гг. XX в. понятие комбинированной ПКТ отсутствовало. В этих исследованиях, как правило, отдельно рассматривали влияние того или иного препарата на серьезные осложнения и показатели смертности. Так, например, в Норвежском многоцентровом исследовании тимолола при остром ИМ (Norwegian Multicenter Timolol Study) отдельно рассматривали влияние препарата на смерть от всех причин и на вероятность повторного ИМ [47].

Анализ результатов исследования по ПКТ

Для оценки основного результата РКИ в течение длительного времени используют показатель, называемый "время до достижения первого события" (time to first occurrence), под которым понимают период времени, прошедший между включением больного в исследование и появлением ПКТ. Анализируя различия по этому показателю между основной и контрольной группами, делают выводы об эффективности или неэффективности изучаемого препарата (см. ниже).

Совместные ПКТ

В некоторых исследованиях одновременно используют две ПКТ, для того чтобы выявить два различных вида эффекта проводимого вмешательства (co-primary endpoints). Нередко одна из таких точек отражает эффективность вмешательства, а вторая — его безопасность. Статистический анализ проводится отдельно для каждой ПКТ, соответственно и выводы в отношении влияния вмешательства на эти конечные точки делаются отдельно [48]. Так, в РКИ с прямыми пероральными антикоагулянтами использовались ПКТ эффективности и ПКТ безопасности. В таких случаях анализ результата проводится отдельно для каждой ПКТ. Правда, при возникновении смертельных исходов такой вид анализа становится проблематичным.

Комбинированные ПКТ. Клиническая значимость

Необходимость в создании так называемых комбинированных конечных точек появилась тогда, когда базовая терапия ССЗ значительно улучшилась, в РКИ стало все труднее демонстрировать достоверные различия даже между эффективным новым препаратом и стандартным лечением, для этого требовалось включить в исследование все большее количество больных. Кроме того, возникла необходимость оценивать влияние нового препарата на несмертельные осложнения.

Одним из первых предложил использовать первичные комбинированные конечные точки (ПККТ) при остром ИМ E. Braunwald. Он использовал понятие "неудовлетворительный исход" ("unsatisfactory outcome"), в который включил 10 показателей, которые фактически были составляющими ПККТ [49].

В настоящее время под ПККТ понимают "группу индивидуальных конечных точек, которые в совокупности образуют единую конечную точку исследо-

вания" [50]. Из этого определения следует, что ПККТ "неделима", наступление любого из ее компонентов означает достижение цели исследования и его окончание для больного. Со статистической точки зрения любой компонент ПККТ равнозначен, что создает определенные сложности при трактовке результатов исследования (см. ниже).

Преимущества и недостатки комбинированных ПКТ

В РКИ применение ПККТ делает более реальным их достижение и поэтому существенно сокращает предполагаемое количество включаемых больных, сроки исследования и его стоимость. Однако это имеет и обратную сторону. Например, включение в состав комбинированной конечной точки такого исхода как госпитализация по поводу ухудшения течения болезни (что часто практикуется в РКИ по изучению хронической сердечной недостаточности (ХСН)) может дать неверное представление об истинных исходах заболевания (как в основной, так и в контрольной группе) под влиянием изучаемого лечения.

Применение ПККТ создает определенные сложности при трактовке результатов РКИ. Это объясняется тем, что с точки зрения статистики все компоненты ПККТ имеют одинаковую значимость. Традиционно статистический анализ в такого рода исследованиях проводят по времени до достижения любого из компонентов ПККТ, который возник первым (time to event). Поэтому, например, госпитализация больного будет означать достижение ПКТ, а последующий через некоторое время ИМ у этого же больного не будет учтен (так как он выбыл из исследования). Кроме того, может возникнуть путаница в оценке компонентов комбинированной конечной точки при одном и том же событии (например, госпитализация больного по поводу нестабильной стенокардии, развившейся через несколько дней ИМ, смертельный исход через несколько дней) [50]. Есть еще один существенный недостаток в использовании ПККТ. Такой подход сокращает длительность наблюдения (за счет того, что первыми по хронологии могут возникать менее значимые компоненты ПККТ), из-за этого исследование может не выявить более значимые отдаленные исходы заболевания [51]. Это может оказаться особенно важным ССЗ, онкологических заболеваний и ряда других. Именно поэтому считается, что для оценки реальных отдаленных исходов заболевания большим преимуществом обладают наблюдательные исследования и в первую очередь регистры [52].

Как трактовать компоненты ПКТ

Сказанное выше свидетельствует, что необходимо стремиться к тому, чтобы все компоненты ПКТ имели примерно одинаковую клиническую значимость. Достаточно давно V.M. Montori и соавт. были сформулированы определенные правила для оценки валидности компонентов ПККТ в клинических исследо-

ваниях и правильной интерпретации результатов, полученных при их анализе [53].

Очевидным из этих правил является то, что все компоненты ПККТ должны иметь примерно одинаковую клиническую значимость для пациента. Правда, это не может относиться к смертельному исходу, который практически всегда является компонентом ПККТ, но однозначно несопоставим по значимости с любыми другими исходами болезни.

Не со всеми выводами V. M. Montori и соавт. можно полностью согласиться. Исследователи рекомендовали также анализировать вклад компонентов ПККТ в суммарный эффект вмешательства. Считалось, что если биологический смысл компонентов ПККТ примерно одинаков, то и изучаемое лечение должно влиять на них примерно одинаково. Этот довод иллюстрируют, например, результатами исследования HOPE, в котором применение рамиприла способствовало снижению числа смертей от сердечно-сосудистых причин на 26%, числа ИМ на 20%, числа инсультов — на 32% [54], т.е. примерно в одинаковой степени.

Вместе с тем есть исследования, в которых динамика различных компонентов ПККТ неодинакова, соответственно, возникает вопрос о том, насколько адекватно подобраны компоненты ПККТ. Например, в исследовании TIME динамика разных компонентов ПККТ очень сильно различалась [55]. Еще более сложно решить вопрос трактовки результатов РКИ в том случае, если изученное вмешательство положительно влияет только на один из показателей ПККТ и вообще не влияет на другие. Например, в исследовании LIFE достоверное уменьшение вероятности возникновения ПККТ обеспечивалось исключительно за счет влияния лозартана (его сравнивали с ателололом) на частоту возникновения мозгового инсульта; частота сердечно-сосудистой смерти и ИМ не менялась [56]. Безусловно, на основании этого РКИ нельзя сделать вывод о положительном влиянии лозартана на все компоненты использовавшейся ПККТ, но напрашивающийся вывод о положительном влиянии лозартана на вероятность возникновения инсульта также представляется спорным из-за некорректности анализа по отдельным компонентам ПККТ.

Подводя итог, еще раз отметим, что для анализа эффективности выбранного вмешательства отдельный анализ компонентов ПККТ недопустим. Тем не менее, отдельный анализ частоты достижения эффекта по результатам влияния разных компонентов ПККТ представляет интерес для оценки правильности выбора этих компонентов и клинической значимости ПККТ.

Анализ результатов РКИ при использовании комбинированных ПКТ

Этот анализ в принципе проводится так же, как при использовании однокомпонентных конечных точек. В настоящее время с этой целью обычно используют так называемую модель пропорциональных рисков

Кокса. Рассчитывается время до наступления составляющей ПККТ, которая возникла первой. С точки зрения статистики, любой из компонентов ПККТ равнозначен. Хотя с точки зрения клиники это может быть совсем не так (см. ниже). Поэтому возникает естественное желание проанализировать влияние на полученный результат отдельно для каждого из компонентов ПККТ. Однако такой анализ с точки зрения статистики недопустим и не может приводить к какому-либо обоснованному выводу. По правилам классической доказательной медицины анализ составляющих ПККТ автоматически превращает их во вторичные конечные точки со всеми вытекающими из этого последствиями (см. ниже об анализе по вторичным конечным точкам) [57].

Статистические проблемы при анализе комбинированных ПКТ

Не следует путать клиническую значимость методов оценки результатов РКИ и используемых для этого статистических подходов. Ранее результаты РКИ оценивались просто по соотношению умерших в основной и контрольной группах, используя метод χ^2 [58]. С конца 70-х гг. XX в. основными методами статистического анализа результатов РКИ стали модель пропорциональных рисков Кокса, log-rank тест, кривые Каплана-Мейера. В основе всех этих методов лежит так называемый "анализ времени до первого события" (time-to-first-event analysis), т.е. оценка времени до появления любого из компонентов ПККТ, и расчет таких показателей, как относительный риск, доверительный интервал, величина "p", которые являются основными в оценке результатов РКИ [57]. Такой подход, возможно, был бы идеален при анализе однокомпонентных конечных точек, когда исследователей интересует только одно главное событие. При использовании в РКИ ПККТ такой подход имеет определенные недостатки, прежде всего потому, что первым событием может оказаться менее клинически значимое (например, госпитализация), а последующие, более значимые (например, ИМ, инсульт) не будут учтены при анализе. Кроме того, такой подход не позволяет учесть суммарное число событий у конкретного больного, вероятность повторных событий и пр. [59].

Новые методы анализа по комбинированным ПКТ

Чтобы попытаться избежать основных недостатков изложенного выше анализа "времени до первого события", известный английский биостатистик S. J. Pocock в 2012 г. предложил использовать в РКИ по изучению сердечно-сосудистых препаратов новый метод "win ratio" — метод отношения победителей. При использовании этого метода все конечные точки первоначально распределяются по их клинической значимости (например, при использовании набора конечных точек MACE первой по значимости является смерть, затем следует инсульт, затем ИМ). Затем больные основной и контрольной групп разбиваются на пары в зависимости от индивидуальных пока-

зателей их риска. После этого в каждой паре определяют, у кого из больных первым произошло наиболее значимое событие (как правило, смерть). Если оно не произошло ни у одного из больных, таким же образом анализируют первенство в наступлении менее значимого события и т.д. Таким образом, в каждой паре определяется победитель [60]. В результате такого анализа выделяются пары "выигравших" и "проигравших" (по отношению к изучаемому препарату). Далее, рассчитывается отношение "выигравших" и "проигравших", определяется достоверность различий (p), 95% доверительный интервал, после этого вероятность "выигрыша".

С использованием методики "отношения победителей" был проведен ряд исследований (например, ATTR-ACT — сравнение тафамидиса с плацебо при амилоидной кардиомиопатии), некоторые исследования находятся в стадии проведения. Интересно, что результаты ряда уже закончившихся и опубликованных РКИ были пересчитаны с помощью упомянутой методики (например, известные РКИ CHARM, TRILOGY ACS, EPHEsus, PARADIGM-HF и некоторые другие). В большинстве случаев результат нового анализа не привел к пересмотру основных выводов исследования. Одним из исключений является исследование PARADISE-MI, в котором комплекс вальсартан/сакубитрил, вопреки ожиданиям, не превзошел рамиприл во влиянии на ПККТ [61]. Использовался традиционный анализ времени до наступления первого события. Повторный анализ с помощью методики "отношения победителей" привел к противоположному результату и все же сумел показать преимущества вальсартана/сакубитрила [62]. Думается, что проведение такого повторного анализа не было случайным, хотя с позиций доказательной медицины выводы уже проведенного исследования пересмотреть невозможно.

Хотя метод "отношения победителей" предлагает новый подход к оценке исходов в РКИ, его преимущества могут быть полностью обесценены целым рядом его недостатков. К ним относятся в первую очередь субъективность в присвоении риска отдельным его компонентам, а также то, что при формировании пар рассматривается только факт, у кого первым возникло то или иное событие, но игнорируется время, прошедшее от включения больного в исследование до возникновения события. Соответственно, клиническая интерпретация эффекта при использовании данного метода может быть затруднена. Поэтому многие исследователи рекомендуют пользоваться традиционным видом статистического анализа в тех случаях, когда в исследовании есть возможность четко документировать время до наступления первого события, и когда вероятность повторных событий относительно невелика [63].

Другой возможный метод статистического анализа для оценки ПККТ появился около 10 лет назад. Он называется "Взвешенный комплексный анализ ко-

нечных точек" (Weighted Composite Endpoint analysis) [64]. Этот метод является расширенным методом анализа "время до события", в котором анализируются все произошедшие у больного нефатальные события; при этом каждому из них присваивается определенный вес. К примеру, в случае MACE, смерти присваивается вес 1,0, инсульту — 0,47, ИМ — 0,38. Эти значения присваиваются на основании соглашения экспертов [65]. Недостатком метода является субъективность оценки веса каждого из событий ПККТ, что делает применение этого подхода весьма проблематичным.

Метод негативной биномиальной регрессии (negative binominal regression) фактически отказывается от оценки "времени до события", он суммирует все произошедшие события, относящиеся к ПККТ. Его преимуществом является возможность оценить эффективность изучаемого лечения на повторные события. Существенным недостатком метода является необходимость обеспечить одинаковую продолжительность наблюдения для всех больных, что противоречит самому принципу проведения исследований, изучающих выживаемость [51]. При невозможности обеспечить одинаковую продолжительность наблюдения для всех больных прибегают к модели Andersen-Gill, рассматривающей все события, относящиеся к ПККТ, произошедшие у конкретного больного. Модель позволяет оценивать повторные события, причем риск повторного события не увязывается с предшествующим событием. Недостатком модели является присвоение одинаковой значимости разным компонентам ПККТ.

Манипуляция методами статистического анализа комбинированных ПКТ

Все сказанное выше о различиях в подходах к анализу РКИ свидетельствует о том, что выбор какого-либо из методов является весьма субъективным. В принципе, методов, доказывающих, какой из этих видов анализа наиболее верен, не существует. Это создает почву для манипуляции результатами РКИ.

Наглядным примером, как манипулированием современными статистическими подходами в анализе результатов РКИ можно добиться нужного результата, является публикация Н. Нара и соавт. [65]. Они показали, что ретроспективный анализ недавно проведенного исследования GLOBAL LEADERS с помощью различных методов статистического анализа может дать желаемый (для производителя ЛП) результат. Как известно, в этом исследовании с помощью традиционного статистического анализа не удалось показать, что тикагрелор, назначаемый в виде монотерапии после проведенной коронарной ангиопластики, имеет преимущество перед традиционной двойной антиагрегантной терапией [67] в отношении влияния на ПККТ (смерть от всех причин или возникновение нового Q-ИМ).

Последовательно применяя упомянутые выше новые методы статистического анализа, Н. Нара и соавт.

удалось продемонстрировать, что тикагрелор достоверно снижает риск ишемических событий и кровотечений на 5-8% по сравнению с традиционной двойной антиагрегантной терапией [65].

Выше уже упоминался пример, как повторный анализ исследования PARADISE-MI позволил продемонстрировать "невывявленный" ранее эффект сакубитрила/вальсартана на частоту ПКТ после перенесенного ИМ.

Совершенно очевидно, что если методика организации РКИ и их проведения максимально объективизированы и поддаются контролю, то методы их анализа страдают очевидным субъективизмом. Лучшим свидетельством тому является факт, что разные методы статистического анализа могут дать противоположный результат в отношении эффективности изучаемого препарата [62], причем результат этого анализа может зависеть от желания исследователей. При этом никаких строгих доказательств того, какой из методов анализа является более верным, в принципе не существует.

Вторичные, третичные конечные точки

Как уже отмечалось, ПКТ — это исходы заболевания, в отношении которых планировалась мощность исследования. Вторичные конечные точки (ВКТ) — это дополнительные конечные точки, предпочтительно заранее оговоренные, для выявления которых исследование, как правило, не обладает достаточной мощностью. Вторичные, третичные конечные точки могут выбираться произвольно, в зависимости от целей исследования. Они также могут быть однокомпонентными или комбинированными. При возникновении ВКТ больной не прекращает исследование (если только это не смерть больного).

Анализ по ВКТ, а также анализ в определенных подгруппах больных (см. ниже) в РКИ может представлять интерес для формирования гипотез (hypothesis generating), но ни в коем случае не должен отражаться в выводах исследования. Это объясняется тем, что протокол исследования нацелен, в первую очередь, на выявление ПКТ, для выявления ВКТ (третичных) часто нужны дополнительные возможности, методы и т.д., т.е. с точки зрения статистики такой анализ не обладает достаточной мощностью [68].

Наглядным примером, как анализ по ВКТ может ввести в заблуждение, является исследование ELITE. В этом исследовании сравнивали каптоприл с новым тогда препаратом — представителем антагонистов рецепторов ангиотензина II — лозартаном. ПКТ было повышение уровня креатинина сыворотки крови ($>26,5$ мкмоль/л), по которой различий между препаратами выявлено не было. Неожиданно для исследователей были выявлены существенные различия между каптоприлом и лозартаном (в пользу последнего) во влиянии на ВКТ — смерть или поступление в стационар [69]. Из этого был сделан ошибочный вывод о том, что они обладают явными преимуществами перед ингибиторами ангиотен-

зинпревращающего фермента (ИАПФ) во влиянии на жесткие конечные точки и, в частности, на показатели смертности. В течение некоторого времени этот вывод считался обоснованным и активно продвигался в клинической медицине.

Проведенное позже исследование ELITE II, в котором ПКТ была смерть от всех причин, не выявило никаких различий между двумя этими препаратами [70] и подтвердило, к каким опасным заблуждениям может привести анализ исследования по ВКТ.

Анализ в подгруппах

Выделение каких-то подгрупп больных в РКИ и последующий анализ результатов вмешательства в этих подгруппах (так называемый вторичный анализ), с одной стороны, очень привлекателен, а с другой — таит опасность получения ложных выводов. Это объясняется в первую очередь тем, что при выделении таких подгрупп исследование сразу перестает быть рандомизированным (если только существование таких подгрупп не предусматривалось заранее и рандомизация проводилась стратифицировано), кроме того, теряется его мощность за счет уменьшения количества больных. Вторичный анализ с высокой степенью вероятности может дать статистически значимый ложноположительный результат. Чем больше подгрупп включается во вторичный анализ, тем больше вероятность получить статистически достоверный результат случайно. Это было наглядно продемонстрировано P.M. Rothwell, показавшим на примере ряда РКИ, как можно получить статистически достоверный, но абсолютно бессмысленный результат. Так, при вторичном анализе исследования ISIS-2 он показал, что аспирин был неэффективен у больных, родившихся под знаками Libra и Gemini (Весов и Близнецов) [71].

Этим же ученым было показано, что результаты, полученные в ряде РКИ при проведении анализа в подгруппах и даже вошедшие в клинические рекомендации (КР), были впоследствии опровергнуты в новых РКИ [71].

Можно привести еще один пример, когда американская FDA (Food and Drug Administration) в течение длительного времени, ссылаясь на анализы в подгруппах в нескольких РКИ, не одобряла использование аспирина после транзиторной ишемической атаки у женщин. В результате множество женщин, перенесших транзиторную ишемическую атаку, скончались, не получив жизненно необходимой терапии.

Как указывалось выше, анализ в подгруппах может планироваться заранее и предусматриваться протоколом РКИ (prespecified analysis). Такой анализ можно проводить только при общем положительном результате РКИ [48]. Однако многие статистики считают, что его результаты могут рассматриваться как достоверные только в том случае, если при рандомизации проводилась стратификация.

Заранее предусмотренный анализ в подгруппах при общем положительном результате РКИ (дока-

занным влиянии на ПКТ) активно используется регуляторными органами при утверждении показаний к назначению препарата у больных конкретными подгруппами, а также фармацевтическими компаниями для коммерческого продвижения препарата. Однако с точки зрения доказательной медицины, как уже отмечалось, его результаты могут оказаться неверными.

Показатели, используемые при анализе результатов РКИ

Для количественного анализа результатов РКИ используются следующие показатели [72]:

- **Абсолютный риск** (Absolute risk, AR) — абсолютное количество событий в группе, отнесенное к численности всей группы в целом
- **Относительный риск** (Relative risk, RR) — отношение двух абсолютных рисков в двух группах (подвергшихся и не подвергшихся воздействию)
- **Снижение относительного риска** (Relative risk reduction, RRR) — насколько вмешательство снижает относительный риск по сравнению с невмешательством.
- **Отношение рисков** (Hazard ratio, HR) — сравнение вероятности наступления неблагоприятного события в одной группе (вмешательства) по сравнению с другой группой (невмешательства). Используется в исследованиях выживаемости с разными сроками наблюдения.

Клиническая и статистическая значимость результатов РКИ

Следует помнить, что далеко не всегда статистическая значимость, полученная в РКИ, означает клиническую значимость. Для оценки последней всегда следует учитывать не только степень снижения относительного риска (о чем сообщается всегда в первую очередь), но и снижение абсолютного риска осложнений.

Например, в исследовании GISSI-Prevenzione, проведенном у больных с ХСН, добавление к терапии n-3 полиненасыщенных жирных кислот в течение 3,9 лет статистически значимо снижало общую смертность больных [HR] 0,91 [95,5% ДИ 0,833-0,998] $p=0,041$. Однако снижение абсолютного риска смерти составило всего 1,3%, что вряд ли можно рассматривать как значимый клинический эффект [73].

Для объективной оценки значимости достигнутого эффекта целесообразно использовать показатель NNT (number needed to treat) — число больных, которых необходимо пролечить, чтобы достичь определенного благоприятного исхода или предотвратить один неблагоприятный исход (фактически, одну конечную точку) в сравнении с контрольной группой. Показатель NNT находится в обратной зависимости от уменьшения абсолютного риска. Многие считают NNT основным показателем эффективности вмешательства в доказательной медицине. Понятно, что чем выше NNT, тем менее эффективно изучаемое лечение. При таком анализе не

следует забывать, какими были ПКТ исследования, насколько они были клинически значимыми.

Следует помнить также, что статистическая достоверность, определяемая как $p<0,05$, является условным понятием [74]. Именно эту величину p предложил в 1925 г. R. Fisher (1890–1962) как отрезную точку, отделяющую достоверный результат от недостоверного. Однако современные статистики постоянно предупреждают, что эта граница является весьма условной, она зависит от того, какой показатель изучается и какова его клиническая значимость. Американское FDA при изучении влияния препарата на показатели смертности требует достижения $p<0,01$. Необходимо помнить также, что величиной p можно манипулировать. Для обозначения такого подхода предложен термин "p-hacking" (т.е. "захват p ") [75].

Другие проблемы анализа РКИ

Даже в грамотно спланированном РКИ могут возникать трудности из-за выбывания больных после рандомизации по разным причинам, а также вследствие плохой приверженности к лечению. Это имеет особую значимость, если отдаленный прогноз выбывших больных отличается от прогноза у тех, кто продолжал наблюдаться. Такой факт был доказан в исследовании Coronary Drug Project, в котором в группе больных, принимавших не менее 80% назначенного препарата (клофибрата), отмечены существенно более низкие показатели 5-летней смертности в сравнении с пациентами с низкой приверженностью (15,0 и 24,6%, соответственно) [76].

Оценка отклика больных при длительном наблюдении

Наилучшим способом обеспечить хороший отклик больных при длительном наблюдении является хороший контакт с ними на протяжении всего исследования [77]. Для этого, в первую очередь, необходимо не включать в РКИ тех больных, в отношении которых существуют сомнения в их желании поддерживать постоянную связь с исследователями. Есть и другие меры, позволяющие обеспечить достаточный отклик больных. Так, при первичном контакте с больным необходимо, кроме номера его телефона, записывать номера телефонов его родственников и ближайших друзей. Может помочь и контакт с лечащим врачом больного. Особенные трудности могут возникать при смене места жительства больного.

Применение результатов РКИ в клинической практике

Лечащий врач имеет дело с конкретным больным, поэтому часто высказывается мнение, что результаты РКИ исключают применение индивидуального подхода к лечению. На самом деле это противоречит истине, поскольку РКИ проводятся у достаточно сильно различающихся между собой больных, причем чем большее количество больных включено в РКИ, тем больше вероятность выявить конкретные группы больных, у которых изучаемое вмешательство будет наиболее эффективно. При этом, однако, необходи-

мо помнить об опасности получения ложноположительного результата в подгруппах (см. выше).

Применение результатов РКИ в клинике, в первую очередь реализуется в создании КР (см. ниже), а также в написании инструкций по применению конкретных препаратов. Некоторые врачи считают возможным применять результаты РКИ непосредственно в своей лечебной практике, однако это несет в себе риск назначения препарата "off label" (вне инструкции).

Существует согласительный документ CONSORT, согласно которому можно проводить анализ качества уже выполненного РКИ. Однако в нем обозначены лишь основные принципы оценки (необходимые, но недостаточные), применение которых далеко не всегда позволяет выявить те или иные дефекты и спорные моменты в том или ином РКИ [44].

Ограничения РКИ

РКИ имеют целый ряд ограничений, однако эти ограничения существенно зависят от качества РКИ, его целей и критериев включения и исключения больных. Основным недостатком РКИ считают селективность включенных в них больных из-за жестких критериев исключения, которые редко встречаются в реальной клинической практике. Тем не менее, как уже отмечалось выше, разные РКИ включают разные популяции больных в плане их репрезентативности. Поэтому каждое РКИ надо оценивать по характеристикам включенных в них больных, их тяжести, коморбидности и пр. Нельзя не признать, однако, что некоторые категории больных действительно нечасто включаются в РКИ (пожилые больные, больные с тяжелыми сопутствующими заболеваниями и пр.).

Кроме того, результаты многих ранее проведенных РКИ устаревают, в первую очередь, из-за того, что меняется базовая терапия того или иного заболевания. Например, практически все исследования с бета-адреноблокаторами (ББ) после перенесенного ИМ были проведены в так называемую "дореперфузионную" эру, когда в остром периоде ИМ не использовалась коронарная ангиопластика, а также не применялись многие современные препараты (ИАПФ, статины). Поэтому ответить на вопрос, насколько ББ в современных условиях, можно только гипотетически. Поскольку проведение новых РКИ с ББ в современных условиях представляется неэтичным, для оценки их реальной эффективности приходится пользоваться данными с меньшим уровнем доказательств (в первую очередь наблюдательными исследованиями).

Всегда ли необходимы РКИ

До появления РКИ такой вопрос в принципе не возникал, поскольку использовались другие методы доказательств. Огромное количество лекарств, считавшихся эффективными, исчезли после внедрения в клинику принципов доказательной медицины, так как оказались либо неэффективными, либо небезопасными. Однако некоторые лекарства и методы ле-

чения, обладавшие быстрым и очевидным эффектом (например, инсулин, пенициллин, тироксин, дефибрилляция и некоторые другие) успешно используются до сих пор. Их относят к классу рекомендаций I. Никто и никогда не требовал проведения РКИ для доказательства их эффективности и безопасности [78].

В некоторых случаях проведение РКИ невозможно по этическим соображениям (например, у беременных женщин). Считается также, что проведение РКИ обычно не оправдано при редких заболеваниях, так как это потребует включения большого количества больных, значительных финансовых затрат и пр. В таких случаях, по-видимому, предпочтительно проведение наблюдательных исследований, в первую очередь, по типу "случай-контроль".

При тех же заболеваниях, которые дают серьезные осложнения и являются причиной высокой смертности населения, проведению РКИ альтернативы нет, только они могут дать достоверную информацию об эффективности нового метода лечения, в первую очередь, о его влиянии на исходы заболевания.

Нерандомизированные исследования с вмешательством

При этом типе исследований выбираются две группы больных (или более), одной из которых активно назначается (в отличие от наблюдательных исследований) изучаемое вмешательство, а другой нет. Рандомизация не проводится. Достичь идентичности двух групп без рандомизации практически невозможно, соответственно полученные в конце исследования различия между группами, как правило, нельзя отнести за счет действия препарата. Тем не менее, при невозможности осуществить рандомизацию, такие исследования иногда проводятся. Например, в начале эпидемии новой коронавирусной инфекции (COVID-19) был проведен ряд таких исследований с препаратом гидроксихлорохин, их результаты оказались противоречивыми (см. ниже).

Исследования "до-после"

Исследования "до-после" фактически являются самым примитивным видом исследования с вмешательством. В них одной и той же группе больных назначают исследуемое вмешательство, затем через определенный период времени оценивают динамику интересующих показателей, по которой делают вывод об эффективности или неэффективности изучаемого препарата [79, 80]. Эти исследования имеют множество существенных недостатков, хотя нередко используются для изучения ЛП на пострегистрационном этапе. В первую очередь, к их недостаткам относится сложность учета смещающих факторов. Кроме того, такие исследования игнорируют так называемую регрессию к среднему. В них также не учитываются сезонные изменения ряда показателей, эффект наложения предшествующего лечения (carry-over effect). Тем

Таблица 1. Препараты, обладающие положительным влиянием на исходы сердечно-сосудистых заболеваний

Препараты	Заболевания, при которых доказано их действие на "конечные точки"
Аспирин	Вторичная профилактика сердечно-сосудистых осложнений (ИБС, перенесенный инсульт)
Аспирин и тромболитики	Острый период ИМ
Бета-адреноблокаторы	Больные ИБС, перенесшие ИМ, ХСН
Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента	ХСН, перенесенный ИМ с нарушенной функцией левого желудочка
Все основные современные группы антигипертензивных препаратов	Артериальная гипертензия
Статины. Эзетимиб	Вторичная профилактика сердечно-сосудистых заболеваний
Оральные антикоагулянты	Первичная и вторичная профилактика мозгового инсульта у больных с ФП
Ингибиторы минералокортикоидных рецепторов	ХСН, перенесенный ИМ с нарушенной функцией левого желудочка
SGLT2-ингибиторы, стимуляторы гуанилатциклазы	ХСН
Ингибиторы PCSK9	Вторичная профилактика ИБС
Примечание: ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ФП — фибрилляция предсердий	

не менее, в ряде ситуаций, когда проведение сравнительного исследования не представляется возможным, исследования "до-после" могут иметь определенную ценность. В таких случаях необходимо сравнить исходное состояние больных с таковым в других исследованиях, а также оценить частоту осложнений, возникших в процессе наблюдения, с частотой таких же осложнений, зафиксированной в сравнительных исследованиях [80].

Рандомизированные контролируемые исследования — основной источник данных для клинических рекомендаций

Поскольку РКИ, как уже отмечалось, являются самым высоким уровнем доказательств в современной медицине, результаты, полученные в этих исследованиях, в первую очередь, ложатся в основу современных КР — документов, призванных перевести данные доказательной медицины в доступные практическому врачу формы.

Список препаратов, доказавших свое влияние в кардиологии на развитие осложнений ССЗ (так называемые препараты, спасающие жизнь — life-saving drugs) сформировался исключительно на основе проведенных РКИ (табл. 1).

Метаанализы

Первые попытки суммировать данные разных научных исследований предпринимались К. Pearson еще в 1904 г. Целью было "провести статистический синтез данных из разных, но подобных, т.е. сопоставимых исследований, итог которого — количественная оценка обобщенных результатов" [81]. Такой подход позволял увеличить статистическую мощность исследования, снизить уровень ошибки второго рода.

Термин же "метаанализ" был предложен в 1976 г. психологом G. V. Glass [82].

Вопреки устоявшемуся мнению, на сегодняшний день единого определения метаанализа не существует. Чаще всего метаанализ понимают как статистическую технологию для объединения индивидуальных эффектов ряда исследований, посвященных одному и тому же вопросу, для оценки суммарного эффекта. Есть еще несколько определений метаанализа [83]:

- Наблюдательное исследование, в котором единицами наблюдения являются результаты отдельных исследований или комбинированные результаты индивидуальных больных, полученные в этих исследованиях.

- Статистический анализ, включающий данные двух или более исследований, в которых изучалось одно и то же вмешательство, выполненный с целью выработки общего заключения об эффективности и безопасности этого вмешательства.

- Тип литературного обзора, использующий количественную оценку.

Из этих определений становится очевидным, что не все согласны с определением метаанализа как вершины "доказательной пирамиды" и что эти определения подразумевают разную значимость метаанализа в доказательной медицине.

Метаанализ допустимо выполнить в том случае, если включенные в него исследования схожи по клиническим характеристикам больных, используемой методологии, а также гомогенны в отношении эффекта. Необходимо отметить, что все эти требования в полном объеме соблюсти практически невозможно. Чтобы исключить "публикационный сдвиг" (publication bias), желательно использовать как опубликованные, так и неопубликованные исследования (исследования с нейтральными и отрицательными результатами часто не публикуются) [84, 85].

Однако в этом таится определенная опасность, так данные неопубликованных исследований нередко

имеют невысокое качество, они не проходят рецензирования (как это делается с опубликованными исследованиями). Детальное рассмотрение техники проведения метаанализа не входит в задачи настоящей работы.

Поскольку метаанализы РКИ давали возможность достаточно легко получить ранее отсутствовавшие данные, основываясь на результатах суммарного анализа относительно небольших исследований, и внести ясность в те вопросы, в отношении которых отдельные РКИ давали противоречивые результаты, их стали считать самым высоким уровнем доказательств. Использование строгих статистических подходов к обработке данных в метаанализах также способствовало их утверждению как "вершины доказательной пирамиды". Однако далеко не все исследователи согласны с таким позиционированием роли метаанализов. Прежде всего, это объясняют тем, что метаанализ является, по сути дела, ретроспективным наблюдательным исследованием со всеми вытекающими последствиями в отношении правомочности его помещения на вершину "доказательной пирамиды".

С момента появления метаанализов ряд авторов высказывал критические замечания в отношении их значимости для доказательной медицины. Так, результаты метаанализа ряда исследований (как наблюдательных, так и рандомизированных) привели к ошибочному выводу об эффективности заместительной гормонотерапии у женщин в постменопаузе в отношении профилактики ИБС [86].

Таким образом, с одной стороны, при проведении метаанализа желательно включать в него все проведенные по изучаемому вопросу исследования (как опубликованные, так и неопубликованные). Считается, что такой подход позволит включить максимальное число больных и, соответственно, выявить максимальное количество конечных точек, т.е. повысить мощность исследования. С другой стороны, этот же подход приводит к тому, что в анализ могут включаться исследования очень невысокого качества.

В кардиологии не так много примеров того, как информация, полученная в метаанализах, выявляет принципиально новые свойства лекарств и сразу попадает в КР. В качестве примера того, что метаанализ может выявить ранее неизвестные факты, часто приводят данные метаанализа РКИ с применением аспирина (и других антиагрегантов) у больных ИБС, в котором удалось продемонстрировать (в отличие от отдельных РКИ) эффективность этого препарата во вторичной профилактике осложнений у таких больных. Это объяснялось тем, что крупных РКИ с применением аспирина у больных ИБС просто не существовало. В данный метаанализ было включено более 200000 больных. Метаанализ продемонстрировал, что применение аспирина (или другого антиагреганта) снижает риск осложнений большинства окклюзирующих ССЗ, включая острый ИМ, ишеми-

ческий инсульт, нестабильную и стабильную стенокардию, ранее перенесенный ИМ, нарушение мозгового кровообращения, заболевания периферических сосудов, а также ФП [87]. Выводы этого метаанализа сразу же вошли во многие КР, хотя впоследствии некоторые из них были опровергнуты (в частности, об эффективности антиагрегантов при ФП, о необходимости приема аспирина больными с неосложненной ИБС).

Следует помнить, однако, что, комбинируя данные из исследований, где участвовали больные с разными характеристиками (например, с разным уровнем риска), в метаанализе можно получить данные сомнительной клинической значимости. Комбинируя разные РКИ, входящие в метаанализ, можно манипулировать его результатами. В качестве наглядного примера можно привести результаты двух метаанализов, касающихся эффективности и безопасности применения антагонистов кальция, опубликованные в одном и том же номере журнала LANCET, которые дали прямо противоположные результаты [88, 89].

Стоит заметить, что метаанализы редко опровергали данные крупных, хорошо спланированных РКИ. Как правило, необычные результаты давали те метаанализы, в которых анализировали показатели, не являвшиеся ПКТ в РКИ. Хорошим примером может служить метаанализ, предположивший повышенный риск онкологических заболеваний у больных, получавших антагонисты рецепторов ангиотензина (АРА II) [90], или метаанализ, показавший увеличение риска сахарного диабета (СД) при применении статинов [91]. Ни в том, ни в другом случае изучаемые в метаанализах показатели во включенных в них РКИ не были даже вторичными или третичными конечными точками. Соответственно, возникает вопрос, насколько четко, объективно и единообразно фиксировались случаи рака (в РКИ, включенных в первый метаанализ) и случаи СД (в РКИ, включенных во второй метаанализ). Кроме того, в ряде РКИ, включенных в метаанализ по влиянию статинов на риск развития СД, выявление новых случаев этого заболевания проводилось ретроспективно. Вот почему с позиций строгой доказательной медицины корректность выводов обоих этих метаанализов вызывает большие сомнения.

Известны и обратные примеры, когда крупные, грамотно проведенные РКИ, опровергали результаты ранее выполненных метаанализов. Хорошим примером может служить проблема применения гормонозаместительной терапии у женщин в постменопаузе для профилактики ИБС (см. выше), когда метаанализ подтвердил ее эффективность, а вскоре проведенное РКИ продемонстрировало не только отсутствие эффекта, но даже опасность ее применения.

В кардиологии нечасто можно встретить примеры, когда данные какого-либо метаанализа оказывали влияние на экспертное мнение в отношении роли

того или иного препарата (или группы препаратов) в реальной клинической практике. Причиной этого, в первую очередь является противоречивость выводов, полученных в разных метаанализах. Так, до сих пор не решен вопрос о том, какие классы антигипертензивных препаратов лучше влияют на исходы заболевания: разные метаанализы дают разные результаты [92, 93].

Можно привести много примеров, когда метаанализы РКИ давали фантастические результаты в отношении того или иного препарата, которые весьма маловероятно можно было бы получить в отдельном РКИ. Примером может служить метаанализ РКИ, где использовался триметазидин у больных с хронической сердечной недостаточностью. Его результаты показали, что этот препарат способен снизить показатели смерти от всех причин таких больных на 70 (!)% [94]. Такого результата даже близко не удалось достичь при использовании классических препаратов, доказавших свою роль во влиянии на исходы заболевания у этой категории больных.

S. J. Pocock и G. W. Stone справедливо считают, что результаты одного крупного, качественного, обладающего адекватной мощностью РКИ намного ценнее, чем результаты одного, пусть и крупного, метаанализа ряда небольших РКИ [95]. Некоторые специалисты высказывают более резкие суждения, считая, что метаанализы и систематические обзоры потеряли свою значимость в доказательной медицине [96]. М. Maziarz продемонстрировал, что терапевтические решения, основанные на результатах метаанализов, далеко не всегда "оптимально предоставляют полный объем существующих доказательств" [97]. Показано, что с помощью метаанализа можно получить статистически значимые результаты, несмотря на незначительный терапевтический эффект. Крупнейший специалист в области доказательной медицины и в области метаанализов, в частности, J. P. Ioannidis пришел к очень смелому выводу о том, что метаанализы являются "искусством ошибаться" (the art of getting wrong) [98].

Несмотря на эти проблемы, метаанализ вполне можно использовать для оценки нежелательных эффектов препарата, но при этом должна быть уверенность в том, что во всех исследованиях, включенных в такой метаанализ, использовались адекватные методы оценки нежелательных явлений (НЯ) [99].

Пожалуй, наиболее оправданным в настоящее время является проведение метаанализа при внезапном появлении нового, не изученного ранее, заболевания, когда отсутствуют доказанные методы лечения и предлагается использовать ряд препаратов на основании патофизиологического способа доказательств. Обычно при этом проводится ряд небольших клинических исследований различного качества, которые не всегда дают однозначные результаты. Хорошим примером является метаанализ ряда небольших

РКИ, изучавших эффективность гидроксихлорохина при COVID-19. Как известно, в начале пандемии этот препарат начали активно применять у больных с COVID-19, основываясь на данных экспериментальных исследований. Проведенный метаанализ показал полную неэффективность этого препарата и даже его способность увеличивать смертность больных [100]. Правда, почти за год до этого такие же данные были получены при публикации результатов оценки роли гидроксихлорохина в крупном РКИ [101].

Наблюдательные исследования

На смену клиническому опыту пришли так называемые наблюдательные, или неинтервенционные, исследования. Основная их особенность — отсутствие активного контролируемого вмешательства со стороны врача.

Наблюдательные исследования сыграли определенную роль в изучении ЛП в кардиологии, однако эта роль оказалась весьма ограниченной. Несмотря на то, что наблюдательные исследования позволяют очень хорошо отследить исходы болезни, они далеко не всегда дают ответ на вопрос, какие факторы на этот исход повлияли. Приписывание положительного исхода болезни какому-либо лекарству, активно назначавшемуся в такого рода исследованиях, нередко приводило к ошибочным выводам, так как на исходы болезни действовали очень многие факторы, и вычленив среди них действие интересующего лекарства далеко не всегда оказывалось возможным.

Существует множество примеров, когда данные, полученные в наблюдательных исследованиях, были впоследствии опровергнуты в РКИ. Так, как уже упоминалось выше, в ряде наблюдательных исследований, выполненных в середине 80-х гг. XX в., было продемонстрировано существенное снижение частоты ССЗ у женщин в постменопаузе при применении эстрогенов. Это быстро проникло в клиническую практику (не без активного участия фармацевтических компаний). Однако проведенное впоследствии РКИ HERS [102], в котором использовался двойной слепой метод, не выявило снижения сердечно-сосудистых событий между получавшими эстрогены и не получавшими их. По-видимому, результаты, полученные в наблюдательных исследованиях, оказались следствием влияния смещающих факторов, а не действия изучавшегося лечения. Другим примером могут служить данные наблюдательного исследования о способности дигоксина существенно повышать риски смерти от все причин [103]. Эти данные были впоследствии опровергнуты в крупном РКИ [104].

Наблюдательные исследования, как уже отмечалось, характеризуются отсутствием активного вмешательства; в классическом наблюдательном исследо-

вании оценивается лишь то, что происходит в рамках обычной клинической практики. К наблюдательным исследованиям предъявляются определенные требования, они были сформулированы в 2004 г. и были названы "Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE)", или "Ужесточение требований к отчетности о наблюдательных исследованиях в эпидемиологии" [105].

Виды наблюдательных исследований

Существуют разные виды наблюдательных исследований — исследования с историческим контролем, одномоментные, проспективные и ретроспективные когортные исследования, исследования "случай-контроль", а также клинические наблюдения (как за группой больных, так и за отдельным больным). Медицинские регистры (но не базы данных) также являются видом наблюдательных исследований.

Необходимо отметить, что наблюдательные исследования можно подразделить на клинические и неклинические. Такое деление отсутствует в официальных руководствах, однако оно является крайне важным с точки зрения трактовки результатов и определения надежности исследования. В клинических исследованиях исследователь (или лечащий врач) имеет непосредственный контакт с больным и многие данные получает непосредственно от больного. В неклинических исследованиях данные берутся из медицинской документации, непосредственный контакт с больным отсутствует.

Совершенно очевидно, что в ряде случаев клиническое исследование даст более надежный результат. Так, например, при изучении приверженности к назначению ЛП врач получает информацию непосредственно от больного (либо путем прямого опроса, либо с помощью специальных анкет). В неклинических исследованиях та же задача выполняется с помощью анализа реализованных рецептов, что, безусловно, таит в себе опасность получения ошибочных данных, так как реализация рецепта вовсе не означает, что больной принимал выписанный ЛП по рекомендованной схеме или принимал его вообще.

Одномоментные исследования (кросс-секционные исследования)

Смысл одномоментных исследований чисто описательный. Их используют, как правило, в тех случаях, когда отсутствует какая-либо гипотеза, причем проведение одномоментного исследования нередко позволяет эту гипотезу сформулировать. Эти исследования точно описывают характеристику популяции или ее подгрупп. В этих исследованиях частот удается установить распространенность того или иного заболевания, его исходов в конкретный момент времени [106].

Одномоментные исследования выполняются для оценки наличия или отсутствия изучаемого вмешательства в определенный период времени. Они могут оценивать частоту вмешательства в определен-

ной группе больных. Поскольку назначение и исход в одномоментных исследованиях фиксируются в одно и то же время, причинно-следственная связь между ними в принципе не может быть установлена [107]. Это является главным недостатком одномоментных исследований. Например, выявление того, что ожирение чаще встречается у женщин с артритом, ни в коем случае не означает, что ожирение является причиной артрита.

Преимуществами одномоментных исследований является их незатратность, возможность оценить большое число характеристик больных, отсутствие выбывания больных, отсутствие этических проблем при их проведении.

Одномоментные исследования широко используются в фармакоэпидемиологии для оценки частоты назначения лекарств, их соответствия КР, частоты нерациональных назначений лекарств и т.д. Примером может служить крупное исследование в Португалии по изучению частоты потенциально нерациональных лекарственных назначений у пожилых больных [108].

Когортные исследования

Термин "когорта" взят из военной практики, в древнем Риме он обозначал группу из 300-600 воинов. Слово "когорта" в современной эпидемиологии трактуется как "группа людей, с определенными характеристиками, которых наблюдают в течение определенного времени", причем, как правило, наблюдение начинается в начале действия того или иного фактора, который может способствовать развитию болезни и заканчивается при возникновении исходов болезни. Наблюдение может продолжаться неопределенно долго, что делает когортные исследования уникальными при изучении отдаленных исходов заболевания [109]. В когортные исследования может включаться одна или несколько групп больных.

Когортные исследования часто используются в эпидемиологии. Примером может служить знаменитое Фремингемское исследование, фактически первое установившее вклад различных факторов риска в развитие ССЗ и их осложнений [110]. Целый ряд других известных когортных исследований предоставили огромный материал в отношении наших знаний о факторах риска, течении, методах лечения и исходах большого числа заболеваний. К таким исследованиям можно отнести, например, the RCGP Oral Contraception Study [111], NHS [112] и the British Doctors Study [113].

В рамках этих исследований были сделаны выводы об эффективности и безопасности некоторых лекарственных препаратов, которые, правда, подтверждались не всегда. Так, абсолютно не подтвердилась положительная роль гормонозаместительной терапии у женщин в постменопаузе (см. ниже), сделанная в NHS.

Когортные исследования могут быть проспективными и ретроспективными. Проспективные исследования выполняются из настоящего времени в буду-

щее. Поскольку проспективные когортные исследования выполняются по специальному протоколу, они используют заранее оговоренный метод сбора информации, максимально удовлетворяющий поставленной цели. Поэтому качество сбора информации в проспективных исследованиях значительно выше, чем в ретроспективных. Главным недостатком проспективных когортных исследований является необходимость длительного периода для отслеживания отдаленных исходов заболевания.

Ретроспективные когортные исследования могут использовать так называемый исторический контроль. Они используют уже имеющиеся в медицинской документации данные, собранные некоторое время назад. Информация о возникших осложнениях заболевания собирается на основании ранее полученных данных. Многие считают, что поскольку в ретроспективных исследованиях уже имеется информация о возникших исходах, то нельзя делать выводы о причинно-следственной связи исходов и факторов, к ним предрасполагающих [114], поскольку такие выводы могут быть ошибочными [85]. Кроме того, считается, что данные, собранные в ретроспективных исследованиях, всегда будут неполными.

Преимущество ретроспективных исследований — невысокая стоимость и возможность быстрого получения результата. Основной и весьма существенный недостаток — невозможность получить или уточнить собранные данные, а также большое количество пропущенных данных.

Сказанное выше относится к тем случаям, когда исследователь произвольно выбирает больных из ретроспективных данных и когда разные больные наблюдались по-разному. Если же существует четкая система регистрации больных (идеальный вариант — это регистр пациентов) и четкая система наблюдения за больными, то эти факторы перестают играть значимую роль. Так, например, в 1990-х гг. резко увеличилась частота аутизма. Это совпало с увеличением вакцинации от кори, эпидемического паротита, краснухи (вакцина MMR). В связи с этим появилось мнение, что вакцинация способствует развитию аутизма. В Дании было проведено ретроспективное когортное исследование, в которое включили 537 303 детей, родившихся между 1991 и 1998 гг. Были проанализированы данные, внесенные в амбулаторные карты пациентов, оказалось, что вакцинация проведена 82% пациентам, при этом частота аутизма не отличалась среди вакцинированных и невакцинированных. Был сделан вывод об отсутствии причинно-следственной связи между вакцинацией MMR и возникновением аутизма [115].

Возможно также проведение ретро-проспективного исследования. В этом случае исходные данные о больных (например, перенесших ИМ ранее) собираются ретроспективно. А данные об исходах заболевания собираются проспективно, путем поиска больных, оценки их состояния и исходов заболевания.

К такому типу исследований относятся российские регистры ЛИС-1 и ЛИС-2 [116, 117].

Изучение действия ЛП в когортных исследованиях

Выше говорилось о том, что когортные исследования нередко могут приводить к ошибочному результату в отношении эффективности и безопасности того или иного ЛП. В когортных исследованиях могут наблюдать две или больше групп больных, начиная с воздействия того или иного фактора (например, ЛП) в течение определенного времени или до развития исхода заболевания. В самой простой форме в когортных исследованиях сравнивают группу, подвергшуюся воздействию (например, ЛП), с группой, не подвергшейся воздействию. По различию в частоте исходов можно судить об эффективности или безопасности метода.

В отличие от РКИ, где воздействие является контролируемым, в когортном исследовании воздействие в значительной степени является случайным и не поддается контролю со стороны исследователя.

Поскольку в когортном исследовании исходы болезни оцениваются после того, как было совершено воздействие, теоретически возможно оценивать причинно-следственную связь между воздействием и интересующими исходами при условии максимально возможного исключения воздействия смещающих факторов. На практике, однако, это практически невыполнимо и исключить вероятность ошибки вследствие влияния этих факторов маловероятно.

Попытки изучения эффективности ЛП в рамках когортных исследований предпринимались достаточно давно, их результаты оказались неоднозначными в отношении доказанности действия, о чем уже упоминалось выше. Проведение в последующем РКИ помогало подтвердить или опровергнуть полученные в наблюдательных исследованиях данные. Однако существует немало случаев, когда выводы в отношении эффективности и безопасности лекарств, полученные в когортных исследованиях, просто не могли быть подтверждены или опровергнуты с помощью РКИ по причине отсутствия последних. При этом всегда остается определенная степень неуверенности в отношении учета полученных в когортных исследованиях результатов в клинике.

Так, например, в рамках того же NHS было установлено, что применение у женщин дигоксина ассоциировалось с 45%-м увеличением риска заболевания раком молочной железы (в сравнении с пациентками, никогда не употреблявшими дигоксин) [118]. Эти данные, однако, не были подтверждены в других наблюдательных исследованиях [119]. В систематическом анализе и метаанализе 14 исследований "случай-контроль" и 15 когортных исследований, опубликованных между 1976 и 2016 гг., прием сердечных гликозидов у женщин ассоциировался с 30%-м увеличением риска заболевания раком молочной железы [120]. На сегодняшний день по данной проблеме

ме не было проведено ни одного РКИ, поэтому однозначного ответа о связи приема дигоксина с раком молочной железы нет. Регуляторные органы не сочли данные о канцерогенном влиянии дигоксина убедительными, поэтому ни в одной из инструкций по применению дигоксина возможность развития рака молочной железы не упоминается.

Примером того, насколько может быть опасно доверять результатам когортных исследований по оценке действия ЛП, может служить недавняя пандемия COVID-19, когда при изучении гидроксихлорохина в наблюдательных исследованиях были получены положительные результаты об эффективности этого препарата [121], которые были опровергнуты впоследствии в крупных РКИ (см. ниже).

Представление результатов когортных исследований

Главной задачей исследователя в когортных исследованиях является доказательство того, что группы, подвергшиеся и не подвергшиеся воздействию, не отличаются друг от друга по исходным показателям (такая же задача стоит и перед исследователями в РКИ). Однако в когортных исследованиях решить такую задачу в десятки раз труднее, чем в РКИ из-за отсутствия рандомизации. Возможность доказательства идентичности основной и контрольной групп в значительной степени зависит от числа факторов, с помощью которых описывается исходное состояние пациентов. Чем этих факторов меньше, тем проще доказать отсутствие различий.

Исследования "случай-контроль"

Термин исследования "случай-контроль" был предложен P.E. Sartwell для того, чтобы не заострять внимание на ретроспективном характере этого вида исследований [122]. Исследование этого типа характеризуется тем, что к моменту его начала уже имеется информация об исходе (например, заболевания), поэтому на первичном этапе исследователь в классическом его варианте формирует две группы: группу "случаев", то есть тех, у кого интересующий исход имеется (основная группа), и группу "контролей", то есть лиц, у которых нет изучаемого исхода (контрольная группа).

После этого собираются данные анамнеза больного (в том числе лекарственного анамнеза), физикальные данные в прошлом, данные инструментальных исследований и лабораторных анализов в прошлом. Иными словами, необходимо максимально собрать все характеристики больного за период, предшествовавший заболеванию.

Исследования по типу "случай-контроль" хороши при изучении редких исходов заболевания или исходов с длительным латентным периодом. Исследования "случай-контроль" могут оказаться очень полезны при возникновении новых, ранее неизвестных заболеваний. Так, например, с помощью исследований "случай-контроль" были изучены факторы, предрасполагающие к развитию СПИДа. Исследования "случай-контроль"

активно использовались при проведении эпидемиологических и фармакоэпидемиологических исследований [123]. Кроме того, исследования "случай-контроль" используются в тех случаях, когда по тем или иным причинам выполнить другие виды исследования невозможно.

В сравнении с проспективными наблюдательными исследованиями исследования по типу "случай-контроль" относительно незатратны, могут быть выполнены быстро, включают в себя относительно небольшое количество больных и могут показать роль различных факторов в развитии одного и того же исхода.

Смещение (bias) в исследованиях "случай-контроль" является их "ахиллесовой пятой" — они очень чувствительны к ошибкам. Это, в первую очередь, объясняется тем, что информация о многих факторах собирается путем опроса больного или знакомства с ранее собранной документацией, при этом высока вероятность ошибок и отсутствия ряда данных. Кроме того, формирование контрольной группы в исследованиях "случай-контроль" может представлять определенные сложности.

Были сформулированы следующие основные правила проведения этих исследований. Во-первых, очень четко должны быть описаны критерии диагностики в основной группе и критерии отсутствия этого же диагноза в контрольной группе. Во-вторых, больные контрольной группы должны набираться из той же популяции, что и больные основной группы. В-третьих, исследователи, собирающие материал для исследования, не должны знать его основной цели (аналог заслепления результатов), в-четвертых, эти же исследователи должны пройти тренинг по обеспечению единообразия сбора данных в основной и контрольной группах, в-пятых, руководители исследования должны принять все меры для уменьшения смещения полученных результатов, включая статистические технологии [124].

При анализе результатов исследований по типу "случай-контроль" (как и других ретроспективных исследований) следует помнить, что они не позволяют выявить причинно-следственную связь между изучаемыми факторами.

На основании результатов исследований "случай-контроль" были получены важные для практики выводы, которые нередко затем подтверждались в исследованиях более высокого уровня доказательств. Так, например, с помощью этого вида исследований были опровергнуты мнения о том, что прием статинов способствует развитию деменции [125], вакцинация против гриппа увеличивает риск ИМ, а применение парацетамола — риск рака яичников [123]. Более того, именно в исследовании типа "случай-контроль" [126] впервые было показано, что вакцинация от гриппа снижает риск повторного ИМ, что впоследствии было подтверждено в ряде РКИ.

Тем не менее, иногда в исследованиях "случай-контроль" выявляли достаточно странные взаимосвязи. Так, например, была показана связь между наличием в доме беременных женщин домашних животных, например кошки, и последующим развитием психоза у ребенка [127]. Некоторые результаты исследований "случай-контроль" не находили впоследствии подтверждения в РКИ. Так, в 2020 г. в исследовании "случай-контроль" было продемонстрировано, что иммунодепрессор тоцилизумаб (моноклональное антитело против рецепторов интерлейкина-6) снижал риск смерти у больных с тяжелым течением COVID-19 [128]. Это, казавшееся перспективным, действие препарата было впоследствии опровергнуто в РКИ, результаты которого были опубликованы через год [129, 130].

В то же время, в ряде исследований по типу "случай-контроль" была получена информация, впоследствии подтвердившаяся в РКИ. Так, в одном из таких исследований была проанализирована связь приема различных антитромботических препаратов и вероятности желудочно-кишечных кровотечений [131]. Впоследствии эти данные фактически были подтверждены в целом ряде РКИ.

Клинические наблюдения и доказательная фармакотерапия

С появлением доказательной медицины важность индивидуальных наблюдений (case reports) отступила на задний план: такие наблюдения рассматривают как самый низкий уровень доказательства. Индивидуальным наблюдениям было оставлено место только при описании очень редких случаев течения болезни. Тем не менее не следует забывать, что история медицины знает примеры, когда эффективность лечения была доказана на одном пациенте. Хорошо известно, что Е. Jenner в 1797 г. доказал эффективность вакцинирования против оспы на примере одного единственного пациента [132]. Предположение о роли табака в возникновении рака легких было высказано на основании анализа нескольких клинических случаев у прооперированных больных в 20-х — 30-х гг. XX в., крупные когортные исследования и исследования "случай-контроль", подтвердившие эту связь, были выполнены двумя десятилетиями позже. Наблюдение за несколькими больными туберкулезом, принимавшими химиотерапевтические ЛП, привело к выводу, что последние могут улучшать настроение больных, что позволило использовать их впоследствии как антидепрессанты [133].

Достоен упоминания тот факт, что в самом первом в истории РКИ авторы иллюстрировали доказанный ими эффект стрептомицина у больных туберкулезом не только статистическими данными, но и отдельными клиническими примерами [9].

Особое место описание отдельных случаев занимает при выявлении редких побочных эффектов ЛП. Источником таких случаев могут быть как РКИ, так и любые другие наблюдательные исследования,

а также реальная клиническая практика. Известно, что, если речь идет о серьезных побочных действиях ЛП, статистический анализ для их идентификации требуется далеко не всегда. Так, несколько внезапных смертей, вызванных некупируемыми нарушениями ритма сердца, которые зарегистрировали разные врачи-онкологи при внутривенном введении противорвотного препарата дромперидона, заставили сразу же отказаться от использования парентеральной лекарственной формы этого препарата.

Отдельные клинические наблюдения в рамках проводимых наблюдательных исследований смогли продемонстрировать не просто плохую приверженность к назначенному лечению, а полный отказ от лечения у некоторых больных, перенесших ИМ (неопубликованные данные). Такие случаи в рамках большого регистра, возможно, не выявят статистически значимых последствий такого поведения больных, но должны заставить насторожиться врачей и организаторов здравоохранения.

Место наблюдательных исследований в доказательной медицине

S. J. Pocock, один из наиболее авторитетных представителей биостатистики, считает, что роль наблюдательных исследований в современной доказательной медицине должна ограничиваться уточнением результатов РКИ: в первую очередь изучением эффективности ЛП у более широких групп больных, в том числе, у пожилых, коморбидных больных, а также представителей разных этнических групп. Анализ результатов наблюдательных исследований может быть полезен в формулировании различных гипотез для организации и проведения новых РКИ [134].

Вместе с тем нельзя не признать, что наблюдательные исследования продолжают играть достаточно большую роль в тех областях медицины, где проведение РКИ невозможно в силу ряда причин. Так, например, данные многих классических РКИ о целом ряде ЛП, проведенных в конце XX в., явно устарели, так как значительно изменилась базовая терапия, стали использоваться иные методы лечения и пр. С позиций классической доказательной медицины в таких случаях требуется проведение новых РКИ с теми же препаратами, к чему активно призывает С. В. Granger и соавт. [135]. Однако проведение таких исследований, во всяком случае, в виде классических РКИ, вряд ли можно считать этичным. Поэтому для анализа эффективности старых ЛП в современных условиях не остается ничего другого, как использовать данные наблюдательных исследований, имея при этом в виду, что степень их убедительности вряд ли будет сопоставима со старыми РКИ.

Регистры

Медицинские регистры по определению являются видом наблюдательного исследования. Однако к регистрам применяются значительно более жесткие требования. Регистр "представляет собой организованную систему, которая использует наблюдательные

методы исследования для получения однородной информации для оценки определенных исходов в популяции, объединенной определенным заболеванием, состоянием или воздействием, с одной или несколькими предопределенными научными, практически или экономическими целями" [136]. Протокол регистра должен соответствовать поставленным целям и обеспечивать адекватные методы сбора и анализа данных.

Набор данных для каждого пациента обязательно должен быть однотипным, кроме того, включение пациентов в регистр должно быть сплошным, т.е. включаются все без исключения больные, удовлетворяющие заданным критериям включения в регистр), и ограничиваться строгими временными и территориальными рамками, установленными в дизайне регистра. На включение пациента в регистр не может влиять желание/нежелание исследователя [136, 137]. Регистр не нарушает повседневную практическую деятельность врача и, как правило, не предполагает каких-то дополнительных вмешательств. Исключения могут составлять какие-либо методы получения дополнительной информации о больном, например, специальные опросники, анкеты и пр.

Регистры, как и наблюдательные исследования, бывают ретроспективными, проспективными и ретро-проспективными. Регистры имеют самые разнообразные цели: изучение особенностей течения болезни, изучение ее ближайших и отдаленных исходов, оценка качества лечения и его соответствия КР и др. Не следует путать регистры с реестрами, последние являются простой системой записи и учета данных, не имеют конкретной научной цели и не могут служить материалом для серьезного статистического анализа [114].

Регистры подразделяются на административные, проведение которых иницируется медицинскими регулирующими органами, и инициативные, которые проводятся добровольно по желанию исследователей (как правило, представляющих те или иные медицинские сообщества). Первые отличаются большей репрезентативностью полученных данных (за счет сплошного включения медицинских учреждений), вторые, как правило, характеризуются более высоким качеством организации исследования, но отличаются меньшей представительностью, так как в них участвуют в первую очередь те учреждения, где оказывается более качественная медицинская помощь.

Регистры бывают госпитальными и амбулаторными. Первые подробно оценивают все, что происходит с больным в стационаре. Они также могут оценивать и отдаленные исходы заболевания, однако этот процесс связан с определенными техническими трудностями и не всегда обеспечивает достаточный отклик больных при длительных сроках наблюдения.

Амбулаторные регистры проводятся на базе одной или нескольких поликлиник, они позволяют тщательно отслеживать течение хронически протекающих

заболеваний, у них больше возможностей отследить отдаленные исходы болезни и обеспечить тем самым хороший отклик больных.

Недостатки регистров

Главным недостатком регистров, как любого наблюдательного исследования, является сложность оценки причинно-следственного взаимоотношения изучаемых факторов. В первую очередь, это характерно для ретроспективных регистров, в которых можно оценить лишь ассоциации между изучаемыми факторами, но ни в коем случае не их причинно-следственную связь. В проспективных регистрах установление такой связи возможно, но оно всегда затруднено наличием большого количества неучтенных смещающих факторов.

Другой проблемой регистров является наличие так называемых пропущенных данных (missing data). Причины пропущенных данных могут быть самыми различными, они могут быть случайными или систематическими. Самое главное, что неучет пропущенных данных может сильно повлиять на выводы исследования [114, 138].

В ретроспективных регистрах восстановить пропущенные данные в принципе невозможно. В проспективных регистрах уже на этапе планирования исследования необходимо предусмотреть методы, снижающие накопление пропущенных данных. Предложена специальная система контроля за пропущенными данными в процессе проведения проспективного регистра¹. Нельзя не отметить, что существуют многочисленные подходы к так называемому замещению или заполнению пропусков отсутствующих данных, основанные на разных принципах, описание которых выходит за рамки настоящего руководства. Все они, однако, не избавляют от проблемы смещения полученных результатов.

Роль регистров в изучении ЛП

Как уже отмечалось, регистр является видом наблюдательного исследования. Лечение в регистрах назначается в рамках обычной клинической практики (в отличие от РКИ). Поэтому в принципе регистр не должен использоваться как основной метод изучения эффективности ЛП. Тем не менее, в крупных регистрах, в которые включено большое количество больных, можно выделить группы, получавшие и не получавшие интересующий исследователя ЛП. Однако эти группы, скорее всего, будут сильно отличаться друг от друга по исходным показателям, поэтому относить выявленные различия в исходах заболевания только за счет изучаемого ЛП ни в коем случае нельзя.

Существует целый ряд статистических методик создания одинаковых групп внутри регистра, раз-

¹ Аладышкина А.С., Лакшина В.В., Леонова Л.А., Максимов А.Г. Особенности работы с данными, характеризующими здоровье населения: заполнение пропусков в данных. Социальные аспекты здоровья населения [сетевое издание]. 2020;66(1):12. URL: <http://vestnik.mednet.ru/content/view/1139/30/lang.ru/> DOI:10.21045/2071-5021-2020-66-1-12.

личающихся по факту приема или неприятия изучаемого ЛП (так называемая "псевдорандомизация"). Наиболее известной из них является так называемая методика "propensity score matching". Однако все методики псевдорандомизации страдают целым рядом существенных недостатков. Во-первых, при использовании этих методик исключается из исследования значительная часть участвовавших в них больных. Во-вторых, ни одна из этих методик не может учесть влияния всех смещающих факторов. В первую очередь, речь идет о таких факторах, как приверженность больных к назначенному лечению, мотивы выбора ЛП врачом, наличие противопоказаний к приему ЛП и др. Поэтому никакая псевдорандомизация не может заменить настоящей рандомизации, проводимой в РКИ. Соответственно, данные об эффективности ЛП, полученные на основании регистра, всегда будут обладать существенно меньшей доказательностью, чем данные, полученные в РКИ, и ни в коем случае не могут опровергнуть результаты РКИ [139]. Вот почему КР, как правило, относят регистры к уровню доказательств "С". Тем не менее, Американская ассоциация сердца (АНА) считает, что данные, полученные в грамотно организованных регистрах, можно отнести к уровню доказательств "В".

В то же время, если данные об эффективности ЛП, полученные в результате анализа регистра, совпадают с данными РКИ, это может служить хорошим подтверждением эффективности препарата в реальной клинической практике. В литературе последних лет стали активно различать термины "efficacy" (эффективность, зарегистрированная в РКИ) и "effectiveness" (эффективность, зарегистрированная в условиях реальной клинической практики). Нельзя не отметить, однако, что подходы к оценке "effectiveness" значительно более субъективны, чем подходы к изучению "efficacy" [140]. Для определения реальной эффективности ЛП используют также так называемые прагматические исследования, которые являются упрощенным вариантом РКИ (см. ниже).

Регистры, имеющие большую длительность наблюдения, позволяют выявлять отдаленные исходы заболевания на фоне длительного приема ЛП, а также редкие и отдаленные побочные действия ЛП. При этом, однако, абсолютно необходимо, чтобы "отклик" больных был достаточно высоким, а количество больных с неизвестной судьбой (lost to follow-up) — минимальным. К сожалению, в ряде регистров отклик при отдаленном наблюдении является очень небольшим [141], при этом авторы все-таки позволяют себе проводить анализ факторов, повлиявших на отдаленные исходы болезни.

Регистры являются лучшим средством оценки реального качества лечения, его соответствия КР. Они позволяют оценить так называемую приверженность врачей к соблюдению КР и официальных инструкций

по применению ЛП. Кроме того, клинические регистры являются идеальным средством оценки приверженности больных к назначенному врачом лечению (см. ниже).

Результаты, полученные в регистрах, являются одним из основных источников данных фармакоэпидемиологии — науки, изучающей использование и эффекты ЛП на больших группах больных.

Регистры и базы данных

Базы данных принципиально отличаются от медицинских регистров тем, что они не имеют никакой заранее определенной научной цели, а являются простым накоплением получаемых данных. В этом плане их можно сопоставить с реестрами. Современные базы данных могут включать сотни тысяч больных, что делает их весьма привлекательными для проведения научных исследований, в том числе по оценке эффективности ЛП. Статистический анализ, проводимый на основании баз данных, позволяет достаточно легко получить статистическую значимость за счет огромного количества анализируемых больных. Специально созданные статистические методы (например, методика "propensity score") в какой-то мере позволяют имитировать проведение РКИ внутри базы данных с помощью, описанной выше псевдорандомизации [142]. Кроме других многочисленных недостатков при проведении такого вида анализа, при псевдорандомизации исследование является ретроспективным со всеми присущими этому виду исследований недостатками.

Базы данных с точки зрения научного анализа обладают и другим огромным количеством недостатков, причем их выраженность гораздо больше, чем у регистров. Это касается неполноты сбора данных и отсутствия возможности восполнения пропущенных данных, отсутствия сведений о приверженности больных к назначенному лечению, неспособности учитывать прием безрецептурных препаратов и пр. Поэтому выводы об эффективности и безопасности лекарств, и, тем более, о сравнении разных лекарств друг с другом, сделанные на основании анализа баз данных, представляются весьма сомнительными с точки зрения доказательной медицины [143, 144]. Настораживает появившаяся в последнее время тенденция широкого использования анализа баз данных и попытки заместить таким анализом результаты, получаемые в РКИ.

Роль регистров в доказательной медицине

В иерархии доказательств эффективности того или иного вмешательства регистры занимают достаточно скромную роль. Европейское общество кардиологов однозначно относит данные, полученные в регистрах, к самому низкому уровню доказательств "С". Американская ассоциация сердца занимает несколько иную позицию, относя хорошо спланированные регистры к уровню доказательства "В", а регистры с методическими дефектами — к уровню доказательств "С" [145].

Следует отметить, что регистры в принципе не предназначены для доказательства пользы от какого-либо вмешательства, их задачи совсем другие, поэтому регистры ни в коем случае не следует противопоставлять РКИ.

Всегда ли результаты рандомизированных контролируемых исследований воспроизводятся в реальной клинической практике?

Экстраполирование результатов РКИ в реальную клиническую практику не всегда просто и однозначно по целому ряду причин. Хорошо известно, например, что РКИ проводятся, как правило, наиболее квалифицированными врачами, в условиях, далеких от рутинной практики, выполнение назначений врача в отношении исследуемого препарата при этом тщательно контролируется [77]. Поэтому возникает вопрос, воспроизведутся ли результаты, полученные в идеальных условиях РКИ, в реальной клинической практике. Сказанное выше диктует необходимость верифицировать результаты, полученные в РКИ, с помощью исследований реальной клинической практики, и такими исследованиями могут явиться как раз наблюдательные исследования эффективности [139, 146].

Согласно современным данным фармакоэпидемиологии, результаты РКИ и фактические данные наблюдательных исследований, выполненных в условиях реальной клинической практики, дополняют друг друга, обеспечивая сбор наиболее полной информации об эффективности и безопасности ЛП [147].

Реальные возможности изучения лекарственных препаратов в наблюдательных исследованиях

О месте наблюдательных исследований в современной доказательной медицине говорилось выше. Чаще всего такие исследования проводятся в рамках 4-й фазы исследований. Определенных требований к изучению эффективности ЛП в наблюдательных исследованиях не существует. Такие исследования проводят, как правило, обычные врачи, которые для участия в исследовании могут проходить специальный тренинг по соблюдению современных КР.

Как уже отмечалось, в наблюдательных исследованиях вмешательство, как таковое, отсутствует. Поэтому эффективность ЛП можно изучать только в пределах, не выходящих за рамки клинической практики, которая в идеале должна соответствовать современным КР. В наблюдательных исследованиях врач выписывает больному препарат и в принципе не знает, получил его больной или нет. Для того, чтобы это установить, необходимо оценить приверженность больного к назначенному лечению. В РКИ ЛП практически всегда выдается больному и подлежит специальному учету.

Оценка эффекта в наблюдательных исследованиях

Главная проблема в наблюдательных исследованиях — сформировать контрольную группу, которая по разным причинам не получает ЛП. Эта группа из-за отсутствия рандомизации почти всегда будет отличаться от основной группы. Различные методики псевдорандомизации в рамках наблюдательных исследований позволяют сформировать похожие группы пациентов внутри конкретного исследования. Для этого формируются одинаковые по исходным характеристикам пары больных, различающиеся между собой только фактом приема или неприятия изучаемого препарата. Однако все эти методики обладают существенными недостатками, в первую очередь, потому, что при их использовании теряется значительная часть больных. Кроме того, в наблюдательных исследованиях, как правило, невозможно оценить мотивы выбора препарата врачом, а также приверженность больного к назначаемому лечению (если это только не планируется заранее).

Поскольку далеко не все больные соблюдают назначенные им рекомендации, в принципе возможно разделить их на группы приверженных и неприверженных к приему определенного препарата. По такому принципу было построено исследование НИКЕЯ. Сравнивая отдаленные исходы заболевания у приверженных и неприверженных к приему никорандила, удалось получить результаты, аналогичные результатам РКИ IONA [148].

Прагматические исследования

Термин "прагматические исследования" появился почти одновременно с термином РКИ. В 1967 г. D. Schwartz и J. Lellouch предложили подразделять все виды клинических исследований на "объясняющие" (explanatory), которые подтверждают "физиологическую или клиническую гипотезу" и "прагматические" (pragmatic), которые доказывают эффективность применения того или иного вмешательства в реальной клинической практике [149]. Впоследствии к "объясняющим" были отнесены РКИ, которые должны были доказывать эффективность (efficacy) вмешательства в идеальных условиях, а к прагматическим — исследования реальной клинической практики (effectiveness), роль которых заключалась в доказательстве эффективности вмешательства в реальных условиях. Следует отметить, что на сегодняшний день принципы подразделения этих двух видов исследований выглядят несколько иначе.

Появление прагматических исследований в том виде, в котором их проводят на сегодняшний день, было обусловлено целым рядом причин. Проведение РКИ требует больших затрат, сопряжено с целым рядом сложностей (в первую очередь организационного характера). Кроме того, большинство РКИ спон-

сируются фармацевтическими компаниями. Этим объясняется то, что далеко не на все вопросы практической медицины есть ответы в виде РКИ. Вследствие этого клиницисты вынуждены использовать большое количество методов лечения, не имеющих доказательств (например, чем лечить синдром отмены алкоголя, какой препарат из группы вазопрессоров лучше всего использовать для септического шока). Поэтому проведение менее затратных и значительно более доступных прагматических исследований представляет большой интерес для практической медицины.

Принципы проведения прагматических исследований

К. Е. Thorpe и соавт. разработали специальный индикатор, состоящий из 9 критериев, для разграничения прагматических исследований и РКИ — PRECIS [150]. Этот индикатор был впоследствии модифицирован в PRECIS -2 [151].

Прагматические исследования фактически являются "облегченным" вариантом РКИ. В них отсутствуют многие методические требования, делающие РКИ "золотым стандартом" доказательств. В них очень часто отказываются от основных принципов надлежащей клинической практики (GCP — Good Clinical Practice), являющейся краеугольным камнем проведения РКИ.

В отличие от РКИ прагматические исследования, как правило, проводят обычные лечащие врачи, не имеющие опыта выполнения исследований и обычно плохо знакомые с основными принципами надлежащей клинической практики. Хотя, в сущности, в прагматических исследованиях возможно применение слепого метода, его в большинстве случаев не используют из-за того, что лечащий врач должен иметь возможность оценить эффект проводимого лечения. Вопрос о том, применить ли у конкретного больного стандартный или новый метод лечения, как правило, решает сам лечащий врач.

В отличие от РКИ, которые проводятся в идеальных контролируемых условиях, в прагматических исследованиях эффект оценивается в условиях реальной клинической практики. В этих исследованиях может не использоваться плацебо, в качестве контроля используют больных, получающих обычную терапию. Считается, что эта терапия отражает реальную клиническую практику [152], хотя на самом деле это не всегда соответствует действительности.

Протокол прагматических исследований не является таким строгим, как в РКИ, он может меняться по ходу проведения исследования. Оценка исходов болезни в прагматических исследованиях, как правило, тоже отличается от таковой в РКИ. В РКИ существует понятие ПКТ, по вероятности достижения которой оценивается все исследование. В прагматических исследованиях оценка может идти сразу по нескольким параметрам, например, по развитию серьезных осложнений и по изменению качества жизни. В прагматических исследованиях не ставится задача, чтобы

каждый больной закончил исследование в той группе, в которую он попал. Как правило, однако, анализ ведется исходя из того, к какой группе изначально был отнесен тот или иной больной, т.е. с помощью анализа, аналогичному "intention to treat" [153].

Нельзя не отметить, что строгие границы между РКИ и прагматическими исследованиями не существует. Целый ряд крупных РКИ, оценивавших эффекты ЛП на жесткие конечные точки, в том числе на показатели смертности, проведенных в 80-х и 90-х гг. XX в., содержали некоторые элементы прагматических исследований. Эти исследования отличались расширенными критериями включения и небольшим количеством критериев невключения, простым протоколом исследования, использованием упрощенной документации, отсутствием финансовых выплат проводившим его исследователям. Например, в исследованиях ISIS и GUSTO 36, в которые включались больные острым ИМ, карта исследования состояла всего из 1 страницы, ни в процессе исследования, ни после него в них не проводился мониторинг участвовавших в них центров [154]. Валидность результатов этих исследований поддерживалась наличием строгой рандомизации, большим количеством включенных больных, независимой оценкой исходов заболевания.

Вариантом прагматического исследования является исследование RECOVERY (его называют адаптивным исследованием по типу платформы [155], которое начали проводить почти одновременно с возникновением пандемии COVID-19. В отличие от классических РКИ, в которых заранее прописаны все детали протокола (включая все виды терапии, изучаемый препарат и препарат сравнения), адаптивные исследования по типу платформы позволяют прекращать лечение изучаемым ЛП при получении результатов его эффективности в ходе исследования и заменять его на другой препарат. Эту процедуру можно применять несколько раз, что и было сделано в исследовании RECOVERY [155]. Таким образом, в ходе одного и того же исследования можно протестировать несколько препаратов или методов лечения.

Недостатки прагматических исследований

Существенными недостатками прагматических исследований являются практически полное отсутствие контроля за приверженностью к назначенной терапии, возможность так называемого "перекреста" (cross-over), т.е. перехода больного на альтернативную терапию, слабый контроль за исходами заболевания и их документацией.

Соответственно, возникает вопрос, какова степень убедительности данных, полученных в прагматических исследованиях, и к какому уровню доказательств их следует отнести. Можно отметить, что ни в одних нормативных документах, определяющих степень доказательности различных видов доказательств в медицине, прагматические исследования как таковые не фигурируют вообще.

Отсутствие четко оговоренного стандарта лечения контрольной группы нередко создает проблемы при анализе результатов прагматических исследований, особенно в тех случаях, когда это лечение не соответствует существующим КР [156].

Считается, что с этической точки зрения прагматические исследования в значительной степени уменьшают вероятность приема больным препаратов с недокументированной безопасностью, так как в них используют только уже известные и зарегистрированные ЛП [157]. Правда, в прагматических исследованиях эти препараты могут назначаться не по показаниям (off-label). Так, в ситуации с пандемией COVID-19 произошло как раз обратное: хорошо известный ранее препарат гидроксихлорохин, никогда не использовавшийся для лечения вирусных заболеваний, оказывал серьезные побочные действия при сочетании с другими противовирусными и противовоспалительными препаратами.

Фармакоэпидемиология и доказательная фармакотерапия

Фармакоэпидемиология изучает использование и эффективность лекарств на уровне популяции [158]. Сразу следует оговориться, что речь идет не о популяции в целом, а о популяции больных с конкретными заболеваниями. Поэтому классические эпидемиологические исследования, обследующие всю популяцию людей, независимо от наличия у них тех или иных заболеваний, не очень подходят для этой цели и редко используются фармакоэпидемиологией.

Фармакоэпидемиология для своих целей использует в основном наблюдательные исследования: одномоментные (кросс-секционные), когортные и исследования "случай-контроль". Наиболее удобны для этого регистры как отдельных заболеваний, так и специально созданные для изучения назначения отдельных ЛС. Как уже говорилось ранее, при изучении действия препарата в условиях реальной клинической практики используется термин "effectiveness". Правда, методы для изучения "effectiveness" нигде четко не оговорены. Иногда высказывается мнение, что прагматические исследования являются основными в решении этой проблемы. Однако, прагматические исследования, скорее, являются упрощенным вариантом изучения эффективности ЛП в рамках РКИ, а не ее изучением в реальной клинической практике.

Использование наблюдательных исследований с целью изучения "effectiveness", как отмечалось выше, всегда будет обладать меньшей степенью убедительности в сравнении с РКИ. Использование специальных статистических приемов в рамках крупных баз данных, проведение так называемой псевдорандомизации, путем использования методики "propensity score" и ей подобных не решает проблемы, так как не способно

устранить действие всех смещающих факторов и даже близко сравниться в этом вопросе с РКИ [159].

Пандемия COVID-19, как индикатор значимости разных типов исследований

Вопрос о роли доказательной медицины вообще и о значимости разных видов клинических исследований в частности приобрел крайнюю актуальность во время возникновения пандемии COVID-19 в начале 2020 г. Как известно, на момент возникновения пандемии не было ни одного ЛС с доказанным действием на течение этого заболевания. Соответственно, возник вопрос о необходимости быстрого получения убедительных данных о реальной эффективности уже существующих ЛП, так как на создание новых просто не было времени.

На основании механизма действия некоторых препаратов, а также результатов их изучения при других вирусных заболеваниях, был сделан вывод о возможной эффективности при COVID-19 целого ряда ЛП, как противовирусных, так и прочих, причем почему-то особые надежды возлагались на гидроксихлорохин и подобные ему препараты.

В самом начале пандемии COVID-19 был выполнен ряд нерандомизированных наблюдательных исследований и небольших рандомизированных исследований, надежность результатов которых была существенно преувеличена. Так, как уже отмечалось, в ряде нерандомизированных исследований был выявлен положительный эффект гидроксихлорохина [121], это же было доказано в небольших и не очень четко спланированных РКИ² [160]. В когортном исследовании была продемонстрирована эффективность гидроксихлорохина в комбинации с антибиотиком азитромицином [160]. И хотя в других наблюдательных и небольших рандомизированных исследованиях не было получено эффекта гидроксихлорохина в виде монотерапии и в комбинации с азитромицином [161, 162], на основании результатов исследований, давших положительный результат, а также на основании экспериментальных данных и гидроксихлорохин, и азитромицин были поспешно зарегистрированы для лечения COVID-19 в ряде стран [163], в том числе и в России. В результате огромное количество больных стали получать бесполезное (и не всегда безопасное) лечение гидроксихлорохином, причем многие из этих больных могли бы принять участие в крупных РКИ, что фактически было бы для них более полезным [164-166].

Сразу же после начала пандемии COVID-19 был начат ряд классических РКИ по изучению эффективности целого ряда препаратов, в частности исследование ORCHID, в котором оценивали эффективность и безопасность гидроксихлорохина у 821 больного [167].

² Efficacy of hydroxychloroquine in patients with COVID-19: results of a randomized clinical trial | medRxiv. <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.03.22.20040758v2>. Accessed 7 Apr 2020.

Результаты этого исследования стали доступны в начале июня 2020 г. и показали полное отсутствие эффекта гидроксихлорохина. Лишь после этого FDA четко определило, что гидроксихлорохин не рекомендуется для лечения COVID-19.

Практически одновременно с началом пандемии было начато прагматическое исследование RECOVERY, которое включило примерно 11 000 больных в период с 25 марта по 5 июня 2020 г. Первоначально в этом исследовании было начато изучение гидроксихлорохина, но через некоторое время в его рамках было начато изучение других препаратов — азитромицина, ряда противовирусных препаратов, сыворотки больных, перенесших COVID-19.

В результате исследование RECOVERY дало быстрый ответ о наличии эффекта у кортикостероидов и тоцилизумаба и о неэффективности гидроксихлорохина, лопинавира-ретиновира, азитромицина и сыворотки реконвалесцентов при COVID-19. Считается, что результаты исследования RECOVERY спасли жизни десяткам тысяч больных. На основании результатов этого исследования были внесены изменения в КР [168, 169]. Тем не менее, ряд исследователей выражают сомнения в верности некоторых его результатов, и это связано именно с типом самого исследования. В частности, выводы об эффективности дексаметазона и толизумаба некоторые авторы подвергают сомнениям по причине методических особенностей исследования [170, 171].

Таким образом, ситуация с внезапно возникшей пандемией COVID-19 четко выявила истинную иерархию доказательств в оценке эффективности ЛП при ранее неизвестном заболевании. Полностью не оправдавший себя патофизиологический метод, весьма противоречивые, а иногда явно ложные данные наблюдательных исследований, несколько сомнительные, но в целом достойные внимания данные прагматических исследований и, наконец, самые объективные данные классических РКИ. Правда, РКИ в основном доказывали неэффективность ранее использовавшихся ЛП, положительный эффект был выявлен лишь в нескольких исследованиях и то не для жестких конечных точек [172].

Доступность и относительная простота проведения прагматических исследований, возможность быстрого получения результата, с одной стороны, делают их идеальным вариантом получения доказательной информации в сложившейся ситуации. С другой стороны, отход от ряда требований классической доказательной медицины вызывает определенные сомнения в достоверности полученных в них результатов.

Клинические рекомендации

Под КР обычно понимают положения, составляемые коллективами экспертов с учетом новейших научных достижений в помощь практическим вра-

чам и потребителям медицинских услуг при принятии решений в определенных клинических обстоятельствах. КР призваны трансформировать данные доказательной медицины, в первую очередь, РКИ, в простые и доступные для практического врача формы.

Американская коллегия врачей (American College of Physicians — ACP) стала первой организацией в США, разработавшей в 1981 г. КР, основанные на доказанном. С тех пор Комитет по клиническим рекомендациям в сотрудничестве с Департаментом клинической политики регулярно разрабатывают КР и продолжают совершенствовать и улучшать их технологию.

Следует помнить, что в настоящее время в разных странах КР носят разный статус. В большинстве стран (например, в США) они не имеют юридического статуса. Однако в спорных ситуациях для установления истины эксперты прибегают именно к ним. Британский NICE (National Institute for Health and Clinical Excellence) считает, что "Клинические рекомендации предназначены для информирования врачей о вариантах клинической практики и соблюдения согласованных стандартов, но не для замены знаний и навыков клиницистов или пожеланий пациентов. Врач может принять осознанное и оправданное решение и отказаться от рекомендаций в конкретных ситуациях, когда считает, что это отвечает интересам пациента, и после обсуждения этого с пациентом"³.

В Российской Федерации (РФ) КР стали создаваться с 90-х гг. XX в. профессиональными сообществами, в кардиологии — Всероссийским научным обществом кардиологов (в настоящее время Российское кардиологическое общество — РКО). Первоначально они, как и в большинстве других стран, имели рекомендательный характер. С 1 января 2022 г. КР, утвержденные Минздравом России, получили юридический статус (вступили в силу изменения в Федеральный закон от 21 ноября 2011 г. № 323-ФЗ "Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации", касающиеся обязательного применения медицинскими организациями КР при оказании медицинской помощи).

Как создаются КР

Наиболее простым способом написания КР являются попытки небольшого коллектива исследователей, имеющих опыт анализа данных доказательной медицины и знающих принципы GCP (Good Clinical Practice), обобщить эти данные и создать документы для практического врача, позволяющие принимать решение в разных клинических ситуациях. Источниками данных являются статьи в рецензируемых журналах, так называемая "серая" литература, а также экспертная оценка пользы тех или иных вмешательств. Исторически КР в основном опирались на экспертное мнение, учитывавшее опыт исследова-

³ National Institute for Health and Care Excellence. NICE Charter. [Электронный ресурс]. Режим доступа: https://www.nice.org.uk/Media/Default/About/Who-we-are/NICE_Charter.pdf (дата обращения: 20.12.2018).

телей [173]. Впоследствии роль РКИ в создании КР стала возрастать, в настоящее время КР, как правило, представляют собой синтез данных РКИ, наблюдательных исследований и экспертных заключений.

Так, существует AGREE II инструмент (Appraisal of Guideline ResEarch and Evaluation), включающий 6 модулей и 23 вопроса, каждый из которых может оцениваться экспертами от 1 до 7 баллов (категорически не согласен — абсолютно согласен). Для каждой области высчитывается средний балл. Позже был создан упрощенный инструмент — iCANE CPG (International Centre for Allied Health Evidence) — перечень качества, содержащий те же области, что и AGREE II, но включающий только 14 вопросов, каждый из которых может иметь ответ "да" или "нет" [174].

Создание КР требует в первую очередь постановки цели и формирования доказательной базы в виде систематического обзора. Первоначально создается план КР, включающий основную цель, задачи, существующие определения, виды медицинской помощи, которой касаются КР, категорию пациентов, которым они предназначены, а также стратегию последующего применения КР. Далее формулируются сами КР, в которых описывается доказательная база и ее убедительность. Универсального стандарта создания КР не существует, хотя имеется ряд документов, позволяющих формализовать их написание, включая "чек-лист" Конференции по стандартизации рекомендаций (COGS — Conference on Guideline Standardization), алгоритм AGREE и ряд других. Все эти документы содержат вопросы о соотношении пользы и вреда при применении того или иного вмешательства, имеющихся ресурсов для его применения, доступности и т.д. Необходимо упомянуть, какая доля больных может рассчитывать на получение пользы от конкретного вмешательства. Если по каким-либо пунктам КР не достигнуто согласия между экспертами, об этом необходимо упомянуть в КР и указать, что послужило поводом для разногласий.

Все положения КР подвергаются классификации, основанной на уровне доказательств (УД) и классе рекомендаций. В России вместо понятия класса рекомендаций используется понятие уровень убедительности рекомендаций (УУР), а вместо понятия уровень доказательности — уровень достоверности доказательств (УДД). Класс КР (УУР КР) отвечает на вопрос о балансе пользы и вреда в сформулированном в положении КР методе/вмешательстве/способе, где I класс КР (или 1 уровень УУР) соответствует максимальной пользе и минимальному вреду, а III класс КР (или 3 уровень УУР) — доказательствам или общепринятому соглашению о том, что данное вмешательство бесполезно или даже может быть вредным.

Уровень доказательности (УДД) информирует, на данных каких исследований базируется каждое положение КР. Считается, что наиболее высокий уровень УДД дают систематические обзоры, в том числе, с метаанализом результатов РКИ, наименьший обычно

присваивается положениям, основанным только на мнении экспертов.

Следует отметить, что, по мнению ряда ученых, классификация КР, предлагаемая ESC слишком упрощенная⁴. В ней не учитывается тот факт, что исследования различного дизайна, в том числе, включаемые в систематические обзоры и метаанализы, могут быть разного качества. Классификацию, где эти параметры УДД учитываются, предлагает Оксфордский университет.

Наиболее удачной и простой в применении можно признать таблицу с добавлением правила "цветов светофора" к обязательности выполнения конкретного положения КР, а также согласование цветом "глубины" доказательности данного утверждения КР. Данная классификация адаптирована из аналогичной, разработанной экспертами Европейского общества по артериальной гипертензии (European Society of Hypertension (ESH)), и представлена на сайте РКО [175]. В этой таблице, в столбце "глубины доказательности" возможно использовать и градацию, предложенную Оксфордским центром доказательной медицины (Centre for Evidence-Based Medicine — (CEBM)), с пятью уровнями доказательности в зависимости от цели оценки. Это несколько усложняет восприятие классификации КР, однако делает ее более точной.

В целом, следует отметить, что подразделение на классы и уровни доказательности положений КР весьма условны, во многом совпадают, а применение той или иной классификации зависит от предпочтения авторов конкретных КР. Тем не менее, при попытках одновременного использования двух разных методов классификации выявляется как полное совпадение, так и существенное расхождение при классифицировании одних и тех же положений.

Качество КР

В настоящее время появляется все больше опасений по поводу качества, надежности и независимости КР. Несмотря на некоторое улучшение качества КР в последнее время, по мнению многих исследователей, в целом они не удовлетворяют понятиям доказательной медицины. Недавно появился документ PAGE (Publishing clinical prActice GuidelinEs) — рекомендации для написания КР от редакторов и рецензентов, подготовленный китайскими специалистами [176]. Среди недавно опубликованных КР, изданных крупными медицинскими сообществами, процент ссылок на крупные РКИ по-прежнему невысок и практически не изменился с 2008 по 2018 гг. Принципиально важно, что не более 15% рекомендаций класса I имеют уровень доказательства А. Отчасти это объясняется тем, что в КР стали намного чаще использовать анализ так называемых "big data" с применением новых статистических методов. Нельзя забывать, однако, что анализ таких данных относится к наблюдательному

⁴ Самородская И.В. Рекомендации, основанные на доказательствах: часть I. Медвестник. 2020 (12); <https://medvestnik.ru/content/medarticles/Rekomendacii-osnovannye-na-dokazatelstvah.html>.

типу исследований, существенно уступающих по степени доказательств РКИ вследствие влияния смещающих факторов [177]. Не следует забывать также, что на некоторые злободневные для практической медицины вопросы просто не существует ответов в виде РКИ. Это косвенно свидетельствует о том, что проведение РКИ чаще всего спонсируется фармацевтическими компаниями, которые далеко не всегда заинтересованы проводить РКИ на актуальные для практической медицины темы.

Реальное соблюдение КР

Считается, что большинство врачей стремится соблюдать КР [178]. Однако часть врачей считает, что КР слишком категоричны и непрактичны, чтобы их использовать при лечении пациентов. По данным одного из исследований, таких врачей около 10%. Это было особенно характерно для врачей с опытом работы 25 лет и более [179].

Однако данные многочисленных исследований показывают, что в целом процент соблюдения КР весьма невысок. Причем эта тенденция характерна для стран с самым различным уровнем развития. Исследования, проведенные в США и Нидерландах, показали, что 30-40% больных, госпитализированных с острым коронарным синдромом, не получают помощи в соответствии с современными КР, при этом 20-25% назначаемых вмешательств не являются необходимыми или даже небезопасными [180]. В исследовании, проведенном в Швейцарии на больных СД 2 типа, поступавших в одну из клиник, было показано, что контроль уровня глюкозы у большинства больных не соответствовал современным КР [181]. Когортное исследование, проведенное у 438 больных в Испании, показало, что 61,4% не получают терапии в соответствии с КР [182].

Несмотря на создание компьютерных сетей и условий для быстрой доставки больных острым коронарным синдромом в госпиталь, КР в отношении проведения инвазивных вмешательств и назначения медикаментозной терапии выполняются далеко не всегда [183]. Об этом же свидетельствуют данные крупного регистра RESCA+31, проводившегося во Франции [184, 185].

Причины несоблюдения КР

Причинам недостаточного использования КР посвящены многочисленные исследования. По данным анализа 76 исследований, в которых проводили опрос врачей, было показано, что барьеры на пути соблюдения КР могут возникать на самых разных этапах оказания медицинской помощи — на уровне одного врача и команды врачей, на уровне больного, на уровне организации медицинской помощи. При анализе систематических обзоров были выделены 6 основных факторов, объясняющих недостаточное соблюдение КР:

- Политические, социальные и культурные
- Факторы, связанные с конкретной клиникой и ее ресурсами

- Факторы, связанные с самими КР
- Факторы, связанные с медицинским персоналом
- Факторы, связанные с пациентом
- Факторы, связанные с врачами (отсутствие заинтересованности и врачей в выполнении КР [186].

Соблюдение КР — путь повышения эффективности терапии

Доступность современных КР позволила сделать вывод о том, что медицина превращается из "медицины, основанной на мнении" (opinion-based medicine) в медицину, основанную на доказательствах [187]. Неоднократно предпринимались попытки улучшить соблюдение КР и, тем самым, повысить качество терапии. В целом ряде наблюдательных исследований было показано, что соблюдение КР способствует улучшению качества лечения и положительно влияет на исходы заболевания. Так, в одном из таких исследований было продемонстрировано, что внедрение КР в реальную клиническую практику ассоциируется со снижением риска смерти через 30 дней и 1 год после перенесенного острого коронарного синдрома [188]. Этот результат объясняли в первую очередь увеличением частоты использования препаратов с доказанным действием.

Следует отметить, однако, что на сегодняшний день не существует убедительных доказательств в виде РКИ того, что соблюдение КР улучшает исходы болезни.

Недостатки КР

Не утихают дебаты о том, насколько совершенны КР и насколько их применение реально позволяет улучшить качество медицинской помощи. У КР есть целый ряд уязвимых точек. Во-первых, не всегда имеется достаточное количество надежных данных для того, чтобы сформулировать недвусмысленные рекомендации; во-вторых, всегда существует возможность манипулировать реально доступными данными доказательной медицины. Нередко КР разных сообществ противоречат друг другу.

Некоторые исследователи считают, что отсутствие независимости и непоследовательность некоторых КР значительно снижает их ценность для практического врача. КР далеко не всегда учитывают наличие сопутствующих заболеваний, вследствие чего их часто сложно использовать у мультиморбидных больных [189]. Специальных документов для лечения мультиморбидных больных не существует. Однако, поскольку мультиморбидность в первую очередь характерна для пожилых больных, рекомендации по их лечению обычно применяются и для больных с большим количеством сопутствующих заболеваний.

Пожилые больные не всегда адекватно представлены в РКИ, поэтому многие вопросы, касающиеся особенностей терапии у этого контингента больных, в КР либо не указаны, либо упомянуты как имеющие меньший уровень доказательств. Существует мнение, что многие проблемы, связанные с лекарствами, у пожилых обусловлены тем, что для их ле-

чения используют обычные КР, которые к ним в принципе неприменимы. Для этого стали использовать термин "не видящая возраста фармакотерапия" ("age-blind pharmacotherapy"). Вследствие этого для пожилых больных создаются специальные документы (см. ниже) по детализации диагностики и лечения. Следует подчеркнуть, что эти документы опираются, как правило, на значительно меньший уровень доказательств, чем классические КР. Это, однако, обычно обусловлено объективными причинами, о которых упоминалось выше [190].

Оценка качества КР

Неоднократно проводились исследования по оценке качества КР. В одном из таких исследований было показано, что большинство КР АСС/АНА основаны на невысоком уровне доказательств, как правило, соглашения экспертов (С), причем количество рекомендаций такого рода в последнее время возрастает [191]. Авторы этого исследования сделали вывод о том, что необходимо улучшить качество написания рекомендаций и расширить доказательную базу, являющуюся источником для их написания. Следует отметить, однако, что уровень доказательств С приходится использовать из-за простого отсутствия данных РКИ. Отмечено, также, что участники написания КР не всегда упоминают о существующем у них конфликте интересов, что иногда позволяет сомневаться в объективности некоторых изложенных в КР суждений [192].

Псевдодоказательная медицина

Данные доказательной медицины могут сознательно или несознательно искажаться. Сознательное искажение, как правило, происходит в интересах тех, кто участвует в процессе создания, производства и распространения лекарств. Безусловно, возможности манипуляции результатами РКИ в настоящее время ограничены целым рядом законодательных актов, нормативных документов, правилами GCP). Тем не менее, возможности манипулирования результатами РКИ и их интерпретации все же существуют. Авторы недавно опубликованной статьи в журнале *British Medical Journal* высказали мнение, что "практика доказательной медицины в последнее время была коррумпирована вследствие корпоративных интересов, нарушений регуляторных органов и коммерциализации академии" [193]. На Западе появился термин "Key opinion leader" — KOL ("Ключевой лидер мнения"). Эти лидеры, по мнению некоторых авторов, представляют результаты спонсированных фармацевтическими фирмами РКИ на конференциях и симпозиумах, которые входят в программу непрерывного медицинского образования врачей, где они вместо критической оценки результатов РКИ представляют их в виде, удобном фармацевтическим компаниям.

Крупнейший современный специалист по доказательной медицине J. P. Ioannidis считает, что на всех

этапах исследования — планировании, проведении, обработке результатов и их трактовке — существует возможность манипулирования [194]. Во многих исследованиях, опубликованных даже в ведущих медицинских журналах, не выполняется, по крайней мере, часть требований, предъявляемых к РКИ [195].

Способы манипулирования результатами РКИ разнообразны, один из них заключается в создании протокола, когда один препарат, как правило, препарат сравнения, ставится в невыгодные условия перед изучаемым препаратом. В качестве примера можно привести исследование PARADIGM-HF [196], в котором препаратом сравнения был классический эналаприл, продемонстрировавший отчетливое влияние на показатели смертности при лечении хронической сердечной недостаточности. Доза эналаприла в исследовании PARADIGM-HF была ограничена 20 мг/сут., хотя известно, что в исследовании CONSENSUS максимальная доза препарата эналаприла (которую получали около четверти больных) была в 2 раза выше (40 мг/сут.) [197]. Известное исследование ASCOT-BPLA было ошибочно прекращено досрочно из-за решения наблюдательного комитета, посчитавшего, что получено достаточное количество конечных точек. Последующий анализ не выявил достоверных различий в частоте достижения ПКТ между двумя видами лечения, что было неожиданно для исследователей. Тем не менее, неудачное по всем существующим критериям доказательной медицины исследование трактовалось как успешное для амлодипина, именно в таком контексте его рассматривали КР [198].

Нередко результаты в целом неудачных РКИ трактуют по анализу ВКТ [199], а также по анализу в подгруппах (см. выше) [200], что приводит к совершенно ошибочным выводам, которые, однако, вполне устраивают спонсировавшие исследования фармацевтические компании [201].

Выше уже упоминалось о том, что проведение метаанализов позволяет получать данные сомнительной клинической значимости, при этом метаанализы продолжают считаться "вершиной доказательной пирамиды".

Отдельно следует сказать о попытках подменить результаты РКИ анализом результатов наблюдательных исследований и крупных баз данных с помощью различных статистических методов, в частности с помощью псевдорандомизации [202]. Такой подход не имеет ничего общего с доказательной медициной, однако его результаты все чаще предлагают использовать для принятия клинических решений.

Проблемы комбинированной терапии сердечно-сосудистых заболеваний

Назначение нескольких ЛП уже давно является реальностью медицины. Комбинированная тера-

пия может использоваться и при наличии одного заболевания, в основном, для воздействия на разные звенья патогенеза. Ситуация еще более усложняется, если у больного имеются сопутствующие одно или несколько заболеваний некардиологического характера. В итоге больной может получать более 10 ЛП (это называется полифармацией), что может создавать проблемы совместимости ЛП, а также ухудшать приверженность к их приему. Особенно часто такие проблемы встречаются у пожилых больных. Старение населения сопряжено с повышением количества пациентов с выраженной коморбидностью и вынужденной полифармацией, поэтому межлекарственное взаимодействие становится все более серьезной проблемой [203]. Основные проблемы, связанные с полифармацией, рассматриваются ниже.

Взаимодействие лекарственных препаратов. Классификация

О взаимодействии двух ЛП говорят в том случае, когда эффект одного ЛС влияет или может повлиять на эффект, метаболизм или токсичность другого [204]. Результатом взаимодействия ЛП в составе комбинированной терапии могут быть [203]:

- аддитивность — эффект комбинации препаратов не превышает суммы эффектов отдельных препаратов, составляющих изучаемую комбинацию;
- синергизм — эффект комбинации препаратов больше, чем сумма отдельных эффектов всех препаратов, входящих в комбинацию;
- антагонизм — эффект комбинации препаратов слабее максимального из эффектов отдельных составляющих этой комбинации.

Следует помнить, что данные типы взаимодействия могут проявляться как в отношении основного терапевтического эффекта, так и в отношении побочных реакций препаратов. Последствия взаимодействия различных препаратов могут быть желательными и нежелательными, последние встречаются значительно чаще и основной акцент рассматриваемой проблемы делается на предупреждении возможных последствий нежелательного межлекарственного взаимодействия. Знание практическими врачами основных механизмов взаимодействия ЛП, а также использование доступных интернет-ресурсов и специальных компьютерных программ, направленных на помощь в принятии врачебного решения, позволят на этапе назначения выявить возможные нежелательные комбинации препаратов и снизить риск нежелательных последствий многокомпонентной медикаментозной терапии [203].

Основные виды взаимодействий ЛП

Лекарство может взаимодействовать с заболеванием (drug-disease interaction), т.е. оказывать отрицательное влияние на течение болезни, с другим лекарством (drug-drug interaction), с пищевыми продуктами, с биологически активными добавками, с алкоголем.

Основными механизмами межлекарственных взаимодействий являются фармакокинетическое и фармакодинамическое взаимодействие ЛС, а также комбинация этих двух видов взаимодействия. Кроме того, выделяют фармацевтическое взаимодействие препаратов, происходящее в условиях *in vitro* [205]. Фармакокинетическое взаимодействие является результатом изменений абсорбции, распределения, метаболизма и/или экскреции препаратов. Фармакодинамическое взаимодействие основано на сочетании фармакологического эффекта препаратов, в результате чего изменяется и результирующий терапевтический эффект [206].

Необходимо различать исследования, оценивающие потенциально опасные взаимодействия (таких исследований большинство), от исследований, оценивающих реальные последствия таких взаимодействий [207]. Потенциальные лекарственные взаимодействия обычно оцениваются в экспериментальных исследованиях (на лабораторных животных или здоровых добровольцах) с помощью фармакокинетических или фармакодинамических методов исследования. Источником информации о таких видах взаимодействия часто служат компьютеризированные программы, данные, заложенные в которые, к сожалению, нередко противоречат друг другу.

О частоте таких взаимодействий можно судить, например, по данным европейского исследования у 1601 пожилого больного, проживающего в 6 европейских государствах: у 46% больных было зафиксировано по крайней мере одно потенциально неблагоприятное взаимодействие, при этом у 10% больных это взаимодействие было расценено, как крайне опасное [208]. Похожие результаты были получены и в ряде других исследований. Эти данные следует интерпретировать с большой осторожностью по целому ряду причин. Во-первых, в разных исследованиях подходы к выявлению потенциально опасных комбинаций существенно различаются. Во-вторых, различаются способы получения этой информации. В-третьих, многие считающиеся опасными комбинации лекарств не имеют никаких доказательств их клинической значимости. Поэтому полученные результаты могут существенно переоценивать частоту неблагоприятных взаимодействий и преувеличивать клиническую значимость проблемы [209].

Следует понимать, что только клинические исследования могут дать реальную картину клинической значимости межлекарственных взаимодействий. Однако и в этом случае их трактовка может быть достаточно непростой, так как зависит от принятых в том или ином исследовании критериев неблагоприятного взаимодействия и способов его выявления.

Типичным примером является возможное взаимодействие между ИАПФ и аспирином у боль-

ных с ХСН. Результаты ряда исследований, как экспериментальных, так и клинических, проведенных в 90-х гг. XX в., дали основание предположить наличие отрицательного взаимодействия между этими препаратами и, соответственно, возможность ухудшения отдаленных исходов заболевания при совместном назначении ИАПФ и аспирина у больных ХСН. В дальнейшем эти данные не были подтверждены [210]. Однако метаанализ 8 крупных РКИ, опубликованный в 2002 г. и включивший 8 крупных РКИ, выявил возможность отрицательного влияния сочетания названных групп препаратов на исходы ХСН [211].

Опубликованный значительно позже вторичный анализ результатов исследования WARCEF не подтвердил отрицательного влияния аспирина на эффективность ИАПФ при ХСН. Таким образом, на сегодняшний день вопрос о возможности отрицательного влияния аспирина на исходы заболевания у больных, получающих ИАПФ, остается открытым. С точки зрения доказательной медицины неясно, чему доверять больше: результатам метаанализа или вторичному анализу РКИ [212].

Принципы и виды комбинированной терапии

Все возможные комбинации ЛП можно разделить на несколько групп [213]:

- установленные рациональные комбинации;
- возможные рациональные комбинации;
- возможные, но менее рациональные комбинации;
- нерациональные комбинации
- комбинации, рациональность которых требует

уточнения.

Кроме того, комбинированная терапия может быть: свободной или фиксированной; полнотазовой и низкодозовой; двух-, трех- и более компонентной.

Идеальная комбинированная терапия должна отвечать ряду обязательных условий:

- безопасность и эффективность компонентов;
- вклад каждого из них в ожидаемый результат;
- разные, но взаимодополняющие механизмы действия.

Желательные и нежелательные комбинации

Несмотря на наличие информации о наиболее опасных межлекарственных взаимодействиях, единого общепринятого списка рациональных и нерациональных комбинаций ЛС не существует. В некоторых КР, но далеко не во всех, содержатся сведения о рациональных и нерациональных комбинациях отдельных ЛП. Так, данная информация доступна в КР по лечению АГ, вероятно, как наиболее частой сердечно-сосудистой патологии, встречающейся у большого количества пациентов с другими хроническими неинфекционными заболеваниями (ХНИЗ). В КР по диагностике и лечению АГ до 2013 г. приводилась схема возможных рациональных и нерациональных комбинаций основных антигипертензивных препаратов (АГП) [214]. В КР 2018 г. ESH и ESC комбинированная терапия позиционируется

как основа лечения практически всех пациентов с АГ [215]. В этих рекомендациях приводятся ступенчатые алгоритмы назначения комбинированной антигипертензивной терапии при различных сердечно-сосудистых коморбидных состояниях (ИБС, ФП) с указанием рациональных комбинаций ЛП; отмечены рациональные комбинации АГП и те, которых следует избегать при ряде некардиальных коморбидных состояний (хронической обструктивной болезни легких, хронической болезни почек, онкопатологии).

Подобная информация приводится и в других КР по лечению пациентов с различными ХНИЗ, обычно в разделах, посвященных терапии коморбидных состояний: например, рациональные комбинации антитромботических препаратов у больных ИБС и ФП; сахароснижающих средств у пациентов с СД и сердечно-сосудистой патологией и др. [216, 217]. В методических рекомендациях Минздрава России по профилактике, диагностике и лечению COVID-19 приводится таблица, в которой содержатся сведения о нерациональных комбинациях препаратов, используемых для лечения COVID-19, с ЛП, используемыми для терапии других заболеваний (АГП, антиагрегантов)⁵.

Недостатком всех перечисленных выше ресурсов является дефицит информации о доказанной клинической значимости указанных в них неблагоприятных комбинаций. Кроме того, нередко данные разных ресурсов отличаются друг от друга.

Опасные комбинации

Отдельного понятия "опасные комбинации" в литературе не существует, однако можно выделить ряд комбинаций ЛП, при применении которых высока вероятность развития крайне серьезных неблагоприятных эффектов, вплоть до смертельных. К таким комбинациям можно отнести сочетание домперидона (противорвотного средства) и флюконазола (противогрибкового препарата), а также антибиотика меропенема с вальпроевой кислотой (противоэпилептическое средство). Описано увеличение вероятности госпитализаций при совместном применении варфарина и ибупрофена [218].

Особенно опасным может быть сочетание ЛП, способных увеличивать продолжительность QT-интервала на ЭКГ и за счет этого повышать вероятность возникновения смертельно опасных видов аритмий (желудочковой тахикардии по типу "пируэт", фибрилляции желудочков) и внезапной смерти. К таким ЛП относятся как сердечно-сосудистые препараты (антиаритмические препараты I и III классов), так и ряд препаратов, используемых для лечения

⁵ Prevention, diagnosis and treatment of new coronavirus infection (COVID-19). Temporary methodological recommendations of the Ministry of Health of the Russian Federation. Version 15, 22.02.2022. 245 p. (In Russ.) Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Временные методические рекомендации Минздрава России. Версия 15, 22.02.2022. 245 с. <https://static-0.minzdrav.gov.ru/>.

других заболеваний (в первую очередь антипсихотические препараты, антидепрессанты и антибиотики). Полный список ЛС, увеличивающих продолжительность QT-интервала доступен на сайте <https://www.crediblemeds.org>.

Понятно, что сочетание двух и более ЛП, обладающих способностью удлинять QT-интервал, многократно повышает риск внезапной смерти, в том числе у больных, не страдающих ССЗ [219]. Проблема сочетания ЛП, удлиняющих QT-интервал, приобрела особую значимость во время прошедшей пандемии COVID-19. Есть основания предполагать, что ряд внезапных смертей, зарегистрированных у больных с COVID-19, был следствием именно таких сочетаний лекарств, особую роль среди которых мог сыграть гидроксихлорохин.

Нежелательные лекарственные взаимодействия также рассматриваются как потенциально предотвратимые врачебные ошибки (см. ниже). С появлением электронной медицинской документации и электронных назначений надежды стали возлагать на программы, которые должны предупреждать делающего назначение врача о возможности взаимодействия с одним или более из принимаемых пациентом ЛП, однако в процессе назначения их часто игнорируют. Таким образом, нельзя рассчитывать на предотвращение всех нежелательных взаимодействий за счет использования электронной системы оповещений. Подробнее об опасных и нежелательных комбинациях будет сказано в разделе "Нерациональное назначение лекарств".

Фиксированные комбинации

Существуют разные способы использования комбинированной терапии. Два, три препарата и более можно назначать последовательно, постепенно титруя дозы компонентов. С клинической точки зрения такой способ наиболее оправдан, так как позволяет оценить эффект и переносимость каждого препарата в отдельности. В последнее время для упрощения процесса лечения появились так называемые фиксированные комбинированные препараты, содержащие два и более ЛП в одной таблетке [220].

Виды фиксированных комбинаций. Плюсы и минусы

Фиксированные комбинации могут быть как полнодозовыми, так и низкодозовыми, двух, трех- и более компонентными. Для создания фиксированных комбинаций всегда используются рациональные сочетания ЛП. Дополнительными требованиями к комбинированным препаратам являются отсутствие непредсказуемых фармакокинетических взаимодействий и оптимальное соотношение остаточного и максимального эффектов. Рациональный подбор компонентов создает предпосылки для назначения один раз в сутки препаратов, которые при монотерапии приходится применять два или даже три раза в сутки.

К достоинствам фиксированных комбинированных препаратов можно отнести следующие:

- простота и удобство приема для пациента;
- простота выписки препарата для врача;
- повышение приверженности пациентов к лечению;
- снижение риска использования нерациональных комбинаций;

К недостаткам фиксированных комбинаций следует отнести трудности в идентификации НЯ, отсутствие уверенности в необходимости применения всех содержащихся компонентов, т.е. риск полифармации.

Концепция полипила. Проблемы и перспективы

Концепция полипила появилась в 2003 г., когда N. J. Wald и M. R. Law на основании метаанализа рассчитали, что прием таблетки, содержащей комбинацию препаратов, доказавших свое влияние на исходы ССЗ, всеми людьми старше 55 лет приведет к снижению частоты сердечно-сосудистых осложнений на 80% [221]. Несмотря на скептическую оценку этой теории многими учеными, вскоре были созданы реальные формы полипила, содержащие разный набор ЛП. Так, в состав одного из вариантов полипила входили сразу 3 АГП в небольших дозах — ББ, тиазидный диуретик, ИАПФ, а также ацетилсалициловая кислота и статин. С ним было проведено 2 РКИ — TIPS, TIPS 3. В исследовании TIPS было показано, что у лиц без наличия ССЗ, но имевших хотя бы один фактор риска (средний риск), назначение полипила (в использованной форме он назывался поликапом) в целом хорошо переносилось и способствовало достижению целевых цифр АД и ХС ЛНП [222]. В исследовании TIPS-3 было продемонстрировано, что комбинированное назначение полипила в сочетании с аспирином у таких же больных способствовало более выраженному снижению частоты сердечно-сосудистых событий, чем плацебо [223].

В РКИ 3-й фазы SECURE включали больных, перенесших ИМ не более 6 мес назад. Больных разделили на 2 группы — получавших терапию, основанную на полипиле, и получавших обычную терапию. Назначение полипила, содержащего аспирин, рамирил и аторвастатин, способствовало достоверно более выраженному снижению вероятности сердечно-сосудистых осложнений, чем назначение обычной терапии [224].

В настоящее время существуют также фиксированные комбинации АГП и гиполипидемических (статинов), двух различных гиполипидемических препаратов (статинов+эзетимиб, статин+фибрет).

Полифармация

Проблемы, связанные с полифармацией, будут изложены в разделе "Проблемы, связанные с ЛП".



Рисунок 1. Терминология по проблеме приверженности (основано на [226])

Приверженность назначенной терапии — необходимое условие эффективного лечения

Одним из значимых этапов проведения эффективной фармакотерапии и достижения ее целей является приверженность лекарственному лечению. В последнее время значимость этой проблемы постоянно растет, ей посвящается все большее количество публикаций.

Определение приверженности, терминология по проблеме

Несмотря на то, что, согласно определению ВОЗ, под приверженностью обычно подразумевают степень соблюдения пациентом врачебных рекомендаций⁶, в настоящее время данное понятие рассматривается шире и включает в себя не только приверженность пациентов, но и приверженность врачей к выполнению положений КР и официальных инструкций к медицинским препаратам [225].

Решение многих вопросов приверженности затрудняется тем, что на сегодняшний день отсутствуют единые терминология и дефиниция приверженности, общепризнанная классификация различных видов приверженности/неприверженности, нет "золотого стандарта" диагностики и надежных методов, повы-

шающих приверженность к терапии, многофакторностью данной проблемы.

Терминология, классификация приверженности

Терминология по проблеме приверженности, преимущественно, англоязычна, символизирует переход от патерналистской к партнерской системе взаимоотношений врач-пациент, и в какой-то мере отражает вовлеченность пациента в процесс лечения: compliance (соответствие) — подразумевает пассивное выполнение пациентом врачебных рекомендаций, concordance (согласованность) — информирование и более активное вовлечение пациента, сотрудничество врача и пациента, adherence (приверженность) — наиболее часто используемый в научной литературе термин, который отражает степень соблюдения больным рекомендаций врача. В русском языке существует словосочетание — "приверженность (к) лечению", которое неверно с точки зрения лексической и семантической сочетаемости, однако применяется наиболее часто. Кроме него иногда используется калькированный с английского термин "комплаентность", который выглядит еще менее удачным.

Основной термин "приверженность" или связанный с ним антоним "неприверженность", часто сочетаются с различными уточняющими словами: "потенциальная", "фактическая", "первичная", "вторичная" и др., которые, как правило, отражают различные виды приверженности/неприверженности [225]. Основные выделяемые в настоящее время виды приверженности представлены на рис. 1.

⁶ World Health Organization. Adherence to long-term therapies: evidence for action. WHO Library Cataloguing-in-Publication Data, Geneva, WHO 2003 — 211 pp.

Таблица 2. Прямые и косвенные методы определения приверженности к лечению (адаптировано [225, 230, 231])

Метод	Преимущества метода	Недостатки метода
ПРЯМЫЕ МЕТОДЫ		
Непосредственное наблюдение за приемом препарата пациентом	Самый точный метод при соблюдении определенных условий*	Пациенты могут прятать таблетки во рту, имитируя прием препарата; метод непрacticен для рутинного применения
Измерение уровня препарата или метаболита в крови	Объективный	Высокая стоимость. Возможны колебания активности метаболических процессов и динамика концентрации препарата (метаболитов); "приверженность белого халата" (улучшение приема препаратов перед визитом к врачу), которые могут дать ложное впечатление о приверженности
Измерение биологических маркеров в крови	Объективный; в клинических исследованиях его можно также использовать для плацебо-контроля	Высокая стоимость, количественные испытания, необходим сбор биологических жидкостей
Система мониторинга приема лекарственных препаратов (Ingestible Sensor System)	Объективный; на данном этапе больше подходит для клинических исследований	Высокая стоимость, сложность биоэтических вопросов, проблема конфиденциальности данных, мало подходит для рутинной клинической практики
КОСВЕННЫЕ МЕТОДЫ		
Прямой опрос пациентов (direct questioning), сообщения пациентов	Простой; недорогой; самый приемлемый метод в клинической практике	Возможны ошибки при увеличении времени между визитами; пациент может легко менять данные
Дневники пациента	Способ вовлечения пациента в процесс лечения, что повышает приверженность	Легко изменяются пациентом
Опросники и шкалы	Простой; недорогой; достаточно удобный в клинической практике	Данные легко изменяются пациентом
Подсчет таблеток, пустых блистеров (комплаенс)	Объективный; количественный метод, который легко выполнять	Пациент может легко изменить данные
Частота выписывания и реализации пациентом новых рецептов, обеспечение пациента препаратом (PDC, MPR**)	Объективный; легко получить данные	Выписывание нового рецепта (и выдача лекарства) не эквивалентно приему препарата; нужна закрытая аптечная система (например, в странах с полным покрытием расходов пациентов на приобретение препаратов) при условии, что контроль осуществляется регулярно
Оценка клинического ответа пациента (по общему клиническому состоянию больного)	Простой; в целом, легко выполним	На клинический ответ могут повлиять другие факторы, а не приверженность к приему лекарств
Измерение физиологических маркеров (например, частоты сердечного ритма во время приема ББ, АД при антигипертензивной терапии и т.д.)	Часто легко выполним	Маркеры могут отсутствовать по другой причине (например, ускоренный метаболизм, низкая абсорбция, отсутствие ответа на лечение и др.)
Электронный контроль препаратов (Medication Events Monitoring System (MEMS))	Точный; результаты легко поддаются количественной оценке; можно следить по способу приема препаратов	Высокая стоимость; требует повторных визитов и загрузки данных из флаконов для препаратов; не всегда удобен для пациентов
Если пациент ребенок — опрос лица, которое оказывает помощь, или учителя	Простой, объективный	Данные легко изменяются и могут исказить реальную ситуацию
Примечания: * — метод непосредственного врачебного контроля перорального приема лекарственного препарата (ЛП) пациентом используется, главным образом, в условиях клинических исследований I фазы или в исследованиях биоэквивалентности ЛП, и включает ряд обязательных для выполнения пунктов: выдача пациенту ЛП, прием ЛП под наблюдением врача, последующий тщательный осмотр ротовой полости больного для контроля того, что препарат был проглочен; ** — PDC — proportion of days covered — метод реализуемости выписанных рецептов, MPR — medication possession ratio — метод учета полученных (приобретенных) пациентом ЛП.		

Приверженность к терапии на различных этапах лечения называют фазами приверженности. Согласно данной классификации, поддержанной Европейским обществом по приверженности (ESPAComp), выделяют три фазы: приверженность в начале терапии, соблюдение режима приема ЛП и устойчивость к терапии (initiation, implementation, and persistence) [227, 228].

В зависимости от степени нарушения приверженности согласно Шкале приверженности НОДФ (Национального общества доказательной фармакотерапии) выделяют следующие виды: частичная приверженность — какие-либо изменения пациентом врачебных рекомендаций в отношении приема ЛП (дозы, кратности, времени и т.д.), частичная неприверженность — преждевременное прекращение

приема препарата (нарушение фазы устойчивости к лечению), полная неприверженность – отказ начать терапию. При выполнении пациентом всех врачебных рекомендаций диагностируют полную приверженность лечению [229].

Диагностика приверженности

Существует несколько десятков методов диагностики приверженности, однако ни один из них не обладает приемлемым сочетанием надежности, достоверности результата и возможности применения в клинической практике. Все методы подразделяются на прямые и косвенные (табл. 2). Прямые более точны, объективны, однако применение их в реальной

клинической практике часто затруднено или невозможно по этическим соображениям. Поэтому прямые методы обычно используются в научных исследованиях с обязательным оформлением всех этических правовых документов и получением информированного согласия пациента на применение данных процедур. Косвенные методы нередко подвержены субъективизму, легкому изменению и недостаточной достоверности, точности и надежности получаемых данных.

В нашей стране наибольшую распространенность среди косвенных методов оценки приверженности приобрели прямой опрос или интервьюиро-

Таблица 3. Сравнительная характеристика опросников, рекомендованных для оценки приверженности у пациентов с различными нозологиями [229, 232–242]

Опросник	Количество вопросов	Нозология, для которой разработан, валидирован/рекомендован	Преимущества	Недостатки
4-item Morisky Medication Adherence Scale (MMAS-4)	4	АГ/различные ХНИЗ	Лаконичный, валидированный	Нет валидированного перевода на русский язык, невысокие показатели чувствительности и специфичности, оценивает только общую приверженность (общую поведенческую реакцию)
8-item Morisky Medication Adherence Scale (MMAS-8)	8	АГ/различные ХНИЗ	Лаконичный, валидированный, высокие показатели чувствительности, специфичности	Нет валидированного перевода на русский язык, запатентован и запрещен к использованию без покупки лицензии, для ряда ХНИЗ не подтверждены заявленные показатели чувствительности и специфичности, оценивает только общую приверженность
Brief Medication Questionnaire (BMQ)	7 основных и 4 дополнительных	различные ХНИЗ	Лаконичный, валидированный, подтвержденные высокие показатели чувствительности, оценивает приверженность к конкретным ЛП, учитывает как пропуски, так и прием "лишних", нерекондованных препаратов	Нет валидированного перевода на русский язык, не очень простая система подсчета баллов в полной версии опросника (3 блока, 11 вопросов)
The Self-Efficacy for Appropriate Medication Use Scale (SEAMS)	21/13 (редуцированная версия)	различные ХНИЗ	Разработан и валидирован мультидисциплинарной командой с подтверждением высоких показателей чувствительности и специфичности для пациентов с различными ХНИЗ	Нет валидированного перевода на русский язык, включает более 10 вопросов даже в редуцированной версии, сложная система подсчета баллов, что делает опросник времязатратным
Medication Adherence Report Scale-5 (MARS-5)	5	Психические заболевания/психические и соматические ХНИЗ	Лаконичный, валидированный, подходит для людей с психическими заболеваниями	Нет валидированного перевода на русский язык, невысокие показатели чувствительности и специфичности, рекомендован, главным образом, для пациентов с психическими заболеваниями
Medication Adherence Report Scale-10 (MARS-10)	10	Психические заболевания/психические и соматические ХНИЗ	Лаконичный, валидированный, подходит для людей с психическими заболеваниями	Нет валидированного перевода на русский язык, невысокие показатели чувствительности и специфичности, рекомендован, главным образом, для пациентов с психическими заболеваниями

Таблица 3. Продолжение. Сравнительная характеристика опросников, рекомендованных для оценки приверженности у пациентов с различными нозологиями [229, 232-242]

Опросник	Количество вопросов	Нозология, для которой разработан, валидирован/рекомендован	Преимущества	Недостатки
Adherence to Refills and Medications Scale (ARMS)	12	ИБС/различные ХНИЗ	Валидированный для различных ХНИЗ, надежный, определяет барьеры приверженности	Нет валидированного перевода на русский язык, включает более 10 вопросов
Количественный Опросник Приверженности (КОП-25)	25	АГ, СД/различные ХНИЗ	Валидированный для различных ХНИЗ, русскоязычный. Наличие версий, адаптированных для различных категорий респондентов, в т.ч. для беременных, для частично дееспособных, для законных представителей недееспособных лиц и т.д.	Большое количество вопросов, не очень простая система подсчета баллов, что затрудняет применение опросника в условиях реальной клинической практики
Отечественный опросник приверженности к лечению	4	АГ	Валидированный, лаконичный, русскоязычный	Предназначен только для пациентов с АГ, не выявлено значимой корреляции теста с динамикой АД
Опросник "Уровень комплаентности"	66	Различные ХНИЗ	Валидированный русскоязычный опросник, позволяющий оценить психологические составляющие приверженности у пациентов с ХНИЗ: социальную, эмоциональную, поведенческую	Очень большое количество вопросов, затрудняющее применение опросника в обычной клинической практике
Шкала приверженности НОДФ (версия для оценки общей приверженности; модифицированная версия для оценки приверженности к конкретным ЛП)	3	ИБС, СД, ФП/различные ХНИЗ	Лаконичный, русскоязычный, валидированный для различных ХНИЗ, оценивает различные виды нарушения приверженности, приверженность к конкретным ЛП, определяет барьеры приверженности	Вариант для оценки общей приверженности обладает менее удовлетворительными показателями чувствительности и специфичности, чем модифицированная версия для оценки приверженности к конкретным ЛП.

вание пациентов врачом, использование различных опросников, оценка клинического ответа пациента. Реже используются подсчет таблеток и пустых блистеров и анализ дневников самоконтроля пациентов. Следует учесть, что последние методы оценки приверженности в реальной клинической практике возможны только с согласия больного.

Опросники по приверженности

При выборе опросника по приверженности рекомендуется отдавать предпочтение валидированным опросникам, разработанным в нашей стране либо имеющим валидированный перевод на русский язык. Желательно, чтобы в опроснике определялись барьеры приверженности, так как это позволяет наметить план мероприятий по повышению приверженности пациента к лечению. Следует также учитывать, для пациентов с какой нозологией был разработан и валидирован опросник, так как заявленные чувствитель-

ность и специфичность теста могут меняться при применении у больных с другой патологией. Кроме того, учитывая дефицит времени у лечащих врачей, особенно амбулаторно-поликлинического звена, рекомендуется отдавать предпочтение лаконичным опросникам, содержащим не более 10 вопросов, легким в обработке и интерпретации результата, не требующим обязательного наличия специальных технических приспособлений для проведения тестирования.

В соответствии с данными критериями для оценки приверженности к лечению могут быть рекомендованы несколько опросников, однако для ряда из них необходимы перевод на русский язык и валидация русскоязычной версии (табл. 3).

Следует подчеркнуть, что ни один из косвенных методов диагностики приверженности не лишен субъективизма, не является абсолютно точным и надежным. Поэтому для повышения точности определе-

Таблица 4. Мероприятия, способствующие повышению приверженности у пациентов и врачей (основано на [Lukina YuV, Kutishenko NP, Martsevich SYu и соавт. Methodological recommendations [225, 231, 245-247]])

УСТРАНЕНИЕ БАРЬЕРОВ ПРИВЕРЖЕННОСТИ, СВЯЗАННЫХ С ПАЦИЕНТОМ И ЗАБОЛЕВАНИЕМ	
1.	Подробное информирование пациента о его заболевании, методах лечения и контроля эффективности, о необходимости строгого соблюдения режима приема препаратов (доза, кратность, время, сочетание с пищей и напитками, длительность приема и т.д.). Получение данной информации от лечащего врача или в школах для пациентов с ХНИЗ (Школа для пациентов с ИБС, Школа для пациентов с СД, Школа для пациентов с бронхиальной астмой и др.)
2.	Составление приемлемого для пациента графика посещения врача, обсуждение способов связи с лечащим врачом
3.	Увеличение "автономии" пациента в отношениях врач-больной, с вовлечением пациента в процесс принятия решений, поощрение самоконтроля доступных показателей здоровья (уровень АД, глюкозы крови и др.), ведения дневников самоконтроля самочувствия, приема ЛП.
4.	Улучшение социальной поддержки пациента со стороны семьи, родных, друзей (при желании больного)
5.	Создание и укрепление положительной мотивации у пациента к поддержанию и восстановлению своего здоровья, предупреждение осложнений заболеваний с помощью лечения и хорошей приверженности к нему
6.	Использование различных систем напоминаний: программ в смартфонах, смс-оповещений, регулярных телефонных звонков автоматизированных систем оповещения, маркировки блистеров лекарств по дням недели, использование таблетниц с обозначением дней недели и времени суток, со встроенными электронными чипами, учитывающими прием лекарств и др.
7.	Совмещение приема лекарств с ежедневными бытовыми действиями: едой, чисткой зубов, бритьем и т.д., работающими в качестве напоминаний
8.	Стимуляция нелекарственного лечения (изменение образа жизни: отказ от вредных привычек, рациональное питание, регулярная физическая нагрузка, нормализация сна и т.д.)
9.	Повышение самоэффективности пациентов (веры в эффективность и успех достижения целей от реализации собственных действий) на основании информирования пациента и вовлечения его в процесс лечения и контроля его эффективности, безопасности (например, самоконтроль АД, уровень гликемии и т.д.) — внедрение принципов ответственного самолечения
УСТРАНЕНИЕ БАРЬЕРОВ, СВЯЗАННЫХ С ВРАЧОМ	
1.	Четкое определение целей лечения и способов контроля их достижения
2.	Создание доверительных отношений с пациентом, модели сотрудничества в отношениях врач-пациент путем грамотного, качественного, информативного, достаточного по времени консультирования больных
3.	Делегирование ряда полномочий и ответственности за проводимое лечение пациенту (внедрение принципов ответственного самолечения)
4.	Осознание риска низкой приверженности пациента при неэффективности назначенного лечения
5.	Адаптация лечения и поддержки приверженности к нуждам пациента
6.	Повышение собственного образования в отношении знаний современных КР, в том числе, по рациональной фармакотерапии
УСТРАНЕНИЕ БАРЬЕРОВ, СВЯЗАННЫХ С ТЕРАПИЕЙ	
1.	Стимулировать исключительно рациональное использование ЛП (назначение препаратов по показаниям, отказ от назначения "лишних" препаратов, не рекомендованных КР, к которым нет показаний или имеются противопоказания)
2.	Подбирать индивидуальные схемы приема препарата (идеально в отношении приверженности, но сложно осуществимо на практике: утренний, однократный прием)
3.	Выбирать экономически выгодные стратегии: фиксированные комбинации, дженериковые (аналоговые) препараты, делимые таблетки, упаковки с большим количеством таблеток и др.
4.	Упрощение режима приема лекарств (по возможности): минимизация числа таблеток и кратности их приема, устранение неудобств, связанных с приемом лекарств, — очень большие, сложно проглатываемые таблетки, горький неприятный вкус лекарств и др.
5.	Назначать пролонгированные препараты с минимумом побочных эффектов, отдавать предпочтение комбинированному лечению перед монотерапией в высоких дозах, фиксированным комбинациям перед свободными, что позволяет уменьшить количество принимаемых пациентом таблеток
6.	Применять комбинированную терапию, основанную на рациональных свободных и фиксированных комбинациях (последние предпочтительней) с целью улучшения приверженности; снижение полифармации при повышении эффективности и безопасности лечения, а также уменьшение клинической инертности врачей в отношении достижения целевых показателей эффективности терапии
7.	Учитывать стоимость лечения
УСТРАНЕНИЕ БАРЬЕРОВ, СВЯЗАННЫХ С ОРГАНИЗАЦИЕЙ СИСТЕМЫ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ	
1.	Внедрение инноваций в процесс создания и использования КР: привлечение врачей в процесс разработки и обсуждения КР; проведение новых исследований для дальнейшего развития и улучшения КР
2.	Создание "работающих" КР, чему способствует ясность и языковая доступность, простота изложения, высокая доказательность, эффективность в достижении желаемых целей, удобство для использования в клинической практике и гибкость подходов (возможность индивидуализации)
3.	Обязательное документирование и регулярные обновления КР в свете введения новых достижений науки
4.	Повышение образовательного уровня врачей, в том числе по вопросам приверженности к лечению, ознакомление их с положениями КР, своевременное информирование об изменениях, внесенных в положения КР и официальных инструкций к лекарственным препаратам
5.	Обучение врачей применению КР в своей клинической практике, начиная со студенческой скамьи и на протяжении всей профессиональной карьеры
6.	Обмен информацией и сотрудничество между врачами одной и разных специальностей об опыте применения КР на практике, успехах, сложностях, согласии/несогласии
7.	Совершенствование информационных вспомогательных технологий, обосновывающих принятие верного врачебного решения на основании данных конкретного пациента (разработка компьютерных программ, обозначающих необходимые лечебные назначения согласно КР (с учетом имеющихся у больного заболеваний, их осложнений, противопоказаний) для подбора рациональной терапии с исключением нерациональных комбинаций и назначений
8.	Совершенствование системы медицинского страхования в ракурсе повышения заинтересованности врачей придерживаться КР на практике
9.	Улучшение доступности медицинской помощи для пациентов (в том числе, уменьшение времени ее ожидания)

ния приверженности больных к лечению, выявления ведущих барьеров приверженности для разработки наиболее эффективной персонализированной стратегии повышения приверженности терапии, рекомендуется одновременно применять несколько косвенных способов оценки приверженности. Например, одновременное применение дневников самоконтроля, подсчет принятых пациентом таблеток по пустым блистерам, опросники и др. не только повышает точность диагностики приверженности, но также может способствовать улучшению приверженности больных, т.к. неизбежно вовлекает пациента в процесс лечения и его контроля [225].

Влияние приверженности на исходы заболевания

Крупных исследований (а они могут быть только наблюдательными) по изучению влияния приверженности на исходы заболевания нет. В небольшом когортном исследовании у больных ХСН были выявлены статистически достоверные различия в выживаемости между приверженными и неприверженными к терапии основными ЛП [243].

Ведущие барьеры приверженности и способы их устранения

В докладе ВОЗ, посвященном вопросам приверженности к лечению, факторы, оказывающие влияние на приверженность, подразделяют на 5 групп: связанные с пациентом, с заболеванием, с врачом и организацией системы здравоохранения, с терапией и социально-экономическими факторами. Тем не менее, крупный анализ результатов РКИ и систематических обзоров выявил, что влияние большинства факторов приверженности остается мало изученным [244]. Это подчеркивает необходимость персонализированного подхода к оценке основных барьеров приверженности, позволяющего выбрать наиболее эффективные способы устранения барьеров каждой группы (табл. 4) в каждом конкретном случае. Таким образом, проблема приверженности к терапии в настоящее время является чрезвычайно актуальной, однако ее решение затруднено в связи с наличием целого ряда факторов. Значимость барьеров приверженности нередко индивидуальна и существенно варьирует у разных пациентов в разных ситуациях. Помимо приверженности больных к врачебным рекомендациям, большую роль в решении вопросов рациональной фармакотерапии играет и приверженность врачей к соблюдению КР. Максимально эффективной стратегией, по всей вероятности, должен быть путь воздействия на все или большинство выявленных барьеров приверженности.

Проблема выбора лекарственного препарата и проблема замены

Проблема выбора ЛП существует почти столько же, сколько существует медицина. В течение мно-

гих веков практическому врачу предлагался выбор из разных ЛП, среди которых он должен был выбрать одно. Правда, набор ЛП очень сильно менялся с течением времени. Но самое главное — менялись критерии выбора наиболее эффективного и безопасного препарата.

Этапы выбора ЛП

Можно выделить по крайней мере 4 этапа выбора ЛП [248]:

- Выбор группы ЛП
- Выбор препарата внутри группы (класса) ЛП
- Выбор лекарственной формы ЛП
- Выбор между оригинальным препаратом и дженериком

В идеале на всех 4 этапах выбор ЛП должен осуществляться с позиции доказанности, однако далеко не всегда это представляется возможным.

Класс-эффект

Существует мнение, что препараты, относящиеся к одному классу, обладают одинаковыми фармакологическими и клиническими свойствами, что дало основание заменять их друг другом. Это понятие стали называть класс-эффектом. Крайним выражением такой точки зрения является допущение перенесения данных, полученных для одного представителя класса, на других представителей этого же класса. Критики такого подхода называют эту точку зрения "me too drugs" (буквальный перевод — и мы такие же) [249].

Говоря о правомочности использования понятия класс-эффект, следует помнить, что до сих пор не существует строгого определения, какие признаки свидетельствуют об отнесении препаратов к одному классу. Среди таких признаков используют химическую структуру (например, дигидропиридиновые антагонисты кальция), механизм действия (например, ББ), влияние на какой-либо клинический или биологический показатель (например, антикоагулянты). Нередко один и тот же препарат может относиться сразу к нескольким классам (например, никорандил можно отнести к классам нитроглицериноподобных, активаторов калиевых каналов, цитопротекторов). Понятно, что отсутствие четкого определения, что такое класс препаратов, делает весьма сомнительной практику бездоказательного перенесения свойств одного препарата на свойства другого, относящегося к тому же классу. Предложенная ВОЗ АТХ (Анатомо-терапевтическо-химическая) классификация препаратов не решает этой проблемы, она до сих пор нечасто используется как в научных исследованиях, так и в практической медицине [250].

Данные РКИ свидетельствуют о том, что разные представители класса (например, ИАПФ) могут различаться между собой по эффективности у одних и тех же категорий больных [251]. Поэтому с точки зрения доказательной медицины переносить данные, полученные при изучении одного представителя класса, на других представителей этого же класса,

особенно когда речь идет о препаратах, влияющих на исходы заболевания, недопустимо. Как правило, доказанность действия ЛП при конкретном заболевании учитывается в официальной инструкции по его применению. Например, у ББ бисопролола нет показаний к назначению у больных, перенесших острый ИМ, так как не было проведено ни одного РКИ, где бы этот препарат изучался у такой категории больных. Соответственно, в официальной инструкции по применению этого препарата данное показание отсутствует.

Следует помнить, что КР далеко не всегда учитывают проблему выбора препарата внутри класса и часто уходят от того, чтобы называть, какой конкретный препарат оказался наиболее эффективным в определенной клинической ситуации. Это создает определенные трудности для практического врача и часто приводит к назначению ЛП, не имеющих доказательств эффективности в конкретных клинических ситуациях.

Проблема оригинальных и воспроизведенных препаратов (дженериков)

Под дженериком понимают воспроизведенный ЛП (т.е. его копию), содержащий то же самое действующее вещество, что и оригинальный ЛП [252]. FDA под дженериком понимает "ЛП, сравнимый с оригинальным ЛП по лекарственной форме, силе действия, способу назначения, качеству, фармакологическим свойствам и показаниям к назначению" [253]. Такое определение относится, по-видимому, только к идеальному дженерику. Дженерик содержит то же самое действующее вещество, что и оригинальный препарат, но может отличаться от него содержанием примесей, наполнителей и пр., поэтому неоднократно поднимались вопросы о том, может ли дженерик обеспечить терапию такого же качества, как и оригинальный препарат. Это вопросы как эффективности, так и безопасности воспроизведенного ЛП.

С 2014 г. после внесения очередных изменений в Федеральный закон 429 "Об обращении лекарственных средств" понятие оригинального препарата было заменено понятием референтного препарата, под которым понимается ЛП, "который впервые зарегистрирован в РФ, качество, эффективность и безопасность которого доказаны на основании доклинических и клинических исследований, и который используется для оценки биоэквивалентности и терапевтической эквивалентности, качества, эффективности и безопасности воспроизведенного или биоаналогового (биоподобного) лекарственного препарата". Введение такого определения объясняется, по-видимому, отсутствием в РФ некоторых оригинальных лекарственных препаратов. Например, оригинальный препарат варфарина никогда не регистрировался в РФ, соответственно референтным препаратом варфарина будет впервые зарегистрированный его дженерик. В значительном большин-

стве случаев понятие оригинального и референтного препарата совпадают.

Об эквивалентности дженерика оригинальному препарату в настоящее время судят по данным фармацевтической эквивалентности (как правило, изучают лишь некоторые ее показатели, в частности, обязательно проводят пробы на растворимость *in vitro*), а также по данным биоэквивалентности, под которой понимают фармакокинетическую эквивалентность оригинального препарата и препарата-дженерика.

Исследования биоэквивалентности проводят на ограниченном контингенте здоровых добровольцев с помощью рандомизированного перекрестного метода. В качестве показателей фармакокинетики оценивают максимальную концентрацию препарата (C_{max}) и время ее достижения, а также площадь под кривой "концентрация-время", так называемую AUC (area under curve). Считается, что 90% значений AUC препарата-дженерика не должны выходить за пределы 80-125% от таких же показателей для оригинального препарата, если это условие соблюдается, то делается вывод и биоэквивалентности дженерика и оригинального препарата [253]. Кроме того, при производстве дженерика обязательно должны соблюдаться правила GMP.

Возникает вопрос, насколько данные фармацевтической и фармакокинетической эквивалентности могут гарантировать клиническую эквивалентность дженерика и какому уровню доказательств они соответствуют. На этот вопрос, по-видимому, могут дать ответ только данные клинических исследований, сравнивающих дженерики и оригинальные препараты. Такие исследования весьма немногочисленны. В журнале JAMA в 2009 г. был представлен метаанализ опубликованных клинических исследований по сравнению оригинальных препаратов и препаратов-дженериков, используемых в кардиологии [254]. В целом результаты этого метаанализа выявили неплохое соответствие эффективности оригинальных препаратов и дженериков, хотя в отдельных исследованиях, включенных в метаанализ, было выявлено наличие существенных различий.

В 2016 г. были опубликованы результаты другого метаанализа, включившего 74 РКИ по сравнению клинической эффективности оригинальных препаратов и дженериков. Часть исследований проводились на здоровых добровольцах, лишь в некоторых продолжительность наблюдения была более 3 мес и оценивалось влияние на жесткие конечные точки. Тем не менее, в целом не было выявлено достоверных различий в эффективности и безопасности оригинальных препаратов и дженериков, что, по мнению авторов метаанализа, дает право врачам быть уверенными в том, что замена оригинального препарата на дженерик не повлияет на качество лечения [255].

В России было проведено многоцентровое РКИ (КАРДИОКАНОН) по сравнению эффективности и безопасности терапии, основанной на оригиналь-

ных препаратах, в сравнении с терапией, основанной на дженериках, у 120 больных со стабильно протекающей ИБС. Не было выявлено достоверной разницы между двумя группами больных во влиянии назначенной терапии на основные клинические (количество приступов стенокардии, потребность в приеме нитроглицерина), гемодинамические (уровень АД, частота сердечных сокращений) и биохимические показатели (уровень липидов, билирубина, трансаминаз). По частоте побочных действий группы больных также не различались между собой [256].

Безопасность фармакотерапии. Основные методы оценки безопасности лекарственных препаратов

Соотношение "эффективность–токсичность" лекарственного средства

Еще в XVI в. швейцарский алхимик, врач и философ Парацельс утверждал: "Всё есть яд и всё есть лекарство. Только доза делает лекарство ядом, а яд — лекарством". С начала XIX в. стало постепенно приходить понимание того, что достаточно давно использующиеся лекарства могут обладать весьма существенными побочными действиями [257]. В 1814 г. были описаны тяжелые побочные действия ртути, её препараты активно использовались в медицине для лечения сифилиса, в качестве диуретиков (меркузал), косметических мазей до конца XX в. В середине XX в. произошло несколько "лекарственных трагедий", заставивших задуматься о необходимости объективной оценки эффективности и безопасности лекарств.

Примерно в это же время стало понятным, что и качественные ЛП с доказанной эффективностью могут в определенных ситуациях оказывать побочные эффекты. Б. Е. Вотчал писал, что "... если заявляется об отсутствии побочных эффектов у того или иного препарата, следует задуматься, а есть ли у него какие-то эффекты вообще?" [258]. Ему же принадлежит крылатое высказывание: "...мы живём в век всё более безопасной хирургии и всё более опасной терапии". Утверждение, что "Любое вещество, способное оказать терапевтическое воздействие, также может вызывать нежелательные эффекты", сегодня признано во всём мире и встречается во множестве документов и статей [259]. Действительно, с одной стороны, активное развитие фармакологии и фармацевтической промышленности обогащает врачебный арсенал, а с другой — увеличивает опасность ятрогенных осложнений.

Разработка новых ЛП нередко базируется на первоначально установленных негативных свойствах исходных субстанций. Так миорелаксанты, без которых невозможна современная хирургия, по-прежнему называются "курареподобными" препаратами, т.е. обязаны своим появлением изучению свойств этого растительного яда. Сердечные гликозиды в XIX

и XX вв. широко применялись при лечении большинства пациентов с сердечно-сосудистой патологией. Однако значительно раньше, еще в средневековье, отвар наперстянки применялся в качестве отравляющего вещества. Антикоагулянты, спасшие огромное количество жизней, одновременно являются основой дератизации. Наблюдение за геморрагическими осложнениями при тяжелой стрептококковой инфекции привело к появлению стрептокиназы и позволило совершить качественный прорыв в терапии коронарного тромбоза, а разработке ИАПФ, без которых немыслима кардиология сегодня, мир обязан изучению яда бразильской гадюки. Наконец, в неврологии и косметологии с успехом применяются препараты на основе ботулотоксина, двух чайных ложек которого достаточно, чтобы уничтожить население небольшой европейской страны.

Проблеме безопасного применения ЛС сегодня уделяется большое внимание, поскольку частота медикаментозных осложнений во всем мире нарастает, а смертность от них стабильно входит в топ-5 причин смерти все последние годы. По данным FDA в США число погибших от побочного действия принимаемых лекарств составляет от 100 до 200 тысяч человек ежегодно [260], а количество госпитализаций по этому поводу достигает 5,5–8,8 млн человек. Поэтому фармаконадзор (выявление, оценка и предотвращение нежелательных последствий применения ЛС) является бурно развивающейся отраслью здравоохранения во всём мире. С целью обеспечения сбора данных из максимального числа источников о возможных негативных последствиях применения лекарств при поддержке ВОЗ в 1968 г. была учреждена специальная программа по международному мониторингу ЛС — The WHO Programme for International Drug Monitoring (DPM). Для её реализации созданы глобальная (VigiBase) и европейская (EudraVigilance) базы данных, национальные базы данных, позднее база данных Евразийского экономического союза. Эти базы позволяют осуществлять сбор, обработку и анализ информации, поступающей с помощью спонтанных сообщений, а также от держателей регистрационных удостоверений и комитетов по безопасности, контролирующих конкретные клинические испытания ЛС.

В РФ этой проблемой занимается Федеральный центр мониторинга безопасности ЛС на базе ФГБУ "Научный центр экспертизы средств медицинского применения" Минздрава России. В научно-практическом журнале "Безопасность и риск фармакотерапии" центр регулярно публикует "Перечень нежелательных последствий применения лекарственных препаратов для медицинского применения". В него входят нежелательные явления, нежелательные лекарственные реакции и поствакцинальные осложнения; установленные неблагоприятные взаимодействия; нарушения применения, неэффективность и неблагоприятное воздействие на окружающую среду.

Следует отметить, что сравнительная оценка результатов мониторинга безопасности ЛС показала, что в РФ уровень репортирования о нежелательных реакциях пока еще ниже уровня, рекомендованного ВОЗ, и такового в странах с наиболее эффективной системой фармаконадзора (США, Швейцария) [261].

Вопросы терминологии

В официальных документах, медицинской литературе и профессиональном сленге негативные проявления медикаментозной терапии обозначаются множеством понятий. "Нежелательное явление", "побочное действие/побочный эффект", "нежелательная/неблагоприятная/побочная реакция", "лекарственное/медикаментозное осложнение" — далеко неполный перечень определений, которые многие врачи считают синонимами. Это не совсем верно.

По определению экспертов ВОЗ корректным признается термин "неблагоприятная (нежелательная) лекарственная реакция — НЛР (adverse drug reaction — ADR)". Он обозначает "любую непреднамеренную и вредную для организма человека реакцию, которая возникает при использовании ЛС в рекомендуемых дозах с целью профилактики, диагностики, лечения заболеваний или для коррекции физиологических функций". Иными словами, при использовании этого определения предполагается причинно-следственная связь между развитием НЛР и принятым ЛС.

Более широким термином, также официально признанным экспертами ВОЗ, является "неблагоприятное/нежелательное явление — НЯ (adverse event — AE)". Под ним понимается любое неблагоприятное с медицинской точки зрения событие, возникающее во время лечения медикаментом и необязательно имеющее с ним причинно-следственную связь.

При проведении клинических исследований эффективности и безопасности ЛС по принципам ICH GCP исследователь, фиксируя НЯ, должен оценить степень вероятности связи этого события с исследуемым продуктом. Такая связь может расцениваться как определенная (certainly related), вероятная (probably related), возможная (possibly related), маловероятная (unlikely related), и, наконец, "НЯ не связано с исследуемым продуктом или связь не поддается оценке" (not assessable). Три первых определения не позволяют исключить связь НЯ с приемом препарата и должны расцениваться как "неблагоприятная лекарственная реакция".

Кроме того, любое НЯ в клинических исследованиях классифицируется по его "тяжести" и "серьезности". Степень тяжести НЯ в РКИ принято определять как легкую (mild), когда нежелательное явление не препятствует обычной активности пациента, средней тяжести (moderate), если НЯ мешает ежедневной деятельности пациента и тяжелую (severe), в случае, когда НЯ приводит к невозможности пациента заниматься обычной ежедневной деятельностью. В свою очередь "серьезность" НЯ определяет группа четко сформулированных критериев. К серьезным НЯ (serious adverse

event — SAE) относится любое неблагоприятное клиническое событие, которое вне зависимости от принимаемого лекарственного препарата и его дозы:

- представляет угрозу для жизни (не потенциально, а в настоящий момент)
- требует госпитализации или ее продления
- приводит к стойкой или выраженной нетрудоспособности/инвалидности
- проявляется врожденной аномалией/пороком развития
- может быть расценено как "другое важное медицинское событие", требующее лечения.

Следовательно, "серьезное" НЯ не обязательно "тяжелое" и наоборот. Например, потеря пальца кисти не станет "серьезным НЯ" для учителя географии, но явится таковым для скрипача-виртуоза в связи с утратой им профессиональной трудоспособности. В то же время, даже достаточно тяжело протекающая острая респираторная вирусная инфекция, не потребовавшая госпитализации, не будет расценена как "серьезное" НЯ.

В случаях, когда при приеме ЛС развивается НЯ, сведения о природе и тяжести которой отсутствуют в инструкции по медицинскому применению препарата (или в брошюре исследователя при проведении РКИ), ее принято обозначать как "непредвиденная нежелательная реакция Unexpected Adverse Drug Reaction", а в случаях соответствия её критериям "серьезного" НЯ — "предполагаемая неожиданная серьезная неблагоприятная реакция (Suspected Unexpected Serious Adverse Reaction — SUSAR)".

В российских нормативных актах, затрагивающих сферу здравоохранения, а также в отечественной медицинской литературе привычен термин "побочный эффект/побочное действие ЛС". Он не входит в официальный глоссарий ВОЗ, касающийся фармаконадзора, и, скорее всего, связан с не совсем корректным переводом термина "adverse event". Тем не менее, этот термин представлен в Федеральном Законе "Об обращении лекарственных средств" 61-ФЗ от 12 апреля 2010 г. В статье 4 п. 50 Закона "побочное действие" определяется как "реакция организма, возникшая в связи с применением ЛП в дозах, рекомендуемых в инструкции по его применению, для профилактики, диагностики, лечения заболевания или для реабилитации"⁷. При первом знакомстве с Законом такая формулировка вызывает непонимание, поскольку реакция организма на приём любого ЛС и должна возникать, собственно, ради этого ЛП и назначается. Если строго следовать букве п. 50 Закона, то зафиксированная реакция в виде снижения АД у пациента с АГ после приёма АГП должна расцениваться помимо позитивного и как "побочное" действие этого препарата?

По-видимому, термин "побочный эффект ЛС" имеет право на существование, но не может быть синонимом "неблагоприятной", т.е. вредной для организма

⁷ Федеральный закон "Об обращении лекарственных средств". <http://pravo.gov.ru/proxy/ips/?docbody=&nd=102137440>.

реакции. Говоря о НЯ, мы имеем в виду именно "реакцию организма", а используя термин "побочный эффект", подразумеваем свойство не организма, а ЛП. Более уместным представляется использование обобщаемого термина для обозначения эффекта, который не соответствует целям лечения конкретного пациента. Отождествлять его с вредным (неблагоприятным, нежелательным) воздействием на организм некорректно. Можно привести массу примеров, когда одни и те же свойства ЛС выступают, как в качестве неблагоприятных, так и крайне необходимых. В частности, гипокалиемия, возникающая под действием петлевых диуретиков, традиционно относится к их НЯ. Однако при гиперкалиемии, состоянии отнюдь не менее опасном, способность фуросемида, торасемида, буметамида и других препаратов этой группы активно экскретировать калий является показанием к назначению. Выраженная артериальная гипотония как реакция на приём нитроглицерина у пациента со стенокардией — реакция, безусловно, неблагоприятная. В то же время при активной терапии отёка легких на фоне гипертонического криза, инфузия препарата позволяет управлять АД и разгружать малый круг кровообращения. Урежение частоты сердечных сокращений под действием ББ может выступать как в качестве цели терапии, так противопоказания к назначению. Наконец, в офтальмологии для осмотра глазного дна много лет используется классический побочный эффект М-холинолитиков — расширение зрачка.

Основные проявления и классификация неблагоприятного действия лекарственных средств

Нежелательные эффекты ЛС различаются по ряду параметров: механизму формирования, клинической картине, тяжести течения и прогноза. Они встречаются с различной частотой, требуют разной длительности фармакотерапии для возникновения. Соответственно, неблагоприятные воздействия лекарств на организм можно классифицировать по каждому из этих и ряду других признаков.

Исторически НЛР классифицировались как тип А или тип В. К первому из них относили предсказуемые реакции, связанные с известными фармакологическими свойствами ЛС. Такие реакции отличали высокая частота и низкая смертность. В свою очередь, реакции типа В представлялись как своеобразные или новые реакции, которые невозможно предсказать на основе известных фармакологических характеристик ЛС. Они встречались реже, но отличались высокой смертностью [262]. Позднее эта классификация была расширена сначала до 4, а затем до 6 типов.

Последняя версия такой классификации используется в программе ВОЗ по международному мониторингу ЛС. Она учитывает механизмы развития, время возникновения и клинические особенности неблагоприятных реакций и выглядит следующим образом [259].

Тип А — Dose-related (дозозависимые);

Тип В — Non-dose-related (дозонезависимые);

Тип С — Dose-related and time related (связанные с дозой и длительностью терапии);

Тип D — Time-related (отсроченные);

Тип E — Withdrawal (связанные с прекращением лечения);

Тип F — Unexpected failure of therapy (неожиданная/внезапная неудача терапии).

Каждый из типов характеризуется несколькими видами НЯ.

Виды НЛР

Тип А — дозозависимые (Dose-related)

Это наиболее частые, прогнозируемые (предсказуемые) реакции, связанные с фармакологическими свойствами ЛС. Они могут наблюдаться у любого пациента. К ним относятся:

- **токсичность, первичная или связанная с передозировкой** (гликозидная интоксикация, печеночная недостаточность при назначении парацетамола, ототоксичность и нефротоксичность аминогликозидов);

- **собственно фармакодинамические нежелательные эффекты** (головная боль при приеме нитроглицерина; сухой кашель, связанный с применением ИАПФ; кровоточивость, возникающая при лечении антиагрегантами и антикоагулянтами; развитие атриовентрикулярной блокады под действием ББ, верапамила; отеки голеней, возникающие при приеме дигидропиридиновых антагонистов кальция, аритмии, индуцированные антиаритмическими препаратами, ulcerогенное действие стероидов и нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП);

- **вторичные нежелательные эффекты** (электролитный дисбаланс на фоне лечения салуретиками, антибиотик-ассоциированная диарея, кандидоз, суперинфекция при использовании антибактериальных препаратов);

- **НЛР, возникающие, вследствие лекарственных взаимодействий.**

В контексте проблемы возникновения НЛР прежде всего следует учитывать однонаправленность нежелательных эффектов совместно принимаемых лекарств. На поверхности лежат нежелательные эффекты, обусловленные схожими фармакодинамическими свойствами препаратов в лекарственной комбинации. Так, риск гиперкалиемии возрастает при сочетанном применении ИАПФ/АРА и препаратов калия. Удлинение интервала QT под действием некоторых антибактериальных, противогрибковых, антигистаминных и психотропных средств способствует усилению проаритмического эффекта амиодарона. Анксиолитические свойства липофильных ББ могут усиливать действие транквилизаторов вплоть до развития тяжелой депрессии (в меньшей степени это свойственно гидрофильным препаратам — атенололу и надололу). При этом важно понимать, что одинаковые побочные проявления действия лекарств далеко не всегда служат противопоказаниями к их одновременному приёму. В первую очередь, назначение таких комбинаций

требует тщательного контроля за лечением. Известно, например, повышение риска нарушений углеводного и липидного обмена при длительном совместном применении ББ и тиазидных диуретиков, однако такая комбинация может быть вполне оправдана у ряда пациентов. Риск гиперкалиемии, безусловно, возрастает при сочетанном применении ИАПФ/АРА и блокаторов минералокортикоидных рецепторов (спиронолактона, эплеренона), однако такая комбинация не только оправдана, но и рекомендована к применению у пациентов с выраженной ХСН. Наконец, применение двух и более антигипертензивных препаратов одновременно всегда чревато неоправданно выраженным снижением АД у части больных, но при этом является аксиомой в современных подходах к лечению АГ.

Вышеизложенное не распространяется на ЛС с одинаковой органной токсичностью. Сочетанного их применения практически всегда следует избегать.

Сложнее учитывать потенциальный риск развития НЛР при фармакокинетическом взаимодействии ЛС, когда один из препаратов может влиять на процессы всасывания, распределения, метаболизма и выведения другого. Это способствует изменению расчетной концентрации каждого из препаратов в плазме и тканях и может приводить как к уменьшению эффективности проводимой терапии, так и к повышению частоты НЛР. Так, усиление перистальтики желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) под действием прокинетики (метаклопрамида, домперидона), ограничивая время контакта препарата со всасывающей поверхностью, в большинстве случаев снижает его биодоступность, но лекарствам с быстрым всасыванием (пропранололу, диазепаму, ненаркотическим анальгетикам) позволяет раньше достичь тонкого кишечника и ускорить этот процесс. Это способствует быстрому достижению их максимальной концентрации в плазме, что ускоряет развитие эффектов как терапевтически необходимых, так и нежелательных. Напротив, ослабление моторики ЖКТ под действием антихолинергических ЛС, наркотических анальгетиков, блокаторов H_1 -рецепторов и удлинение времени прохождения ЛС по ЖКТ увеличивает их биодоступность, повышая риск развития побочных эффектов. На уровень всасывания ЛС может влиять и ингибирование белка-транспортёра гликопротеина Р. Последний "выбрасывает" из энтероцитов в просвет кишечника часть всасывающихся ЛС. Субстратами гликопротеина Р являются верапамил, дигоксин, хинидин, лозартан, ранолазин, антиагреганты (блокаторы $P2Y_{12}$ рецепторов) и антикоагулянты (гатраны и ксабаны), статины (симвастатин, аторвастатин). Совместное применение ингибиторов гликопротеина Р (амиодарона, азитромицина, каптоприла, карведилола, кларитромицина, дилтиазема с его субстратами приводит к более полному всасыванию и увеличению концентрации последних

в крови, в результате чего повышается риск развития побочных эффектов [263].

Концентрация одного из совместно принимаемых препаратов может изменяться и вследствие их конкуренции за связь с белками-переносчиками в плазме крови. На уровне метаболизма на действие ЛС в организме может влиять его взаимодействие с препаратами, изменяющими функциональную активность изоферментов цитохрома Р-450 (СYP-450). Последние участвуют в метаболизме более 50% ЛС у человека. В частности, с их участием происходит метаболизм таких сердечно-сосудистых ЛП как амлодипин, верапамил, дилтиазем, нифедипин, пропранолол, карведилол, лозартан, ирбесартан, кандесартан, аторвастатин, симвастатин, ловастатин, варфарин, клопидогрел, амиодарон, дронедазон, пропафенон, лидокаин и др. Под действием ингибиторов СYP-450, к которым относятся флавоноиды грейпфрута, некоторые противогрибковые препараты, макролиды, диклофенак, циметидин, ингибиторы протонной помпы (ИПП) (в большей степени омепразол) и др., снижается скорость метаболизма лекарств-субстратов и возникает риск их передозировки с развитием соответствующих проявлений. Для пролекарств, при окислении которых с участием изоферментов образуются активные метаболиты (клопидогрел, спиронолактон), ситуация обратная — ослабление интенсивности метаболизма влечёт снижение эффективности таких лекарств, а усиление под действием препаратов-индукторов СYP-450 ускоряет образование активных форм препарата. Список индукторов (как и ингибиторов) различных изоформ СYP-450 также обширен. Немаловажно, что многие кардиотропные ЛС (амиодарон, антагонисты кальция, статины) могут выступать в качестве субстратов по отношению к одной изоформе СYP-450 и одновременно являться ингибиторами другого изофермента цитохрома [264].

Фармакокинетические взаимодействия конкретных препаратов, на уровне всасывания, распределения, метаболизма (в том числе микросомального окисления с участием СYP-450) в большинстве случаев присутствует в официальной инструкции к применению препарата.

Говоря о взаимодействии лекарств, особенно фармакокинетическом и фармакодинамическом, необходимо отметить, что в большинстве своем они выявлены с помощью фармакокинетических методов исследования. Далеко не всегда ясно, насколько тот или иной тип взаимодействия клинически значим. Хорошим примером является доказанное фармакодинамическое взаимодействие клопидогрела и ИПП омепразола. В эксперименте на 20 здоровых добровольцах было продемонстрировано, что омепразол снижает эффект клопидогрела на агрегацию тромбоцитов [265]. Это послужило поводом сомневаться в целесообразности совместного использования клопидогрела и омепразола у больных, принимающих двойную антиагрегантную терапию. Правда,

в рекомендациях АНА в 2013 г. было записано, что "ИПП, чаще всего омепразол, могут влиять на метаболизм клопидогреля, в результате может уменьшаться его эффект *"in vivo"*, однако нет оснований думать, что это фармакодинамическое взаимодействие трансформируется в ухудшение клинических исходов [266]. Точку в этом споре поставили результаты РКИ COGENT, показавшие, что среди больных, получающих аспирин и клопидогрель, назначение ИПП существенно снижало вероятность желудочно-кишечных кровотечений. При этом значимого взаимодействия между клопидогрелем и омепразолом при оценке влияния на вероятность возникновения ПКТ выявлено не было [267].

Другим примером клинической значимости выявленных особенностей метаболизма клопидогреля является генетически обусловленная невосприимчивость к этому препарату за счет полиморфизма гена *CYP2C19*2*. Это дало повод говорить о возможности клинической неэффективности клопидогреля у некоторых больных и получило отражение в инструкции по применению этого препарата. Анализ в подгруппе исследования TRITON-TIMI 38, показавший, что эффективность клопидогреля (в отличие от прасугреля) значительно ниже у больных с полиморфизмом гена, еще более подтвердил эти опасения [268]. Стали считать, что у больных, идентифицированных как слабые метаболизаторы *CYP2C19*, риск сердечно-сосудистых событий значительно выше и что для них надо рассматривать альтернативные варианты лечения.

Однако клиническая значимость этого довода была подтверждена далеко не во всех исследованиях. Так, в исследовании TAILOR-PCI терапия, выбранная на основе генотипирования *P2Y₁₂*-ингибитора, не различалась по влиянию на исходы заболевания через 12 мес. (сердечно-сосудистая смерть, ИМ, инсульт, тромбоз стента, выраженная повторная ишемия) [269]. Следует отметить, что в других исследованиях терапия, основанная на генотипировании *P2Y₁₂*-ингибиторов, давала определенный результат в отношении снижения основных сердечно-сосудистых осложнений, но не влияла на частоту кровотечений [270].

Тип В — дозозависимые (Non-dose-related)

Это менее частые, непредсказуемые НЛР. Они не зависят от фармакологических свойств ЛС. В основе НЛР этого типа лежат индивидуальные особенности организма — аллергия или генетически обусловленные нарушения в ферментных системах. К ним относятся:

- индивидуальная лекарственная непереносимость — НЯ, вызываемое препаратом в терапевтической/субтерапевтической дозе (шум в ушах при приеме ацетилсалициловой кислоты или триметазидина, развитие острой почечной недостаточности на фоне терапии ИАПФ). Следует отметить, что индивидуальные реакции на любой ЛП разнообразны и часто парадоксальны;

- идиосинкразия — реакции, детерминированные наследственными дефектами ферментных систем (гемолитическая анемия при приеме фенацетина, ацетилсалициловой кислоты, антиоксидантов у пациентов с дефицитом глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы без связи с иммунологическими реакциями или "серый синдром" — рвота, цианоз и в дальнейшем расстройство кровообращения, приводящие к смерти при назначении хлорамфеникола пациентам с дефицитом глюкуронилтрансферазы);

- реакции гиперчувствительности (аллергические/иммунологические), связанные с вовлечением иммунологических механизмов. Подобно идиосинкразии они не зависят от дозы, отличаясь от неё участием иммунной системы в развитии процесса. К ЛС, наиболее часто вызывающим аллергию, относятся белковые препараты (вакцины, сыворотки), полипептиды (инсулин, тромболитики), гаптены в первую очередь антибиотики — бета-лактамы, а также сульфаниламиды, нестероидные противовоспалительные препараты, местные анестетики, препараты йода, витамины и множество других. Проявления этих реакций многочисленны, разнообразны и подробно описаны в соответствующих руководствах. Принято выделять несколько типов реакций гиперчувствительности:

- I — реакции немедленной гиперчувствительности, или анафилаксии. Они связаны с повышением продукции IgE, дегрануляцией тучных клеток с высвобождением гистамина, серотонина и лейкотриенов. Клинические проявления этого типа варьируют по тяжести от небольших кожных проявлений (крапивницы) до развития анафилактического шока;

- II — цитотоксические (цитолитические) реакции, связанные с высокой продукцией цитотоксических IgG и IgM и реакцией связывания комплемента. Проявляются гемолитической анемией, гранулоцитопенией, тромбоцитопенией;

- III — иммунокомплексные реакции, обусловленные образованием иммунных комплексов, включающих IgG. Эти реакции проявляются поражением различных тканей с развитием артрита, васкулита, нефрита, миокардита, гепатита и др. Известен синдром так называемой "лекарственной волчанки", описанный при длительном лечении метилдопа, атенололом, гидролазином, каптоприлом, пропafenоном, прокаинамидом, а также другими ЛС, не относящимися к сердечно-сосудистым;

- IV — реакции замедленной гиперчувствительности. Возникают в сенсibilизированном организме при повторных контактах с аллергеном. Наиболее частое проявление — контактный дерматит, развивающийся при применении кремов и мазей (в кардиологии это могут быть кремы, с антитромботическими ингредиентами).

Некоторые аллергические реакции не удаётся классифицировать, их механизмы не изучены, не удаётся воспроизвести такие реакции в эксперименте у животных;

- псевдоаллергические реакции (неиммунологические). Клинически такие реакции могут имитировать любой из вышеобозначенных типов аллергии, однако иммунная система в их формировании не участвует. Такие НЛР возникают при высвобождении из тучных клеток гистамина, серотонина и лейкотриенов. Из кардиотропных ЛС известным либерализатором этих медиаторов является ацетилсалициловая кислота.

Тип С — реакции, связанные с дозой и длительностью терапии (Dose-related and time-related)

К реакциям этого типа относятся:

- лекарственная зависимость — непреодолимая потребность в повторных приёмах препарата с целью улучшения самочувствия или преодоления явлений лишения (абстиненции). Преимущественно касается психотропных препаратов в первую очередь опиоидов. В кардиологии лекарственная зависимость была в своё время была отмечена при применении комплексных препаратов, включавших в свой состав барбитураты (корвалол, валокардин). Диагностика и лечение лекарственной зависимости является прерогативой наркологии и описывается в соответствующих руководствах;

- толерантность — снижение ответа на неоднократно используемый препарат.

Известно снижение антиангинальной активности нитратов длительного действия из-за насыщения специфических рецепторов гладкой мускулатуры сосудов и компенсаторной активации нейрогуморальных вазоконстрикторов. Эффективность салуретиков, главным образом петлевых, может снижаться вследствие гипонатриемии. Известно "ускользание" гипотензивного эффекта ИАПФ у некоторых пациентов, которое связывают с активацией альтернативных (без участия АПФ) путей конверсии ангиотензина I в ангиотензин II;

- кумулятивные эффекты, связанные с длительным применением препарата. Развитие таких реакций характерно для ЛС с медленной элиминацией. Чаще всего связано с бесконтрольным приёмом лекарств пациентом (классический пример — гликозидная интоксикация);

- гормональные нарушения возникают при воздействии ЛС на эндокринную систему, подавлении или стимуляции выработки гормонов (гинекомастия при длительном лечении спиролактоном, каптоприлом, анаболиками; амиодарон-ассоциированные поражения щитовидной железы). Хорошо известны множественные нежелательные эффекты длительной терапии глюкокортикоидами от расстройств менструального цикла до развития болезни Иценко-Кушинга.

Тип D — отсроченные реакции (Time-related)

- канцерогенные эффекты. С позиций доказательной медицины в настоящее время отсутствуют убедительные свидетельства способности сердечно-сосудистых препаратов стимулировать канцерогенез.

Повышение риска развития злокачественных опухолей установлено для ряда других ЛС, в частности препаратов мышьяка, фенацетина, эстрогенов и их комбинаций с прогестероном, иммунодепрессантов и даже некоторых собственно противоопухолевых препаратов [271]. Вместе с тем, после обнаружения связи препаратов раувольфии с развитием рака молочной железы, применение каждого класса кардиотропных средств сопровождается дискуссиями об их возможной канцерогенности. В разное время в литературе приводились данные о том, что прием ББ ассоциирован с увеличением частоты развития рака легких, применение антагонистов кальция — с раком в целом, а тиазидных диуретиков — с раком прямой кишки и карциномой почек. В абсолютном большинстве случаев такой риск развития злокачественных новообразований низок и исчезает после использования в статистическом анализе поправок на сопутствующие факторы [272].

В начале XXI в. активно обсуждалась возможность статинов стимулировать опухолевый рост, однако крупные метаанализы такой связи не выявили [273, 274]. Имеются противоречивые данные о потенциальной канцерогенности сартанов. В 2010 г. в Lancet Oncology были опубликованы результаты метаанализа I. Sipahi и соавт., которые вызвали большой резонанс в медицинском сообществе. На выборке (n=61950) пациентов, участвовавших в крупных РКИ по изучению эффективности и безопасности сартанов, было продемонстрировано, что применение АРА на 1-2% увеличивает риск развития рака по сравнению с группой контроля [90]. В противовес этому мнению появились обзоры и метаанализы, которые подобный вывод опровергали. В дискуссии вокруг канцерогенности этого класса препаратов преобладает мнение экспертов, считающих, что убедительных доказательств способности сартанов стимулировать опухолевый рост на сегодня не получено [275].

Важно, что ни в одном из РКИ по изучению эффективности и безопасности сартанов частота развития рака не заявлялась в качестве ПКТ. Выводы о такой опасности АРА получены либо при наблюдательных исследованиях в когортах, либо ретроспективно (post hoc) на основе анализа всех зафиксированных НЯ. Такой анализ в признанной иерархии доказательств в медицине не относится к достаточно убедительным. Тем не менее, группа авторов во главе с I. Sipahi продолжает отстаивать свою точку зрения и в 2022 г. публикует результаты очередного метаанализа, в котором связывает возможную канцерогенность сартанов с их кумулятивным эффектом [276].

Так или иначе, сегодня ни один из мировых регуляторов официально не предупреждает врачей и пациентов о повышенном риске онкопатологии, связанном с лечением АРА II. В любом случае явная польза от использования этого класса ЛС значительно превышает потенциальные риски;

- мутагенные эффекты — способность ЛС вызывать изменения генетического аппарата в половых клетках на стадии их формирования, а также в клетках эмбриона для кардиотропных препаратов не установлена;
- тератогенные эффекты. Безопасная лекарственная терапия беременных представляет отдельный обширный раздел клинической фармакологии. Ни один препарат не может быть зарегистрирован без оценки его влияния на развитие плода. Это влияние может возникать на любом из этапов беременности, приводить к гибели плода или формированию множественных врождённых пороков развития, нарушениям функции органов и систем новорожденного. Воздействие тератогенных веществ на ранних этапах органогенеза проявляется эмбриопатией и в большинстве случаев гибелью зародыша. Воздействие в поздних стадиях развития — структурной и функциональной незрелостью органов несовместимых с жизнью плода (ранняя фетопатия) или поражением нормально заложенных и развившихся органов (поздняя фетопатия). Общепринятой является классификация FDA, которая все ЛС делит на 5 категорий, в зависимости от потенциального тератогенного риска.

Следует отметить, что полноценные РКИ в популяции беременных крайне малочисленны в силу ряда причин, в первую очередь, этических, и данные о тератогенности большинства препаратов получены только в экспериментах с животными и наблюдательных исследованиях. Но в любом случае при терапии беременной пациентки следует назначать только абсолютно показанные ей ЛП, стараться минимизировать их количество, дозы и, по возможности, продолжительность приёма. В период беременности абсолютно противопоказаны ИАПФ и АРА, следует избегать назначения амиодарона и пропафенона (во всяком случае длительного и в больших дозах), при необходимости назначения ББ отдавать предпочтение метопрололу, ацебутололу и пиндалолу. Варфарин может вызывать кровоизлияние в мозг у плода даже при терапевтических значениях международного нормализованного отношения (МНО) у пациентки. Вся известная информация о возможности назначения того или иного ЛС при беременности в обязательном порядке включается в официальную инструкцию по применению препарата.

Тип E — связанные с прекращением лечения (withdrawal)

- синдром отмены — реакция организма, возникающая в ответ на прекращение действия ЛП и выражающаяся в ухудшении состояния больного. Возникает чаще при одномоментной полной отмене ЛС, которое принималось достаточно долго. Наиболее распространён в психофармакологии. Однако описано возникновение синдрома отмены и при прекращении приема таких групп препаратов как нитраты, ББ и ряда других.

Как правило, в качестве примера приводится абстинентный синдром при отмене опиатов, проявля-

ющийся интенсивными психическими, соматовегетативными и неврологическими нарушениями (одновременно может быть классифицирован и как "лекарственная зависимость").

К синдрому отмены относится также прогрессирование заболевания после прекращения приёма ЛС, для терапии которого они изначально назначались. При этом у пациента могут появиться симптомы, которых не было отмечено ранее, а состояние значительно ухудшится по сравнению с таковым до лечения. Так, тяжесть синдрома отмены при длительной терапии глюкокортикоидами варьирует в зависимости от сохранности функции коры надпочечников. В лёгких случаях он проявляется слабостью, потерей аппетита, миалгиями, возобновлением симптомов основного заболевания. В тяжёлых возможно развитие так называемого "аддисонического криза" (рвота, коллапс, судороги, развитие острой сердечной недостаточности и гибель пациента, если экстренно не введены глюкокортикоиды). Хорошо известно возобновление приступов стенокардии, повышение АД, развитие аритмий, тремора и других симптомов симпатикотонии при abortивном прекращении приёма ББ. Такие проявления связаны с повышением плотности и чувствительности β -рецепторов в ответ на длительное подавление влияния норадреналина на симпатическую нервную систему препаратами этого класса.

Синдром отмены может возникать и на фоне постоянного приёма препарата, в том случае, если последний достаточно быстро выводится из организма или если перерыв между приёмами доз препарата неоправданно велик. При этом негативные симптомы возникают в промежутках между приёмами очередных доз ЛС, их принято называть феноменом рикошета (rebound effect) или феноменом раннего отрицательного последствия (клонидин, препараты нифедипина короткого действия, трансдермальные формы нитратов).

Тип F — неожиданная неудача терапии (Unexpected failure of therapy)

Этот тип возникает при назначении препарата по показаниям и в терапевтических дозах. К этой группе следует относить случаи резистентности или толерантности (недостаточного эффекта) и рефрактерности (полного отсутствия ответа) на стандартную, хорошо апробированную медикаментозную терапию. Принято различать "мнимую" рефрактерность, при которой отсутствие ответа на лечение обусловлено неправильным дозированием, низкой биодоступностью ЛС или антагонистическим взаимодействием с другим назначенным препаратом, и рефрактерность "истинную" — полное отсутствие эффекта от препарата с хорошей биодоступностью, при применении его в максимально возможной дозе. В кардиологии хорошо известен феномен "резистентной артериальной гипертензии", при котором применение основных терапевтических стратегий — назначение комбинаций из 2-4 представите-

лей основных классов антигипертензивных ЛС в оптимальных (или максимально переносимых) дозах — не вызывают снижения уровня АД до целевых значений. При этом неадекватный контроль АД должен быть подтвержден амбулаторным и домашним мониторингом и исключена псевдорезистентность (плохой комплайнс) и симптоматическая АГ.

К этому типу НЛР также можно отнести парадоксальный эффект, противоречащий известным фармакологическим свойствам ЛС (развитие гипертензивного криза при внутривенной инфузии винпоцетина, возбуждение при назначении седативных лекарств). Приступы стенокардии при приеме нитратов, антагонистов кальция, ББ, вплоть до развития ИМ и внезапной смерти могут быть отнесены к типам Е и F в равной степени).

К типу А относится около 75% всех случаев НЯ, к типу В — более 20%, но этот тип сопровождается максимальной летальностью, на долю же остальных типов приходится менее 5% НЛР.

Классификация НЛР по частоте

По частоте (по отношению к числу назначений) НЛР определяются как "очень частые" (>10%), "частые" (от 1 до 10%), "нечастые" (от 0,1 до 1%), "редкие" (от 0,01 до 0,1%), "очень редкие" (<0,01%), и частота неизвестна (по имеющимся данным определить частоту не представляется возможным).

Классификация НЛР по распространенности и локализации

Поскольку одно ЛС может вызывать несколько типов НЛР, в официальных инструкциях по применению препарата чаще принято использовать клиническую классификацию, которая делит все негативные воздействия ЛС на

1. общие реакции (анафилактический шок, геморрагический синдром, лихорадка);
2. поражение конкретных органов и систем:
 - центральной и периферической нервной (нарушение поведенческих и когнитивных функций, вегетативные расстройства);
 - сердечно-сосудистой (нарушения ритма и проводимости сердца, ортостатическая реакция, токсический миокардит);
 - бронхолегочной (астма, плеврит, пневмонит);
 - кожи и слизистых (крапивница, синдром Лайелла, синдром Стивенса-Джонсона, феномен Артюса);
 - опорно-двигательного аппарата (миопатия, миастения, рабдомиолиз, артрит, остеопороз);
 - желудочно-кишечного тракта (диспепсия, лекарственные язвы)
 - печени (лекарственный гепатит, печеночная недостаточность);
 - почек (интерстициальный нефрит) и др.

Классификация НЛР по течению

- острые формы — возникающие в течение первых 60 мин после приёма ЛС (анафилактический шок, ангионевротический отёк, тяжёлый бронхоспазм,

острая гемолитическая анемия, тошнота и рвота, вазомоторный ринит);

- подострые формы — развивающиеся через 1-24 ч после приёма ЛС (крапивница, сывороточная болезнь, аллергические васкулиты, колит и антибиотик-ассоциированная диарея, агранулоцитоз и тромбоцитопения);

- латентные формы — возникают через 48 ч и позднее после приёма ЛС (лекарственная экзема, проявления органотоксичности).

Классификация НЛР по тяжести клинического течения

- Реакции лёгкой степени (покраснение кожи, зуд, сонливость, извращение вкуса). Такие реакции обычно исчезают при снижении дозы препарата или прекращения его приёма, они редко требуют специального лечения;

- Реакции средней степени тяжести (экзематозный дерматит, моно- или полиартрит, токсикоаллергический миокардит, гипертермия, электролитный дисбаланс). Они требуют отмены ЛС и медикаментозной коррекции неблагоприятного эффекта;

- Реакции тяжёлой степени — состояния, угрожающие жизни (анафилактический шок, синдром Лайелла, гемолитическая анемия, псевдомембранозный колит, острая почечная недостаточность). При появлении таких НЛР, препарат-провокатор немедленно отменяется, а пациенту проводится интенсивная терапия, как правило в стационаре.

- Летальные реакции (внезапная смерть или исход реакций тяжелой, редко среднетяжелой степени).

Летальные исходы от приёма ЛС чаще всего возникают вследствие:

- желудочно-кишечных кровотечений и осложнений пептических язв (глюкокортикоиды, НПВП, антитромботические препараты);

- других кровотечений (те же + цитостатики);
- апластической анемии и агранулоцитоза (хлорамфеникол, цитостатики, препараты золота, НПВП);

- поражения печени (среди 200 ЛС, способных вызвать поражение данного органа, наиболее часто упоминают противотуберкулёзные и психотропные средства, цитостатики, тетрациклин);

- анафилактического шока, (антибиотики, главным образом бета-лактамы, белковые препараты, местные анестетики;

- поражения почек (при использовании НПВП, аминогликозидов);

- снижения резистентности к инфекциям вследствие применения ЛС, обладающих иммуносупрессивным эффектом (цитостатики, глюкокортикоиды).

Во всем мире в качестве ведущей причины смерти от НЛР с большим отрывом лидируют опиаты.

Факторы риска развития НЛР

Уязвимые группы пациентов в отношении возможного развития НЛР достаточно хорошо известны. Медикаментозные осложнения наиболее часто возникают в группах:

- детей раннего возраста (недоношенных и новорождённых),
- пожилых лиц,
- женщин в период беременности,
- пациентов с указанием на наличие медикаментозных осложнений в анамнезе,
- пациентов с нарушениями биотрансформации и экскреции ЛС (патологии печени, почек)
- больных, длительно получающих медикаментозные препараты (отсроченные НЛР),
- пациентов, получающих более 4 ЛС одновременно. Неконтролируемое взаимодействие особенно опасно при наличии у этих ЛС односторонних нежелательных эффектов,
- лиц, получающих лечение препаратом с узким "терапевтическим окном".

Причинами повышенного риска могут служить приём лекарств в сочетании с алкоголем (усиление гепатотоксичности), а также использование препаратов с нарушенными сроками хранения, препаратов низкого качества и фальсификатов [16].

В частности, известно, что регистрация дженериков не требует проведения отдельных клинических испытаний их эффективности и безопасности. При установленной фармацевтической и фармакокинетической эквивалентности его действующего вещества оригиналу на дженерик автоматически экстраполируются и другие свойства бренда, в том числе установленный перечень НЛР. Однако помимо действующей субстанции (качество которой может варьировать у разных производителей), в воспроизведённых препаратах может содержаться ряд примесей, влияющих на профиль их безопасности.

Нельзя не отметить, что повышению частоты нежелательных реакций способствует ряд "немедицинских" факторов. Риск их развития однозначно повысили принятые в ряде стран решения о сокращении сроков экспертной оценки и ускорении процесса регистрации новых лекарств. Стремление как можно раньше обеспечить население высокоэффективными ЛС одновременно увеличивает появление на фармацевтическом рынке ЛС с недостаточно изученной безопасностью. К тому же, в России достаточно распространена практика самолечения, что вкупе с часто свободным отпуском рецептурных ЛС во многих регионах безопасности лекарств отнюдь не способствует.

Методы выявления побочных эффектов лекарственных средств

Оценка безопасности ЛП в РКИ

Поскольку приоритет безопасности фармакотерапии обозначен во всех руководствах по использованию лекарств, выявление и оценка нежелательных реакций каждого препарата начинается уже на стадии его доклинического изучения (*in vitro*, эксперименты с участием животных), продолжается в каждой фазе РКИ и не прекращается до вывода ЛС из обращения.

Первые сведения о потенциальных угрозах при использовании ЛС у человека получают в ходе рандомизированных контролируемых испытаний. Их проведение регламентируется международным этическим и научным стандартом планирования, проведения, документального оформления и представления результатов исследований с участием человека в качестве субъекта под названием "надлежащая клиническая практика" (ICH GCP). Последняя версия этого документа вступила в силу 17.06.2017. Международным Советом по гармонизации технических требований к фармацевтическим препаратам для человека подчеркивается, что эту версию следует интерпретировать в комплексе с другими руководствами ICH по проведению клинических исследований. Одновременно в РФ при проведении клинических исследований ЛС руководствуются Федеральным Законом об обращении лекарственных средств — 61-ФЗ, от 12.04.2010 № 61-ФЗ, ГОСТом 2005 и приказом Минздрава России от 1 апреля 2016 г. № 200н "Об утверждении правил надлежащей клинической практики".

В РКИ I фазы оценивается безопасность ЛС для здорового человека, а в трёх последующих — в целевых группах пациентов. Протокол каждого конкретного РКИ предусматривает особенности алгоритма выявления НЯ и форме предоставления информации о нём. Важно еще раз подчеркнуть, что в РКИ под НЯ понимается любое отклонение в состоянии здоровья пациента вне зависимости от его связи с назначенным препаратом. В качестве НЯ фиксируется появление каждого нового симптома или диагноза нового заболевания, обострение уже имеющейся хронической патологии, а также изменение функциональных и лабораторных показателей, если они соответствуют критериям "серьёзных" НЯ, требуют временной отмены или прекращения приема исследуемого препарата, назначения лечения для их коррекции, повторного анализа или проведения дополнительного обследования.

В любом случае на исследователя возлагается задача подробно описать суть НЯ, оценить его тяжесть, серьёзность, возможную связь с приёмом изучаемого продукта и максимально быстро сообщить о нём. При соответствии НЯ категории "серьёзного" такое сообщение должно быть отправлено не позднее 24 ч с момента получения информации о развитии события. Исследователь должен принять решение об отмене изучаемого продукта либо о продолжении его приёма, назначить при необходимости дополнительное обследование и терапию, направленную на устранение НЯ. В последующий период исследователь осуществляет наблюдение за НЯ, вплоть до его завершения. В случаях, когда НЯ не завершается к окончанию исследования, длительность наблюдения за ним определяется протоколом РКИ. Обычно это наблюдение продолжается не менее 30 сут. и касается главным образом СНЯ. Варианты исхода нежелательной реакции принято определять следующими терминами:

- НЯ явление завершилось без последствий
- НЯ завершилось с последствиями
- НЯ продолжается
- наступила смерть в результате НЯ
- наступила смерть, возможно связанная с НЯ
- наступила смерть, не связанная с НЯ
- исход НЯ неизвестен.

Все сведения о НЯ заносятся в первичную документацию, индивидуальную регистрационную карту пациента и другие документы, определяемые протоколом РКИ. Сумму таких сведений объединяет "Брошюра исследователя". С регистрацией ЛС и вводом его в обращение брошюра исследователя является основой для создания "Официальной инструкции по применению препарата".

Оценка безопасности ЛП в наблюдательных исследованиях

Наблюдательные исследования играют определенную роль в выявлении побочных эффектов ЛС. Среди них особую роль необходимо отвести клиническим регистрам, в которые включаются достаточно представительные группы больных и которые могут наблюдаться неограниченно долго [138]. Из других видов наблюдательных исследований многие авторы отдают предпочтение исследованиям по типу "случай-контроль". Именно в исследованиях этого типа были выявлены такие специфические побочные действия ЛП как способность ингибиторов обратного захвата серотонина вызывать кровотечения из верхней части ЖКТ, способность гормонозаместительной терапии вызывать рак молочной железы, способность антипсихотического препарата оланзопина провоцировать развитие СД [78].

Текущий контроль безопасности лекарственной терапии (лекарственный мониторинг)

По завершении РКИ сбор сведений о негативных эффектах ЛС осуществляется несколькими методами, основным из которых является "метод спонтанных сообщений". Суть его заключается в добровольном предоставлении практическими врачами информации о предполагаемом НЯ ЛС в соответствующие структуры органа фармаконадзора. Эти сообщения подаются в форме заполненного бланка-извещения о нежелательной реакции, содержащего необходимые сведения для верификации таких сообщений. Алгоритм действий врача и форма бланка сообщения определяются Приказом Росздравнадзора от 15.02.2017 № 1071 (ред. от 16.07.2020) "Об утверждении Порядка осуществления фармаконадзора", "Руководством по организации и функционированию центров по фармаконадзору" и методическими рекомендациями "Алгоритм взаимодействия участников системы фармаконадзора по выявлению и работе со спонтанными сообщениями". К достоинствам метода следует отнести его простоту и то, что он позволяет учитывать информацию о всех зарегистрированных ЛС (в регионе, стране) и во всех группах пациентов. Он даёт возможность отдельно оценить

частоту и структуру НЯ, вызываемых рецептурными и безрецептурными препаратами, а также при амбулаторном и стационарном лечении. Важно, что метод спонтанных сообщений не ограничен сроками специальных исследований лекарства.

К его недостаткам следует отнести известную долю субъективизма при оценке НЯ врачом и невозможность выявления отсроченных НЛР. Кроме того, метод не позволяет установить истинную частоту негативных реакций из-за низкого показателя регистрации этих реакций даже в странах с отлаженной системой фармаконадзора [277]. Следует отметить, что реальная практика свидетельствует о том, что практические врачи очень редко сообщают о выявленных ими НЯ. Это объясняется целым рядом причин, но главной, по-видимому, является та, что практические врачи не обучены основным принципам их выявления, часто неспособны отличить НЯ от признаков обострения течения заболевания.

В дополнение к методу спонтанных сообщений существуют другие способы контроля — дополнительными постмаркетинговыми исследованиями (IV фаза РКИ) и исследованиями типа "случай-контроль", длительным наблюдением в когортах, рецепторным мониторингом и др. Наконец, периодически публикуются результаты метаанализов крупных РКИ, которые *post hoc* оценивают частоту и выраженность НЛР в ранее проведенных клинических испытаниях.

Как в ходе клинических исследований, так и при дальнейшем мониторинге безопасности ЛС каждое вновь выявленное негативное изменение в состоянии пациента должно быть оценено с позиции его возможной связи с назначенным медикаментозным лечением. С целью верификации такой связи (или её отрицания) наиболее удобно использовать шкалу Нанранжо. Шкала включает 10 вопросов, ответ на каждый из них оценивается в баллах, общее количество которых позволяет судить о такой связи.

Представляет интерес тот факт, что некоторые установленные фармакодинамические эффекты ЛС, которые в РКИ первоначально были отмечены как побочные, впоследствии могут быть переоценены, отнесены к позитивным, в результате чего кардинально меняется основная концепция применения препарата. Известен пример с силденафилом, показания к применению которого проделали путь от лечения стенокардии до устранения эректильной дисфункции. Повышенная кровоточивость, десятилетиями наблюдавшаяся при лечении воспалительной патологии салицилатами, трансформировала показания к приёму ацетилсалициловой кислоты, сделав аспирин самым широко применяемым антиагрегантом.

Профилактика НЛР

Предупреждение неблагоприятного воздействия лекарств на организм фактически вытекает из изложенной выше информации о факторах риска, механизмах их формирования и клинических проявлениях. С целью минимизации медикаментозных

осложнений при назначении каждого препарата следует:

1. Соотносить риск и пользу его применения для конкретного пациента на основании известной информации о его фармакологических свойствах.
2. По возможности избегать назначения ЛС с известной органной токсичностью пациентам с уже имеющимся поражением соответствующих структур.
3. Учитывать негативные стороны взаимодействия всех принимаемых пациентом препаратов, не назначать одновременно ЛС с однонаправленными НЛР.
4. Информировать пациента о побочных проявлениях действия ЛС, выделить симптомы, появление которых требует немедленного прекращения его приёма и обращения к врачу. Предупреждать также о нежелательности сочетания назначенного лекарства с рядом пищевых продуктов, алкоголем, воздействиями внешней среды.
5. В некоторых случаях применять "терапию прикрытия", например назначить ИПП при длительном лечении антиагрегантами.
6. Контролировать приверженность, разъяснять пациенту необходимость строгого соблюдения режима назначенной фармакотерапии

Следует отметить, что по мере накопления сведений о НЛР с помощью регистров и спонтанных сообщений для ряда препаратов, периодически пересматривается соотношение риска и пользы при их использовании. Появляются новые данные о дополнительных нежелательных эффектах традиционных ЛС, требующие особой осторожности при назначении. В частности, список таких препаратов ежегодно обновляет и публикует выходящий во Франции журнал "Prescrire". В 2022 г. этот список представлен 105 международными непатентованными названиями лекарств (МНН) [278]⁸.

Проблемы, связанные с лекарственными препаратами

Термин "Проблемы, связанные с лекарствами" (ПСЛ) появился в 1980 г. K. Ghose, изучив причины поступления больных в одну из многопрофильных клиник, пришел к выводу, что 8,8% всех госпитализаций обусловлены ПСЛ [279]. Под ПСЛ понимают "проблемы, возникающие у конкретного больного, которые фактически или потенциально вмешиваются в желаемые терапевтические исходы" (определение Pharmaceutical Care Network Europe (PCNE), 1999). Во время работы PCNE в январе 1999 г. была предложена классификация ПСЛ — Drug Related Problems (DRPs). Эта классификация регулярно обновляется, причем документ адаптируется для применения в разных странах [280]. Последнее обновление этого документа состоялось в 2020 г.

На сегодняшний день существует не менее 10 классификаций ПСЛ, среди которых в Европе чаще всего используется классификация PCNE. Следует отметить, что все эти классификации обладают определенными недостатками, не всегда доказана их воспроизводимость, далеко не всегда они опираются на данные доказательной медицины [281].

ПСЛ подразделяют на внутренние (intrinsic) и внешние (extrinsic). К внутренним ПСЛ относятся проблемы, связанные с врачом (ошибки назначения, нерациональное назначение), проблемы, связанные с распределением лекарств (ошибочный пациент, ошибочное время назначения, ошибочная доза и пр.), а также проблемы, связанные с больным (плохая приверженность к назначенному лечению) [282]. К внешним ПСЛ относятся НЛР, которые подробно были описаны ранее.

ПСЛ можно классифицировать по клиническим последствиям. К типу А относят ПСЛ, когда ошибка была сделана, но вовремя выявлена и не была реализована. К крайнему типу относится категория Е, когда в результате ПСЛ больной умер [283]. Существует множество описательных исследований, в которых изучается частота и типы ПСЛ, как правило, в масштабах одной клиники [284]. В одном из таких исследований показано, что большинство ПСЛ были связаны с лечащим врачом, а также с пациентом; существенно реже встречались ПСЛ, связанные со средним медицинским персоналом [285].

В ряде зарубежных работ показана роль пациента в возникновении ПСЛ. Она включает плохую осведомленность о существующих заболеваниях, незнание всех назначенных ЛП, а также плохую приверженность назначенному лечению. Был разработан алгоритм определения риска, связанного с ЛП (The Drug-Associated Risk Tool, DART), предназначенный для выявления у госпитализированных больных повышенного риска ПСЛ, нуждающихся в консультации клинического фармаколога. Этот алгоритм был валидирован по возможности отделять больных с низким и высоким риском ПСЛ [286].

Алгоритм включал полный лекарственный анамнез, диагноз больного, лабораторные данные, структурированный опрос пациента. Оценка медикаментозной терапии включала скрытые и точные критерии нерационального назначения ЛП, в каждом случае оценивалось соотношение пользы и риска. В наблюдательном исследовании была продемонстрирована польза структурированного интервью с пациентом, которое является частью подробного анализа медикаментозной терапии. Такое интервью позволяет выявить до одной трети всех причин ПСЛ, в основном связанных с недостаточной информированностью пациента и с неточностями в документации [287].

РКИ, оценивающие эффект влияния на потенциальные ПСЛ, немногочисленны. Они выполнены на относительно небольшом количестве больных и часто строятся по типу прагматических исследований. ПКТ

⁸ Towards better patient care: drugs to avoid in 2022. Prescrire Int 2022; 31 (234):50-52. <https://english.prescrire.org/en/SummaryDetail.aspx?Issueid=234>.

в этих исследованиях не являются "жесткими". В одном из таких исследований изучали вклад критериев PROMPT-QoL в выявление ПСЛ и роль одобрения врачом рекомендаций клинического фармаколога в отношении качества жизни больных. Использовали простой слепой рандомизированный контролируемый метод. Включено 286 больных с разными заболеваниями. Выявлено, что применение PROMPT-QoL-критериев, одобрение врачом рекомендаций клинического фармаколога положительно влияет на частоту ПСЛ и улучшает исходы заболевания (в отношении качества жизни) [288]. РКИ, оценивавших влияние вмешательства клинического фармаколога на более жесткие ПКТ, не проводилось.

Медицинские ошибки

Единого определения медицинской ошибки не существует. Медицинские ошибки могут трансформироваться в ПСЛ. Не следует путать медицинское и юридическое понимание медицинской ошибки. В настоящее время в законодательстве РФ и большинства других стран понятие медицинской ошибки отсутствует.

В целом под медицинской ошибкой понимают незлоумышленное заблуждение врача в ходе его профессиональной деятельности⁹. R. E. Ferner и соавт. под медицинской ошибкой понимали "неуспех лечебного процесса, который приводит или потенциально может причинить вред пациенту [289]. Медицинские ошибки могут возникать на любой стадии (выбор лекарства, его хранение, выдача больному и пр.), а значит, являются не только результатом действия врача, но и другого медицинского персонала. N. Ramadanov и соавт. под медицинской ошибкой понимали любое предупреждаемое событие, которое может привести или приводит к нерациональному назначению ЛП (см. ниже), может нанести вред больному, сделанное на любом этапе лечения и включает назначение ЛП в отсутствие показаний, в неправильной дозе, неправильном пути введения, неназначение препаратов с доказанной эффективностью в определенной клинической ситуации, неадекватную замену препарата внутри класса, назначение ненужных лекарств [290].

Согласно данным одного из наблюдательных исследований, при обследовании 882 больных у 26,42% была обнаружена по крайней мере 1 ошибка назначения ЛП. Чаще всего ошибки назначения встречались при применении сердечно-сосудистых препаратов, антибиотиков и гастроэнтерологических препаратов [291]. В другом исследовании идентифицировали врачей, чаще всего допускающих медицинские ошибки. Авторы этого исследования считают, что выявление врачей, наиболее часто назначающих потенциально нерациональные комбинации, может увеличить безопасность терапии, особенно у пожилых больных [292].

A. Nguen сформулировал "правило 6" (The rule of six rights) [293] позволяющее минимизировать медицинские ошибки. Это правило включает:

- Назначение правильного лекарства;
- Назначение в правильной дозе;
- Использование правильного способа введения;
- Правильное время приема;
- Назначение "правильному" больному;
- Использование правильной документации.

По последствиям медицинские ошибки делят на потенциально фатальные, потенциально серьезные, потенциально значимые и потенциально незначимые. Для предотвращения медицинских ошибок H. Lavan и соавт. [293] рекомендуют:

1. Образование врачей;
2. Согласование назначений разных врачей. Фиксация всех ЛП, которые принимает пациент. Согласование всех новых назначений с ранее используемыми ЛП;
3. Участие клинического фармаколога в назначениях ЛП;
4. Контакт врача и пациента;
5. Использование специфических алгоритмов контроля качества назначений: критерии BEERS, STOPP/START критерии, Индекс MAI и др. (см. ниже).

Нерациональное назначение лекарственных препаратов

Под нерациональным назначением лекарств (ННЛ) понимают назначение лекарств, несущее в себе потенциальный риск недостаточной эффективности или побочных эффектов, в то время как существуют варианты более эффективного или более безопасного лечения [294]. ННЛ также называют неспособность достичь оптимального качества лечения [295]. ННЛ можно рассматривать как один из видов ПСЛ, в ряде случаев оно выливается в медицинские ошибки.

ННЛ в первую очередь объединяет такие понятия как недолечивание (underprescribing), неправильное лечение (misprescribing) и перелечивание (overprescribing) [296]. G. A. Assiri и соавт. к ННЛ относят применение лекарств, которое несет в себе риск ННЛ, в то время как имеется более эффективное или более безопасное ЛС для лечения этого же заболевания, более частое или более длительное назначение ЛП, чем клинически показано, применение ЛС, взаимодействующих между собой, применение противопоказанных ЛС, неприменение или недостаточное применение ЛС с доказанным действием, которые показаны, но не назначаются по иррациональным причинам [297].

Нарушения функции печени и почек, другие связанные с возрастом нарушения метаболизма, увеличивают риск ННЛ, поэтому этот термин чаще применяется у пожилых больных. Систематический обзор, охвативший 19 исследований, установил, что частота ННЛ у пожилых больных составляла, в среднем, 20,5% [298]. В понятие ННЛ у пожилых больных часто также вкладывают полифармацию, назначение антихолинергических и седативных препаратов (которые у пожилых больных часто дают побочные эф-

⁹ <https://ru.wikipedia.org/wiki>

фекты), а также так называемый каскад назначения (prescribing cascades) — назначение ЛП для лечения побочных эффектов других ЛС [299].

Следует иметь в виду, что понятие ННЛ используется в первую очередь у пожилых больных, что, в первую очередь, связывают с наличием у них мультиморбидности. Между тем, трудно отрицать, что аналогичные проблемы могут возникать (хотя и с меньшей частотой) и у больных более молодого возраста.

Критерии ННЛ

Критерии ННЛ начали разрабатывать с 90-х гг. XX века. К настоящему времени их больше 10, принципы их формирования достаточно сильно различаются между собой. Главной особенностью этих критериев является относительно невысокий уровень доказательств включенных в них положений. Ниже приводится список основных критериев ННЛ:

- Критерии BEERS (Бирса) (последняя версия 2023 г.), предназначены для пожилых пациентов;
- STOPP/START (последняя версия от 2023 г.), критерии для пожилых пациентов;
- Критерии PROMPT (последняя версия от 2014 г.), предназначены для больных любого возраста;
- PIM-check от 2017 г., предназначен для всех больных;
- Medication Appropriateness Index (версия от 2013 г.), предназначены для любого возраста;
- PRISCUS List (версия от 2023 г.), предназначена для пожилых больных;
- Критерии FORTA (версия от 2021 г.), предназначены для пожилых пациентов.

Критерии ННЛ и КР

Не следует путать КР и критерии ННЛ. Первые в основном излагают способы диагностики и лечения конкретной болезни в целом, основываясь, в первую очередь, на данных доказательной медицины. Критерии ННЛ предлагают подходы к оценке качества лечения конкретного больного, учитывая все существующие у него заболевания и их индивидуальные проявления, а также все принимаемые им ЛП. Иными словами, КР определяют, как лечить болезнь, а критерии ННЛ — как лечить больного.

Различия разных критериев ННЛ

Каждый из критериев ННЛ обладает определенными преимуществами и недостатками. Нередко между ними встречаются определенные противоречия. Критерии STOPP/START отличаются от других тем, что позволяют определять не только ситуации, когда лечение следует прекратить, но и ситуации, когда показанное ЛП следует назначить больному. В когортном нерандомизированном исследовании продолжительностью 5 лет сравнивали у 196 амбулаторных больных способность STOPP-критериев (японская версия STOPP-критериев) и критериев Бирса предсказывать ПКТ — смерть от всех причин и первую госпитализацию [300, 301]. У 301 больного старше 65 лет, госпитализированного в клинику, оценивали частоту ННЛ и их связь с НЯ. Частота ННЛ составила

58,5%; в основном они включали избыточное назначение аспирина в качестве первичной профилактики, ББ у больных СД и частыми приступами гипогликемии, недостаточное использование других антиагрегантов и статинов у больных с атеросклеротическими заболеваниями. Отмечена прямая связь между ННЛ и возникновением НЯ при проспективном наблюдении (ОР 11,8, 95% доверительный интервал 5,20–25,3).

Наиболее точным критерием ННЛ представляется Индекс медикаментозного соответствия (Medication Appropriateness Index, MAI), который применим к больному любого возраста. Он включает 10 пунктов. В нем для каждого ЛП, принимаемого больным, рассчитывается адекватность назначения (в соответствии с инструкцией по применению и КР), его безопасность, отсутствие нежелательных комбинаций. В одном исследовании было показано, что MAI имел приемлемую внутреннюю и внешнюю надежность, чаще выявлял потенциально ННЛ, чем обычно используемые точные критерии, предсказывал исходы заболевания и мог демонстрировать позитивный вклад вмешательств, направленных на решение проблем здравоохранения [302]. Необходимо отметить, однако, что этот индекс достаточно сложно рассчитать, он составляется отдельно для каждого используемого ЛП и поэтому требует много времени для введения необходимых данных. Кроме того, он не дает никакой информации о правильности всех назначенных больному ЛП.

Влияние ННЛ на исходы заболевания

Проведено по крайней мере 2 РКИ по изучению влияния коррекции ННЛ на исходы заболевания. В РКИ OPERAM у 2008 больных изучали эффект оптимизации терапии на госпитализации, связанные с применением ЛП, у пожилых мультиморбидных больных с полифармацией. Больные были разделены на 2 группы — обычная терапия и оптимизированная терапия, назначенная врачом и клиническим фармакологом с помощью компьютерной программы, построенной на критериях STOPP/START. Было показано, что частота ННЛ уменьшилась в основной группе, однако это не повлияло на частоту госпитализаций [303].

В РКИ SENATOR у 1537 пожилых больных с мультиморбидностью и полифармацией, поступивших в клинику, сравнивали обычную терапию и оптимизированную терапию, назначенную коллективом экспертов, основанную на критериях STOPP/START. В исследовании не было выявлено различий в частоте возникновения ПКТ (возникновение НЯ) и ВКТ (повторная госпитализация или смерть). Создается впечатление, что оба этих РКИ обладали недостаточной мощностью для выявления различий в исходах заболевания при назначении разных видов терапии, тем более что различия в самой терапии были не такими уж значительными [304]. В многоцентровом РКИ OPTIMIST было показано, что повторное вмешатель-

ство клинического фармаколога способно снизить количество добавочных визитов к врачу и вероятность повторной госпитализации [305].

Был проведен ряд систематических обзоров и метаанализов по изучению влияния нерациональной терапии на исходы заболевания. Так, в одном из таких анализов [306] было продемонстрировано, что потенциально ННЛ у пожилых больных, определяемое по критериям Бирса или STOPP/START, не влияло на смерть от всех причин, но достоверно снижало частоту НЯ. Т. М. Liew и соавт. [307] провели метаанализ 2804 исследований, включивших 77 624 больных. Изучена роль разных критериев в предсказании исходов болезни. Критерии Бирса не предсказывали смерть от всех причин, но позволяли предсказать повторные госпитализации и ухудшение состояния. Критерии STOPP предсказывали ухудшение состояния, вероятность экстренных визитов к врачу, НЛР, частоту повторных госпитализаций.

Полифармация

По определению ВОЗ, полифармация — это одновременное назначение нескольких ЛП или назначение избыточного количества ЛП [308]. Разные авторы под полифармацией понимают назначение разного количества ЛП. Более корректным представляется не только количественное определение полифармации, но и учет оправданности и безопасности назначения большого количества ЛП. Различают клинически обусловленную полифармацию (clinically required) и полифармацию, включающую назначение непоказанных ЛП (inappropriate polypharmacy) [309]. Такая классификация в настоящее время является наиболее приемлемой.

Причины полифармации

Если под полифармацией понимать просто назначение большого количества ЛП, то она, как правило, является следствием коморбидности и поэтому чаще всего встречается у пожилых больных. Однако и у более молодых больных, например, страдающих ССЗ, полифармация может иметь место; при этом она может быть как клинически обусловленной, так и следствием ННЛ. Современные КР даже при наличии одного ССЗ (например, осложнено протекающей ИБС) настаивают на назначении по крайней мере 5 ЛП, что формально уже может считаться полифармацией [310]. Соответственно данные о распространенности полифармации уместно рассматривать только в связи с имеющимся у больного конкретным заболеванием, а также с наличием полиморбидности.

Как оценить наличие полифармации

На Западе широко практикуется оценка полифармации в электронных системах регистрации больных, в крупных базах данных и пр. Однако такой подход таит в себе ряд серьезных ошибок. Во-первых, при анализе таких источников не всегда по-

нятно, насколько оправданной была полифармация. В электронных системах регистрации не всегда упоминаются все сопутствующие заболевания и состояния, которые могут потребовать дополнительного назначения ЛП. Во-вторых, из этих источников далеко не всегда можно сделать вывод, принимал ли больной назначенные ему ЛП или нет. В-третьих, в этих источниках не может учитываться прием безрецептурных препаратов, которые больной мог принимать самостоятельно.

Из всего сказанного следует, что реально определить количество ЛП, принимаемых больным, можно только при непосредственном контакте с ним. Такую информацию можно получить также в тех наблюдательных исследованиях (в первую очередь, в клинических регистрах), которые изначально были предназначены для оценки приверженности больных назначенному лечению и оценке реально принимаемого больным лечения.

Факторы, способствующие нерациональной полифармации

Нерациональной полифармации способствуют, в первую очередь, ННЛ (см. выше), при этом следует отметить назначение ЛП с недоказанным действием, назначение ЛП при наличии противопоказаний, избыточное назначение комбинированной терапии. Не следует забывать и о "каскаде назначений", когда появление побочных действий одного ЛП влечет за собой назначение новых препаратов, в свою очередь вызывающих НЯ и т.д. [311].

Нередко практикуемое "самолечение", самостоятельное приобретение в аптеке безрецептурных препаратов, безусловно, повышают вероятность нерациональной полифармации.

Влияет ли полифармация на исходы заболевания?

Длительное время было принято считать, что полифармация является независимым фактором риска неблагоприятных исходов заболеваний и НЯ. О повышенном риске смерти при полифармации, особенно у пожилых больных, упоминается в нескольких недавних систематических обзорах. Однако, в большинстве исследований, вошедших в эти обзоры, сведения о полифармации включались из крупных баз данных, в них полифармация оценивалась лишь количественно, не было подразделения на рациональную и нерациональную полифармацию [312, 313]. В. Schöttker и соавт. [314] изучали ассоциацию между полифармацией и показателями смертности от онкологических заболеваний в клиническом исследовании. При этом не было приказано, что полифармация является независимым риском смерти.

Борьба с полифармацией

Оценивая необходимость борьбы с полифармацией, ни в коем случае нельзя рассматривать последнюю в отрыве от конкретного заболевания и наличия мультиморбидности. Наиболее простым способом является так называемый депрескрайбинг (deprescribing),

т.е. отмена лекарств. Проводя депрескرایбінг, всегда нужно соотносить пользу и риск от конкретного лекарственного препарата [310]. Четко принципы депрескرایбінга разработаны лишь для некоторых категорий больных (пожилых пациентов с АГ, больных СД). Причем и в этих случаях депрескرایбінг рассматривается не как способ борьбы с полифармацией как таковой, а как способ борьбы с побочными действиями и нерациональными назначениями [315].

Не существует доказательств того, что депрескرایбінг может повлиять на клиническое течение болезни и ее исходы [316, 317]. Нередко при проведении депрескرایбінга забывают, что ряд ЛП (нитраты, дигидропиридиновые антагонисты кальция, многие антидепрессанты), могут давать так называемый синдром отмены, проявляющийся существенным ухудшением состояния больного, а иногда и более серьезными осложнениями [318].

Наиболее верный метод контроля полифармации предложили M. Wehling и соавт., призывая отменять ненужные лекарства и назначать необходимые препараты (appropriate drugs in, inappropriate drugs out) [317].

Заклучение

Таким образом, доказательная фармакотерапия, являясь частью доказательной медицины, использует основные ее принципы. Как и доказательная медицина, доказательная фармакотерапия не может пока еще считаться полноценной наукой, в первую очередь, потому, что трактовка результатов полученных исследований подвержена значительному субъективизму. Тем не менее, основные принципы доказательной медицины, в первую очередь соблюдение правил качественной клинической практики, являются незыблемыми и для доказательной фармакотерапии.

Авторы данного руководства выражают надежду, что оно поможет практическим врачам грамотно трактовать результаты полученных исследований, чтобы осознанно принимать клинические решения. Руководство поможет также тем, кто планирует проводить клинические исследования, избежать при этом типичных ошибок и получить результаты, реально необходимые в клинической практике.

References / Литература

1. Lang G.F. Diseases of the circulatory system. M., 1957: 385 p. (In Russ.) Ланг Г.Ф. Болезни системы кровообращения. М., 1957: 385с.
2. Lown B, Wolf M. Approaches to sudden death from coronary heart disease. Circulation. 1971;44:130-142. DOI:10.1161/01.CIR.44.1.130.
3. Echt DS, Liebeson PR, Mitchell LB, et al. Mortality and morbidity in patients receiving encainide, flecainide, or placebo: The Cardiac Arrhythmia Suppression Trial. N. Engl. J. Med. 1991;324:781-788.
4. The Israeli SPRINT Study Group. The Secondary Prevention Reinfarction Israeli Nifedipine Trial (SPRINT): a randomized intervention trial of nifedipine in patients with acute myocardial infarction. Eur Heart J. 1988;9:354-64.
5. Goldbourt U, Behar S, Reicher-Reiss H, et al. Early administration of nifedipine in suspected acute myocardial infarction. The Secondary Prevention Reinfarction Israel Nifedipine Trial 2 Study Arch Intern Med. 1993;153:345-53.
6. Harrison J, Kulkarni K, Baguneid M, et al. Oxford Handbook of Key Clinical Evidence. Oxford University Press, Oxford. 2010:1-3.
7. Sackett DL, Rosenberg WM, Gray JA, et al. Evidence based medicine: what it is and what it isn't. BMJ. 1996;312(7023):71-2. DOI:10.1136/bmj.312.7023.71.
8. Guyatt GH: Evidence-based medicine. ACP Journal Club. 1991, 114:A16. DOI:10.7326/ACPJC-1991-114-2-A16.
9. Streptomycin in Tuberculosis Trials Committee: Streptomycin treatment of pulmonary tuberculosis. Br Med J. 1948;ii:769-782.
10. Martsevich SY, Kutishenko NP, Lukina YV, et al. Clinical Trials Evaluating Drug Therapy: Types, Reliability of Results, Place in Modern Evidence-Based Medicine. Rational Pharmacotherapy in Cardiology 2021;17(2):249-255. (In Russ.) [Марцевич С.Ю., Кутищенко Н.П., Лукина Ю.В. и др. Клинические исследования по оценке лекарственной терапии: виды, достоверность результатов, место в современной доказательной медицине. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2021;17(2):249-255]. DOI:10.20996/1819-6446-2021-04-07.
11. Concato J, Shah N, Horwitz RI. Randomized, controlled trials, observational studies, and the hierarchy of research designs. N Engl J Med. 2000;342(25):1887-92. DOI:10.1056/NEJM20000623422507.
12. Siegel JP. Equivalence and noninferiority trials. Am Heart J. 2000; 139: S166-70. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.119.040214.
13. Garattini S, Bertele V. Non-inferiority trials are unethical because they disregard patients' interests. Lancet 2007; 370: 1875-77. DOI:10.1016/S0140-6736(07)61604-3.
14. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med. 2009;361(12):1139-1151. DOI:10.1056/NEJMoa0905561.
15. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. N Engl J Med. 2011;365(10):883-891. DOI:10.1056/NEJMoa1009638.
16. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJV, et al. Apixaban versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. N Engl J Med. 2011;365(11):981-992. DOI:10.1056/NEJMoa1107039.
17. Jaillon P. Controlled randomized clinical trials. Bull Acad Natl Med 2007;191: 739-56.
18. Rief W, Hofmann SG. The limitations of equivalence and non-inferiority trials. Psychol Med. 2019;49(2):349-350. DOI:10.1017/S0033291718002891.
19. Attard N, Totton N, Gillies K, Goulao B. How do we know a treatment is good enough? A survey of non-inferiority trials. Trials. 2022;23(1):1021. DOI:10.1186/s13063-022-06911-8.
20. Leung JT, Barnes SL, Lo ST, Leung DY. Non-inferiority trials in cardiology: what clinicians need to know. Heart. 2020;106(2):99-104. DOI:10.1136/heartjnl-2019-315772.
21. Dunn DT, Copas AJ, Brocklehurst P. Superiority and non-inferiority: two sides of the same coin? Trials. 2018;19(1):499. DOI:10.1186/s13063-018-2885-z.
22. Kim KS, Chan AW, Belley-Côté EP, Drucker AM. Noninferiority Randomized Controlled Trials. J Invest Dermatol. 2022;142(7):1773-1777. DOI:10.1016/j.jid.2022.04.015.
23. Bai AD, Komorowski AS, Lo CKL et al. McMaster Infectious Diseases Fellow Research Group. Intention-to-treat analysis may be more conservative than per protocol analysis in antibiotic non-inferiority trials: a systematic review. BMC Med Res Methodol. 2021;21(1):75. DOI:10.1186/s12874-021-01260-7.
24. Guerrero F, Renaud S, Tabbò F, Filosso PL. How to design a randomized clinical trial: tips and tricks for conduct a successful study in thoracic disease domain. J Thorac Dis. 2017;9(8):2692-2696. DOI:10.21037/jtd.2017.06.147.
25. Fisher RA. The arrangement of field experiments. J Min Agri GB 1926;33:700-725.
26. Ratnani I, Fatima S, Abid MM, Surani Z, Surani S. Evidence-Based Medicine: History, Review, Criticisms, and Pitfalls. Cureus. 2023;15(2):e35266. DOI:10.7759/cureus.35266.
27. Hart PD. Randomised controlled clinical trials. BMJ. 1991;302(6787):1271-1272.
28. Amberson JB, MacMahon BT, Pinner M. A clinical trial of sanocrysin in pulmonary tuberculosis. Am Rev Tuberc. 1931;24:401-435.
29. Rivers WHR, Webber HN. The action of caffeine on the capacity of muscular work. The Journal of Physiology. 1907. DOI:10.1113/jphysiol.1907.sp001215.
30. Wood L, Egger M, Gluud LL, et al. Empirical evidence of bias in treatment effect estimates in controlled trials with different interventions and outcomes: metaepidemiological study. BMJ. 2008;336:601-5. DOI:10.1136/bmj.39465.451748.AD.
31. Hansson L, Hedner T, Dahlöf B. Prospective randomized open blinded endpoint (PROBE) study. A novel design for intervention trials. Prospective Randomized Open Blinded End-Point. Blood Press. 1992;1(2):113-9. DOI:10.3109/08037059209077502.

32. Eikelboom JW, Connolly SJ, Bosch J, et al.; COMPASS Investigators. Rivaroxaban with or without Aspirin in Stable Cardiovascular Disease. *N Engl J Med*. 2017;377(14):1319-1330. doi:10.1056/NEJMoa1709118.
33. Zannad F, Anker SD, Byra WM, et al.; COMMANDER HF Investigators. Rivaroxaban in Patients with Heart Failure, Sinus Rhythm, and Coronary Disease. *N Engl J Med*. 2018;379(14):1332-1342. DOI:10.1056/NEJMoa1808848.
34. Effectiveness of intravenous thrombolytic treatment in acute myocardial infarction. Gruppo Italiano per lo Studio della Streptochinasi nell'Infarto Miocardico (GISSI). *Lancet*. 1986;327(8478):397-402. DOI:10.1016/S0140-6736(86)92368-8.
35. Baigent C, Collins R, Appleby P, et al. ISIS-2: 10 year survival among patients with suspected acute myocardial infarction in randomised comparison of intravenous streptokinase, oral aspirin, both, or neither. The ISIS-2 (Second International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. *BMJ*. 1998;316(7141):1337-43. DOI:10.1136/bmj.316.7141.1337.
36. Martsevich SY, Kutishenko NP. CAMELLIA trial: comparison in therapies based on carvedilol and metoprolol in hypertensive patients with overweight and obesity. *Rational Pharmacother. Card*. 2008; 4(5):34-38. (In Russ.) [Марцевич С.Ю., Кутишенко Н.П. Исследование КАМЕЛИЯ: сравнение терапии, основанной на карведилоле и метопрололе, у больных артериальной гипертензией и избыточной массой тела и ожирением. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2008;4(5):34-38]. DOI:10.20996/1819-6446-2008-4-5-34-38.
37. Cox DR. Regression models and life tables (with discussion). *J. R. Statist. Soc., Series B*. 1972(2): 187-220. DOI:10.1111/j.2517-6161.1972.tb00899x
38. Gies S. Medical and biological statistics. Moscow: Praktika; 1998 (In Russ.) [Гланц С. Медикобиологическая статистика. М: Практика, 1998].
39. Guyatt G. Determining optimal therapy randomized trials in individual patients. *N Engl J Med*. 1986;314:889-92. DOI:10.1056/NEJM198604033141406.
40. Metelitsa V, Kokurina EV, Martsevich SY. Individual choice and long-term administration of the antianginal drugs for secondary prevention of ischemic heart disease: problems, new approaches. *Sov. Med. Rev. A. Cardiology*. 1991;3:111-134.
41. McDonald S, Nikles J. N-of-1 Trials in Healthcare. *Healthcare (Basel)*. 2021;9(3):330. DOI:10.3390/healthcare9030330.
42. Herrett E, Williamson E, Brack K, et al.; StatinWISE Trial Group. Statin treatment and muscle symptoms: series of randomised, placebo controlled n-of-1 trials. *BMJ*. 2021;372:n135. DOI:10.1136/bmj.n135.
43. Hollis S, Campbell F. What is meant by intention to treat analysis? Survey of published randomised controlled trials. *BMJ*. 1999;319(7211):670-4. DOI:10.1136/bmj.319.7211.670.
44. Cuschieri S. The CONSORT statement. *Saudi J Anaesth*. 2019;13(Suppl 1): S27-S30. DOI:10.4103/sja.SJA_559_18.
45. Pocock S, Clayton T, Altman D. Survival plots of time-to-event outcomes in clinical trials: good practice and pitfalls. *Lancet*. 2002;359:1686-89. DOI:10.1016/S0140-6736(02)08594-X.
46. Barter P, Caulfield M, Eriksson M, et al. Effects of Torcetrapib in Patients at High Risk for Coronary Events. *N Engl J Med*. 2007;357:2109-22. DOI:10.1056/NEJMoa0706628.
47. The Norwegian Multicenter Study Group. Timolol-induced reduction in mortality and reinfarction in patients surviving acute myocardial infarction. *N Engl J Med*. 1981;304:801-7.
48. Pocock SJ, Rossello X, Owen R, Collier TJ, Stone GW, Rockhold FW. Primary and Secondary Outcome Reporting in Randomized Trials: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol*. 2021;78(8):827-839. DOI:10.1016/j.jacc.2021.06.024.
49. Braunwald E, Cannon CI, McCabe CH. An approach to evaluating thrombolytic therapy in acute myocardial infarction: the unsatisfactory outcome endpoint. *Circulation*. 1992;86:683-687.
50. McLeod C, Norman R, Litton E, et al. Choosing primary endpoints for clinical trials of health care interventions. *Contemp Clin Trials Commun*. 2019;16:100486. DOI:10.1016/j.conctc.2019.100486.
51. Barcaldo-Santamaria D, Feliciano-Alfonso JE, Ramirez-Gruoso R, et al. Making Sense of Composite Endpoints in Clinical Research. *Journal of Clinical Medicine*. 2023;12(13):4371. DOI:10.3390/jcm12134371.
52. Martsevich SYu, Lukina YU, Kutishenko NP, et al. Guidelines "Medical registries. Role in evidence-based medicine. Recommendations for creation": a brief review. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2023;22(6):3615. (In Russ.) [Марцевич С.Ю., Лукина Ю.В., Кутишенко Н.П. и др. Краткий обзор методических рекомендаций "Медицинские регистры. Роль в доказательной медицине. Рекомендации по созданию". Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2023;22(6):3615]. DOI:10.15829/1728-8800-2023-3615. EDN: RPDYDF.
53. Montori VM, Permyanov-Miralda G, Ferreira-González I, et al. Validity of composite end points in clinical trials. *BMJ*. 2005;330(7491):594-6. DOI:10.1136/bmj.330.7491.594.
54. Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE study and MICRO-HOPE substudy. Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *Lancet*. 2000;355(9200):253-9. Erratum in: *Lancet*. 2000;356(9232):860.
55. TIME Investigators. Trial of invasive versus medical therapy in elderly patients with chronic symptomatic coronary-artery disease (TIME): a randomised trial. *Lancet*. 2001;358:951-7.
56. Dahlöf B, Devereux RB, Kjeldsen SE, et al.; LIFE Study Group. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet*. 2002;359(9311):995-1003. DOI:10.1016/S0140-6736(02)08089-3.
57. Freemantle N, Calvert M, Wood J, et al. Composite outcomes in randomized trials: greater precision but with greater uncertainty? *JAMA*. 2003;289(19):2554-9. DOI:10.1001/jama.289.19.2554.
58. Armitage P. A statistical note on the analysis of the 1948 MRC streptomycin trial. *J R Soc Med*. 2016;109(8):312. DOI:10.1177/0141076816659004.
59. Lindner JR. Molecular imaging of myocardial and vascular disorders with ultrasound. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2010;3(2):204-11. DOI:10.1016/j.jcmg.2009.09.021.
60. Pocock SJ, Ariti CA, Collier TJ, Wang D. The win ratio: a new approach to the analysis of composite endpoints in clinical trials based on clinical priorities. *Eur Heart J*. 2012;33(2):176-82. DOI:10.1093/eurheartj/ehs352.
61. PARADISE-MI Investigators and Committees, Pfeffer MA, Claggett B, Lewis EF, et al. Angiotensin receptor-neprilysin inhibition in acute myocardial infarction. *New England Journal of Medicine*. 2021;385(20):1845-1855. DOI:10.1056/NEJMoa2104508.
62. Berwanger O, Pfeffer M, Claggett B, et al. Sacubitril/valsartan versus ramipril for patients with acute myocardial infarction: win-ratio analysis of the PARADISE-MI trial. *Eur J Heart Fail*. 2022;24(10):1918-1927. DOI:10.1002/ehfj.2663.
63. Ajufo E, Nayak A, Mehra MR. Fallacies of Using the Win Ratio in Cardiovascular Trials: Challenges and Solutions. *JACC Basic Transl Sci*. 2023 6;8(6):720-727. DOI:10.1016/j.jacbs.2023.05.004.
64. Ozga AK, Rauch G. Weighted composite time to event endpoints with recurrent events: comparison of three analytical approaches. *BMC Med Res Methodol*. 2022;22(1):38. DOI:10.1186/s12874-022-01511-1.
65. Hara H, van Klaveren D, Kogame N, et al. Statistical methods for composite endpoints. *EuroIntervention*. 2021;16(18):e1484-e1495. DOI:10.4244/EIJ-D-19-00953.
66. Hara H, van Klaveren D, Takahashi K, et al.; GLOBAL LEADERS Trial Investigators. Comparative Methodological Assessment of the Randomized GLOBAL LEADERS Trial Using Total Ischemic and Bleeding Events. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2020;13(8):e006660. DOI:10.1161/CIRCOUTCOMES.120.006660.
67. Vranckx P, Valgimigli M, Windecker S, et al. Long-term ticagrelor monotherapy versus standard dual antiplatelet therapy followed by aspirin monotherapy in patients undergoing biolimus-eluting stent implantation: rationale and design of the GLOBAL LEADERS trial. *EuroIntervention*. 2016;12(10):1239-1245. DOI:10.4244/EIJY15M11_07.
68. Guillemin F. Primer: the fallacy of subgroup analysis. *Nat Clin Pract Rheumatol*. 2007;3(7):407-13. DOI:10.1038/nrcprheum0528.
69. Pitt B, Segal R, Martinez FA, et al, on behalf of ELITE Study Investigators. Randomised trial of losartan versus captopril in patients over 65 with heart failure (Evaluation of Losartan in the Elderly Study, ELITE). *Lancet*. 1997;347: 747-52.
70. Pitt B, Poole-Wilson PA, Segal R, et al. Effect of losartan compared with captopril on mortality in patients with symptomatic heart failure: randomised trial—the Losartan Heart Failure Survival Study ELITE II. *Lancet*. 2000;355(9215):1582-7. DOI:10.1016/S0140-6736(00)02213-3.
71. Rothwell PM. Treating individuals 2. Subgroup analysis in randomised controlled trials: importance, indications, and interpretation. *Lancet*. 2005;365 (9454):176-86. DOI:10.1016/S0140-6736(05)17709-5.
72. Tripepi G, Jager KJ, Dekker FW, et al. Measures of effect: relative risks, odds ratios, risk difference, and 'number needed to treat'. *Kidney Int*. 2007;72(7): 789-91. DOI:10.1038/sj.ki.5002432.
73. Hopper L, Ness A, Higgins JP, et al. GISSI-Prevenzione trial. *Lancet*. 1999;354(9189):1557. DOI:10.1016/S0140-6736(05)76587-9.
74. Yaddanapudi LN. The American Statistical Association statement on P-values explained. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol*. 2016;32(4):421-423. DOI:10.4103/0970-9185.194772.
75. Wasserstein RL, Lazar NA. The ASA's statement on P-values: Context, process, and purpose. [Last accessed on 2016 Nov 11]; *Am Stat*. 2016;70:129-33. DOI:10.1080/00031305.2016.1154108.
76. The Coronary Drug Project. Initial findings leading to modifications of its research protocol. *JAMA*. 1970;214(7):1303-13.
77. Schulz K. Randomised trials, human nature, and reporting guidelines. *Lancet* 1996;348:596-98.
78. Rawlins M. De testimonio: on the evidence for decisions about the use of therapeutic interventions. *Lancet*. 2008;372:2152-61. DOI:10.1016/S0140-6736(08)61930-3.
79. Chazova IE, Ratova LG, Kolos IP. Nephroprotection in the treatment of patients with arterial hypertension (results of the IRIS study). *Systemic hypertension* 2005(1):3-6. (In Russ.) [Чазова И.Е., Ратова Л.Г., Колос И.П. и др. Нейропротекция в лечении больных артериальной гипертензией (Результаты исследования ИРИС) Системные гипертензии 2005(1):3-6].
80. Martsevich SYu, Perova NV, Kutishenko NP, et al. Open clinical study of the effectiveness and safety of a new generic simvastatin — Simvastol. *Clinical pharmacology and therapy* 2005; 14 (3):33-36. (In Russ.) [Марцевич С.Ю., Перова Н.В., Кутишенко Н.П. и др. Открытое клиническое исследование эффективности и безопасности нового дженерика симвастатина — симвастола. Клиническая фармакология и терапия 2005;14(3):33-36].
81. Pearson K. Report of Certain Enteric Fever Inoculation Statistics. *Br Med J*. 1904;2. DOI:10.1136/bmj.2.2288.1243.
82. Glass GV. Meta-analysis at middle age: a personal history. *Res Synth Methods*. 2015;6(3):221-31. DOI:10.1002/jrsm.1133.

83. Glasser S, Duval S. Meta-Analysis. In: Glasser S., ed. Essentials of Clinical Research. University of Alabama at Birmingham AL, USA, 2008.
84. Glass G. Primary, secondary and meta-analysis of research. Educ Res. 1976; 5:3-8.
85. Chumney E, Simpson K. Methods and Design for Outcomes. American Society of Health-System Pharmacists 2006. p.228.
86. Grady D, Rubin SM, Petitti DB, et al. Hormone therapy to prevent disease and prolong life in postmenopausal women. Ann Intern Med. 1992;117(12):1016-37. DOI:10.7326/0003-4819-117-12-1016.
87. Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. BMJ. 2002;324:71-86.
88. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Effects of ACE-inhibitors, calcium antagonists, and other blood-pressure-lowering drugs: results of prospectively designed overviews of randomised trials. Lancet. 2000;356:1955-64.
89. Pahor M, Psaty B, Alderman M, et al. Health outcomes associated with calcium antagonists compared with other first-line antihypertensive therapies: a meta-analysis of randomised controlled trials. Lancet. 2000;356:1949-1954.
90. Sipahi I, Debanne SM, Rowland DY, Simon DI, Fang JC. Angiotensin-receptor blockade and risk of cancer: meta-analysis of randomised controlled trials. Lancet Oncol. 2010;11(7):627-36. DOI:10.1016/S1470-2045(10)70106-6.
91. Sattar N, Preiss D, Murray HM, et al. Statins and risk of incident diabetes: a collaborative meta-analysis of randomised statin trials. Lancet. 2010;375: 735-42.
92. Ettehad D, Emdin CA, Kiran A, et al. Blood pressure lowering for prevention of cardiovascular disease and death: a systematic review and meta-analysis. Lancet. 2016;387:957-967.
93. Psaty B, Lumley T, Furberg C, et al. Low-dose diuretics are the most effective first-line treatment for preventing the occurrence of cardiovascular disease morbidity and mortality. Clinical practice and treatment guidelines should reflect this evidence, and future trials should use low-dose diuretics as the standard for clinically useful comparisons. JAMA. 2003;289:2534-2544.
94. Gao D, Ning N, Niu X, et al. Trimetazidine: a meta-analysis of randomised controlled trials in heart failure. Heart. 2011;97(4):278-86. DOI:10.1136/hrt.2010.208751.
95. Pocock SJ, Stone GW. The Primary Outcome Fails — What Next? N Engl J Med. 2016;375(9):861-70. DOI:10.1056/NEJMr1510064.
96. Möller MH, Ioannidis JPA, Darmon M. Are systematic reviews and meta-analyses still useful research? We are not sure. Intensive Care Med. 2018;44(4):518-520. DOI:10.1007/s00134-017-5039-y.
97. Maziarz M. Is meta-analysis of RCTs assessing the efficacy of interventions a reliable source of evidence for therapeutic decisions? Stud Hist Philos Sci. 2022;91:159-167. DOI:10.1016/j.shpsa.2021.11.007.
98. Ioannidis JP. Meta-research: The art of getting it wrong. Res. Syn. Meth. 2010;1:169-184.
99. Mariusz M. Is meta-analysis of RCTs assessing the efficacy of interventions a reliable source of evidence for therapeutic decisions? Studies in history and philosophy of science. 2022;91:159-167. DOI:10.1016/j.shpsa.2021.11.007.
100. Axfors C, Schmitt AM, Janiaud P, et al. Mortality outcomes with hydroxychloroquine and chloroquine in COVID-19 from an international collaborative meta-analysis of randomized trials. Nat Commun. 2021;12(1): 2349. DOI:10.1038/s41467-021-22446-z.
101. Casey JD, Johnson N, Semler MW, et al. Rationale and Design of ORCHID: A Randomized Placebo-controlled Clinical Trial of Hydroxychloroquine for Adults Hospitalized with COVID-19. Ann Am Thorac Soc. 2020;17(9):1144-1153. DOI:10.1513/AnnalsATS.202005-478SD.
102. Hulley S, Grady D, Bush T, et al. Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS) Research Group. JAMA. 1998;280(7):605-13. DOI:10.1001/jama.280.7.605.
103. Moss AJ, Davis HT, Conrad DL, et al. Digitalis-associated cardiac mortality after myocardial infarction. Circulation. 1981;64:1150-56.
104. The Digitalis Investigation Group. The effect of digoxin on mortality and morbidity in patients with heart failure. N Engl J Med. 1997;336:525-33.
105. Cuschieri S. The STROBE guidelines. Saudi J Anaesth. 2019;13(Suppl 1):S31-S34. DOI:10.4103/sja.SJA_543_18.
106. Levin KA. Study design III: Cross-sectional studies. Evid Based Dent. 2006;7(1): 24-5. DOI:10.1038/sj.ebd.6400375.
107. Wang X, Cheng Z. Cross-Sectional Studies: Strengths, Weaknesses, and Recommendations. Chest. 2020;158(15):S65-S71. DOI:10.1016/j.chest.2020.03. 012.
108. Rodrigues DA, Plácido AI, Tavares AB, et al. Potentially Inappropriate Medication Prescribing in Older Adults According to EU(7)-Potentially Inappropriate Medication List: A Nationwide Study in Portugal. Curr Ther Res Clin Exp. 2022;97:100681. DOI:10.1016/j.curtheres.2022.100681.
109. Grimes DA, Schulz KF. Cohort studies: marching towards outcomes. Lancet. 2002;359:341-345.
110. Mahmood SS, Levy D, Vasan RS, Wang TJ. The Framingham Heart Study and the epidemiology of cardiovascular disease: a historical perspective. Lancet. 2014;383(9921):999-1008. DOI:10.1016/S0140-6736(13)61752-3.
111. Kay CR. The Royal College of General Practitioners' Oral Contraception Study: some recent observations. Clin Obstet Gynaecol. 1984;11(3):759-86.
112. Bao Y, Bertoia ML, Lenart EB, Stampfer MJ, Willett WC, Speizer FE, Chavarro JE. Origin, Methods, and Evolution of the Three Nurses' Health Studies. Am J Public Health. 2016;106(9):1573-81. DOI:10.2105/AJPH.2016.303338.
113. Doll R, Peto R, Boreham J, Sutherland I. Mortality in relation to smoking: 50 years' observations on male British doctors. BMJ. 2004;328(7455):1519. DOI:10.1136/bmj.38142.554479.AE
114. Podzolkov VI, Bragina AE, Tarzimanova AI, et al. Arterial Hypertension and Severe COVID-19 in Hospitalized Patients: Data from a Cohort Study. Rational Pharmacotherapy in Cardiology 2023;19(1):4-10. (In Russ.) [Подзолков В.И., Брагина А.Е., Тарзимова А.И. и др. Артериальная гипертензия и неблагоприятное течение COVID-19 среди госпитализированных больных: данные когортного исследования из России. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2023;19(1):4-10]. DOI:10.20996/1819-6446-2023-01-10.
115. Madsen KM, Hviid A, Vestergaard M, Schendel D, Wohlfahrt J, Thorsen P, Olsen J, Melbye M. A population-based study of measles, mumps, and rubella vaccination and autism. N Engl J Med. 2002;347(19):1477-82. DOI:10.1056/NEJMoa021134.
116. Marcevic SV, Ginzburg ML, Kutishenko NP, et al. The LIS study (Lyubertsy study of mortality in patients with acute myocardial infarction). Evaluation of the pharmacotherapy. Part 1. Treatment of patients before myocardial infarction and its influence on hospital mortality rate. Preventive medicine. 2013;16(2):32-8. (In Russ.) [Марцевич С.Ю., Гинзбург М.Л., Кутишенко Н.П. и др. Люберецкое исследование смертности (исследование ЛИС): факторы, влияющие на отдаленный прогноз жизни после перенесенного инфаркта миокарда. Профилактическая медицина. 2013;16(2):32-8].
117. Boytsov SA, Martsevich SYu, Ginzburg ML, et al. Lyubertsy study on mortality rate in patients after cerebral stroke or transient ischemic attack (LIS-2). Design and medical treatment estimation. Rational Pharmacotherapy in Cardiology 2013;9(2):114-122. (In Russ.) [Бойцов С.А., Марцевич С.Ю., Гинзбург М.Л. и др. Люберецкое исследование смертности больных, перенесших мозговой инсульт или транзиторную ишемическую атаку (ЛИС-2). Дизайн и оценка лекарственной терапии. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2013;9(2):114-122]. DOI:10.20996/1819-6446-2013-9-2-114-122.
118. Ahern TP, Tamimi RM, Rosner BA, Hankinson SE. Digoxin use and risk of invasive breast cancer: evidence from the Nurses' Health Study and meta-analysis. Breast Cancer Res Treat. 2014;144:427-435. DOI:10.1007/s10549-014-2886-x.
119. Masood S. Is digoxin a breast cancer risk factor? Acute Cardiac Care, 2015;17:29-31. DOI:10.3109/17482941.2015.1066823.
120. Karasneh SA, Murray LJ, Cardwell CR. Cardiac glycosides and breast cancer risk: A systematic review and meta-analysis of observational studies. Int J Cancer. 2017;140(5):1035-1041. DOI:10.1002/ijc.30520.
121. Gautret P, Lagier JC, Parola P, et al. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. Int J Antimicrob Agents. 2020;105949. DOI:10.1016/j.ijantimicag.2020.1059493205204.
122. Sartwell PE, Nathanson N (eds) Epidemiologic Reviews, Vol 2. Baltimore, The Johns Hopkins University Press. 1980:136-152.
123. Pottegård A. Core concepts in pharmacoepidemiology: Fundamentals of the cohort and case-control study designs. Pharmacoepidemiol Drug Saf. 2022;31(8):817-826. DOI:10.1002/pds.5482.
124. Schulz K, Grimes D. Case-control studies: research in reverse. Lancet. 2002;359:431-34.
125. Jick H, Zornberg GL, Jick SS, et al. Statins and the risk of dementia. Lancet. 2000;356:1627-31.
126. Naghavi M, Barlas Z, Siadaty S, et al. Association of influenza vaccination and reduced risk of recurrent myocardial infarction. Circulation. 2000;102:3039-45.
127. Fuller Torrey E, Rawlings R, Yolken RH. The antecedents of psychoses: a case-control study of selected risk factors. Schizophr Res. 2000;46(1):17-23. DOI:10.1016/S0920-9964(99)00237-6.
128. Rojas-Marte G, Khalid M, Mukhtar O, et al. Outcomes in patients with severe COVID-19 disease treated with tocilizumab: a case-controlled study. QJM. 2020;113(8):546-550. DOI:10.1093/qjmed/hcaa206. Erratum in: QJM. 2021;null.
129. Stone JH, Frigault MJ, Serling-Boyd NJ, et al.; BACC Bay Tocilizumab Trial Investigators. Efficacy of Tocilizumab in Patients Hospitalized with Covid-19. N Engl J Med. 2020;383(24):2333-2344. DOI:10.1056/NEJMoa2028836.
130. Rosas IO, Bräu N, Waters M, et al. Tocilizumab in Hospitalized Patients with Severe Covid-19 Pneumonia. N Engl J Med. 2021;384(16):1503-1516. DOI:10.1056/NEJMoa2028700.
131. Hallas J, Dall M, Andries A, et al. Use of single and combined antithrombotic therapy and risk of serious upper gastrointestinal bleeding: population based case-control study. BMJ. 2006;333:726. DOI:10.1136/bmj.38947.697558.AE.
132. Jenner E. An inquiry into the causes and effect of variolae vaccinae, a disease discovered in some of Western counties of England, particularly Gloucestershire and known by the name of the Cow-pox. London, Low, 1798. Springfield [Mass.]: Re-printed by Dr.Samuel Cooley, by Ashley & Brewer, 1802. 116pp.
133. Goodwin JS. The empirical basis for the discovery of new drugs. Persp Biol Med. 1991;35:20-36.
134. Pocock S, Elbourne D. Randomised trials or observational studies? Lancet. 2000;342:1907-9.
135. Granger CB, Pocock SJ, Gersh BJ. The need for new clinical trials of old drugs. Nat Rev Cardiol. 2023;20(2):71-72. DOI:10.1038/s41569-022-00819-1.
136. Gliklich RE, Dreyer NA, Leavy MB. Registries for Evaluating Patient Outcomes: A User's Guide. 3rd edition. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US);2014 Apr. Report No. 13(14)-EHC111.

137. Bhatt DL, Drozda JP, Shahian DM. ACC/AHA/STS statement on the future of registries and the performance measurement enterprise. *J Am Coll Cardiol*. 2015; 66(20):2230-45.
138. Martsevich SYu, Lukina YuV, Kutishenko NP, et al. Medical registers. Role in evidence-based medicine. Guidelines for creation. Methodological guidelines. M.: ROPNIZ, SiliceaPoligraf, 2023. 44 p. (In Russ.) [Марцевич С.Ю., Лукина Ю.В., Кутишенко Н.П. и др. Медицинские регистры. Роль в доказательной медицине. Рекомендации по созданию. Методические рекомендации. М.: ООО "СилицеяПолиграф", 2023. 44 с.] ISBN: 978-5-6049087-8-5. DOI:10.15829/ROPNIZ-m1-2023. EDN OCKJVC.
139. Martsevich SYu, Kutishenko NP, Lukina YuV, et al. Observational studies and registers. Their quality and role in modern evidence-based medicine. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2021;20(2):2786. (In Russ.) [Марцевич С.Ю., Кутишенко Н.П., Лукина Ю.В., и др. Наблюдательные исследования и регистры. Их качество и роль в современной доказательной медицине. Кардиоваскулярная терапия и Профилактика. 2021;20(2):61-6]. DOI:10.15829/1728-8800-2021-2786.
140. Singal AG, Higgins PD, Waljee AK. A primer on effectiveness and efficacy trials. *Clin Transl Gastroenterol*. 2014;5(1):e45. DOI:10.1038/ctg.2013.13.
141. Erlikh AD. Clinical characteristics and outcomes in patients with acute coronary syndrome and moderately reduced left ventricular ejection fraction (data from Record-3 registry). *Serdze*. 2017;16(4):246-252. (In Russ.) [Эрлих А.Д. Клинические характеристики и исходы у пациентов с острым коронарным синдромом и промежуточной фракцией выброса левого желудочка (данные регистра "Рекорд-3"). Сердце. 2017;16(4):246-252]. DOI:10.18087/RHJ.2017.4.2369.
142. Basu A, Unuigbo A, Masseria C. Understanding differences between what alternate propensity score methods estimate. *J Manag Care Spec Pharm*. 2023;29(4):391-399.
143. Harris M., Taylor G., Jackson D. Clinical evidence made easy. Banbury. 2014:1-212.
144. Bakhai A., Patel S., Wang D. Blinding. In: Wang D., Bakhai A., editors. *Clinical trials. A practical guide to design, analysis, and reporting*. Remedica, London. 2006: 75-87.
145. Pop B, Fetica B, Blaga ML, et al. The role of medical registries, potential applications and limitations. *Medicine and pharmacy reports*. 2019;92(1):7-14. DOI:10.15386/cjmed-1015.
146. Lukina YV, Kutishenko NP, Martsevich SY. Efficacy, Safety and Long-term Outcomes of Nicorandil Use in Patients with Stable Ischemic Heart Disease According to the Results of Randomized and Observational Studies. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2019;15(5):641-8. (In Russ.) [Лукина Ю.В., Кутишенко Н.П., Марцевич С.Ю. Эффективность, безопасность и отдаленные исходы применения никорандила у больных стабильной ишемической болезнью сердца по результатам рандомизированного и наблюдательного исследований. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2019;15(5):641-8]. DOI:10.20996/1819-6446-2019-15-5-641-648.
147. Kim HS, Lee S, Kim JH. Real-world Evidence versus Randomized Controlled Trial: Clinical Research Based on Electronic Medical Records. *J Korean Med Sci*. 2018; 33(34):e213. DOI:10.3346/jkms.2018.33.e213.
148. Martsevich SY, Lukina YV, Kutishenko NP, Semenova YV. Comparison of the outcomes of the prolonged antianginal therapy use in stable coronary artery disease patients according to the data of randomized and observational studies. *Contemp Clin Trials Commun*. 2021;21:100743. DOI:10.1016/j.conctc.2021.100743.
149. Schwartz D, Lellouch J. Explanatory and pragmatic attitudes in therapeutic trials. *J Chronic Dis* 1967;20:637-48.
150. Thorpe KE, Zwarenstein M, Oxman AD, et al. A pragmatic-explanatory continuum indicator summary (PRECIS): a tool to help trial designers. *J Clin Epidemiol* 2009;62:464-75.
151. Loudon K, Treweek S, Sullivan F, et al. The PRECIS-2 tool: designing trials that are fit for purpose. *BMJ*. 2015;350:h2147. DOI:10.1136/bmj.h2147.
152. Smelt AF, van der Weele GM, Blom JW, et al. How usual is usual care in pragmatic intervention studies in primary care? An overview of recent trials. *Br J Gen Pract*. 2010;60(576):e305-18. doi:10.3399/bjgp10X514819.
153. Roland M, Torgerson DJ. What are pragmatic trials? *BMJ*. 1998;316(7127):285. DOI:10.1136/bmj.316.7127.285.
154. Mentz RJ, Hernandez AF, Berdan LG, et al. Good Clinical Practice Guidance and Pragmatic Clinical Trials: Balancing the Best of Both Worlds. *Circulation*. 2016;133(9):872-80. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.115.019902.
155. Sirkis T, Jones B, Bowden J. Should RECOVERY have used response adaptive randomisation? Evidence from a simulation study. *BMC Med Res Methodol*. 2022;22(1):216. DOI:10.1186/s12874-022-01691-w.
156. Macpherson H. Pragmatic clinical trials. *Complement Ther Med*. 2004;12(2-3):136-40. DOI:10.1016/j.ctim.2004.07.043.
157. Casey JD, Beskow LM, Brown J, et al. Use of pragmatic and explanatory trial designs in acute care research: lessons from COVID-19. *Lancet Respir Med*. 2022;10(7):700-714. DOI:10.1016/S2213-2600(22)00044-3.
158. *Textbook of pharmacoepidemiology*. Strom BL, Kimmel SE, eds. Philadelphia, 2008, 498 p.
159. Shah BR, Laupacis A, Hux JE, Austin PC. Propensity score methods gave similar results to traditional regression modeling in observational studies: a systematic review. *J Clin Epidemiol*. 2005;58(6):550-9. DOI:10.1016/j.jclinepi.2004.10.016.
160. Gautret P, Lagier JC, Parola P, et al. Clinical and microbiological effect of a combination of hydroxychloroquine and azithromycin in 80 COVID-19 patients with at least a six-day follow up: A pilot observational study. *Travel Med Infect Dis*. 2020;34:101663. DOI:10.1016/j.tmaid.2020.101663.
161. Molina JM, Delaugerre C, Le Goff J, et al. No evidence of rapid antiviral clearance or clinical benefit with the combination of hydroxychloroquine and azithromycin in patients with severe COVID-19 infection. *Med Mal Infect*. 2020;50(4):384. DOI:10.1016/j.medmal.2020.03.006.
162. Borba MGS, Val FFA, Sampaio VS, et al.; CloroCovid-19 Team. Effect of High vs Low Doses of Chloroquine Diphosphate as Adjunctive Therapy for Patients Hospitalized With Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Infection: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Netw Open*. 2020;3(4):e208857. DOI:10.1001/jamanetworkopen.2020.8857.
163. Lenzer J. Covid-19: US gives emergency approval to hydroxychloroquine despite lack of evidence. *BMJ*. 2020;369:m1335. DOI:10.1136/bmj.m13353238355.
164. Million M, Lagier JC, Tissot-Dupont H, et al. Early combination therapy with hydroxychloroquine and azithromycin reduces mortality in 10,429 COVID-19 outpatients. *Rev Cardiovasc Med*. 2021;22(3):1063-1072. DOI:10.31083/j.rcm2203116.
165. Casadevall A, Dragotakes Q, Johnson PW, et al. Convalescent plasma use in the USA was inversely correlated with COVID-19 mortality. *Elife*. 2021;10:e69866. DOI:10.7554/eLife.69866.
166. Garibaldi BT, Wang K, Robinson ML, et al. Real-World Effectiveness of Remdesivir in Adults Hospitalized With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Retrospective, Multicenter Comparative Effectiveness Study. *Clin Infect Dis*. 2022;75(1):e516-e524. DOI:10.1093/cid/ciab1035.
167. Boulware DR, Pullen MF, Bangdiwala AS, et al. A Randomized Trial of Hydroxychloroquine as Postexposure Prophylaxis for Covid-19. *N Engl J Med*. 2020;383(6):517-525. DOI:10.1056/NEJMoa2016638.
168. Duncan A, Halim D, El Kholy K. The RECOVERY trial: An analysis and reflection two years on. *Eur J Intern Med*. 2022;105:111-112. DOI:10.1016/j.ejim.2022.09.018.
169. Normand ST. The RECOVERY Platform. *N Engl J Med*. 2021;384(8):757-758. DOI:10.1056/NEJMe2025674.
170. Mahase E. Covid-19: Demand for dexamethasone surges as RECOVERY trial publishes preprint. *BMJ*. 2020;369:m2512. DOI:10.1136/bmj.m2512.
171. Gupta S, Leaf DE. Tocilizumab in COVID-19: some clarity amid controversy. *Lancet*. 2021;397(10285):1599-1601. DOI:10.1016/S0140-6736(21)00712-1.
172. Talukder P, Saha A, Roy S, et al. Drugs for COVID-19 Treatment: A New Challenge. *Appl Biochem Biotechnol*. 2023;195(6):3653-3670. DOI:10.1007/s12010-023-04439-4.
173. Grilli R, Magrini N, Penna A, et al. Practice guidelines developed by specialty societies: the need for a critical appraisal. *Lancet*. 2000;355:103-06.
174. Hoffmann-Eßer W, Siering U, Neugebauer EA, et al. Guideline appraisal with AGREE II: Systematic review of the current evidence on how users handle the 2 overall assessments. *PLoS One*. 2017;12(3):e0174831. DOI:10.1371/journal.pone.0174831.
175. Williams B, Mancia G, Spiering W, et al.; ESC Scientific Document Group. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J*. 2018;39(33):3021-3104. DOI:10.1093/eurheartj/ehy339. Erratum in: *Eur Heart J*. 2019;40(5):475.
176. Yang N, Zhao W, Qi WA, et al.; TERM working group. Publishing clinical practice Guidelines (PAGE): Recommendations from editors and reviewers. *Chin J Traumatol*. 2022;25(6):312-316. DOI:10.1016/j.cjte.2022.06.007.
177. Fanaroff A, Califf R, Windecker S, et al. Levels of Evidence Supporting American College of Cardiology/American Heart Association and European Society of Cardiology Guidelines, 2008-2018. *JAMA*. 2019;321(11):1069-1080. DOI:10.1001/jama.2019.1122.
178. van der Sand CR, Leiria TL, Kalil RA. Assessment of the adherence of cardiologists to guidelines for the treatment of atrial fibrillation. *Arq Bras Cardiol*. 2013;101(2):127-33. DOI:10.5935/abc.20130148.
179. Grol R, Dalhuijsen J, Thomas S, et al. Attribute soft clinical guideline that influence use of guidelines in general practice: observational study. *BMJ*. 1998;317(7162):858-61. DOI:10.1136/bmj.317.7162.858.
180. Grol R, Grimshaw J. From best evidence to best practice: effective implementation of change in patients' care. *Lancet*. 2003;362:1225-30. DOI:10.1016/S0140-6736(03)14546-1.
181. Burgmann K, Fatio S, Jordi B, Rutishauser J. Medical care of type 2 diabetes mellitus in light of international and national recommendations: a retrospective analysis. *Swiss Med Wkly*. 2013;143:w13871. DOI:10.4414/smw.2013.13871.
182. Pepió Vilauá JM, Orozco-Beltrán D, Gonçalves AQ, et al. Adherence to European clinical practice guidelines for secondary prevention of cardiovascular disease: a cohort study. *Int J Environ Res Public Health* 2018;15:1233. DOI:10.3390/ijerph15061233.
183. Widimsky P, Toušek P, Toušek F, et al. Barriers in the implementation of guidelines for acute coronary syndromes. Focus on antiplatelet therapy. *Cor et Vasa Amsterdam: Elsevier Science BV*, 2017, 59(3):240-245, 6 pp. ISSN 0010-8650. DOI:10.1016/j.crvsa.2016.12.002.
184. Sandouk A, Ducassé JL, Grolleau S, et al. Compliance with guidelines in patients with ST-segment elevation myocardial infarction after implementation of specific guidelines for emergency care: results of RESCA+31 registry. *Arch Cardiovasc Dis*. 2012;105(5):262-70. DOI:10.1016/j.acvd.2012.03.001.
185. LaBresh KA, Ellrodt AG, Gliklich R, et al. Get with the guidelines for cardiovascular secondary prevention: pilot results. *Arch Intern Med*. 2004;164(2):203-9. DOI:10.1001/archinte.164.2.203.

186. Wang T, Tan J-YB, Liu X-L, et al. Barriers and enablers to implementing clinical practice guidelines in primary care: an overview of systematic reviews. *BMJ Open*. 2023;13:e062158. DOI:10.1136/bmjopen-2022-062158.
187. Kredt T, Bernhardsson S, Machingaidze S, et al. Guide to clinical practice guidelines: the current state of play. *International Journal for Quality in Health Care*. 2016;28(1):122-128. DOI:10.1093/intqhc/mzv115.
188. Eagle K, Montoye C, Riba A, et al. Guideline-Based Standardized Care Is Associated With Substantially Lower Mortality in Medicare Patients With Acute Myocardial Infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2005;46:1242-8. DOI:10.1016/j.jacc.2004.12.083.
189. Grol R. Has guideline development gone astray? Yes. *BMJ*. 2010;340:c306. DOI:10.1136/bmj.c306.
190. Jørgensen TL, Hallas J, Friis S, Herrstedt J. Comorbidity in elderly cancer patients in relation to overall and cancer-specific mortality. *Br J Cancer*. 2012;106(7):1353-60. DOI:10.1038/bjc.2012.46.
191. Tricoci P, Allen JM, Kramer JM, Califf RM, Smith SC Jr. Scientific evidence underlying the ACC/AHA clinical practice guidelines. *JAMA*. 2009;301(8):831-41. DOI:10.1001/jama.2009.205. Erratum in: *JAMA*. 2009 Apr 15;301(15):1544.
192. Classen DC, Mermel LA. Specialty Society Clinical Practice Guidelines: time for evolution or revolution? *JAMA*. 2015;314:871-2. DOI:10.1001/jama.2015.7462.
193. Jureidini J, McHenry LB. The illusion of evidence based medicine *BMJ*. 2022;376:o702. DOI:10.1136/bmj.o702.
194. Ioannidis JP. Why Most Published Research Findings Are False. *PLoS Med*. 2005;2(8):e124. DOI:10.1371/journal.pmed.0020124. Erratum in: *PLoS Med*. 2022;19(8):e1004085.
195. Ioannidis JP. Why Most Clinical Research Is Not Useful. *PLoS Med*. 2016;13(6):e1002049. DOI:10.1371/journal.pmed.1002049.
196. Packer M, McMurray JJ, Desai AS, et al. PARADIGM-HF Investigators and Coordinators. Angiotensin receptor neprilysin inhibition compared with enalapril on the risk of clinical progression in surviving patients with heart failure. *Circulation*. 2015;131(1):54-61. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.114.013748.
197. The CONSENSUS Trial Study Group. Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure. Results of Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS). *New Engl. J. Med*. 1987;316:1429-1435. DOI:10.1056/NEJM198706043162301.
198. Dahlöf B, Sever PS, Poulter NR, et al.; ASCOT Investigators. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet*. 2005;366(9489):895-906. DOI:10.1016/S0140-6736(05)67185-1.
199. Fox K, Ford I, Steg PG, et al.; BEAUTIFUL Investigators. Ivabradine for patients with stable coronary artery disease and left-ventricular systolic dysfunction (BEAUTIFUL): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2008;372(9641):807-16. DOI:10.1016/S0140-6736(08)61170-8.
200. Rothwell P. Subgroup analysis in randomised controlled trials: importance, indications, and interpretation. *Lancet*. 2005;365:176-86. DOI:10.1016/S0140-6736(05)17709-5.
201. Stuart J. Pocock, Ph.D., and Gregg W. Stone, M.D. The Primary Outcome Fails — What Next? *N Engl J Med* 2016;375:861-70. DOI:10.1056/NEJMr1510064.
202. Martsevich SYu, Kutishenko NP. Randomised Clinical Trials and Observational Studies: the Ratio in the Hierarchy of Evidence of the Efficacy of Drugs. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2016;12(5):567-573. (In Russ.) [Марцевич С.Ю., Кутишенко Н.П. Рандомизированные клинические исследования и наблюдательные исследования: соотношение в иерархии доказательств эффективности терапии. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2016;12(5):567-573]. DOI:10.20996/1819-6446-2016-12-5-567-573.
203. Martsevich SYu, Lukina YuV, Drapkina OM. Basic principles of combination therapy: focus on drug-drug interaction. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2021;20(7):3031. (In Russ.) [Марцевич С.Ю., Лукина Ю.В., Драпкина О.М. Основные принципы комбинированной медикаментозной терапии — фокус на межлекарственное взаимодействие. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2021;20(7):3031]. DOI:10.15829/1728-8800-2021-3031.
204. Baxter K, Preston CL. Stockley's Drug Interactions. Vol 495. Pharmaceutical Press; 2010.
205. Roberts AG, Gibbs ME. Mechanisms and the clinical relevance of complex drug-drug interactions. *Clin Pharmacol*. 2018;27:10:123-34. DOI:10.2147/CPAA.S146115.
206. Romagnoli KM, Nelson SD, Hines L. Information needs for making clinical recommendations about potential drug-drug interactions: a synthesis of literature review and interviews. *BMC Med Inform Decis Mak*. 2017;22:21. DOI:10.1186/s12911-017-0419-3.
207. Mallet L, Spinewine A, Huang A. The challenge of managing drug interactions in elderly people. *Lancet*. 2007;370(9582):185-191. DOI:10.1016/S0140-6736(07)61092-7.
208. Björkman IK, Fastbom J, Schmidt IK, Bernsten CB, for The Pharmaceutical Care Of The Elderly In Europe Research (PEER) Group. Drug-drug interactions in the elderly. *Ann Pharmacother*. 2002;36:1675-81. DOI:10.1345/aph.1A484.
209. Hohl CM, Dankoff J, Colacone A, Afilalo M. Polypharmacy, adverse drug-related events, and potential adverse drug interactions in elderly patients presenting to an emergency department. *Ann Emerg Med* 2001;38: 666-71. DOI:10.1067/mem.2001.119456.
210. Stys T, Lawson WE, Smaldone GC, Stys A. Does aspirin attenuate the beneficial effects of angiotensin-converting enzyme inhibition in heart failure? *Arch Intern Med*. 2000;160(10):1409-13. DOI:10.1001/archinte.160.10.1409.
211. Takkouche B, Etminan M, Caamaño F, Rochon PA. Interaction between aspirin and ACE Inhibitors: resolving discrepancies using a meta-analysis. *Drug Saf*. 2002;25(5):373-8. DOI:10.2165/0002018-200225050-00005.
212. Teerlink JR, Qian M, Bello NA, et al; WARCEF Investigators. Aspirin Does Not Increase Heart Failure Events in Heart Failure Patients: From the WARCEF Trial. *JACC Heart Fail*. 2017;5(8):603-610. DOI:10.1016/j.jchf.2017.04.011.
213. Cascorbi I. Drug interactions—principles, examples and clinical consequences. *Dtsch Arztebl Int*. 2012;109:546-56. DOI:10.3238/arztebl.2012.0546.
214. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, et al. Task Force Members. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens*. 2013;31:1281-357. DOI:10.1097/01.hjh.0000431740.32696.cc.
215. Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. Authors/Task Force Members. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension. *J Hypertens*. 2018;36:1953-2041. DOI:10.1097/HJH.0000000000001940.
216. 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;42:373-498. DOI:10.1093/eurheartj/ehaa612.
217. Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V, et al. ESC Scientific Document Group. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *Eur Heart J*. 2020;41:255-323. DOI:10.1093/eurheartj/ehz486.
218. Leal Rodríguez C, Kaas-Hansen BS, Eriksson R, et al. Drug interactions in hospital prescriptions in Denmark: Prevalence and associations with adverse outcomes. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2022;31(6):632-642. DOI:10.1002/pds.5415.
219. Ergolu TE, Blom MT, Souverein PC, de Boer A, Tan HL. Multiple categories of non-cardiac QT-prolonging drugs are associated with increased risk of out-of-hospital cardiac arrest: real-world data from a population-based study. *Europace*. 2022;24(4):630-638. DOI:10.1093/europace/ebab251.
220. Martsevich SYu, Lukina YuV, Zagrebelsky AV, et al. Combined antihypertensive therapy in real clinical practice. Focus on fixed combinations of antihypertensive drugs (According to the Data of Outpatient Registries RECVASA and PROFILE). *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2017;13(3):323-329. (In Russ.) [Марцевич С.Ю., Лукина Ю.В., Загребельный А.В. и др. Комбинированная антигипертензивная терапия в реальной клинической практике. Фокус на фиксированные комбинации антигипертензивных препаратов (по данным амбулаторных регистров РЕКВАЗА и ПРОФИЛЬ). *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2017;13(3):323-329]. DOI:10.20996/1819-6446-2017-13-3-323-329.
221. Wald NJ, Law MR. A strategy to reduce cardiovascular disease by more than 80%. *BMJ*. 2003 Jun 28;326(7404):1419. DOI:10.1136/bmj.326.7404.1419. Erratum in: *BMJ*. 2003;327(7415):586. Erratum in: *BMJ*. 2006;60(9):823.
222. Indian Polycap Study (TIPS); Yusuf S, Pais P, Afzal R, et al. Effects of a polypill (Polycap) on risk factors in middle-aged individuals without cardiovascular disease (TIPS): a phase II, double-blind, randomised trial. *Lancet*. 2009;373(9672):1341-51. DOI:10.1016/S0140-6736(09)60611-5.
223. Yusuf S, Joseph P, Dans A, et al; International Polycap Study 3 Investigators. Polypill with or without Aspirin in Persons without Cardiovascular Disease. *N Engl J Med*. 2021;384(3):216-228. DOI:10.1056/NEJMoa2028220.
224. Castellano JM, Pocock SJ, Bhatt DL et al; SECURE Investigators. Polypill Strategy in Secondary Cardiovascular Prevention. *N Engl J Med*. 2022;387(11):967-977. DOI:10.1056/NEJMoa2208275.
225. Lukina YuV, Kutishenko NP, Martsevich SYu et al. Methodological recommendations: "Adherence to drug therapy in patients with chronic non-communicable diseases. Addressing the problem in a number of clinical situations". *Profilakticheskaya Meditsina*. 2020;23(32):4260. (In Russ.) [Лукина Ю.В., Кутишенко Н.П., Марцевич С.Ю. и др. Приверженность к лекарственной терапии у больных хроническими неинфекционными заболеваниями. Решение проблемы в ряде клинических ситуаций. Методические рекомендации. *Профилактическая медицина*. 2020;23(3):2042-2060]. DOI:10.17116/profmed2020303242.
226. Lukina YuV, Kutishenko NP, Martsevich SYu. Treatment adherence: modern view on a well-known issue. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2017;16(1):91-95. (In Russ.) [Лукина Ю.В., Кутишенко Н.П., Марцевич С.Ю. Приверженность лечению: современный взгляд на знакомую проблему. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2017;16(1):91-95].
227. Vrijens B, De Geest S, Hughes DA, et al; ABC Project Team. A new taxonomy for describing and defining adherence to medications. *Br J Clin Pharmacol*. 2012;73:691-705. DOI:10.1111/j.1365-2125.2012.04167.
228. De Geest S, Zullig LL, Dunbar-Jacob J, et al. ESPACOMP Medication Adherence Reporting Guideline (EMERGE). *Ann Intern Med*. 2018;169(1): 30-35. DOI:10.7326/M18-0543.

229. Lukina YuV, Kutishenko NP, Martsevich SYu, et al. The Questionnaire Survey Method in Medicine on the Example of Treatment Adherence Scales. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2021;17(4):576-583. (In Russ.) [Лукина Ю.В., Кутишенко Н.П., Марцевич С.Ю., Драпкина О.М. Разработка и валидизация новых опросников в медицине на примере шкалы приверженности лекарственной терапии. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2021;17(4):576-583]. DOI:10.20996/1819-6446-2021-08-02.
230. Lam WY, Fresco P. Medication Adherence Measures: An Overview. *Biomed Res Int*. 2015;2015:217047. DOI:10.1155/2015/217047.
231. Osterberg L, Blaschke T. Adherence to medication. *N Engl J Med*. 2005;353(5):487-97. DOI:10.1056/NEJMa050100
232. Lukina YuV, Kutishenko NP, Martsevich SYu, et al. Questionnaires and scores for assessing medication adherence — advantages and disadvantages of the diagnostic method in research and actual clinical practice. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2020;19(3):2562. (In Russ.) [Лукина Ю.В., Кутишенко Н.П., Марцевич С.Ю. и др. Опросники и шкалы для оценки приверженности к лечению — преимущества и недостатки диагностического метода в научных исследованиях и реальной клинической практике. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2020;19(3):2562]. DOI:10.15829/1728-8800-2020-2562.
233. Morisky DE, Green LW, Levine DM. Concurrent and predictive validity of a self-reported measure of medication adherence. *Med Care*. 1986;24(1):67-74. DOI:10.1097/00005650-198601000-00007.
234. Morisky DE, Ang A, Krousel-Wood M, Ward HJ. Predictive validity of a medication adherence measure in an outpatient setting. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2008;10(5):348-354. DOI:10.1111/j.1751-7176.2008.07572.x.
235. Svarstad BL, Chewning BA, Sleath BL, Claesson C. The Brief Medication Questionnaire: a tool for screening patient adherence and barriers to adherence. *Patient Educ Couns*. 1999;37(2):113-24. DOI:10.1016/S0738-3991(98)00107-4.
236. Risser J, Jacobson TA, Kripalani S. Development and psychometric evaluation of the Self-efficacy for Appropriate Medication Use Scale (SEAMS) in low-literacy patients with chronic disease. *J Nurs Meas*. 2007;15(3):203-19. DOI:10.1891/106137407783095757.
237. Thompson K, Kulkarni J, Sergejew AA. Reliability and validity of a new Medication Adherence Rating Scale (MARS) for the psychoses. *Schizophr Res*. 2000;42:241-7. DOI:10.1016/S0920-9964(99)00130-9.
238. Fialko L, Garety PA, Kuipers E, et al. A large-scale validation study of the Medication Adherence Rating Scale (MARS). *Schizophr Res*. 2008;100:53-9. DOI:10.1016/j.schres.2007.10.029.
239. Kripalani S, Risser J, Gatti ME, Jacobson TA. Development and evaluation of the Adherence to Refills and Medications Scale (ARMS) among low-literacy patients with chronic disease. *Value Health*. 2009;12(1):118-23. DOI:10.1111/j.1524-4733.2008.00400.x.
240. Nikolaev NA, Skirdenko YP, Zhrebilov VV. Quantitative assessment of treatment adherence in clinical medicine: Protocol, procedure, interpretation. *Quality clinical practice*. 2016;1:50-59. (In Russ.) [Николаев Н.А., Скирденко Ю.П., Жеребилов В.В. Количественная оценка приверженности к лечению в клинической медицине: протокол, процедура, интерпретация. *Качественная клиническая практика*. 2016;1:50-59].
241. Fofanova TV, Ageev FT, Smirnova MD. Domestic questionnaire of adherence to therapy: testing and application in outpatient practice. *Systemic hypertension*. 2014;2:13-16. (In Russ.) [Фофанова Т.В., Агеев Ф.Т., Смирнова М.Д. Отечественный опросник приверженности терапии: апробация и применение в амбулаторной практике. *Системные гипертензии*. 2014;2:13-16].
242. Kadyrov RV, Asriyan OB, Kovalchuk SA. Questionnaire "Compliance level". Monograph / R.V. Kadyrov, O.B. Asriyan, S.A. Kovalchuk. Vladivostok: Moscow State University, 2014. 74 p. (In Russ.) [Кадыров Р.В., Асриян О.Б., Ковальчук С.А. Опросник "Уровень комплаентности". Монография. Владивосток: Мор.гос. ун-т. 2014. 74 с].
243. Guseinova ET, Lukina YuV, Kutishenko NP, et al. Adherence to therapy and the risk of cardiovascular events in patients with heart failure: data from the outpatient registry. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2022;21(10):3389. (In Russ.) [Гусейнова Э.Т., Лукина Ю.В., Кутишенко Н.П. и др. Приверженность к медикаментозной терапии и риск сердечно-сосудистых событий у пациентов с хронической сердечной недостаточностью (по данным амбулаторного регистра). *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2022;21(10):3389]. DOI:10.15829/1728-8800-2022-3389.
244. Gast A, Mathes T. Medication adherence influencing factors-an (updated) overview of systematic reviews. *Syst Rev*. 2019;8(1):112. DOI:10.1186/s13643-019-1014-8.
245. Brown MT, Bussell JK. Medication adherence: WHO cares? *Mayo Clin Proc*. 2011;304-14. DOI:10.4065/mcp.2010.0575.
246. Improving physician adherence to clinical practice guidelines. *Barriers and strategies for change*. New England Healthcare Institute, 2008, 55 p.
247. Fischer F, Lange K, Klose K, Greiner W, Kraemer A. Barriers and Strategies in Guideline Implementation-A Scoping Review. *Healthcare (Basel)*. 2016;4(3):36. DOI:10.3390/healthcare4030036.
248. Martsevich SYu, Kutishenko NP, Lukina YuV. The choice of drug from the standpoint of evidence-based medicine: case study of beta-blockers. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2010;6(6):876-881. (In Russ.) [Марцевич С.Ю., Кутишенко Н.П., Лукина Ю.В. Проблема выбора лекарственного препарата с позиций доказательной медицины на примере бета-адреноблокаторов. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2010;6(6):876-881]. DOI:10.20996/1819-6446-2010-6-6-876-881.
249. Soares I, Carneiro AV. Drug class effects: definitions and practical applications. *Rev Port Cardiol*. 2002;21(9):1031-42.
250. Martsevich SYu. How to solve the problem of drug choice within the same class from the standpoint of evidence-based medicine? *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2019;15(2):271-276. (In Russ.) [Марцевич С.Ю. Как решить проблему выбора препарата внутри одного класса с позиций доказательной медицины? *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2019;15(2):271-276. DOI:10.20996/1819-6446-2019-15-2-271-276.
251. Furberg CD, Pitt B. Are all angiotensin-converting enzyme inhibitors interchangeable? *J Am Coll Cardiol*. 2001;37(5):1456-60. DOI:10.1016/S0735-1097(01)01161-5.
252. Meyer GF. History and regulatory issues of generic drugs. *Transplant Proc*. 1999;31(3A Suppl):105-125. DOI:10.1016/S0041-1345(99)00105-0.
253. Senn S. In the blood: proposed new requirements for registering generic drugs. *Lancet*. 1998;352(9122):85-6. DOI:10.1016/S0140-6736(98)85007-1.
254. Kesselheim AS, Misono AS, Lee JL et al. Clinical equivalence of generic and brand-name drugs used in cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2008;300(21):2514-26. DOI:10.1001/jama.2008.758.
255. Manzoli L, Flacco ME, Boccia S et al. Generic versus brand-name drugs used in cardiovascular diseases. *Eur J Epidemiol*. 2016;31(4):351-68. DOI:10.1007/s10654-015-0104-8.
256. Martsevich SYu, Kutishenko NP, Ginzburg ML, et al. The KARDIOKANON study: a way to settle the subject of clinical equivalence of generic and original drugs. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2012;8(2):179-184. (In Russ.) [Марцевич С.Ю., Кутишенко Н.П., Гинзбург М.Л. и др. Исследование КАРДИОКАНОН: способ решения вопроса о клинической эквивалентности оригинальных и воспроизведенных препаратов. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2012;8(2):179-184]. DOI:10.20996/1819-6446-2012-8-2-54-55.
257. Avorn J. Two centuries of assessing drug risks. *N Engl J Med*. 2012;367(3):193-7. DOI:10.1056/NEJMp1206652.
258. Votchal B.E. Essays on clinical pharmacology. *Medgiz*. M. 1963. (In Russ.) [Вотчал Б.Е. Очерки клинической фармакологии. *Медгиз*. М. 1963].
259. Edwards IR, Aronson JK. Adverse drug reactions: definitions, diagnosis, and management. *Lancet*. 2000;356(9237):1255-9. DOI:10.1016/S0140-6736(00)02799-9.
260. Gerasimov VB, Lukyanov SV, Babakhin AA, et al. Side effects of drugs. *Remedium* 2005;1-2:32-36. (In Russ.) [Герасимов В.Б., Лукьянов С.В., Бабахин А.А. и др. Побочные эффекты лекарственных средств. *Ремедиум* 2005;1-2:32-36].
261. Lepakhin VK, Pereverzev AP, Romanov BK. Comparative evaluation of information on adverse reactions to medicines. *Safety and Risk of Pharmacotherapy*. 2015;1(1):30-36. (In Russ.) [Лепехин В.К., Переверзев А.П., Романов Б.К. Сравнительная оценка количества сообщений о нежелательных реакциях на лекарственные средства. *Безопасность и риск фармакотерапии*. 2015;1(1):30-36].
262. Kaufman G. Adverse drug reactions: classification, susceptibility and reporting. *Nurs Stand*. 2016;30(50):53-63. DOI:10.7748/ns.2016.e10214.
263. Shulkin AV, Yakusheva EN, Popova NM. The role of p-glycoprotein in rational pharmacotherapy in cardiology. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2013;9(6):701-707. (In Russ.) [Шулькин А.В., Якушева Е.Н., Попова Н.М. Роль гликопротеина-р в рациональной фармакотерапии в кардиологии. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2013;9(6):701-707]. DOI:10.20996/1819-6446-2013-9-6-701-707.
264. Sychev DA, Otdelnenov VA, Denisenko NP, et al. The study of the activity of isoenzymes of cytochrome P450 for the prediction of drug-drug interactions of medicines in terms of polypharmacy. *Pharmacogenetics and Pharmacogenomics*. 2016;2(4):11. (In Russ.) [Сычев Д.А., Отделенов В.А., Денисенко Н.П. и др. Изучение активности изоферментов цитохрома P450 для прогнозирования межлекарственных взаимодействий лекарственных средств в условиях полипрагмазии. *Фармакогенетика и фармакогеномика*. 2016;2(4):11].
265. Ferreira JL, Ueno M, Capodanno D et al. Pharmacodynamic effects of concomitant versus staggered clopidogrel and omeprazole intake: results of a prospective randomized crossover study. *Circ Cardiovasc Interv*. 2010;3(5):436-41. DOI:10.1161/CIRCINTERVENTIONS.110.957829.
266. O'Gara PM, Kushner FG, Ascheim DD et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2013;61(4):e78-e140. DOI:10.1016/j.jacc.2012.11.019.
267. Bhatt DL, Cryer BL, Contant CF et al; COGENT Investigators. Clopidogrel with or without omeprazole in coronary artery disease. *N Engl J Med*. 2010;363(20):1909-17. DOI:10.1056/NEJMoa1007964.
268. Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, et al; TRITON-TIMI 38 Investigators. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2007;357(20):2001-15. DOI:10.1056/NEJMoa0706482.
269. Pereira NL, Farkouh ME, So D, et al. Effect of Genotype-Guided Oral P2Y12 Inhibitor Selection vs Conventional Clopidogrel Therapy on Ischemic Outcomes After Percutaneous Coronary Intervention: The TAILOR-PCI Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2020;324(8):761-771. DOI:10.1001/jama.2020.12443.
270. Bionchi S, Rocchetti M, Minardi A, et al. Guide antiplatelet therapy with P2Y12 antagonists in patients undergoing percutaneous coronary intervention: 3

- systematic reviews with meta-analyses of randomized controlled trials with homogeneous design. MEDRXIV. DOI:10.1101/2023.05.25.23290520.
271. Beletsky GA, Kirsanov KI, Lesovaya EA, Yakubovskaya MG. Drug carcinogenesis: risk factors and prevention options. *Advances in Biological Chemistry* 2020; 60:173-226. (In Russ.) [Белецкий Г.А., Кирсанов К.И., Лесовая Е.А., Якубовская М.Г. Лекарственный канцерогенез: факторы риска и возможности предотвращения. *Успехи биологической химии*. 2020;60:173-226].
272. Osloporov VN, Makarov MA, Borisov DV. The risk of malignant neoplasms development at the intake of different classes of antihypertensive drugs. *Practical Medicine*. 2013;(3):30-33. (In Russ.) [Ослопов В.Н., Макаров М.А., Борисов Д.В. Риск развития злокачественных новообразований при приеме различных классов антигипертензивных препаратов. *Практическая медицина*. 2013;(3):30-33].
273. Dale KM, Coleman CI, Henyan NN, et al. Statins and cancer risk: a meta-analysis. *JAMA*. 2006;295(1):74-80. DOI:10.1001/jama.295.1.74.
274. Marelli C, Gunnarsson C, Ross S, et al. Statins and Risk of Cancer: A Retrospective Cohort Analysis of 45,857 Matched Pairs From an Electronic Medical Records Database of 11 Million Adult Americans. *J Am Coll Cardiol*. 2011;58(5):530-537. DOI:10.1016/j.jacc.2011.04.015.
275. Baranova EI. Antihypertensive therapy with angiotensin II receptor blockers and risk of cancer. "Arterial'naya Gipertenziya" ("Arterial Hypertension") 2012;18(5):375-384. (In Russ.) [Баранова Е.И. Антигипертензивная терапия антагонистами рецепторов ангиотензина II и риск развития злокачественных новообразований. *Артериальная гипертензия* 2012;18(5):375-384]. DOI:10.18705/1607-419X-2012-18-5-375-384.
276. Sipahi I. Risk of cancer with angiotensin-receptor blockers increases with increasing cumulative exposure: Meta-regression analysis of randomized trials. *PLoS One* 2022;17(3):e0263461. DOI:10.1371/journal.pone.0263461.
277. Voronina NV, Upnitsky AA. Side effects of drugs and methods for their detection. *Lechebnoe delo*. 2007;1:3-11. (In Russ.) [Воронина Н.В., Упницкий А.А. Побочные эффекты лекарственных средств и методы их выявления. *Лечебное дело* 2007;1:3-11].
278. Yakusevich VV. Evidence-based medicine: obvious obvious benefits and hidden drawbacks. *Hepatology and gastroenterology* 2023;7(1):6-14. (In Russ) [Якусевич В.В. Доказательная медицина: очевидные достоинства и скрытые недостатки. *Гепатология и гастроэнтерология* 2023;7(1):6-14. DOI:10.25298/2616-5546-2023-7-1-6-14].
279. Ghose K. Hospital bed occupancy due to drug-related problems. *J R Soc Med*. 1980;73(12):853-6. DOI:10.1177/014107688007301207.
280. Schindler E, Richling I, Rose O. Pharmaceutical Care Network Europe (PCNE) drug-related problem classification version 9.00: German translation and validation. *Int J Clin Pharm*. 2021;43(3):726-730. DOI:10.1007/s11096-020-01150-w.
281. van Mil JW, Westerlund LO, Hersberger KE et al. Drug-related problem classification systems. *Ann Pharmacother*. 2004;38(5):859-67. DOI:10.1345/aph.1D182.
282. van den Bemt PM, Egberts TC, de Jong-van den Berg LT et al. Drug-related problems in hospitalised patients. *Drug Saf*. 2000;22(4):321-33. DOI:10.2165/00002018-200022040-00005.
283. Gayathri B, Emily Divasish L, Soni M, et al. Drug related problems: a systemic literature review. *Indo American Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2018;05(03):1409-1415. DOI:10.5281/zenodo.1198191.
284. Saldanha V, Araújo IBd, Lima SIVC, et al. Risk factors for drug-related problems in a general hospital: A large prospective cohort. *PLOS ONE*. 2020;15(5):e0230215. DOI:10.1371/journal.pone.0230215.
285. Amankwa Harrison M, Marfo AFA, Buabeng KO, et al. Drug-related problems among hospitalized hypertensive and heart failure patients and physician acceptance of pharmacists' interventions at a teaching hospital in Ghana. *Health Sci Rep*. 2022;5(5):e786. DOI:10.1002/hsr.2786.
286. Kaufmann CP, Stämpfli D, Mory N, et al. Drug-Associated Risk Tool: development and validation of a self-assessment questionnaire to screen for hospitalised patients at risk for drug-related problems. *BMJ Open*. 2018;8:e016610. DOI:10.1136/bmjopen-2017-016610.
287. Stämpfli D, Boeni F, Gerber A, et al. Assessing the ability of the Drug-Associated Risk Tool (DART) questionnaire to stratify hospitalized older patients according to their risk of drug-related problems: a cross-sectional validation study. *BMJ Open*. 2018;8:e021284. DOI:10.1136/bmjopen-2017-021284.
288. Sakthong P, Jaisue P. Impact of a drug-related patient-reported outcome measure on drug-related problem identification, physicians' acceptance, and clinical and quality of life outcomes: a randomized controlled trial. *Int J Clin Pharm*. 2022;44(2):320-329. DOI:10.1007/s11096-021-01341-z.
289. Ferner RE, Aronson JK. Clarification of terminology in medication errors: definitions and classification. *Drug Saf*. 2006;29(11):1011-22. DOI:10.2165/00002018-200629110-00001.
290. Ramadanov N, Klein R, Schumann U, et al. Factors, influencing medication errors in prehospital care: A retrospective observational study. *Medicine*. 2019;98(49):e18200. DOI:10.1097/MD.00000000000018200.
291. Sada O, Melkie A, Shibeshi W. Medication prescribing errors in the medical intensive care unit of Tikur Anbessa Specialized Hospital, Addis Ababa, Ethiopia. *BMC Res Notes*. 2015;8:448. DOI:10.1186/s13104-015-1435-y.
292. Jayaweera A, Chung Y, Jabbarpour Y. Primary Care Physician Characteristics Associated with Prescribing Potentially Inappropriate Medication for Elderly Patients: Medicare Part D Data. *J Am Board Fam Med*. 2020;33(4):561-568. DOI:10.3122/jabfm.2020.04.190310.
293. Nguyen A. Bad medicine: preventing drug errors in the prehospital setting. *JEMS*. 2008;33(10):94-100. DOI:10.1016/S0197-2510(08)70384-X.
294. Fick DM, Cooper JW, Wade WE et al. Updating the Beers criteria for potentially inappropriate medication use in older adults: results of a US consensus panel of experts. *Arch Intern Med*. 2003;163(22):2716-2724. DOI:10.1001/archinte.163.22.2716. Erratum in: *Arch Intern Med*. 2004;164(3):298.
295. Lund BC, Carnahan RM, Egge JA, et al. Inappropriate prescribing predicts adverse drug events in older adults. *Ann Pharmacother*. 2010;44:957-963. DOI:10.1345/aph.1m657.
296. Spinewine A, Schmader KE, Barber N. et al. Appropriate prescribing in elderly people: how well can it be measured and optimised? *Lancet*. 2007;370(9582):173-184. DOI:10.1016/S0140-6736(07)61091-5.
297. 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:e019101. DOI:10.1136/bmjopen-2017-019101.
298. Opondo D, Eslami S, Visscher S, et al. Inappropriateness of medication prescriptions to elderly patients in the primary care setting: a systematic review. *PLoS One*. 2012;7(8):e43617. DOI:10.1371/journal.pone.0043617.
299. Dreischulte T, Shahid F, Muth C, et al. Prescribing Cascades: How to Detect Them, Prevent Them, and Use Them Appropriately. *Dtsch Arztebl Int*. 2022;119(44):745-752. DOI:10.3238/arztebl.m2022.0306.
300. Huang CH, Umegaki H, Watanabe Y et al. Potentially inappropriate medications according to STOPP-J criteria and risks of hospitalization and mortality in elderly patients receiving home-based medical services. *PLoS One*. 2019;14(2):e0211947. DOI:10.1371/journal.pone.0211947.
301. Fahrni ML, Azmy MT, Usir E, et al. Inappropriate prescribing defined by STOPP and START criteria and its association with adverse drug events among hospitalized older patients: A multicentre, prospective study. *PLoS One*. 2019;14(7):e0219898. DOI:10.1371/journal.pone.0219898.
302. Hanlon JT, Schmader KE. The medication appropriateness index at 20: where it started, where it has been, and where it may be going. *Drugs Aging*. 2013;30(11):893-900. DOI:10.1007/s40266-013-0118-4.
303. Blum MR, Sallevelt BTGM, Spinewine A, et al. Optimizing Therapy to Prevent Avoidable Hospital Admissions in Multimorbid Older Adults (OPERAM): cluster randomised controlled trial. *BMJ*. 2021;374:n1585. DOI:10.1136/bmj.n1585. Erratum in: *BMJ*. 2022;379:o2859.
304. Lavan AH, O'Mahony D, Gallagher P, et al. The effect of SENATOR (Software Engine for the Assessment and optimisation of drug and non-drug Therapy in Older persons) on incident adverse drug reactions (ADRs) in an older hospital cohort — Trial Protocol. *BMC Geriatrics* 2019;19:40. DOI:10.1186/s12877-019-1047-9.
305. Ravn-Nielsen LV, Duckert ML, Lund ML, et al. Effect of an In-Hospital Multifaceted Clinical Pharmacist Intervention on the Risk of Readmission: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Intern Med*. 2018;178(3):375-382. DOI:10.1001/jamainternmed.2017.8274.
306. Mekonnen AB, Redley B, de Courten B, et al. Potentially inappropriate prescribing and its associations with health-related and system-related outcomes in hospitalised older adults: A systematic review and meta-analysis. *Br J Clin Pharmacol*. 2021;87(11):4150-4172. DOI:10.1111/bcp.14870.
307. Liew TM, Lee CS, Goh Shawn KL et al. Potentially Inappropriate Prescribing Among Older Persons: A Meta-Analysis of Observational Studies. *Ann Fam Med*. 2019;17(3):257-266. DOI:10.1370/afm.2373.
308. Monégat M, Sermet C, Perronnin 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.
309. Masnoon N, Shakib S, Kalisch-Ellett L. et al. What is polypharmacy? A systematic review of definitions. *BMC Geriatrics*. 2017;17:230. DOI:10.1186/s12877-017-0621-2.
310. Martsevich SYu, Kutishenko NP, Lukina YuV, et al. Polypharmacy: definition, impact on outcomes, need for correction. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2023;19(3):254-263. (In Russ.) [Марцевич С.Ю., Кутишенко Н.П., Лукина Ю.В. и др. Полифармация: определение, влияние на исходы, необходимость коррекции. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2023;19(3):254-263]. DOI:10.20996/1819-6446-2023-2924.
311. Halli-Tierney AD, Scarbrough C, Carroll D. Polypharmacy: Evaluating Risks and Deprescribing. *Am Fam Physician*. 2019;100(1):32-38.
312. 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.
313. 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.
314. Schöttker B, Saum K, Muhlack DC, et al. Polypharmacy and mortality: new insights from a large cohort of order 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.
315. 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. Депрескрайбинг антигипертензивных препаратов у пациентов старших возрастных групп. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2020;16(1):82-93]. DOI:10.20996/1819-6446-2020-02-14.

316. Ulley J, Harrop D, Ali A, et al. Deprescribing 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.
317. 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.
318. Martsevich SY, Koutishenko N, Metelitsa VI. Withdrawal phenomenon after abrupt cessation of nifedipine in stable angina pectoris. *Int J Cardiol*. 1993;42(3):298-301. DOI:10.1016/0167-5273(93)90065-o.

Сведения об Авторах/About the Authors

Марцевич Сергей Юрьевич [Sergey Y. 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

Якусевич Владимир Валентинович [Vladimir V. Yakusevich]

SPIN 9011-5637, ORCID 0000-0001-6035-9187

Толпыгина Светлана Николаевна [Svetlana N. Tolpygina]

SPIN 6870-4735, ORCID 0000-0003-0160-0158

Самородская Ирина Владимировна [Irina V. Samorodskaya]

SPIN 6470-5709, ORCID 0000-0001-9320-1503

Лукьянов Михаил Михайлович [Michail M. Loukianov]

SPIN 6842-9870, ORCID 0000-0002-5784-4525

Загребельный Александр Васильевич [Alexander V. Zagrebelnyy]

SPIN 8150-1044, ORCID 0000-0003-1493-4544

Метельская Виктория Алексеевна [Victoria A. Metelskaya]

SPIN 2764-8620, ORCID 0000-0001-8665-9129

Поддубская Елена Александровна [Elena A. Poddubskaya]

SPIN 2855-8335, ORCID 0000-0002-9155-9189

Драпкина Оксана Михайловна [Oxana M. Drapkina]

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

Принятые сокращения

АНА — American Heart Association
COVID-19 — COroNaVirus Disease 2019, новая коронавирусная инфекция
ESC — European Society of Cardiology
ESH — European Society of Hypertension
FDA — Food and Drug Administration
ICH — International Conference on Harmonization
MACE — Major Adverse Cardiovascular Event
PCSK9 — Protein Convertase Subtilisin/Kexin 9
SGLT2 — Sodium/Glucose Cotransporter 2
АГП — антигипертензивные препараты
АД — артериальное давление
АРА — антагонисты рецепторов ангиотензина
ББ — бета-адреноблокатор
ВКТ — вторичная конечная точка
ЖКТ — желудочно-кишечный тракт
ИАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента
ИБС — ишемическая болезнь сердца
ИМ — инфаркт миокарда
ИПП — ингибиторы протонной помпы
КР — клинические рекомендации
ЛП — лекарственный препарат
ЛС — лекарственное средство
МНО — международное нормализованное отношение
НЛР — неблагоприятная (нежелательная) лекарственная реакция
ННЛ — нерациональное назначение лекарств
НПВП — нестероидные противовоспалительные препараты
НЯ — неблагоприятное/нежелательное явление
ПККТ — первичная комбинированная конечная точка
ПКТ — первичная конечная точка
ПСЛ — проблемы, связанные с лекарствами
РКИ — рандомизированные контролируемые исследования
РКО — Российское кардиологическое общество
РФ — Российская Федерация
СД — сахарный диабет
ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания
ФП — фибрилляция предсердий
ХНИЗ — хронические неинфекционные заболевания
ХС — холестерин
ХС ЛНП — холестерин липопротеинов низкой плотности
ЭКГ — электрокардиограмма

Приложение 1. Перечень исследований

ASCOT-BPLA — Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm
ATTR-ACT — Transthyretin Amyloidosis Cardiomyopathy Clinical Trial
BEAUTIFUL — Ivabradine for patients with stable coronary artery disease and left-ventricular systolic dysfunction British Doctors Study
CAST — Cardiac Arrhythmia Suppression Trial
CHARM — Candesartan in Heart failure Assessment of Reduction in Mortality and morbidity
COGENT — Clopidogrel with or without omeprazole in coronary artery disease
COMMANDER HF — A Study to Assess the Effectiveness and Safety of Rivaroxaban in Reducing the Risk of Death, Myocardial Infarction, or Stroke in Participants with Heart Failure and Coronary Artery Disease Following an Episode of Decompensated Heart Failure Coronary Drug Project
COMPASS — Cardiovascular Outcomes for People Using Anticoagulation Strategies
CONSENSUS — Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study
EPHESUS — Eplerenone Post-AMI Heart Failure Efficacy and Survival Study
ELITE — Evaluation of Losartan in the Elderly Study
ELITE II — Losartan Heart Failure Survival Study
FOURIER — Further Cardiovascular Outcomes Research with PCSK9 Inhibition in Subjects with Elevated Risk
GISSI—Italian Group for the Study of Streptokinase in Myocardial Infarction (Gruppo Italiano per lo Studio della Streptochinasi nell'Infarto Miocardico, GISSI)
GISSI-Prevenzione — the Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto miocardico (GISSI)-Prevenzione trial the independent and combined effects of n-3 PUFA and vitamin E on morbidity and mortality after myocardial infarction
GLOBAL LEADERS — long-term ticagrelor monotherapy versus standard dual antiplatelet therapy followed by aspirin monotherapy in patients undergoing biolimus-eluting stent implantation
HERS — Heart and Estrogen/progestin Replacement Study
HOPE — Heart Outcomes Prevention Evaluation study
ILLUMINATE — Investigation of Lipid Level Management to Understand its Impact in Atherosclerotic Events
ISIS — International Studies of Infarct Survival
ISIS-2 — Second International Study of Infarct Survival
IONA — Impact Of Nicorandil in Angina study
GUSTO 36 — Global Utilization of Streptokinase and Tissue Plasminogen Activator for Occluded Coronary Arteries
LIFE — Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study
MICRO-HOPE substudy — the effect of ACE inhibitor treatment with ramipril on microalbuminuria and diabetic retinopathy
MRC streptomycin trial — Medical Research Council streptomycin trial for pulmonary tuberculosis
NHC — Nurses Health Study
OPERAM — Optimising thERapy to prevent Avoidable hospital admission in the Multi-morbid elderly
OPTIMIST study — optimisation of cost effectiveness through individualised follicle stimulating hormone (FSH) stimulation dosages for in vitro fertilisation (IVF) treatment
ORCHID — Randomized Placebo-controlled Clinical Trial of Hydroxychloroquine for Adults Hospitalized with COVID-19
PARADIGM-HF — Prospective Comparison of ARNI with ACEI to Determine Impact on Global Mortality and Morbidity in Heart Failure
PARADISE-MI — Prospective ARNI Versus ACE Inhibitor Trial to Determine Superiority in Reducing Heart Failure Events After Myocardial Infarction
PROMPT-QoL — Patient-reported Outcomes Measure of Pharmaceutical Therapy for Quality of Life
RECOVERY — Randomised Evaluation for COVID-19 therapy
RCGP Contraception Study — the Royal College of General Practitioners' Oral Contraception Study
SECURE — Secondary Prevention of Cardiovascular Disease in the Elderly trial
SPRINT — Secondary Prevention Reinfarction Israeli Nifedipine Trial
StatinWISE — a series of randomised controlled n-of 1 trials in patients who have discontinued or wish to discontinue statin use due to muscle-related symptoms to assess if atorvastatin treatment causes more muscle symptoms than placebo
TAILOR-PCI — Effect of Genotype-Guided Oral P2Y₁₂ Inhibitor Selection vs Conventional Clopidogrel Therapy on Ischemic Outcomes After Percutaneous Coronary Intervention
TRILOGY ACS — Targeted Platelet Inhibition to Clarify the Optimal Strategy to Medically Manage Acute Coronary Syndromes
The RESCA+31 registry — a multicentre, prospective, multidisciplinary study for accessing compliance with guidelines in patients with ST-segment elevation myocardial infarction after implementation of specific guidelines for emergency care
TIME — Trial of Invasive versus Medical therapy in Elderly patients with chronic symptomatic coronary-artery disease
TIPS — The Indian Polycap Study (Effects of a polypill (Polycap) on risk factors in middle-aged individuals without cardiovascular disease)
TIPS-3 — The third International Polycap Study
TRITON-TIMI 38 — Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes
WARCEF Trial — Warfarin versus Aspirin in Reduced Cardiac Ejection Fraction

ИРИС — Ирумед® и Ирузид®: оценка антигипертензивной эффективности и органопротективных свойств в лечении больных АГ
КАРДИОКАНОН — многоцентровое, открытое, рандомизированное исследование, проводимое в двух параллельных группах пациентов с ИБС и стабильной стенокардией напряжения II-III функционального класса, клинического соответствия генериков с доказанной биоэквивалентностью клинической эквивалентностью с оригинальными лекарственными препаратами
КИАП — Кооперативное исследование по изучению эффективности антиангинальных препаратов
ЛИС-1 — Люберецкое исследование смертности пациентов после перенесенного инфаркта миокарда
ЛИС-2 — Люберецкое исследование смертности больных, перенесших мозговой инсульт или транзиторную ишемическую атаку
НИКЕЯ — изучение влияния дополнительной терапии НИКорандилом на течение ишемической болезни сердца у пациентов со стабильной стенокардией напряжения, получающих стандартную базовую терапию
ПРОФИЛЬ — амбулаторный регистр пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями и их факторами риска специализированного кардиологического подразделения научного центра
РЕКВАЗА — регистр кардиоваскулярных заболеваний, г. Рязань
РЕКОРД-3 — российский независимый регистр пациентов с острым коронарным синдромом
Лаборатории клинической кардиологии ФНКЦ Физико-химической медицины ФМБА

Приложение 2. Перечень документов

AGREE II – Appraisal of Guideline ResEarch and Evaluation
ARMS – Adherence to Refills and Medications Scale
BEERS Criteria – criteria for potentially inappropriate medication use in older adults
CONSORT statement – Consolidated Standards of Reporting Trails
CPG – Clinical Practice Guideline
DPM – the WHO Programme for International Drug Monitoring
DART – The Drug-Associated Risk Tool
The FORTA – Fit fOR The Aged List
GCP – Good Clinical Practice – надлежащая клиническая практика
GMP – Good Manufacturing Practice – качественная производственная практика
MAI – Medication Appropriateness Index
MARS – Medication Adherence Rating Scale
PAGE – Publishing clinical prActice GuidelinEs
PCNE – Pharmaceutical Care Network Europe
PEER – Pharmaceutical Care Of The Elderly In Europe Research
PIM-check – screening checklist Potentially Inappropriate Medication designed by a Delphi method for internal medicine patients
PRECIS – Pragmatic-explanatory Continuum Indicator Summary
PRECIS-2 – Pragmatic-explanatory Continuum Indicator Summary-2
PRISCUS List 2.0 – lists substances that are potentially inappropriate medications (PIM) for the elderly
PROBE – Prospective randomized open blinded end-point
PROMPT-QoL – Patient-reported Outcomes Measure of Pharmaceutical Therapy for Quality of Life
SEAMS – Self-efficacy for Appropriate Medication Use Scale
STOPP/START – Screening Tool of Older Persons' Prescriptions (STOPP) / Screening Tool to Alert to Right Treatment (START) criteria
The STROBE statement – The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology, guidelines

