

# Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии

20(2)

**Rational Pharmacotherapy in Cardiology**

Научно-практический рецензируемый журнал для кардиологов и терапевтов

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

**2024**



**Значение шкалы MELD-XI у пациентов  
с хронической сердечной недостаточностью**

**Долгосрочные эффекты усиленной наружной контрпульсации**

**Дистанционный врачебный патронаж после  
перенесенного инфаркта миокарда**

**Причины одышки при стабильной ишемической болезни сердца**

**Влияние полиненасыщенных жирных кислот  
на гемодинамику и липидный профиль**

**Феномен полного отказа от лечения после перенесенного  
острого нарушения мозгового кровообращения**

**Клиническая эффективность кардиореабилитации**

**Желудочковые аритмии при пролапсе митрального клапана**

**Механизмы кардио- и нефропротективных эффектов  
ингибиторов натрий-глюкозного ко-транспортера 2 типа**

**Кардиотоксичность противоопухолевой терапии ингибиторами  
контрольных иммунных точек**

Представлен в Scopus, Web of Science, DOAJ, Ulrich's Periodicals Directory, Cyberleninka  
и Российском индексе научного цитирования (включен в ядро РИНЦ) Science Index (10%)



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

РФК



**АЛЕКСАНДР МЯСНИКОВ:**  
Энергия Камчатки – в каждой капсуле  
Омега-3 от Тымлатского рыбокомбината

# ВСЯ ПОЛЬЗА ОМЕГА-3 ИЗ ДИКОГО КАМЧАТСКОГО ЛОСОСЯ



способствует повышению  
внимания и улучшению  
памяти



благоприятно влияет  
на активизацию мозговой  
деятельности



служит поддержкой  
иммунитету



благоприятно влияет  
на состояние кожи,  
ногтей и волос



оказывает помощь в  
поддержании здоровья  
суставов и костей



способствует снижению  
риска образования  
тромбов



улучшает работу  
сердечно-сосудистой системы,  
нормализует уровень холестерина

**ПОЗАБОТЬТЕСЬ О СВОЁМ  
ЗДОРОВЬЕ УЖЕ СЕГОДНЯ!**



# БАД. НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВЕННЫМ СРЕДСТВОМ

# 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, №2 RATIONAL PHARMACOTHERAPY IN CARDIOLOGY 2024; v.20, N 2

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>

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](http://www.rpcardio.online) и на сайте Научной Электронной Библиотеки  
[www.elibrary.ru](http://www.elibrary.ru)

### Адрес редакции:

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

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

### Отпечатано:

ООО "Издательство Проспект"

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

### Издатель:

ООО "СИЛИЦЕЯ-ПОЛИГРАФ"

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

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

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

### Директор по маркетингу и продажам

Васильева И.В.

### Дизайн, верстка

Звездкина В.Ю.

### Ответственный переводчик

Аветисян Г.Р.

### Создание и поддержка сайта

NEICON (лаборатория Elpub)

### Marketing and Sales Manager

Vasilyeva I.V.

### Design, desktop publishing

Zvezdkina V.Yu.

### Senior translator

Avetisyan G.R.

### Web site is supported by

NEICON (Elpub lab)

Лицензия на шрифты: 23071940 от 14 июля 2023 г.

Номер подписан в печать 14 мая 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)

Шостаков Н.А. (Москва, Россия)

Якушевич 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](http://www.rpcardio.online) (раздел "Для авторов"). Все статьи, поступающие в редакцию для публикации, проверяются на плагиат

## СОДЕРЖАНИЕ

### ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

#### Клиническое и прогностическое значение шкалы MELD-XI у госпитализированных пациентов с хронической сердечной недостаточностью

Драгомирецкая Н. А., Подзолков В. И., Толмачева А. В., Шведов И. И., Ветлужская М. В., Чистякова В. Д. .... 174

#### Связь артериальной гипертензии, повышенного уровня холестерина липопротеинов низкой плотности и их сочетания с возникновением новых случаев сердечно-сосудистых заболеваний у мужчин и женщин трудоспособного возраста

Шальнова С. А., Яровая Е. Б., Метельская В. А., Филичкина Е. М., Капустина А. В., Куценко В. А., Баланова Ю. А., Имаева А. Э., Муромцева Г. А., Евстифеева С. Е., Максимов С. А., Кулакова Н. В., Калачикова О. Н., Черных Т. М., Белова О. А., Артамонова Г. В., Гринштейн Ю. И., Либис Р. А., Ротарь О. П., Трубачева И. А., Ефанов А. Ю., Якушин С. С., Редько А. Н., Викторова И. А., Прищепа Н. Н., Конради А. О., Бойцов С. А., Шляхто Е. В., Драпкина О. М. .... 183

#### Долгосрочные эффекты усиленной наружной контрпульсации в ведении пациентов с хронической сердечной недостаточностью ишемического генеза

Лишута А. С., Слепова О. А., Николаева Н. А., Петрухнова М. Ф., Привалова Е. В., Беленков Ю. Н. .... 194

#### Активный дистанционный врачебный патронаж пациентов, перенесших инфаркт миокарда: есть ли преимущества перед стандартным амбулаторным наблюдением?

Седых Д. Ю., Алхимова Т. С., Кашталап В. В., Барбараш О. Л. .... 202

#### Причины приступообразной одышки у больных со стабильной ишемической болезнью сердца

Ярмедова С. Ф., Явелов И. С., Драпкина О. М. .... 212

#### Сравнительное плацебо-контролируемое исследование влияния биологически активной добавки к пище, содержащей омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты, на показатели гемодинамики и липидного спектра у женщин в постменопаузе

Напалков Д. А., Соколова А. А., Кудрявцева А. А., Скрипка А. И., Жиленко А. В., Колпачкова Е. В., Варварина Д. К. .... 221

## CONTENTS

### ORIGINAL STUDIES

#### Clinical and prognostic value of the MELD-XI score in hospitalized patients with chronic heart failure

Dragomiretskaya N. A., Podzolkov V. I., Tolmacheva A. V., Shvedov I. I., Vetluzhskaya M. V., Chistyakova V. D. .... 174

#### The relationship of arterial hypertension, elevated low-density lipoprotein cholesterol and their combination with the occurrence of new cases of cardiovascular diseases in men and women of working age

Shalnova S. A., Yarovaya E. B., Metelskaya V. A., Filichkina E. M., Kapustina A. V., Kutsenko V. A., Balanova Yu. A., Imaeva A. E., Muromtseva G. A., Evstifeeva S. E., Maksimov S. A., Kulakova N. V., Kalachikova O. N., Chernykh T. M., Belova O. A., Artamonova G. V., Grinshtein Yu. I., Libis R. A., Rotar O. P., Trubacheva I. A., Efanov A. Yu., Yakushin S. S., Redko A. N., Viktorova I. A., Prishchepa N. N., Konradi A. O., Boytsov S. A., Shlyakhto E. V., Drapkina O. M. .... 183

#### Long-term effects of enhanced external counterpulsation in the management of patients with ischemic chronic heart failure

Lishuta A. S., Slepova O. A., Nikolaeva N. A., Petruhnova M. F., Privalova E. V., Belenkov Yu. N. .... 194

#### Remote active monitoring of patients after myocardial infarction: are there any advantages over standard outpatient monitoring?

Sedykh D. Yu., Alkhimova T. S., Kashtalap V. V., Barbarash O. L. .... 202

#### Causes of paroxysmal dyspnea in patients with stable coronary artery disease

Yarmedova S. F., Yavelov I. S., Drapkina O. M. .... 212

#### Comparative placebo-controlled study on the effect of dietary supplements containing omega-3 polyunsaturated fatty acids on hemodynamics and lipid metabolism in postmenopausal women

Napalkov D. A., Sokolova A. A., Kudryavtseva A. A., Skripka A. I., Zhilenko A. V., Kolpachkova E. V., Varvarina D. K. .... 221

## СТРАНИЦЫ НАЦИОНАЛЬНОГО ОБЩЕСТВА ДОКАЗАТЕЛЬНОЙ ФАРМАКОТЕРАПИИ

**Феномен полного отказа от лечения и отдаленные  
исходы у пациентов, перенесших острое нарушение  
мозгового кровообращения (по данным регистра ЛИС-2)**

Лукина Ю. В., Кутишенко Н. П., Загребельный А. В.,  
Гинзбург М. Л., Марцевич С. Ю., Драпкина О. М. ....227

## КЛИНИЧЕСКИЙ ОПЫТ

**Клиническая эффективность кардиореабилитации  
в зависимости от длительности реабилитационной  
программы и приверженности пациентов**

Аронов Д. М., Бубнова М. Г. ....233

**Особенности российской популяции больных  
с ишемической болезнью сердца или заболеваниями  
периферических артерий в регистре ХАТОА**

Аракелян В. С., Эрлих А. Д., Амиров Н. Ш.,  
Дубар Э., Фогтлендер К., Дебус Э. С. ....241

## ТОЧКА ЗРЕНИЯ

**Факторы риска развития желудочковых аритмий  
при несиндромном пролапсе митрального клапана**

Трисветова Е. Л. ....249

**Метаболическое перепрограммирование как основа  
кардио- и нефропротективных эффектов ингибиторов  
натрий-глюкозного ко-транспортера 2 типа**

Курочкина О. Н., Коротков Д. А., Сажина А. С.,  
Богомолов А. Н. ....258

## АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ КЛИНИЧЕСКОЙ ФАРМАКОЛОГИИ

**Механизмы кардиотоксичности противоопухолевой  
терапии ингибиторами иммунных контрольных точек:  
современной достижения**

Хидирова Л. Д., Лацвиева А. Е., Ведерин А. А. ....265

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

**The phenomenon of complete treatment refusal  
in patients with acute cerebrovascular accident  
(according to the LIS-2 registry)**

Lukina Yu. V., Kutishenko N. P., Zagrebelny A. V.,  
Ginzburg M. L., Martsevich S. Yu., Drapkina O. M. ....227

## NOTES FROM PRACTICE

**Cardiorehabilitation clinical efficacy depending  
on the duration of the rehabilitation program  
and the patient's adherence**

Aronov D. M., Bubnova M. G. ....233

**Characteristics of the Russian population of patients  
with coronary artery disease or peripheral artery  
disease in the XATOA registry**

Arakelyan V. S., Erlikh A. D., Amirov N. Sh.,  
Dubar E., Vogtlaender K., Debus E. S. ....241

## POINT OF VIEW

**Risk factors of ventricular arrhythmias  
in non-syndromic mitral valve prolapse**

Trisvetova E. L. ....249

**Metabolic reprogramming as the basis for sodium-glucose  
co-transporter type 2 inhibitors cardio-  
and nephroprotective effect**

Kurochkina O. N., Korotkov D. A., Sazhina A. S.,  
Bogomolov A. N. ....258

## CURRENT QUESTIONS OF CLINICAL PHARMACOLOGY

**Cardiotoxicity mechanisms of antitumor therapy  
with immune checkpoint inhibitors: new achievements**

Khidirova L. D., Latsvieva A. E., Vederin A. A. ....265

# ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

## Клиническое и прогностическое значение шкалы MELD-XI у госпитализированных пациентов с хронической сердечной недостаточностью

Драгомирецкая Н. А. \*, Подзолков В. И., Толмачева А. В., Шведов И. И., Ветлужская М. В., Чистякова В. Д.

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

**Цель.** Оценить диагностическую и прогностическую роль индекса MELD-XI (Model for End-Stage Liver Disease eXcluding INR) у госпитализированных пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН).

**Материал и методы.** В проспективное исследование включено 182 пациента (92 мужчины и 90 женщин), средний возраст  $72,3 \pm 12,1$  лет, госпитализированных в Университетскую клиническую больницу №4 Первого МГМУ им. И. М. Сеченова с клинической картиной ХСН II-IV ФК и подписавших информированное согласие. Всем больным проведено стандартное обследование с определением N-терминального мозгового натрийуретического пропептида (NT-proBNP) и расчетом индекса MELD-XI =  $5,11 (\ln [\text{общий билирубин, мг/дл}]) + 11,76 (\ln [\text{креатинин, мг/дл}]) + 9,44$ . В качестве первичной конечной точки оценивалась смерть от всех причин в течение  $36 \pm 3$  мес.

**Результаты.** На основании медианы MELD-XI выделены 2 группы больных – с высокими значениями индекса MELD-XI  $> 11,4$  баллов ( $n=85$  (47%)) и низкими – MELD-XI  $< 11,4$  баллов ( $n=97$  (53%)). Пациенты в группах были сопоставимы по возрасту, коморбидным состояниям, основным классам получаемой медикаментозной терапии. Больные с высоким баллом MELD-XI отличались более тяжелым течением ХСН IIБ-III стадий и низкой фракцией выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) (42,5 [37; 50]% против 52 [40; 60],  $p=0,0005$ ). Смерть от всех причин за 36 мес наблюдения составила 39,6%. У пациентов, достигших конечной точки, независимо от исходной ФВ ЛЖ, значения MELD-XI были значимо выше (12,2 [9,7; 15,2] баллов) по сравнению с выжившими (10,6 [8,2; 12,8] баллов ( $p<0,001$ )). По данным ROC-анализа пороговое значение MELD-XI высокого риска летального исхода составило 11,4 балла (чувствительность 62,73%, специфичность 59,15% (AUC 0,634;  $p=0,03$ )). На основании регрессионного анализа установлено, что наряду с ФВ ЛЖ  $< 40\%$ , значениями NT-proBNP и внебольничной пневмонией на момент включения в исследование, значения индекса MELD-XI  $> 11,4$  баллов повышают риск наступления летального исхода в 2,3 раза (отношение шансов (ОШ): 2,345, 95% доверительный интервал (ДИ): 1,274-4,315,  $p=0,006$ ) и являются независимыми значимыми предикторами неблагоприятного прогноза. Каждое последующее увеличение MELD-XI на 1 балл повышает шансы летального исхода в 1,157 раза (ОШ: 1,157, 95% ДИ: 1,0616-1,261,  $p<0,01$ ).

**Заключение.** Шкала MELD-XI является простым и надежным методом диагностики полиорганной дисфункции у пациентов с ХСН. Индекс MELD-XI  $> 11,4$  балла является предиктором неблагоприятного отдаленного прогноза у госпитализированных пациентов с ХСН.

**Ключевые слова:** MELD-XI, хроническая сердечная недостаточность, прогноз, полиорганная дисфункция, кардио-гепаторенальный синдром.



**Для цитирования:** Драгомирецкая Н. А., Подзолков В. И., Толмачева А. В., Шведов И. И., Ветлужская М. В., Чистякова В. Д. Клиническое и прогностическое значение шкалы MELD-XI у госпитализированных пациентов с хронической сердечной недостаточностью. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2024;20(2):174-182. DOI: 10.20996/1819-6446-2024-3042. EDN DRPREC

### Clinical and prognostic value of the MELD-XI score in hospitalized patients with chronic heart failure

Dragomiretskaya N. A. \*, Podzolkov V. I., Tolmacheva A. V., Shvedov I. I., Vetluzhskaya M. V., Chistyakova V. D.  
I. M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

**Aim.** To evaluate the diagnostic and prognostic role of the MELD-XI index (Model for End-Stage Liver Disease eXcluding INR) in hospitalized patients with chronic heart failure (CHF).

**Material and methods.** The prospective study included 182 patients (92 men and 90 women), age  $72.3 \pm 12.1$  years, hospitalized at Clinical Hospital No. 4 of the First Moscow State Medical University with the CHF class II-IV. All patients signed the informed consent and underwent a standard examination with determination of N-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-proBNP) and calculation of the MELD-XI index =  $5.11 (\ln [\text{total bilirubin, mg/dl}]) + 11.76 (\ln [\text{creatinine, mg/dl}]) + 9.44$ . The primary endpoint was death from all causes within  $36 \pm 3$  months.

**Results.** Based on the median MELD-XI index, 2 groups of patients were identified – high MELD-XI index  $> 11.4$  points ( $n=85$  (47%)) and low – MELD-XI  $< 11.4$  points ( $n=97$  (53%)). Patients in the groups were comparable in age, comorbid diseases, and main classes of drug therapy received. Patients with a high MELD-XI index were characterized by a more severe course of stage IIb-III CHF and low left ventricular ejection fraction (LVEF) (42.5 [37; 50]% vs 52 [40; 60],  $p=0.0005$ ). All-causes death over 3 years of follow-up was 39.6%. In patients who reached the end point, regardless of their initial LVEF, MELD-XI index values were significantly higher (12.2 [9.7; 15.2] points) compared to survivors (10.6 [8.2; 12.8] points ( $p<0.001$ )). According to ROC analysis, the threshold value of the MELD-XI index for high risk of death was 11.4 points (sensitivity 62.73%, specificity 59.15% (AUC 0.634;  $p=0.03$ )). Regression analysis showed that MELD-XI index values  $> 11.4$  points increase the risk of death by 2.3 times (odds ratio (OR): 2.345, 95% confidence interval (CI): 1.274-4.315,  $p=0.006$ ) and are independent significant predictors of poor prognosis, along with LVEF  $< 40\%$ , NT-proBNP level and community-acquired pneumonia. Each subsequent 1-point increase in MELD-XI score increases the odds of death by 1.157 times (OR: 1.157, 95% CI: 1.0616-1.261,  $p<0.01$ ).

**Conclusion.** The MELD-XI score is a simple and reliable method for diagnosing multiple organ dysfunction in patients with CHF. MELD-XI index  $> 11.4$  points is a predictor of poor long-term prognosis in hospitalized patients with CHF.

**Keywords:** MELD-XI, chronic heart failure, prognosis, multiple organ dysfunction, cardio-hepatorenal syndrome.

**For citation:** Dragomiretskaya N. A., Podzolkov V. I., Tolmacheva A. V., Shvedov I. I., Vetluzhskaya M. V., Chistyakova V. D. Clinical and prognostic value of the MELD-XI score in hospitalized patients with chronic heart failure. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2024;20(2):174-182. DOI: 10.20996/1819-6446-2024-3042. EDN DRPREC

\*Corresponding Author (Автор, ответственный за переписку): dragomiretskaya\_n\_a@staff.sechenov.ru

Received/Поступила: 01.04.2024

Review received/Рецензия получена: 04.04.2024

Accepted/Принята в печать: 23.04.2024

## Введение

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) — клинический синдром, являющийся осложнением различных заболеваний сердца. Типичное проявление терминальной стадии ХСН — развитие полиорганной дисфункции, которая может иметь разнобразное происхождение [1]. При ХСН, традиционно рассматриваемой как болезнь людей пожилого возраста, наблюдается увеличение количества независимых заболеваний у одного пациента, что закономерно приводит к появлению у него клинических и лабораторных признаков патологии различных органов в рамках коморбидности [1, 2].

При этом основным механизмом развития полиорганной дисфункции у больных ХСН служат глобальные нарушения кровообращения, что позволяет рассматривать ее как вторичную по отношению к ХСН [2]. Патогенез органных нарушений у больных ХСН сложен и включает целый ряд системных и локальных гемодинамических нарушений, дисбаланс нейрогуморальных систем, эндотелиальную дисфункцию, активацию воспалительных реакций, окислительный стресс и другие механизмы [3, 4]. Традиционно большое внимание у пациентов с ХСН уделяется состоянию почек и печени, а их структурно-функциональные нарушения описываются в рамках кардиоренального и сердечно-печеночного синдромов [5, 6].

В связи с тем, что механизмы поражения различных внутренних органов при ХСН в значительной степени стереотипны и приводят к сходным морфологическим изменениям в виде микроциркуляторной дисфункции, воспаления и тканевого фиброза, ожидаемым является параллельное развитие у пациентов дисфункции как печени, так и почек.

Выявление взаимосвязей между лабораторными показателями почечной и печеночной дисфункции и исходами у больных с ХСН послужило основой для разработки непрямых методов скрининговой оценки морфофункционального состояния органов и создания прогностических шкал. Одной из них является шкала MELD-XI (Model for End-Stage Liver Disease eXcluding INR), в формуле расчета которой используются значения креатинина и общего билирубина —

наиболее частых суррогатных маркеров кардиоренального и сердечно-печеночного синдромов [7].

Недавними исследованиями было показано, что шкала MELD-XI является предиктором краткосрочного неблагоприятного прогноза у пациентов с острой сердечной недостаточностью, кандидатов на ресинхронизирующую терапию и трансплантацию сердца [8-10]. Однако до настоящего времени получено недостаточно доказательств связи шкалы MELD-XI с долгосрочными исходами ХСН в популяции госпитализированных пациентов. Согласно результатам единственного крупного исследования (n=400) по оценке влияния MELD-XI на прогноз больных ХСН, повышение балла по MELD-XI является значимым самостоятельным предиктором смертности от всех причин в течение 3 лет (отношение рисков [ОР] 3,19, 95% доверительный интервал [ДИ] 2,11-4,82, p<0,001) [11]. Аналогичных исследований в популяции отечественных пациентов до настоящего времени проведено не было, что и определило цель нашего исследования: оценить диагностическую и прогностическую роль шкалы MELD-XI у госпитализированных пациентов с ХСН.

## Материал и методы

В одноцентровое проспективное наблюдательное когортное исследование включались пациенты, госпитализированные в терапевтическую клинику Университетской клинической больницы №4 Первого МГМУ им. И. М. Сеченова с симптомами ХСН в период с марта 2018 г. по декабрь 2019 г.

Критерии включения: наличие письменного информированного согласия пациента на участие в исследовании, возраст не менее 18 лет, диагноз ХСН, установленный в соответствии с действующими клиническими рекомендациями не менее 6 мес назад, концентрация N-терминального мозгового натрийуретического пропептида (NT-proBNP) на момент включения >125 пг/мл [1]. Критерии исключения: отказ пациента от участия в исследовании, наличие тяжелой сочетанной патологии — злокачественных новообразований, известных тяжелых заболеваний почек (часто рецидивирующий хронический пи-

елонефрит, хронический и острый гломерулонефрит, множественные кисты почек, перенесенные операции на почках, а также тяжелая почечная дисфункция любой этиологии со снижением скорости клубочковой фильтрации (СКФ)  $<15$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>), тяжелых заболеваний печени и желчевыводящих путей, анемии средней и тяжелой степени, острого коронарного синдрома (нестабильная стенокардия или инфаркт миокарда с/без подъема ST-сегмента) и острого нарушения мозгового кровообращения в течение предшествующих 6 мес., беременность и период лактации, а также отсутствие лабораторных анализов, содержащих значения общего билирубина и креатинина сыворотки в первые сутки госпитализации.

Исследование было выполнено в соответствии со всеми стандартами, установленными Хельсинкской декларацией и стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice). Было получено одобрение локального этического комитета при ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова МЗ РФ. Все участники были проинформированы и дали добровольное письменное согласие на участие в исследовании.

Всем пациентам проведено стандартное общеклиническое обследование в рамках действующих клинических рекомендаций. Анализы крови проводились на базе межклинической биохимической лаборатории и клинико-диагностической лаборатории УКБ №4 ФГАОУ ВО Сеченовского Университета. Нормы показателей оценивались по референсным значениям, указываемым лабораторией. Оценка застоя в печени проводилась ультразвуковым методом с использованием модифицированного протокола VExUS [12].

Для расчета MELD-XI использовалась формула:  $MELD-XI = 5,11 (\ln [\text{общий билирубин, мг/дл}]) + 11,76 (\ln [\text{креатинин, мг/дл}]) + 9,44 [7]$ .

В качестве первичной конечной точки оценивалась смерть от всех причин. Продолжительность наблюдения составила  $36 \pm 3$  мес.

Наблюдение пациентов после выписки осуществлялось по телефону, повторным госпитализациям в стационар, данным электронных медицинских амбулаторных карт в ЕМИАС.

Статистическая обработка результатов проводилась программами Statistica 12.0 и Medcalc 20.218. Для переменных с нормальным распределением рассчитывали среднее арифметическое ( $M$ )  $\pm$  стандартное отклонение ( $\sigma$ ); для переменных с ненормальным распределением — медиану, 1-й и 3-й квартили —  $Me$  [ $Q1$ ;  $Q3$ ]. Значимость различий оценивали с помощью  $t$ -критерия, значение  $p < 0,05$  считали статистически значимым. В качестве конечной точки оценивалась смерть от всех причин. Анализ выживаемости проводился с помощью метода Каплана-Мейера, для сравнения двух кривых использовался logrank test. Для определения прогностических маркеров наступления конечной точки применялся одно-

факторный и многофакторный регрессионный логистический анализ.

## Результаты

Первоначально были проанализированы данные 222 пациентов, из которых 40 человек в последующем были исключены из анализа: 16 пациентов — в связи с выявлением у них критериев исключения, 24 — в связи с отсутствием сведений о их состоянии на этапе проспективного наблюдения. Таким образом, в исследование вошли 182 пациента (92 мужчины, 90 женщин), страдающих ХСН II-IV ФК NYHA. У 117 пациентов основной причиной госпитализации явились симптомы и признаки декомпенсации ХСН, а у 65 — другие состояния, ассоциированные с ХСН, в т.ч. неконтролируемое течение гипертонической болезни, нарушения ритма сердца, пневмония и др.

Медиана MELD-XI в обследуемой когорте пациентов с ХСН составила 11,4 [8,67; 13,78] баллов. По аналогии с дизайном ранее проведенных исследований, именно такое значение было использовано в качестве порогового для постановки диагноза кардио-гепаторенального синдрома и отнесения данных пациентов к категории потенциально высокого риска неблагоприятного исхода. Повышенные значения MELD-XI отмечены у 85 (46,7%) пациентов. Было отмечено также, что значения MELD-XI у больных ХСН с сохраненной фракцией выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) (9,44 [7,1; 11,7] балла) было значительно ниже, чем у пациентов ХСН с умеренно сниженной ФВ ЛЖ (12,2 [9,8; 14,8] баллов,  $p=0,002$ ) и ХСН со сниженной ФВ ЛЖ (13,1 [10,5; 16,3] баллов,  $p=0,0001$ ). Различия показателей MELD-XI у пациентов ХСН с умеренно сниженной и низкой ФВ ЛЖ не были значимыми ( $p>0,05$ ).

На основании значений MELD-XI относительно медианы были выделены 2 группы больных — с высокими и низкими значениями по шкале MELD-XI, клиническая характеристика которых представлена в табл. 1.

Пациенты с высоким и низким баллом MELD-XI были сопоставимы по возрасту, кардиальным и некардиальным коморбидным состояниям, которые могли повлиять на лабораторные показатели, входящие в уравнение для расчета MELD-XI. Отсутствовали различия по основным классам получаемой медикаментозной терапии. При этом имелись различия по гендерному составу — в группе с высоким баллом MELD-XI преобладали мужчины, в то время как в группе с низкими значениями шкалы MELD-XI было более 60% женщин ( $p=0,001$ ).

Пациенты с высокими значениями MELD-XI характеризовались более тяжелыми клиническими проявлениями ХСН. В то время как около 50% пациентов с низким баллом MELD-XI имели признаки ХСН I-IIA стадии, у 77,3% пациентов с высокими

баллами MELD-XI была диагностирована ХСН IIБ-III стадии по Н. Д. Стражеско — В. Х. Василенко. Также у больных с MELD-XI >11,4 балла значимо чаще выявлялись клинические и инструментальные признаки асцита и анasarки ( $p<0,028$ ). В связи с более выраженными признаками задержки жидкости группа с высоким баллом MELD-XI характеризовалась

большей частотой использования петлевых диуретиков. Показательно, что различий функциональной активности пациентов по ФК NYHA в группах с высокими и низкими значениями шкалы выявлено не было.

Наряду с наличием большого количества различий лабораторных показателей между группами па-

Таблица 1. Сравнительная характеристика пациентов с ХСН с высокими и низкими значениями MELD-XI

| Параметр                                                           | MELD-XI >11,4 баллов<br>n=85 | MELD-XI <11,4 баллов<br>n=97 | p      |
|--------------------------------------------------------------------|------------------------------|------------------------------|--------|
| Возраст (лет), $M\pm\sigma$                                        | 72,3 $\pm$ 11,2              | 73,1 $\pm$ 11,1              | 0,605  |
| Пол: М/Ж, n (%)                                                    | 54 (63,5) / 31 (36,5)        | 38 (39,2) / 59 (60,8)        | 0,001  |
| ИМТ, кг/м <sup>2</sup>                                             | 29,1 [25,8; 34,7]            | 31,5 [26,6; 36,3]            | 0,246  |
| ФВ ЛЖ, %                                                           | 42 [37; 50]                  | 52 [40; 60]                  | 0,0003 |
| ХСНсФВ, n (%)                                                      | 22 (25,9)                    | 51 (52,6)                    | 0,010  |
| ХСНунФВ, n (%)                                                     | 26 (30,6)                    | 16 (19,6)                    |        |
| ХСНнФВ, n (%)                                                      | 37 (43,5)                    | 27 (27,8)                    |        |
| ФК NYHA, n (%)                                                     |                              |                              | 0,196  |
| II                                                                 | 8 (9,4)                      | 19 (19,6)                    |        |
| III                                                                | 52 (61,2)                    | 62 (64)                      |        |
| IV                                                                 | 19 (22,4)                    | 16 (16,4)                    |        |
| Стадии по Н. Д. Стражеско — В. Х. Василенко, n (%)                 |                              |                              | 0,003  |
| I                                                                  | 2 (3,3)                      | 2 (1,1)                      |        |
| IIА                                                                | 17 (19,4)                    | 43 (47,1)                    |        |
| IIБ                                                                | 55 (65,6)                    | 47 (47,1)                    |        |
| III                                                                | 10 (11,7)                    | 5 (4,7)                      |        |
| Асцит, n (%)                                                       | 18 (15,0)                    | 5 (5,3)                      | 0,0025 |
| Анасарка, n (%)                                                    | 12 (13,9)                    | 4 (4,2)                      | 0,028  |
| ГБ, n (%)                                                          | 79 (92,9)                    | 94 (96,8)                    | 0,267  |
| ОИМ в анамнезе, n (%)                                              | 41 (48,2)                    | 53 (55,6)                    | 0,308  |
| НРС, n (%), в т.ч.                                                 | 65 (76,5)                    | 56 (58,2)                    | 0,009  |
| Пароксизмальная ФП                                                 | 24 (28,2)                    | 19 (19,6)                    | 0,141  |
| Постоянная ФП                                                      | 36 (42,4)                    | 22 (22,7)                    | 0,028  |
| СД 2 типа, n (%)                                                   | 25 (29,4)                    | 32 (32,9)                    | 0,848  |
| ЖКБ, n (%)                                                         | 11 (12,5)                    | 11 (11,7)                    | 0,896  |
| НАЖБП, n (%)                                                       | 6 (6,7)                      | 10 (10,3)                    | 0,362  |
| Пневмония, n (%)                                                   | 35 (41,2)                    | 37 (38,1)                    | 0,720  |
| Анемия, n (%)                                                      | 21 (23,9)                    | 17 (17,9)                    | 0,342  |
| Индекс коморбидности Чарлсона, Ме [Q1; Q3]                         | 11,8 [10,3; 13,4]            | 11,7 [10,1; 13,2]            | 0,739  |
| dНПВ, мм                                                           | 22 [19; 23]                  | 20 [19; 21,25]               | 0,571  |
| Гемоглобин, г/л                                                    | 133 [123; 144]               | 138 [121; 148]               | 0,605  |
| Эритроциты, $\times 10^9$ /л                                       | 4,45 [4,2; 4,9]              | 4,7 [4,3; 4,9]               | 0,085  |
| Азот мочевины, ммоль/л                                             | 8,6 [7,1; 11,9]              | 7,15 [5,7; 8,9]              | 0,001  |
| Креатинин, мкмоль/л                                                | 118,3 [107,8; 139,9]         | 94,7 [86; 108,7]             | <0,001 |
| СКФ <sub>СКД-ЕРІ</sub> , мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>                | 46,4 [36,9; 56,8]            | 57,3 [47,5; 70,6]            | <0,001 |
| Глюкоза, ммоль/л                                                   | 6,2 [5,3; 7,1]               | 6,1 [5,5; 7,7]               | 0,306  |
| Гликированный гемоглобин, %                                        | 6,7 [6,1; 8]                 | 6,5 [5,9; 7,5]               | 0,693  |
| Общий холестерин, ммоль/л                                          | 3,97 [3,3; 5]                | 5,01 [3,97; 5,9]             | <0,001 |
| ЛВП, ммоль/л                                                       | 1,16 [0,88; 1,45]            | 1,32 [1,1; 1,65]             | 0,048  |
| ЛНП, ммоль/л                                                       | 2,35 [1,8; 2,9]              | 2,89 [1,85; 3,6]             | 0,049  |
| ЛОНП, ммоль/л                                                      | 0,52 [0,4; 0,8]              | 0,63 [0,42; 0,88]            | 0,349  |
| Триглицериды, ммоль/л                                              | 1,07 [0,87; 1,78]            | 1,35 [0,93; 1,96]            | 0,058  |
| МНО                                                                | 1,14 [0,97; 1,47]            | 1,01 [0,94; 1,16]            | 0,008  |
| ПТИ, сек                                                           | 67,4 [47,1; 88,3]            | 87,6 [69,5; 107,8]           | 0,002  |
| NT-proBNP, пг/мл                                                   | 660 [346; 2173]              | 520 [223; 1270]              | 0,118  |
| MELD-XI, баллы                                                     | 13,5 [12,4; 15,9]            | 8,7 [7,1; 10,1]              | <0,001 |
| Терапия, получаемая на момент включения в исследование иАПФ, n (%) | 32 (37,6)                    | 49 (50,5)                    | 0,218  |
| БРА, n (%)                                                         | 40 (47,0)                    | 32 (32,9)                    | 0,189  |
| БАБ, n (%)                                                         | 62 (72,9)                    | 56 (57,7)                    | 0,090  |

Таблица 1. Сравнительная характеристика пациентов с ХСН с высокими и низкими значениями MELD-XI (продолжение)

| Параметр                  | MELD-XI >11,4 баллов<br>n=85 | MELD-XI <11,4 баллов<br>n=97 | p     |
|---------------------------|------------------------------|------------------------------|-------|
| АМКР, n (%)               | 53 (62,4)                    | 48 (49,4)                    | 0,115 |
| Петлевые диуретики, n (%) | 71 (83,5)                    | 62 (63,6)                    | 0,040 |
| ТД, n (%)                 | 9 (10,6)                     | 13 (13,4)                    | 0,876 |
| иНГКТ-2, n (%)            | 23 (27,0)                    | 30 (30,9)                    | 0,714 |
| Дигоксин, n (%)           | 18 (21,2)                    | 20 (20,6)                    | 0,815 |
| Статины, n (%)            | 29 (34,1)                    | 35 (36,0)                    | 0,654 |
| Амиодарон, n (%)          | 11 (12,9)                    | 15 (15,5)                    | 0,762 |
| Соталол, n (%)            | 5 (5,9)                      | 12 (12,3)                    | 0,256 |
| Антиагреганты, n (%)      | 32 (37,6)                    | 49 (50,5)                    | 0,188 |
| ПОАК, n (%)               | 44 (51,7)                    | 35 (36,1)                    | 0,208 |
| БКК, n (%)                | 12 (14,1)                    | 22 (22,6)                    | 0,233 |

АМКР – антагонисты минералокортикоидных рецепторов, АРНИ – ангиотензиновых рецепторов и неприлизина ингибиторы, БАБ – бета-адреноблокаторы, БКК – блокаторы кальциевых каналов, БРА – блокаторы рецепторов ангиотензина, ГБ – гипертоническая болезнь, ДКМП – дилатационная кардиомиопатия, ЖКБ – желчнокаменная болезнь, иАПФ – ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента, ИБС – ишемическая болезнь сердца, иНГКТ-2 – ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа, ИМТ – индекс массы тела, ЛВП – липопротеиды высокой плотности, ЛНП – липопротеиды низкой плотности, ЛОНП – липопротеиды очень низкой плотности, МНО – международное нормализованное отношение, НАЖБП – неалкогольная жировая болезнь печени, НРС – нарушения ритма сердца, ОИМ – острый инфаркт миокарда, ПТИ – протромбиновый индекс, ПОАК – прямые оральные антикоагулянты, СД – сахарный диабет, ТД – тиазидные и тиазидоподобные диуретики, ХБП – хроническая болезнь почек, ХСНнФВ – хроническая сердечная недостаточность с низкой фракцией выброса, ХСНунФВ – хроническая сердечная недостаточность с умеренно сниженной фракцией выброса, ХСнсФВ – хроническая сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса, ФП – фибрилляция предсердий, dНПВ – диаметр нижней полой вены

Таблица 2. Сравнительная характеристика эхокардиографических параметров пациентов с ХСН с высокими и низкими значениями MELD-XI

| Параметр             | Пациенты с MELD-XI >11,4<br>n=85 | Пациенты с MELD-XI <11,4<br>n=97 | p      |
|----------------------|----------------------------------|----------------------------------|--------|
| ФВ ЛЖ, %             | 42,5 [37; 50]                    | 52 [40; 60]                      | <0,001 |
| ФВ ПЖ, %             | 58,5 [52; 64]                    | 62 [57; 67]                      | 0,263  |
| КДО, мл              | 108 [85; 116]                    | 98,6 [82,2; 138]                 | 0,290  |
| КСО, мл              | 49 [41; 85,5]                    | 42 [35; 64,5]                    | 0,148  |
| ПЗР ЛП, мм           | 42 [40; 46]                      | 38 [36; 41,5]                    | 0,047  |
| Объем полости ЛП, мл | 89 [69; 103]                     | 71 [67,5; 79,5]                  | 0,029  |
| СДЛА, мм рт.ст.      | 39 [25; 49,9]                    | 30 [21; 44]                      | 0,020  |
| dНПВ, мм             | 22 [19; 23]                      | 20 [19; 21,25]                   | 0,571  |

ПЗР ЛП – передне-задний размер левого предсердия, dНПВ – диаметр нижней полой вены, СДЛА – систолическое давление в легочной артерии, КДО – конечный диастолический объем, КСО – конечный систолический объем. Данные представлены как Ме [Q1; Q3]

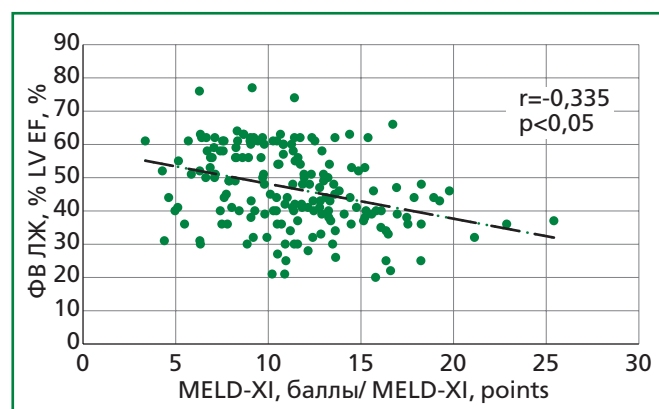


Рисунок 1. Корреляция ФВ ЛЖ и MELD-XI в общей когорте пациентов с ХСН

циентов, преимущественно отражающих печеночные и почечные функциональные расстройства (см. табл. 1), у больных с высокими показателями шка-

лы MELD-XI по данным эхокардиографии отмечались более значимые признаки ремоделирования левых и правых отделов сердца (табл. 2).

Признаки ремоделирования левых камер сердца у больных с MELD-XI >11,4 балла выражались значительно более низкими показателями ФВ ЛЖ и большими размерами левого предсердия ( $p<0,05$ ), являющимися косвенными признаками тяжелой диастолической дисфункции ЛЖ. Также в группе пациентов с высокими значениями шкалы MELD-XI наблюдались признаки более выраженной легочной гипертензии ( $p=0,02$ ), при отсутствии существенных различий в систолических и диастолических объемах ЛЖ и ФВ ПЖ. По данным модифицированного протокола ультразвуковой оценки застоя в печени VExUS диаметр нижней полой вены в группе с высокими значениями MELD-XI был несколько больше, чем у больных с низкими баллами, однако различия не достигали уровня значимости ( $p>0,05$ ).

Таблица 3. Результаты одно- и многофакторного регрессионного анализа Кокса в отношении риска повышения индекса MELD-XI у больных с ХСН

| Факторы риска                                   | Однофакторный анализ |             |        | Многофакторный анализ |            |       |
|-------------------------------------------------|----------------------|-------------|--------|-----------------------|------------|-------|
|                                                 | ОШ                   | 95% ДИ      | p      | ОШ                    | 95% ДИ     | p     |
| Возраст >75 лет                                 | 1,001                | 0,975-1,03  | 0,916  | -                     |            |       |
| Мужской пол                                     | 2,705                | 1,483-4,933 | 0,001  | 2,18                  | 1,125-4,22 | 0,021 |
| ИМТ >35 кг/м <sup>2</sup>                       | 0,967                | 0,929-1,01  | 0,093  | -                     |            |       |
| СД 2 типа                                       | 0,838                | 0,443-1,58  | 0,585  | -                     |            |       |
| Стадии ХСН по Н. Д. Стражеско – В. Х. Василенко | 2,224                | 1,358-3,64  | 0,001  | 1,961                 | 1,169-3,29 | 0,011 |
| ФК NYHA                                         | 1,537                | 0,952-2,48  | 0,078  | -                     |            |       |
| ФВ ЛЖ <40%                                      | 1,048                | 1,02-1,077  | <0,001 | 1,03                  | 1-1,06     | 0,054 |
| СДЛА >35 мм рт.ст.                              | 1,019                | 1,002-1,037 | 0,029  | -                     |            |       |

ОШ – отношение шансов, ДИ – доверительный интервал, ИМТ – индекс массы тела, СД – сахарный диабет, СДЛА – систолическое давление в легочной артерии, ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка, ФК NYHA – функциональный класс по классификации New York Heart Association

Корреляционный анализ показал наличие значимых отрицательных связей умеренной силы между значениями MELD-XI и величиной ФВ ЛЖ у пациентов с ХСН (рис. 1). Выявленные корреляции прослеживались лишь в подгруппе пациентов с высокими показателями MELD-XI ( $r=-0,29$ ,  $p<0,05$ ). У больных со значениями шкалы MELD-XI <11,4 балла сила связи не достигала уровня значимости ( $r=-0,19$ ,  $p>0,05$ ).

Рассматривая MELD-XI как интегральный показатель печечно-почечной дисфункции у больных ХСН, отражающий функциональные резервы обоих органов, нельзя не учитывать тот факт, что при его расчете используются лабораторные данные, зависящие от целого ряда клинко-анамнестических факторов. С целью определения влияния различных клинко-антропометрических, функциональных и лабораторных показателей на повышение MELD-XI у больных с ХСН был проведен одно- и многофакторный регрессионный анализ. По результатам однофакторного регрессионного анализа основными независимыми значимыми факторами повышения MELD-XI являются признаки тяжелого течения ХСН в виде IIБ-III стадий ХСН по Н. Д. Стражеско – В. Х. Василенко, но не ФК NYHA, а также эхокардиографические признаки ремоделирования левых и правых отделов сердца: ФВ ЛЖ <40% и легочная гипертензия, которые в дальнейшем были включены в многофакторный регрессионный анализ (табл. 3).

На основании многофакторного регрессионного анализа с применением алгоритма машинного обучения была построена модель логистической регрессии, включающая переменные, показавшие наиболее значимый вклад в развитие изучаемого исхода, которая описывается формулой:

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

$$z = -1,0363 - 0,0288 * X_{\text{ФВ ЛЖ}} + 0,6736 * X_{\text{Стадия ХСН}} + 0,7791 * X_{\text{пол}}$$

где  $p$  – риск выявления значений шкалы MELD-XI >11,4 балла,

ФВ ЛЖ – абсолютные значения ФВ ЛЖ, %, стадия ХСН выражалась числовыми значениями, присвоенными категориальным переменным: I стадия – 1, IIА – 2, IIБ – 3, III – 4

пол – мужской пол = 1, женский пол = 0

Риски повышенных значений шкалы MELD-XI, соответствующие полиорганной печечно-почечной дисфункции, увеличивались у лиц мужского пола и были обратно пропорциональны величине ФВ ЛЖ. Также отмечено закономерное увеличение риска развития полиорганной дисфункции по мере возрастания стадии ХСН.

За 3-летний период наблюдения зарегистрировано 72 (39,6%) случая смерти от всех причин, из которых 31 случай смерти (43%) от сердечно-сосудистых заболеваний. Анализ данных показал, что у пациентов, достигших первичной конечной точки, независимо от их исходной ФВ ЛЖ, значения MELD-XI были значимо выше (12,2 [9,7;15,2] баллов) по сравнению с выжившими (10,6 [8,2;12,8] баллов ( $p<0,001$ )).

Для определения порогового значения MELD-XI в оценке риска неблагоприятного прогноза у больных ХСН был проведен ROC-анализ (рис. 2). Пороговым значением MELD-XI, выше которого прогнозировался летальный исход у больных ХСН с любым показателем ФВ ЛЖ, явилось значение 11,41 балла с чувствительностью 62,73% и специфичностью 59,15% (AUC 0,634;  $p=0,03$ ), что совпадало с медианными значениями MELD-XI в изучаемой когорте больных с ХСН.

Для определения влияния значений шкалы MELD-XI на отдаленный прогноз был проведен анализ кривых Каплана-Мейера, который показал, что трехлетняя выживаемость в группе пациентов при значениях шкалы MELD-XI >11,4 балла составила 50,6%, а при MELD-XI <11,4 балла – 69,1% ( $p=0,015$ ) (рис. 3).

На основании однофакторного регрессионного анализа установлено, что наряду с ФВ ЛЖ <40%, уровнем NT-proBNP и внебольничной пневмонией на момент включения в исследование, высокие зна-

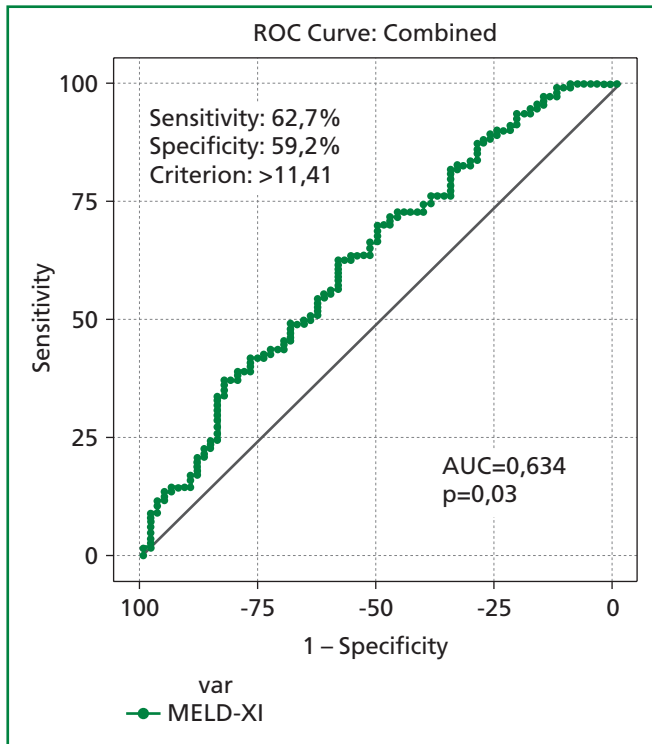


Рисунок 2. ROC-анализ определения порогового значения индекса MELD-XI в оценке риска неблагоприятного исхода у больных с ХСН

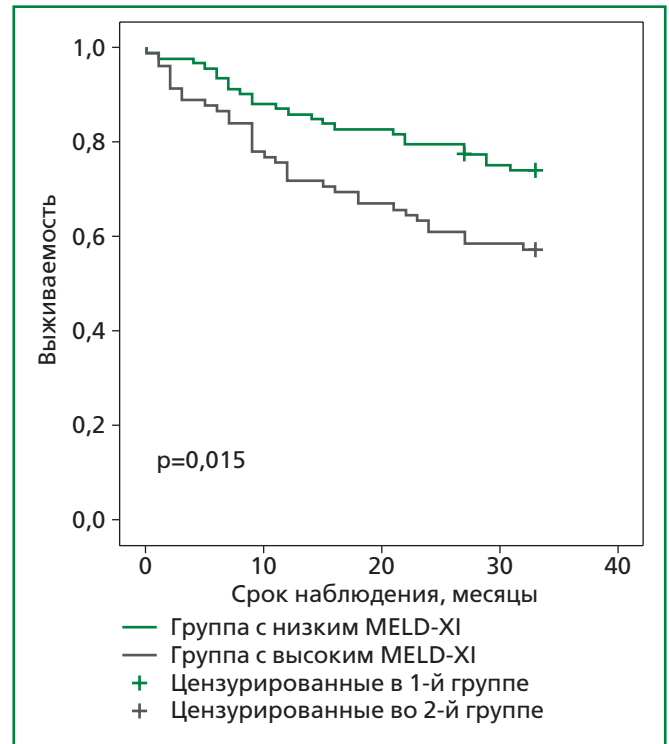


Рисунок 3. Кривые выживаемости Каплана-Мейера пациентов ХСН с высокими и низкими значениями шкалы MELD-XI (для оценки различий использовался logrank test)

Таблица 4. Результаты однофакторного регрессионного анализа Кокса в отношении риска развития летального исхода больных ХСН

| Факторы риска           | ОР     | 95% ДИ        | p      |
|-------------------------|--------|---------------|--------|
| Возраст                 | 1,024  | 0,999-1,049   | 0,060  |
| Мужской пол             | 0,953  | 0,58-1,563    | 0,850  |
| ФВ ЛЖ <40%              | 2,451  | 1,478-4,064   | 0,001  |
| Внебольничная пневмония | 2,398  | 1,451-3,962   | 0,001  |
| MELD-XI > 11,4 балла    | 2,345  | 1,274; 4,315  | 0,006  |
| NT-proBNP               | 1,0004 | 1,0002-1,0005 | <0,001 |

ОР – отношение рисков, ДИ – доверительный интервал, ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка, MELD-XI – Model for End-Stage Liver Disease eXcluding INR, NT-proBNP – N-концевой предшественник мозгового натрийуретического пептида

чения MELD-XI являются независимыми значимыми предикторами неблагоприятного прогноза у госпитализированных больных ХСН (табл. 4). Влияния других факторов на показатели смертности выявлено не было.

Методом однофакторной логистической регрессии было показано, что при значениях MELD-XI >11,41 баллов риск наступления летального исхода увеличивался в 2,3 раза. При этом, независимо от исходного значения, каждое последующее увеличение значения на 1 балл повышало шансы летального исхода в 1,157 раза (отношение шансов 1,157, 95% доверительный интервал 1,0616-1,261,  $p=0,007$ ).

Таким образом, значения шкалы MELD-XI >11,4 балла являются надежными предикторами леталь-

ного исхода, независимыми от величины ФВ, пола и возраста госпитализированных пациентов с ХСН.

## Обсуждение

Нарушения функции печени и почек является частым осложнением у пациентов с ХСН и ухудшают ее клиническое течение [13-15]. Хорошо известно, что снижение насосной функции сердца приводит к гипоперфузии внутренних органов, что сопровождается снижением скорости клубочковой фильтрации и задержкой жидкости с развитием отечного синдрома [16]. Активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы посредством повышения уровня ангиотензина II и альдостерона приводит

к задержке воды и натрия и оказывает прямое повреждающее действие на клетки почечных канальцев, кардиомиоциты, гепатоциты, способствуя клеточной гипертрофии, апоптозу и фиброзу. Высвобождение других биологически активных веществ, в том числе катехоламинов, эндотелина, галектина-3, молекулы почечного повреждения-1, аргинин-вазопрессина и пр., усиливает микроциркуляторные нарушения, приводит к ишемии и повреждению гепатоцитов, а также клубочков и канальцев почек [17, 18]. Описанные нарушения являются патофизиологической основой развития кардио-гепаторенального синдрома.

Согласно полученным нами данным, медианное значение MELD-XI в когорте госпитализированных пациентов с ХСН составило 11,4 балла, что превышало показатели, полученных в ранее проведенных работах [11, 19]. Так в исследовании R. Konno и соавт. в когорте взрослых пациентов с врожденным пороком сердца в качестве фактора неблагоприятного прогноза использовались значения  $>10,4$  балла [19]. Однако пациенты в этом исследовании были значительно моложе (средний возраст составил 31 год) и отличались меньшим бременем кардиальных и некардиальных коморбидных заболеваний. В исследовании Z. Lin и соавт., при сопоставимом с нашим возрастным составом участников, в качестве точки отсечения использовалось значение MELD-XI  $>9,44$  балла [11]. Лишь в работе B. Szyguła-Jurkiewicz и соавт., оценивающей прогностическую роль MELD-XI у кандидатов на трансплантацию сердца, значения модели конечных стадий заболевания печени были выше по сравнению с нашим исследованием и составили 13 баллов [13], что, вероятно, обусловлено более тяжелым контингентом больных. Приблизженные к полученным нами данным медианные значения MELD-XI  $=11,3$  балла описаны в японском исследовании T. Noda и соавт., в котором авторы доказывают наличие взаимосвязей почечно-печеночной дисфункции не только с риском неблагоприятных исходов, но и с выраженностью такого типичного для ХСН симптома, как слабость [14].

Согласно результатам проведенного нами одно- и многофакторного регрессионного анализа, наряду с мужским полом, основными факторами, приводящими к повышению MELD-XI, являются признаки тяжелой ХСН в виде IIБ-III стадий и снижение ФВ ЛЖ. Влияния получаемой пациентами терапии выявлено не было.

Хорошо известно, что развитие структурно-функциональных нарушений внутренних органов является характерным для III (дистрофической) стадии ХСН по классификации Н.Д. Стражеско — В.Х. Василенко [1], однако полученные нами результаты позволяют говорить о возможности выявления признаков полиорганной дисфункции у больных со IIБ и даже IIА стадией ХСН. Следует понимать, что для коморбидных пациентов ХСН с предсуществующей печеночной и, особенно, почечной дисфункцией, обуслов-

ленной гипертонической болезнью (гипертоническая нефропатия) и/или сахарным диабетом (диабетическая нефропатия и гепатопатия), ожидаемым является завышение значений шкалы MELD-XI, не связанных с тяжестью собственно ХСН. В нашей работе отсутствие значимых различий по частоте заболеваний печени и желчевыводящих путей, а также сопоставимые уровни гликированного гемоглобина в группах с высокими и низкими баллами шкалы MELD-XI позволили минимизировать влияние сахарного диабета и первичной печеночной дисфункции на данный показатель. В связи с тем, что в клинической практике большинство пациентов, страдающих ХСН, как правило, имеют сочетанную природу полиорганной дисфункции, обусловленную как этиологическими факторами ХСН в виде артериальной гипертензии, ИБС, ожирения и сахарного диабета, так и самой ХСН, мы намеренно избежали попытки искусственного исключения из анализа тех или иных реально существующих клинических фактов с целью сохранения практической значимости исследования.

Таким образом, в нашем исследовании шкала MELD-XI зарекомендовала себя как простой инструмент диагностики печеночно-почечной дисфункции различной этиологии у больных с ХСН, который не требует проведения дополнительных диагностических методик и может широко использоваться в рутинной клинической практике.

Проспективная часть работы доказывает применимость шкалы MELD-XI у госпитализированных пациентов с ХСН в оценке долгосрочного прогноза. Полученные нами данные сопоставимы с результатами исследования Z. Lin и соавт., за исключением более высоких показателей общей смертности в нашей когорте — 39,6% против 24,3% [11]. Это может быть связано с тем, что проспективный этап нашего исследования пришелся на период пандемии новой коронавирусной инфекции, что не могло не отразиться на величине и структуре смертности пациентов изучаемой когорты. Действительно, нами наблюдалось преобладание некардиальных причин смертности — 41 случай (57%) над кардиальными — 31 (43%) наблюдений; у 86% больных причинами некардиальной смерти были события, ассоциированные с новой коронавирусной инфекцией.

Высокая прогностическая значимость шкалы MELD-XI у госпитализированных пациентов позволяет использовать ее в качестве инструмента оценки риска неблагоприятного отдаленного прогноза. Важным результатом работы явились доказательства неблагоприятного влияния динамики MELD-XI на прогноз больных ХСН в виде увеличения шансов летального исхода в 1,157 раза при каждом последующем увеличении значения на 1 балл.

**Ограничения исследования:** одноцентровой характер, небольшое количество наблюдений. В исследовании рассматривалась связь между исходным значением шкалы MELD-XI и показателями смер-

ности у госпитализированных пациентов с ХСН и не изучались результаты у пациентов с улучшенным или ухудшенным показателем MELD-XI.

## Заключение

Шкала MELD-XI является простым и надежным методом диагностики полиорганной дисфункции у госпитализированных пациентов. Повышенный балл MELD-XI связан с неблагоприятным отдаленным

прогнозом у госпитализированных пациентов с ХСН и, вероятно, указывает на сниженный функциональный резерв печени и почек.

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

**Финансирование:** Работа выполнена при поддержке Сеченовского Университета.

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

## References / Литература

- 2020 Clinical practice guidelines for Chronic heart failure. Russian Journal of Cardiology. 2020;25(11):4083 (In Russ.) [Хроническая сердечная недостаточность. Клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал. 2020;25(11):4083]. DOI:10.15829/1560-4071-2020-4083.
- Chan DZL, Kerr AJ, Doughty RN. Temporal trends in the burden of heart failure. Intern Med J. 2021;51(8):1212-8. DOI:10.1111/imj.15253.
- Murphy SP, Kakkar R, McCarthy CP, Januzzi JL Jr. Inflammation in Heart Failure: JACC State-of-the-Art Review. J Am Coll Cardiol. 2020;75(11):1324-40. DOI:10.1016/j.jacc.2020.01.014.
- Ames MK, Atkins CE, Pitt B. The renin-angiotensin-aldosterone system and its suppression. J Vet Intern Med. 2019; 33(2):363-82. DOI:10.1111/jvim.15454.
- Ronco C, Haapio M, House AA, et al. Cardiorenal syndrome. J Am Coll Cardiol. 2008; 52(19):1527-39. DOI:10.1016/j.jacc.2008.07.051.
- Reznik EV, Nikitin IG. Cardiorenal syndrome in patients with chronic heart failure as a stage of the cardiorenal continuum (Part I): definition, classification, pathogenesis, diagnosis, epidemiology. The Russian Archives of Internal Medicine. 2019;9(1):5-22 (In Russ.) [Резник Е.В., Никитин И.Г. Кардиоренальный синдром у больных с сердечной недостаточностью как этап кардиоренального континуума (часть I): определение, классификация, патогенез, диагностика, эпидемиология (обзор литературы). Архив внутренней медицины. 2019;9(1):5-22]. DOI:10.20514/2226-6704-2019-9-1-5-22.
- Kamath PS, Wiesner RH, Malinchoc M, et al. A model to predict survival in patients with end-stage liver disease. Hepatology. 2001;33:464-70. DOI:10.1053/jhep.2001.22172.
- Biegus J, Demissei B, Postmus D, et al. Hepatorenal dysfunction identifies high-risk patients with acute heart failure: insights from the RELAX-AHF trial. ESC Heart Fail. 2019;6(6):1188-98. DOI:10.1002/ehf2.12477.
- Saito Y, Nakai T, Ikeya Y, et al. Prognostic value of the MELD-XI score in patients undergoing cardiac resynchronization therapy. ESC Heart Fail. 2022; 9(2):1080-9. DOI:10.1002/ehf2.13776.
- Loforte A, Fiorentino M, Gliozzi G, et al. Heart Transplant and Hepato-Renal Dysfunction: The Model of End-Stage Liver Disease Excluding International Normalized Ratio as a Predictor of Postoperative Outcomes. Transplant Proc. 2019;51(9):2962-6. DOI:10.1016/j.transproceed.2019.07.013.
- Lin Z, Liu X, Xiao L, et al. The MELD-XI score predicts 3-year mortality in patients with chronic heart failure. Front Cardiovasc Med. 2022;9:985503. DOI:10.3389/fcvm.2022.985503.
- Kobalava ZhD, Aslanova RSh, Safarova AF, Vatsik-Gorodetskaya MV. Bedside ultrasound assessment of venous congestion by VExUS protocol in heart failure: clinical associations and prognostic value. Rational Pharmacotherapy in Cardiology. 2023;19(4):341-9 (In Russ.) [Кобалава Ж.Д., Асланова Р.Ш., Сафарова А.Ф., Вацик-Городецкая М.В. Прикроватная ультразвуковая оценка венозного застоя по протоколу VExUS при хронической сердечной недостаточности: клинические ассоциации и прогностическое значение. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2023;19(4):341-9]. DOI:10.20996/1819-6446-2023-2921.
- Szygula-Jurkiewicz B, Nadziakiewicz P, Zakliczynski M, et al. Predictive Value of Hepatic and Renal Dysfunction Based on the Models for End-Stage Liver Disease in Patients With Heart Failure Evaluated for Heart Transplant. Transplant Proc. 2016;48(5):1756-60. DOI:10.1016/j.transproceed.2016.01.079.
- Noda T, Kamiya K, Hamazaki N, et al. Prognostic impact of the coexistence of hepato-renal dysfunction and frailty in patients with heart failure. J Cardiol. 2023;81(2):215-21. DOI:10.1016/j.jjcc.2022.08.015.
- Stolbova SK, Dragomiretskaya NA, Beliaev IG, Podzolkov VI. Clinical and laboratory associations of liver fibrosis indexes in patients with decompensated Chronic Heart Failure II-IV Functional Classes. Kardiologiya. 2020; 60(5):90-9 (In Russ.) [Столбова С.К., Драгомирецкая Н.А., Беляев Ю.Г., Подзолков В.И. Клинико-лабораторные ассоциации индексов печеночного фиброза у больных с декомпенсацией хронической сердечной недостаточности II-IV функциональных классов. Кардиология. 2020;60(5):90-9]. DOI:10.18087/cardio.2020.5.n920.
- Tepliyakov AT, Kalyuzhin VV, Kalyuzhina EV, et al. Pathology of the peripheral circulation in chronic heart failure. Bulletin of Siberian Medicine. 2017;16(1):162-78 (In Russ.) [Тепляков А.Т., Калюжин В.В., Калюжина Е.В. и соавт. Патология периферического кровообращения при хронической сердечной недостаточности. Бюллетень сибирской медицины. 2017;16(1):162-78]. DOI:10.20538/1682-0363-2017-1-162-178.
- Kobalava ZhD, Villevalde SV, Solovyova AE. Cardiohepatic syndrome in heart failure: prevalence, pathogenesis, prognostic significance. Cardiology. 2016;12(56):1-9 (In Russ.) [Кобалава Ж.Д., Виллевальде С.В., Соловьева А.Е. Сердечно-печеночный синдром при сердечной недостаточности: распространенность, патогенез, прогностическое значение. Кардиология. 2016;12(56):1-9]. DOI:10.18565/cardio.2016.12.63-71.
- Podzolkov VI, Dragomiretskaya NA, Kazadaeva AV, et al. Galectin-3 as a Marker of Cardiorenal Syndrome in Patients with Chronic Heart Failure. Rational Pharmacotherapy in Cardiology. 2022;18(2):153-9 (In Russ.) [Подзолков В.И., Драгомирецкая Н.А., Казадаева А.В., и др. Галектин-3 как маркер кардиоренального синдрома у больных хронической сердечной недостаточностью. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2022;18(2):153-9]. DOI:10.20996/1819-6446-2022-04-04.
- Konno R, Tatebe S, Sugimura K, et al. Prognostic value of the model for end-stage liver disease excluding INR score (MELD-XI) in patients with adult congenital heart disease. PLoS One. 2019;14(11):e0225403. DOI:10.1371/journal.pone.0225403.

### Сведения об Авторах/About the Authors

**Драгомирецкая Наталья Александровна** [Natalia A. Dragomiretskaya]  
eLibrary SPIN 9484-6498, ORCID 0000-0002-6531-6255  
**Подзолков Валерий Иванович** [Valery I. Podzolkov]  
eLibrary SPIN 8683-2155, ORCID 0000-0002-0758-5609  
**Толмачева Анастасия Витальевна** [Anastasia V. Tolmacheva]  
eLibrary SPIN 7834-4670, ORCID 0000-0001-6319-4162

**Шведов Илья Игоревич** [Ilya I. Shvedov]  
eLibrary SPIN 2369-0439, ORCID 0000-0001-9722-6097  
**Ветлужская Мария Владимировна** [Maria V. Vetluzhskaya]  
eLibrary SPIN 6539-8230, ORCID 0000-0001-9733-4813  
**Чистякова Варвара Дмитриевна** [Varvara D. Chistyakova]  
ORCID 0009-0007-5983-7074

# ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

## Связь артериальной гипертензии, повышенного уровня холестерина липопротеинов низкой плотности и их сочетания с возникновением новых случаев сердечно-сосудистых заболеваний у мужчин и женщин трудоспособного возраста

Шальнова С. А.<sup>1\*</sup>, Яровая Е. Б.<sup>1,2</sup>, Метельская В. А.<sup>1,3</sup>, Филичкина Е. М.<sup>1</sup>, Капустина А. В.<sup>1</sup>, Куценко В. А.<sup>1</sup>, Баланова Ю. А.<sup>1</sup>, Имаева А. Э.<sup>1</sup>, Муромцева Г. А.<sup>1</sup>, Евстифеева С. Е.<sup>1</sup>, Максимов С. А.<sup>1</sup>, Кулакова Н. В.<sup>4</sup>, Калачикова О. Н.<sup>5</sup>, Черных Т. М.<sup>6</sup>, Белова О. А.<sup>7</sup>, Артамонова Г. В.<sup>8</sup>, Гринштейн Ю. И.<sup>9</sup>, Либис Р. А.<sup>10</sup>, Ротарь О. П.<sup>11</sup>, Трубачева И. А.<sup>12</sup>, Ефанов А. Ю.<sup>13</sup>, Якушин С. С.<sup>14</sup>, Редько А. Н.<sup>15</sup>, Викторова И. А.<sup>16</sup>, Прищепа Н. Н.<sup>17</sup>, Конради А. О.<sup>10</sup>, Бойцов С. А.<sup>18</sup>, Шляхто Е. В.<sup>10</sup>, Драпкина О. М.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины Минздрава России, Москва, Россия

<sup>2</sup>Московский государственный университет им. М. В. Ломоносова, Москва, Россия

<sup>3</sup>Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования Минздрава России, Москва, Россия

<sup>4</sup>Тихоокеанский государственный медицинский университет Минздрава России, Владивосток, Россия

<sup>5</sup>Вологодский научный центр Российской академии наук, Вологда, Россия

<sup>6</sup>Воронежский государственный медицинский университет им. Н. Н. Бурденко Минздрава России, Воронеж, Россия

<sup>7</sup>Кардиологический диспансер, Иваново, Россия

<sup>8</sup>Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний Минобрнауки России, Кемерово, Россия

<sup>9</sup>Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России, Красноярск, Россия

<sup>10</sup>Оренбургский государственный медицинский университет Минздрава России, Оренбург, Россия

<sup>11</sup>Национальный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

<sup>12</sup>Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр РАН, Томск, Россия

<sup>13</sup>Тюменский государственный медицинский университет Минздрава России, Тюмень, Россия

<sup>14</sup>Рязанский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова Минздрава России, Рязань, Россия

<sup>15</sup>Кубанский государственный медицинский университет Минздрава России, Краснодар, Россия

<sup>16</sup>Омский государственный медицинский университет Минздрава России, Омск, Россия

<sup>17</sup>Государственная поликлиника № 1, Республиканский центр общественного здоровья, Петрозаводск, Республика Карелия, Россия

<sup>18</sup>Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии им. акад. Е. И. Чазова Минздрава России, Москва, Россия

**Цель.** Изучение вклада артериальной гипертензии (АГ), холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛНП) и их сочетания в возникновение новых случаев инфаркта миокарда (ИМ) и острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК).

**Материал и методы.** Анализ основан на данных наблюдательного исследования "Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) в регионах Российской Федерации" (ЭССЕ-РФ), первое и второе обследования. В исследовании использовалась многоступенчатая кластерная случайная выборка, сформированная по территориальному принципу на базе лечебно-профилактических учреждений. Определялась информация о социально-демографических данных (пол, возраст, образование, достаток), статус курения и анамнез заболеваний. Артериальное давление (АД) измеряли автоматическим тонометром. Образцы крови и ее производных (сыворотка и плазма) хранились при температуре -70°C. В анализ включили результаты определения уровня ХС ЛНП, за повышенный уровень которого (ГиперЛНП) принимали уровень  $\geq 3$  ммоль/л. Проводилось проспективное наблюдение за возникновением новых случаев после удаления из исходной выборки пациентов с ишемической болезнью сердца, ИМ, ОНМК. Медианное время наблюдения – 7,5 лет. Размер выборки составил 19 794 человека. Было выявлено 356 нефатальных случаев ССЗ, в том числе 222 ИМ и 174 случаев ОНМК.

**Результаты.** Средний возраст выборки составил 44,7 лет, мужчин – 43,2 лет, женщин – 45,2 лет. Распространенность изолированных форм АГ, ГиперЛНП и сочетание этих состояний составила 12,7, 30,3 и 32%, соответственно. Выявлено, что возраст был наименьшим у здоровых и лиц с ГиперЛНП, пациенты

с АГ и сочетанием факторов были старше. При анализе риска нефатальных случаев ИМ и ОНМК в моделях Кокса была сделана поправка на пол, возраст и регион. Выявлено, что изолированная АГ увеличивает риск возникновения ССЗ в 2,2 раза, изолированная гиперЛНП в 1,9 раза, а сочетание этих нарушений сопровождается увеличением риска в 2,4 раза.

**Заключение.** Наличие у пациентов АГ, гиперЛНП или их сочетания удваивает риск возникновения новых случаев ИМ и ОНМК по сравнению с теми, у кого этих нарушений нет. В то же время, значимых различий между группами АГ, гиперЛНП и их сочетания выявлено не было.

**Ключевые слова:** артериальная гипертония, гиперлипотеинемия низкой плотности, сердечно-сосудистые заболевания, новые случаи, инфаркт миокарда, острое нарушение мозгового кровообращения.



**Для цитирования:** Шальнова С.А., Яровая Е.Б., Метельская В.А., Филичкина Е.М., Капустина А.В., Куценко В.А., Баланова Ю.А., Имаева А.Э., Муромцева Г.А., Евстифеева С.Е., Максимов С.А., Кулакова Н.В., Калачикова О.Н., Черных Т.М., Белова О.А., Артамонова Г.В., Гринштейн Ю.И., Либис Р.А., Ротарь О.П., Трубаева И.А., Ефанов А.Ю., Якушин С.С., Редько А.Н., Викторова И.А., Прищепа Н.Н., Конради А.О., Бойцов С.А., Шляхто Е.В., Драпкина О.М. Связь артериальной гипертонии, повышенного уровня холестерина липопротеинов низкой плотности и их сочетания с возникновением новых случаев сердечно-сосудистых заболеваний у мужчин и женщин трудоспособного возраста. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2024;20(2):183-193. DOI: 10.20996/1819-6446-2024-3013. EDN IWKEIT

### The relationship of arterial hypertension, elevated low-density lipoprotein cholesterol and their combination with the occurrence of new cases of cardiovascular diseases in men and women of working age

Shalnova S. A.<sup>1\*</sup>, Yarovaya E. B.<sup>1,2</sup>, Metelskaya V. A.<sup>1,3</sup>, Filichkina E. M.<sup>1</sup>, Kapustina A. V.<sup>1</sup>, Kutsenko V. A.<sup>1</sup>, Balanova Yu. A.<sup>1</sup>, Imaeva A. E.<sup>1</sup>, Muromtseva G. A.<sup>1</sup>, Evstifeeva S. E.<sup>1</sup>, Maksimov S. A.<sup>1</sup>, Kulakova N. V.<sup>4</sup>, Kalachikova O. N.<sup>5</sup>, Chernykh T. M.<sup>6</sup>, Belova O. A.<sup>7</sup>, Artamonova G. V.<sup>8</sup>, Grinshtein Yu. I.<sup>9</sup>, Libis R. A.<sup>10</sup>, Rotar O. P.<sup>11</sup>, Trubacheva I. A.<sup>12</sup>, Efanov A. Yu.<sup>13</sup>, Yakushin S. S.<sup>14</sup>, Redko A. N.<sup>15</sup>, Viktorova I. A.<sup>16</sup>, Prishchepa N. N.<sup>17</sup>, Konradi A. O.<sup>10</sup>, Boytsov S. A.<sup>18</sup>, Shlyakhto E. V.<sup>10</sup>, Drapkina O. M.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine, Moscow, Russia

<sup>2</sup>Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia

<sup>3</sup>Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia

<sup>4</sup>Pacific State Medical University, Vladivostok, Russia

<sup>5</sup>Vologda Research Center of the Russian Academy of Sciences, Vologda, Russia

<sup>6</sup>N. N. Burdenko Voronezh State Medical University, Voronezh, Russia

<sup>7</sup>Ivanovo Regional Cardiology Clinic, Ivanovo, Russia

<sup>8</sup>Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russia

<sup>9</sup>V. F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk, Russia

<sup>10</sup>Orenburg State Medical University, Orenburg, Russia

<sup>11</sup>Almazov National Medical Research Center, St. Petersburg, Russia

<sup>12</sup>Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Tomsk, Russia

<sup>13</sup>Tyumen State Medical University, Tyumen, Russia

<sup>14</sup>I. P. Pavlov Ryazan State Medical University, Ryazan, Russia

<sup>15</sup>Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia

<sup>16</sup>Omsk State Medical University, Omsk, Russia

<sup>17</sup>State Polyclinic № 1, Republican Center for Public Health, Petrozavodsk, Karelia republic, Russia

<sup>18</sup>Chazov National Medical Research Center of Cardiology, Moscow, Russia

**Aim.** To evaluate the contribution of arterial hypertension (AH), high lowdensity lipoprotein cholesterol (LDL-C) level and their combination to the development of (myocardial infarction) MI and stroke.

**Material and methods.** The analysis is based on data from 1 and 2 observations of ESSE-RF study (Epidemiology of cardiovascular diseases in various regions of the Russian Federation)". A multi-stage cluster random sample was used, formed according to the territorial principle on the basis of medical and preventive institutions (health facilities). Socio-demographic data (gender, age, education, wealth), smoking status and medical history were determined. Blood pressure (BP) was measured twice, on the right arm, in a sitting position with an automatic blood pressure monitor. Blood samples and its derivatives (serum and plasma) were stored at a temperature of -70°C. LDL-C value was also included into analysis (LDL-C  $\geq 3$  mmol/l). Prospective monitoring of new cases was carried out in the initial sample without patients with coronary artery disease, MI, and stroke. The median follow-up time is 7.5 years. The sample size was 19 794. 356 non-fatal cases were identified, including 222 cases of MI and 174 cases of stroke.

**Results.** The average age was 44.7 years, in men – 43.2, and in women – 45.3. The prevalence of isolated forms of hypertension, high LDL-C level and its combination were 12.7%, 30.3% and 32%, respectively. It was revealed that the age was the lowest in healthy and those with an increased LDL-C, whereas those with hypertension and combined conditions were older. The risk of nonfatal cases of MI and stroke in the Cox models, was adjusted for gender, age and region. There was a significantly higher risk of new cases of nonfatal CVD in individuals with isolated hypertension compared with those with isolated LDL-C.

**Conclusion.** The frequency of isolated AH and isolated LDL-C were 13% and 30%, respectively. The combined condition was detected in 30%. The presence of AH, isolated LDL-C and their combinations in the sample doubled the risk of new CVD events.

**Keywords:** arterial hypertension, low-density hyperlipoproteinemia, cardiovascular diseases, new cases, myocardial infarction, stroke.

**For citation:** Shalnova S. A., Yarovaya E. B., Metelskaya V. A., Filichkina E. M., Kapustina A. V., Kutsenko V. A., Balanova Yu. A., Imaeva A. E., Muromtseva G. A., Evstifeeva S. E., Maksimov S. A., Kulakova N. V., Kalachikova O. N., Chernykh T. M., Belova O. A., Artamonova G. V., Grinshtein Yu. I., Libis R. A., Rotar O. P., Trubacheva I. A., Efanov A. Yu., Yakushin S. S., Redko A. N., Viktorova I. A., Prishchepa N. N., Konradi A. O., Boytsov S. A., Shlyakhto E. V., Drapkina O. M. The relationship of arterial hypertension, elevated low-density lipoprotein cholesterol and their combination with the occurrence of new cases of cardiovascular diseases in men and women of working age. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2024;20(2):183-193. DOI: 10.20996/1819-6446-2024-3013. EDN IWKEIT

## Введение

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ), в основном атеросклеротического генеза, до настоящего времени занимают первое место в структуре общей смертности. Согласно последнему отчету Всемирной федерации сердца, смертность от ССЗ во всем мире возросла с 12,1 млн в 1990 г. до 20,5 млн в 2021 г.<sup>1</sup>. В Российской Федерации (РФ) ССЗ ежегодно уносят около 900 000 жизней<sup>2</sup>.

В отчете Всемирной федерации сердца подчеркивается, что высокое артериальное давление (АД), загрязнение воздуха, употребление табака и повышенный уровень холестерина (ХС) липопротеинов низкой плотности (ГиперЛНП) являются одними из основных факторов риска (ФР) смерти от ССЗ. В целом, ключевым выводом является то, что ФР различаются в разных регионах, что делает жизненно важной осведомленность разных стран о соответствующем профиле риска<sup>3</sup>. ГиперЛНП и артериальная гипертензия (АГ) давно известны как основные модифицируемые факторы сердечно-сосудистого риска, которые уже много лет определяют портрет кардиологического больного [1, 2].

АГ в настоящее время страдает примерно треть населения в мире [2]. Имеющиеся различия в распространенности АГ между странами хорошо показаны в крупных мета-анализах и эпидемиологических исследованиях [3, 4]. Согласно данным С. А. Бойцова и соавт. и Ю. А. Балановой и соавт., в РФ в настоящее время почти половина взрослого населения имеет повышенное АД [5, 6]. При этом отмечается значимое преобладание этого показателя среди мужчин. В свою очередь, по данным исследования ЭССЕ-РФ, частота ГиперЛНП в нашей стране составляет около 60% [7, 8], что значительно превышает распространенность этого ФР в США [9].

В 2004 г. была опубликована работа М. L. Johnson и соавт., которая подчеркнула более высокий вклад сочетанного влияния этих двух факторов на распространенность ИБС по сравнению с влиянием изолированных АГ и ГиперЛНП, иными словами, АГ и ГиперЛНП действуют синергично, увеличивая сер-

дечно-сосудистый риск [10]. Авторы показали, что примерно у одной трети включенных в исследование было выявлено сочетание этих состояний. По нашему мнению, врачи-клиницисты должны знать о довольно существенной доле пациентов, страдающих АГ и дислипидемией, и иметь возможность одно-временного назначения липидснижающей и антигипертензивной терапии в одной таблетке [11]. В РФ имеются единичные работы, посвященные этой проблеме. Так, в 2022 г. были опубликованы данные эпидемиологического исследования, проведенного в Сибирском регионе [12], который впервые показал бремя распространенности двух ведущих ФР, каждый из которых и по отдельности является прогностически неблагоприятным.

Цель исследования — изучить вклад АГ, ГиперЛНП и их сочетания в развитие новых случаев инфаркта миокарда (ИМ) и острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК).

## Материал и методы

Проанализированы данные наблюдательного исследования "Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний в регионах Российской Федерации (ЭССЕ-РФ)" [13]. В данной работе использовались результаты, полученные в исследовании ЭССЕ-РФ первого и второго обследований, включающих республику Карелия, Приморский, Красноярский и Краснодарский края, Вологодскую, Ивановскую Омскую, Рязанскую и Тюменскую области, Оренбург, Санкт-Петербург и Томск. Исследование ЭССЕ-РФ было одобрено независимым этическим комитетом трех федеральных центров: Национального медицинского исследовательского центра терапии и профилактической медицины (НМИЦ ТПМ) Минздрава России; НМИЦ кардиологии им. акад. Е. И. Чазова Минздрава России и НМИЦ им. В. А. Алмазова Минздрава России. Второе обследование исследования ЭССЕ-РФ проводилось под эгидой НМИЦ ТПМ. Каждый участник исследования подписал информированное согласие, включающее разрешение на использование биообразцов для целей научных исследований.

В исследовании ЭССЕ-РФ использовалась много-ступенчатая кластерная случайная выборка, сформированная по территориальному принципу на базе лечебно-профилактических учреждений. Краткое описание формирования выборки: 1 шаг — случайно отбирались поликлиники; 2 шаг — в каждой поликлинике случайно отбирались врачебные участки; 3 шаг — на каждом участке случайно отбирали домохозяйство,

<sup>1</sup> World Heart Report 2023: Confronting the World's Number One Killer. Geneva, Switzerland. World Heart Federation. 2023. Available at <https://world-heart-federation.org/> (27.02.2024)

<sup>2</sup> Демографический ежегодник России. 2023: Статистический справочник. М.: Росстат. 2023. [По состоянию на 27.02.2024]. Доступен по адресу: [https://translated.turbopages.org/proxy\\_u/en-ru.ru.1429aaee-65ddac2f-11a48f7c-74722d776562/https://rosstat.gov.ru/folder/210/document/13207](https://translated.turbopages.org/proxy_u/en-ru.ru.1429aaee-65ddac2f-11a48f7c-74722d776562/https://rosstat.gov.ru/folder/210/document/13207)

<sup>3</sup> Institute for Health Metrics and Evaluation (IHME). GBD Compare Data Visualization. Seattle, WA: IHME, University of Washington, 2020. Available at <http://vizhub.healthdata.org/gbdcompare>. (18 March 2023).]

Таблица 1. Исходы в изучаемой выборке после исключения ССЗ в анамнезе

|                                                                                                                                     | Все,<br>n=19313 | Мужчины,<br>n=7728 | Женщины,<br>n=11585 | р-значение |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|--------------------|---------------------|------------|
| Нефатальные КТ, n (%)                                                                                                               | 356 (1,8)       | 186 (2,4)          | 170 (1,5)           | <0,001     |
| Только нефатальный ИМ, n (%)                                                                                                        | 182 (0,9)       | 107 (1,4)          | 75 (0,6)            | <0,001     |
| Только нефатальные ОНМК, n (%)                                                                                                      | 134 (0,7)       | 56 (0,7)           | 78 (0,7)            | 0,724      |
| Нефатальные ИМ и ОНМК, n (%)                                                                                                        | 40 (0,2)        | 23 (0,3)           | 17 (0,1)            | 0,034      |
| ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, КТ — конечные точки, ИМ — инфаркт миокарда, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения |                 |                    |                     |            |

Таблица 2. Исходные характеристики изучаемой выборки в зависимости от пола

| Показатель                                                                                                                             | Все,<br>n=19794 | Мужчины,<br>n=8010 | Женщины,<br>n=11784 | р-значение |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|--------------------|---------------------|------------|
| Возраст, лет                                                                                                                           | 44,7±11,5       | 43,2±11,5          | 45,8±11,3           | <0,001     |
| АГ, n (%)                                                                                                                              | 8845 (44,7)     | 3755 (46,9)        | 5090 (43,2)         | <0,001     |
| ГиперЛНП, n (%)                                                                                                                        | 12321 (62,2)    | 4986 (62,2)        | 7335 (62,2)         | 1,000      |
| Изолированная АГ, n (%)                                                                                                                | 2515 (12,7)     | 1200 (15,0)        | 1315 (11,2)         | <0,001     |
| Изолированная ГиперЛНП, n (%)                                                                                                          | 5991 (30,3)     | 2431 (30,3)        | 3560 (30,2)         | 0,838      |
| Сочетание АГ и ГиперЛНП, n (%)                                                                                                         | 6330 (32,0)     | 2555 (31,9)        | 3775 (32,0)         | 0,840      |
| Ожирение (ИМТ ≥30 кг/м <sup>2</sup> ), n (%)                                                                                           | 5912 (30,0)     | 2102 (26,4)        | 3810 (32,5)         | <0,001     |
| Курение в настоящее время, n (%)                                                                                                       | 4643 (23,5)     | 2975 (37,2)        | 1668 (14,2)         | <0,001     |
| Гипергликемия ≥7 ммоль/л или СД2Т, n (%)                                                                                               | 1179 (6,0)      | 482 (6,0)          | 697 (5,9)           | 0,783      |
| АГ — артериальная гипертензия, ГиперЛНП — гиперлиппротеинемия низкой плотности, ИМТ — индекс массы тела, СД2Т — сахарный диабет 2 типа |                 |                    |                     |            |

Таблица 3. Влияние изолированных АГ и ГиперЛНП и их сочетания на возникновение новых случаев нефатальных ССЗ

| Нефатальные ССЗ                                                                                                                                                             | Оба пола           |        | Мужчины             |       | Женщины             |       |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|--------|---------------------|-------|---------------------|-------|
|                                                                                                                                                                             | ОР (ДИ)            | р      | ОР (ДИ)             | р     | ОР (ДИ)             | р     |
| Изолированная АГ                                                                                                                                                            | 2,2<br>(1,32-3,66) | 0,002  | 2,18<br>(1,08-4,39) | 0,029 | 2,31<br>(1,09-4,89) | 0,030 |
| Изолированная ГиперЛНП                                                                                                                                                      | 1,9<br>(1,19-3,04) | 0,007  | 2,08<br>(1,08-4)    | 0,029 | 1,8<br>(0,91-3,55)  | 0,089 |
| Сочетание АГ и ГиперЛНП                                                                                                                                                     | 2,4<br>(1,51-3,81) | <0,001 | 2,34<br>(1,23-4,43) | 0,009 | 2,59<br>(1,32-5,07) | 0,006 |
| АГ — артериальная гипертензия, ГиперЛНП — гиперлиппротеинемия низкой плотности, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ОР — относительный риск, ДИ — доверительный интервал |                    |        |                     |       |                     |       |

Таблица 4. Влияние изолированных АГ и ГиперЛНП и их сочетания на возникновение новых случаев нефатального ИМ

| Новые случаи ИМ                                                                                                                                             | Оба пола            |       | Мужчины             |       | Женщины             |       |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------|-------|---------------------|-------|---------------------|-------|
|                                                                                                                                                             | ОР (ДИ)             | р     | ОР (ДИ)             | р     | ОР (ДИ)             | р     |
| Изолированная АГ                                                                                                                                            | 1,83<br>(0,91-3,65) | 0,089 | 1,71<br>(0,74-3,99) | 0,212 | 1,98<br>(0,59-6,64) | 0,267 |
| Изолированная ГиперЛНП                                                                                                                                      | 2,23<br>(1,2-4,15)  | 0,011 | 2,19<br>(1,02-4,69) | 0,044 | 2,23<br>(0,76-6,55) | 0,143 |
| Сочетание АГ и ГиперЛНП                                                                                                                                     | 2,43<br>(1,31-4,49) | 0,005 | 2,15<br>(1,01-4,56) | 0,047 | 2,8<br>(0,96-8,15)  | 0,059 |
| АГ — артериальная гипертензия, ГиперЛНП — гиперлиппротеинемия низкой плотности, ИМ — инфаркт миокарда, ОР — относительный риск, ДИ — доверительный интервал |                     |       |                     |       |                     |       |

из которого приглашали подходящего по возрасту и полу потенциального участника обследования. Более подробно протокол представлен ранее [13].

Проведен опрос по стандартной анкете, содержащей информацию о социально-демографических данных (пол, возраст, образование, достаток), статусе курения и анамнезе заболеваний, а также физические исследования, включая антропометрические

измерения: рост, вес, окружность талии (ОТ), расчет индекса массы тела (ИМТ). АД и частоту пульса измеряли дважды, на правой руке, в положении пациента сидя автоматическим тонометром. В анализ включали среднее из двух измерений.

Пробоподготовку, т.е. получение сыворотки и плазмы крови, проводили в лечебно-профилактических учреждениях региона сразу после взятия крови по

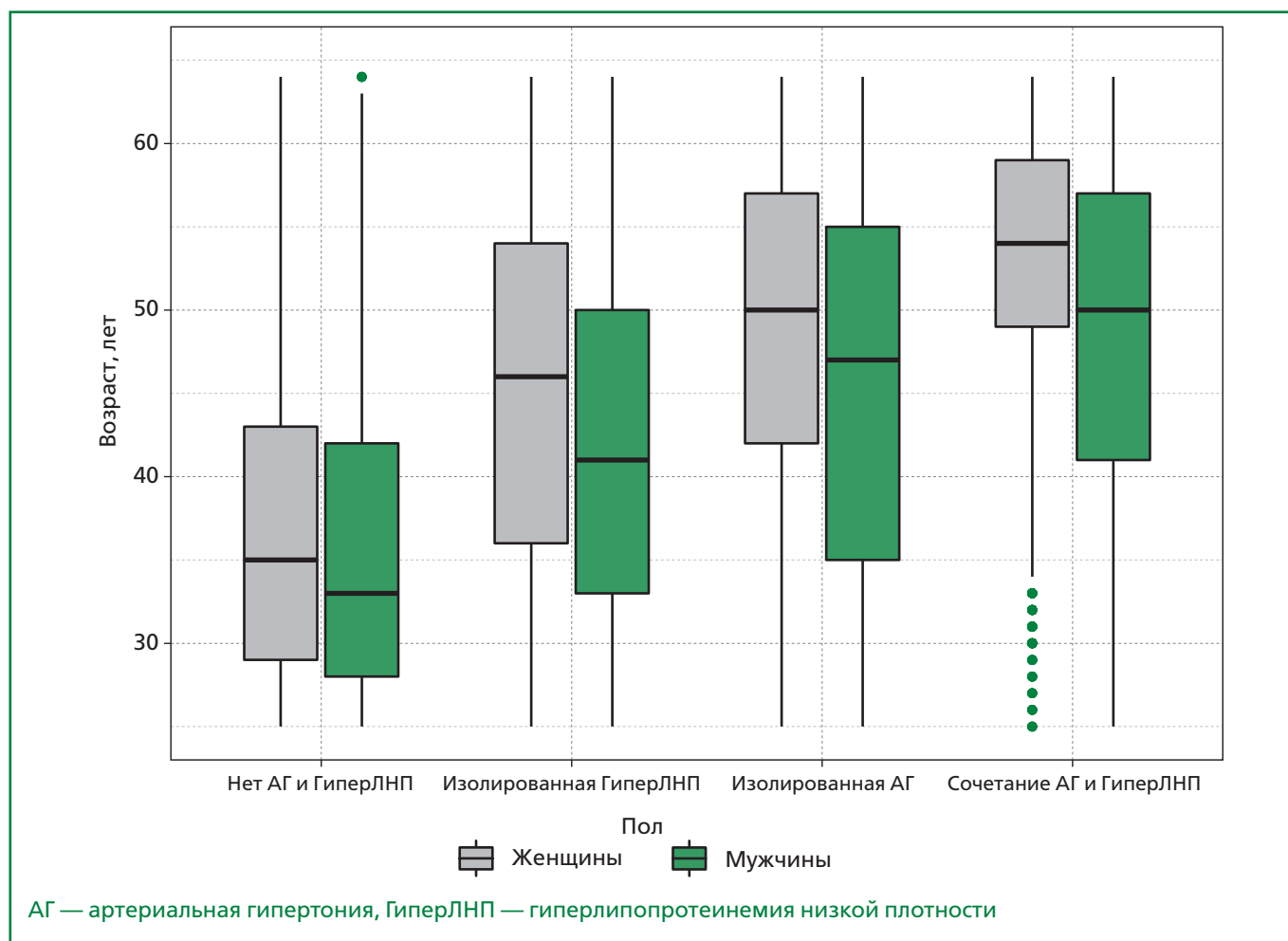


Рисунок 1. Возрастные характеристики выборки

Таблица 5. Влияние изолированных АГ и ГиперЛНП и их сочетания на возникновение новых случаев нефатального ОНМК

| Новые случаи ОНМК       | Все                 |       | Мужчины              |       | Женщины             |       |
|-------------------------|---------------------|-------|----------------------|-------|---------------------|-------|
|                         | ОР (ДИ)             | p     | ОР (ДИ)              | p     | ОР (ДИ)             | p     |
| Изолированная АГ        | 2,92<br>(1,44-5,92) | 0,003 | 4,46<br>(1,29-15,37) | 0,018 | 2,43<br>(0,98-6,04) | 0,057 |
| Изолированная ГиперЛНП  | 1,58<br>(0,8-3,12)  | 0,189 | 1,92<br>(0,55-6,76)  | 0,310 | 1,61<br>(0,71-3,66) | 0,257 |
| Сочетание АГ и ГиперЛНП | 2,56<br>(1,33-4,95) | 0,005 | 3,9<br>(1,19-12,8)   | 0,025 | 2,28<br>(1-5,2)     | 0,050 |

АГ — артериальная гипертензия, ГиперЛНП — гиперлиппротеинемия низкой плотности, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, ОР — относительный риск, ДИ — доверительный интервал

стандартной методике. Образцы сыворотки и плазмы крови (далее биообразцы) замораживали после аликвотирования при температуре -25°C в пробирках типа эппендорф по 500-1000 мкл. Из региона не более, чем через 2 нед, образцы доставляли в НМИЦ ТПМ на сухом льду при температуре -50°C. Хранились образцы при температуре -70°C. В анализ включили результаты определения уровня ХС ЛНП.

Для каждого участника устанавливался статус курения: никогда не курил, курит в настоящее время, бросил более года назад. Ожирение определя-

лось как ИМТ  $\geq 30$  кг/м<sup>2</sup>, и/или ОТ  $\geq 102$  см для мужчин и  $\geq 88$  см женщин (абдоминальное ожирение). АГ диагностировалась при уровне систолического АД (САД)  $\geq 140$  мм рт.ст. и/или диастолического АД (ДАД)  $\geq 90$  мм рт.ст., или при приеме антигипертензивных препаратов. Использование диаграммы Венна позволило выделить две группы пациентов — с изолированной АГ (без ГиперЛНП) и с изолированной ГиперЛНП (без АГ).

В проспективное когортное наблюдение, в котором собирались конечные точки (КТ — новые слу-

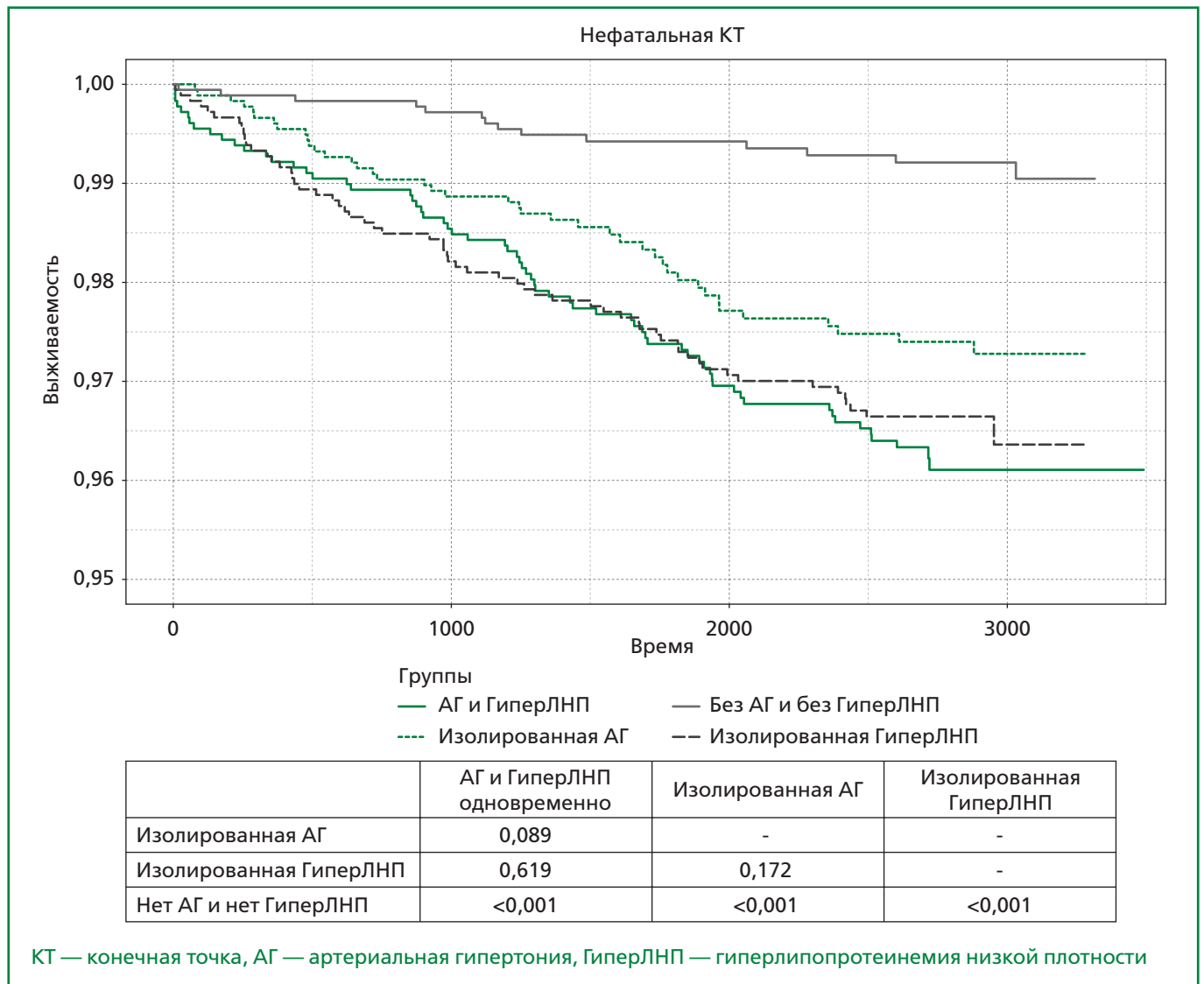


Рисунок 2А. Кривые Каплана-Мейера, отражающие возникновение общей КТ — нефатальные сердечно-сосудистые события в группах АГ, ГиперЛНП и их сочетанием в популяции ЭССЕ-РФ

чаи возникновения ИМ и или ОНМК), включены выборки из населения указанных выше регионов. Сбор КТ осуществлялся один раз в два года с помощью прямого и непрямого контакта. В первую очередь устанавливали жизненный статус участника, затем причины смерти и новые случаи ССЗ. Данные по смертности получали из регионального регистра с закодированными причинами смерти по международной классификации болезней (МКБ-10). Заболеваемость проверялась и уточнялась по историям болезни и в фонде обязательного медицинского страхования. Регистрировали первое нефатальное заболевание: ИМ и/или ОНМК. Пациенты с первичной КТ "сердечно-сосудистая смерть" исключались из анализа.

Медиана периода наблюдения для всей выборки составила 7,5 [3,9; 8,7] лет. Для исследования ЭССЕ-РФ первое обследование — 8,5 [7,4; 8,7] лет, для исследования ЭССЕ-РФ2 — 3,8 [3,7; 3,9] лет.

Для оценки влияния изолированных АГ и ГиперЛНП или их сочетания на возникновение ИМ и ОНМК из выборки исключили всех пациентов с ИБС или ИМ и/или ОНМК, после чего размер выборки сократился до 19 794 человек. Было выявлено 356 нефатальных случаев (табл. 1).

При этом ИМ в анамнезе чаще регистрировался у мужчин (1,4 против 0,6%,  $p < 0,001$ ), а частота ОНМК не различалась по полу.

Статистический анализ проведен при помощи среды R 4.1 с открытым исходным кодом. Возраст описан при помощи среднего и стандартного отклонения ( $M \pm SD$ ). Качественные показатели описаны относительными частотами в процентах. Сравнение непрерывных показателей между двумя независимыми группами проведено при помощи критерия Манна-Уитни, дискретных — при помощи точного двустороннего критерия Фишера. Оценка вклада ФР в возникновение новых случаев ИМ и ОНМК про-

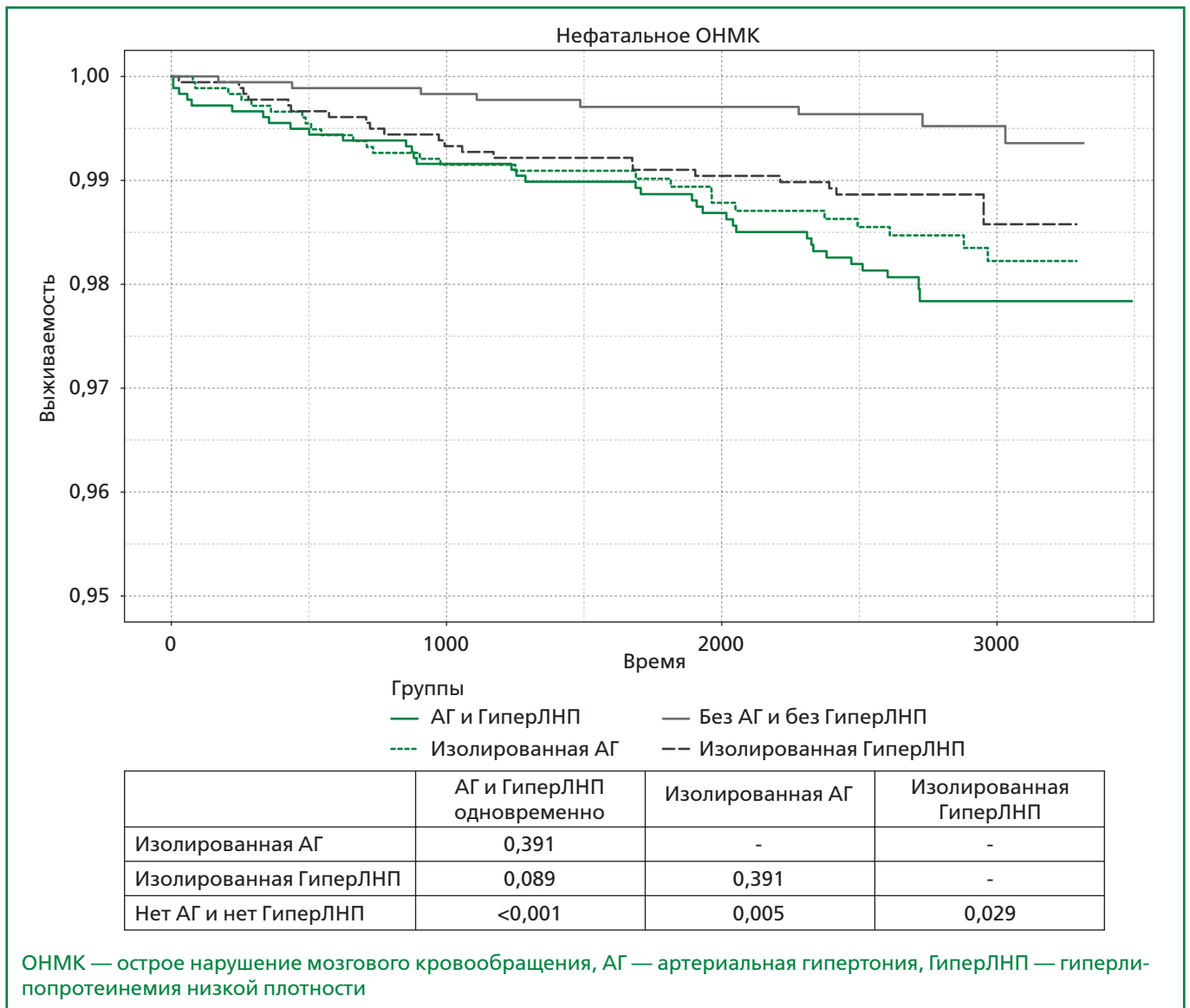


Рисунок 2Б. Кривые Каплана-Мейера, отражающие возникновение нефатального ОНМК в группах АГ, ГиперЛНП и их сочетанием в популяции ЭССЕ-РФ

водилась с использованием многофакторных моделей пропорциональных рисков Кокса с поправкой на пол, возраст и регион. Для изучаемых ФР приведены отношения рисков (ОР) и 95% доверительные интервалы (ДИ). Кривые выживаемости построены методом Каплана-Мейера. Сравнение кривых выживаемости проводилось при помощи лог-рангового критерия с поправкой Холма-Бонферрони для множественных сравнений. Для более точного анализа выживаемости проведено сопоставление групп по полу и возрасту по пятилетиям. Сопоставление групп было проведено с помощью пакета matchIt в среде R. Каждому участнику одной из исследуемых групп подбирались в соответствии участники из других групп того же пола и в той же возрастной категории. Уровень значимости для всех проверяемых гипотез принят равным 0,05.

## Результаты

В табл. 2 представлена исходная характеристика параметров выборки в отсутствие ИБС, ИМ и ОНМК. Женщины были значимо старше мужчин, но мужчины имели большую распространенность АГ (43,2% против 46,9%,  $p < 0,001$ ). Частота ГиперЛНП у мужчин и женщин практически идентична. Всего 11,2% у женщин составила изолированная АГ, и 15,0% у мужчин. По частоте изолированной ГиперЛНП, а также сочетания ГиперЛНП и АГ мужчины и женщины не различались.

Ожирение значимо чаще выявлялось у женщин, курили чаще мужчины, а различий по полу по частоте СД2Т не было.

Отмечена тенденция последовательного увеличения возраста, начиная с нормальных значений АД и ХС ЛНП (рис. 1). Однако выявлены значимые разли-

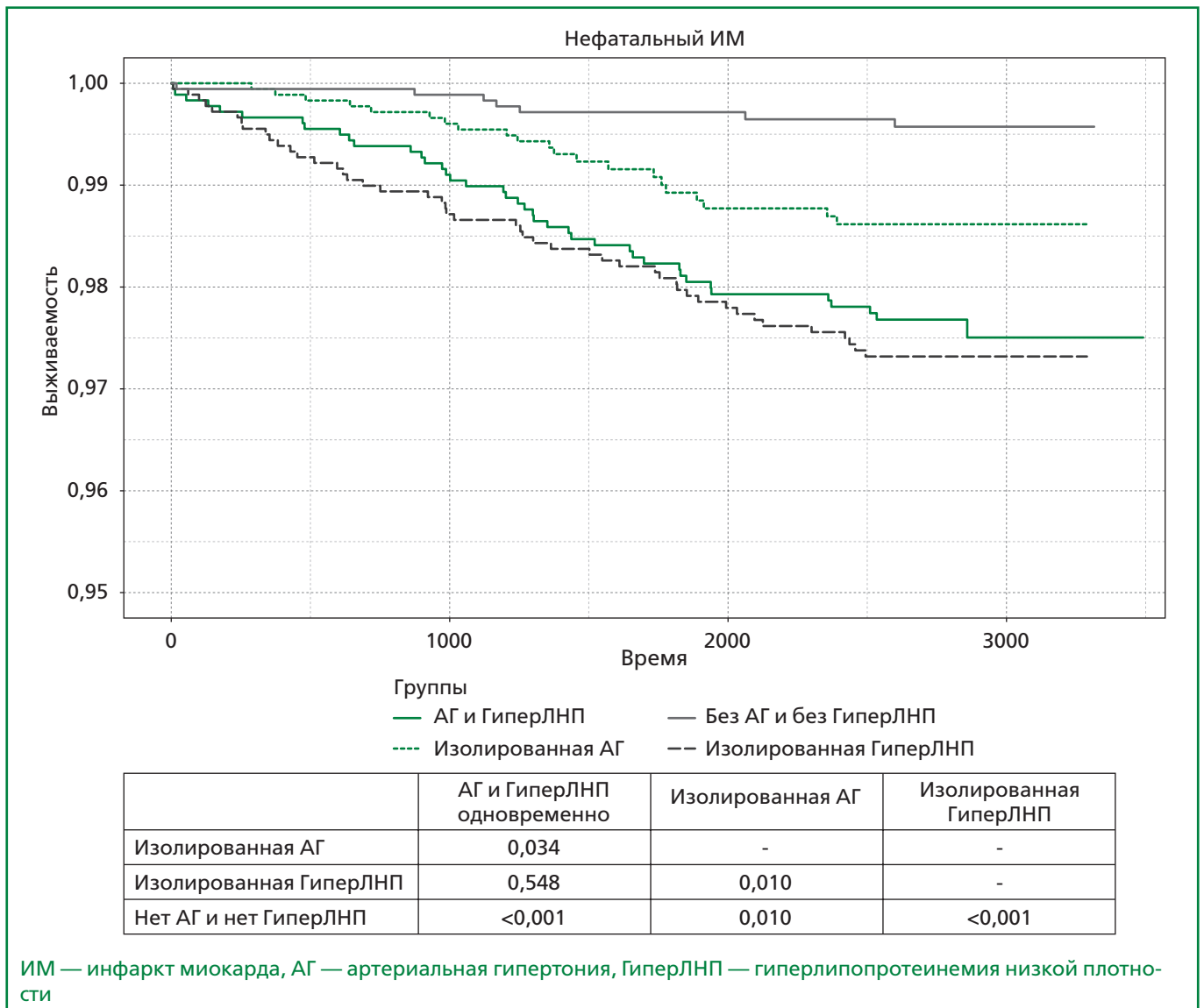


Рисунок 2В. Кривые Каплана-Мейера, отражающие возникновение нефатального ИМ в группах АГ, ГиперЛНП и их сочетанием в популяции ЭССЕ-РФ

чия между группами с АГ и сочетанием ее с ГиперЛНП, и с группой лиц, не имеющих ФР.

Использование моделей пропорциональных рисков Кокса позволило выявить вклад АГ, ГиперЛНП и их сочетания в возникновение новых случаев нефатальных КТ. Во всех моделях введена поправка на пол, возраст и регион. Прежде всего обращает на себя внимание значимо более высокий риск возникновения новых случаев нефатальных КТ у лиц с изолированной АГ по сравнению с теми, у кого выявлена изолированная ГиперЛНП (табл. 3). Это значимо для всех категорий, кроме женщин с изолированной ГиперЛНП. При сочетании АГ и ГиперЛНП риск возникновения новых случаев был самым высоким. Так, если изолированная АГ увеличивает риск возникновения ССЗ в 2,2 раза, а изолированная ГиперЛНП в 1,9 раза, то сочетание этих нарушений сопровождается более выраженным увеличением риска

(в 2,4 раза), однако различия между группами не достигли статистической значимости.

Вместе с тем, новые случаи ИМ возникали чаще у мужчин, имеющих ГиперЛНП или сочетание этого нарушения с АГ, и практически не выявлялись у женщин (табл. 4). У лиц с АГ риск развития ИМ оказался наименьшим.

В табл. 5 представлены данные о рисках возникновения ОНМК в выборке ЭССЕ-РФ. У женщин значимых ассоциаций между АГ, ГиперЛНП и их сочетанием, с одной стороны, и возникновением новых случаев ОНМК, с другой, выявлено не было. Риск возникновения ОНМК, как можно было ожидать, был значимо выше при наличии АГ или ее сочетании с ГиперЛНП, причем самый высокий риск обнаружился у мужчин с изолированной АГ.

Для трех КТ: общая нефатальная КТ, нефатальный ИМ и нефатальное ОНМК были рассчитаны кривые

Каплана-Мейера (рис. 2). Был проведен сравнительный анализ КТ в зависимости от нарушений: изолированная АГ, изолированная ГиперЛНП, их сочетание и группа без факторов риска, так называемые "здоровые" (см. рис. 2). Группа без нарушений значительно дольше остается "здоровой", то есть ССЗ не возникают. Наиболее быстро КТ возникали в группе сочетанных нарушений. Рис. 2 демонстрирует результаты сравнения кривых в группах после процедуры "matching" ( $n=7300$ ) для тех же КТ. Возникновение ИМ отмечается значительно чаще в группе с ГиперЛНП и сочетании с АГ (см. рис. 2В). Примечательно, что несмотря на жесткий отбор при формировании групп (matching), отмечено значимое увеличение частоты новых случаев ИМ при ГиперЛНП. Иначе говоря, продолжительность жизни без ИМ и/или ОНМК зависит от наличия и сочетания АГ и ГиперЛНП (см. рис. 2А и 2Б).

## Обсуждение

В настоящем исследовании распространенность изолированных АГ, ГиперЛНП и их сочетания в общей выборке ЭССЕ-РФ составила 12,7, 30,3 и 32%, соответственно. При этом мужчины имели значительно чаще изолированную АГ — 15%, по сравнению с женщинами (11,2%) ( $p<0,001$ ). Сочетание АГ с ГиперЛНП было схожим в нашем исследовании и в Красноярском крае, который входит в исследование ЭССЕ-РФ [12]. Сравнение с данными зарубежных исследователей показало, что частота сочетанной патологии в выборке ЭССЕ-РФ оказалась выше, чем в США (18%), но ниже, чем в Литве (46%) [14, 15]. Как показано в исследовании ветеранов администрации США, общая распространенность АГ, гиперхолестеринемии и сочетания АГ с гиперхолестеринемией составила 30, 47 и 18%, соответственно. Частота этих двух ФР ССЗ в совокупности составила 20% у женщин против 16% у мужчин ( $p<0,05$ ), варьируя от 1,9% у лиц в возрасте от 20 до 29 лет до 56% у лиц в возрасте  $>80$  лет ( $p<0,001$ ) [10]. В этом исследовании частота АГ практически не отличалась от полученной в нашей работе. Однако лиц с сочетанием АГ и ГиперЛНП, по нашим данным, оказалось несколько больше (в нашем исследовании 30,2 против 18% в работе американских авторов). Высокая распространенность ГиперЛНП (60 против 34% в США) а также высокая частота сочетанных нарушений тоже достаточно интересны [8, 9], что позволяет надеяться, что правильное использование такого резерва профилактики ССЗ может привести к существенному улучшению эпидемиологической ситуации в стране.

Анализ возрастных показателей в каждом из изучаемых сочетаний показал, что наиболее ранним признаком развития будущих сердечно-сосудистых событий является появление повышенного ХС ЛНП (средний возраст  $43,6\pm 10,7$  года), немного позднее развивается АГ ( $47,3\pm 11,0$  лет), т.е., наруше-

ние липидного профиля возникает у пациента раньше, чем АГ, и, медленно воздействуя на сосудистую стенку, способствует развитию АГ, которая таким образом возникает позднее, но частота ее быстро растет по сравнению с ГиперЛНП.

Несмотря на то, что АГ и ГиперЛНП рассматриваются как два важнейших нарушения, определяющих уровень смертности населения в большинстве развитых стран мира, мы все еще недостаточно знаем, какое из них является первопричиной возникновения ССЗ [16].

В последние годы внимание исследователей привлекают результаты изучения сочетанного влияния АГ и нарушений липидного обмена на возникновение сердечно-сосудистых событий. Более того был предложен термин "липипензия" [17]. Нам представляется, что правильнее говорить о сочетании этих нарушений, поскольку необходимо их более глубокое изучение.

Согласно полученным результатам, и АГ, и ГиперЛНП по отдельности и в сочетании значимо увеличивали риск возникновения ИМ и ОНМК. У мужчин все три вида нарушений (АГ, ГиперЛНП и их сочетание) значимо увеличивают риск новых случаев заболеваний, у женщин это влияние выражено слабее, что, скорее всего, связано с недостаточным числом случаев КТ при небольшом сроке наблюдения. Можно видеть и некоторое увеличение риска при одновременном воздействии обоих нарушений, хотя и не столь значительное. Тем не менее, отсюда вытекает возможность профилактического действия политаблетки с целью предотвращения фатальных осложнений. Одновременное использование препаратов с различным механизмом действия, скорее подавляет синергизм по сравнению с одним лекарственным средством [11]. Вместе с тем необходимо отметить менее выраженное влияние ГиперЛНП на возникновение новых случаев ССЗ и отсутствие значимых различий между тремя изучаемыми нарушениями. Тем не менее риск возникновения ИМ был выше у мужчин с ГиперЛНП, а риск ОНМК выше у лиц с повышенным АД. Полученные данные согласуются с данными исследований INTERHEART и INTERSTROKE. Так, INTERHEART — исследование типа случай-контроль острого ИМ в 52 странах, с изучением 15152 случаев заболевания и 14820 контрольных случаев. Цель исследования состояла в оценке важности ФР для ИМ в мире. Риск ИМ был максимальным при повышенном отношении апоВ/апоА1. Исследование INTERSTROKE, схожее по дизайну с исследованием INTERHEART, показало, что ведущим фактором риска инсульта является АГ [18, 19].

Интересной представляется публикация китайских исследователей о возникновении новых случаев АГ [20]. Было обследовано 2116 пациентов без АГ с целью изучения влияния интегрированных липидных индексов, объединенных термином "липидный комплекс", на прогнозирование риска впервые воз-

никшей АГ. Новые случаи АГ регистрировались в течение 10 лет. Липидный комплекс положительно коррелировал с АГ ( $p < 0,001$ ). Среди лиц моложе 55 лет при каждом увеличении показателя липидного риска на 0,94 риск АГ увеличивался на 37%. Эта связь не зависела от избыточного веса или ожирения.

В нашем исследовании АГ и ГиперЛНП, а также их сочетание способствуют возникновению новых случаев ИМ и ОНМК у населения трудоспособного возраста.

#### Ограничения исследования

В качестве диагностических критериев в работе использовали утверждение пациента о наличии у него сердечно-сосудистого анамнеза, что могло повлиять на точность выявления заболеваний. Кроме того, использовался ограниченный возрастной диапазон — 25-64 лет.

## Заключение

Частота изолированных АГ и ГиперЛНП в общей выборке составила 13 и 30%, соответственно.

Сочетанные нарушения были выявлены у 32% обследованных. При исключении из выборки случаев ИБС, ИМ и ОНМК (в анамнезе), средний возраст существенно снизился. Несмотря на это, наличие у пациентов АГ, ГиперЛНП или их сочетания удваивает риск возникновения новых случаев ИМ и ОНМК по сравнению с теми, у кого этих нарушений нет. В то же время, значимых различий между группами АГ, ГиперЛНП и их сочетание выявлено не было. Таким образом, отечественными данными подтверждена необходимость профилактики, в том числе первичной: профилактическое направление в медицине остаётся ведущим.

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

**Финансирование.** Исследование выполнено при поддержке НМИЦ терапии и профилактической медицины Минздрава России.

**Funding.** This study was supported by National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine.

## References / Литература

1. Liu T, Zhao D, Qi Y. Global Trends in the Epidemiology and Management of Dyslipidemia. J Clin Med. 2022;11(21):6377. DOI:10.3390/jcm11216377.
2. 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.
3. Chow CK, Teo KK, Rangarajan S, et al; PURE (Prospective Urban Rural Epidemiology) Study investigators. Prevalence, Awareness, Treatment, and Control of Hypertension in Rural and Urban Communities in High-, Middle-, and Low-Income Countries. JAMA. 2013;310(9):959-68. DOI:10.1001/jama.2013.1841.
4. Prospective Studies Collaboration; Lewington S, Whitlock G, Clarke R, et al. Blood cholesterol and vascular mortality by age, sex, and blood pressure: a meta-analysis of individual data from 61 prospective studies with 55,000 vascular deaths. Lancet. 2007;370(9602):1829-39. DOI:10.1016/S0140-6736(07)61778-4.
5. Boytsov SA, Balanova YuA, Shalnova SA, et al. Arterial hypertension among individuals of 25–64 years old: prevalence, awareness, treatment and control. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2014;13(4):4-14 (In Russ.) [Бойцов С.А., Баланова Ю.А., Шальнова С.А. и др. Артериальная гипертензия 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.
6. Balanova YuA, Shalnova SA, Kutsenko VA, et al on behalf of the participants in the ESSAY-RF study. Contribution of arterial hypertension and other risk factors to survival and mortality in the Russian population. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2021;20(5):3003 (In Russ.) [Баланова Ю.А., Шальнова С.А., Куценко В.А. и др. от имени участников исследования ЭССЕ-РФ. Вклад артериальной гипертензии и других факторов риска в выживаемость и смертность в российской популяции. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2021;20(5):3003]. DOI:10.15829/1728-8800-2021-3003.
7. Metelskaya VA, Shalnova SA, Deev AD, et al Analysis of atherogenic dyslipidemias prevalence among population of Russian Federation (results of the ESSE-RF Study). Profilakticheskaya Meditsina. 2016;19(1):15-23 (In Russ.) [Метельская В.А., Шальнова С.А., Деев А.Д. и др. Анализ распространенности показателей, характеризующих атерогенность спектра липопротеинов, у жителей Российской Федерации (по данным исследования ЭССЕ-РФ). Профилактическая медицина. 2016;19(1):15-23]. DOI:10.17116/profmed201619115-23.
8. Metelskaya VA, Shalnova SA, Yarovaya EB, et al. Lipoprotein Profile in Populations from Regions of the Russian Federation: ESSE-RF Study. Int J Environ Res Public Health. 2022;19(2):931. DOI:10.3390/ijerph19020931.
9. 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-e621. DOI:10.1161/CIR.0000000000001123.
10. Johnson ML, Pietz K, Battleman DS, Beyth RJ. Prevalence of comorbid hypertension and dyslipidemia and associated cardiovascular disease. Am J Manag Care. 2004;10(12):926-32.
11. Kobalava ZD, Kokhan EV. Hypertension and Hypercholesterolemia: is it Time for Anti-"Lipitensive" Therapy? Rational Pharmacotherapy in Cardiology. 2020;16(5):842-851 (In Russ.) [Кобалава Ж.Д., Кохан Е.В. Артериальная гипертензия и гиперхолестеринемия: время анти-"липотензивной" терапии? Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2020;16(5):842-851]. DOI:10.20996/1819-6446-2020-09-01.
12. Grinshtein Yul, Shabalin VV, Ruf RR, et al. Prevalence of a combination of hypertension and dyslipidemia among the adult population of a large East Siberian region. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2021;20(4):2865 (In Russ.) [Гринштейн Ю.И., Шабалин В.В., Руф Р.Р. и др. Распространенность сочетания артериальной гипертензии и дислипидемии среди взрослого населения крупного Восточносибирского региона. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2021;20(4):2865]. DOI:10.15829/1728-8800-2021-2865.
13. Boitsov SA, Chazov EI, Shlyakhto EV, et al. Scientific and Organizing Committee of the Russian Federation essay. Epidemiology of cardiovascular diseases in different regions of Russia (ESSE-RF). The rationale for and design of the study. The Russian Journal of Preventive Medicine. 013;16(6):25-34 (In Russ.) [Бойцов С.А., Чазов Е.И., Шляхто Е.В. и др. 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].
14. Wong ND, Lopeza V, Tang S, Williams GR. Prevalence, Treatment, and Control of Combined Hypertension and Hypercholesterolemia in the United States. Am J Cardiol. 2006;98(2):204-8. DOI:10.1016/j.amjcard.2006.01.079.
15. Kutkiene S, Petrulioniene Z, Laucevicius A, et al. Cardiovascular risk assessment of dyslipidemic middle-aged adults without overt cardiovascular disease over the period of 2009-2016 in Lithuania. Lipids Health Dis. 2018;17(1):233. DOI:10.1186/s12944-018-0883-5.
16. Dzizinsky AA. Etiological and clinical pathogenetic interrelations of atherosclerosis and arterial hypertension. Siberian Medical Journal (Irkutsk). (In Russ.) [Дзизинский А.А. Этиологические и клинико-патогенетические взаимосвязи атеросклероза и артериальной гипертензии. Сибирский медицинский журнал (Иркутск). 2011;105(6):5-8].
17. Dalal JJ, Padmanabhan TN, Jain P, et al. LIPITENSION: Interplay between dyslipidemia and hypertension. Indian J Endocrinol Metab. 2012;16(2):240-5. DOI:10.4103/2230-8210.93742.

18. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, et al; INTERHEART Study Investigators. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet*. 2004; 364(9438):937-52. DOI:10.1016/S0140-6736(04)17018-9.2.
19. O'Donnell MJ, Chin SL, Rangarajan S, et al; INTERSTROKE investigators. Global and regional effects of potentially modifiable risk factors associated with acute stroke in 32 countries (INTERSTROKE): a case-control study. *Lancet*. 2016;388(10046):761-75. DOI:10.1016/S0140-6736(16)30506-2.
20. Xie H, Zhuang Q, Mu J, et al The relationship between lipid risk score and new-onset hypertension in a prospective cohort study. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022;13:916951. DOI:10.3389/fendo.2022.916951.

Сведения об Авторах/About the Authors

**Шальнова Светлана Анатольевна** [Svetlana A. Shalnova]

eLibrary SPIN 7417-2194, ORCID 0000-0003-2087-6483

**Яровая Елена Борисовна** [Elena B. Yarovaya]

eLibrary SPIN 5591-8439, ORCID 0000-0002-6615-4315

**Метельская Виктория Алексеевна** [Victoria A. Metelskaya]

eLibrary SPIN: 2764-8620 ORCID 0000-0001-8665-9129

**Филичкина Елена Михайловна** [Elena M. Filichkina]

eLibrary SPIN 3153-4281, ORCID 0000-0003-3715-6896

**Капустина Анна Владимировна** [Anna V. Kapustina]

eLibrary SPIN 1280-2172, ORCID 0000-0002-9624-9374

**Куценко Владимир Александрович** [Vladimir A. Kutsenko]

eLibrary SPIN 8567-1789, ORCID 0000-0001-9844-3122

**Баланова Юлия Андреевна** [Yulia A. Balanova]

eLibrary SPIN 7417-2194, ORCID 0000-0001-8011-2798

**Имаева Асия Эмвяровна** [Asiia E. Imaeva]

eLibrary SPIN 7568-9285, ORCID 0000-0002-9332-0622

**Муромцева Галина Аркадьевна** [Galina A. Muromtseva]

eLibrary SPIN 9872-8010, ORCID 0000-0002-0240-3941

**Евстифеева Светлана Евгеньевна** [Svetlana E. Evstifeeva]

eLibrary SPIN 3706-2581, ORCID 0000-0002-7486-4667

**Максимов Сергей Алексеевич** [Sergey A. Maximov]

eLibrary SPIN 4362-1967, ORCID 0000-0003-0545-2586

**Кулакова Наталья Валентиновна** [Natalia V. Kulakova]

eLibrary SPIN 1837-2650, ORCID 0000-0001-6473-5653

**Калачикова Ольга Николаевна** [Olga N. Kalachikova]

eLibrary SPIN 4087-8120, ORCID 0000-0003-4681-4344

**Черных Татьяна Михайловна** [Tatiana M. Chernykh]

eLibrary SPIN 1490-7813, ORCID 0000-0003-2673-091X

**Белова Ольга Анатольевна** [Olga A. Belova]

ORCID 0000-0002-7164-0086

**Артамонова Галина Владимировна** [Galina V. Artamonova]

eLibrary SPIN 3972-2791, ORCID 0000-0003-2279-3307

**Гринштейн Юрий Исаевич** [Yurii I. Grinshtein]

eLibrary SPIN 1219-3804, ORCID 0000-0001-8847-235X

**Либис Роман Аронович** [Roman A. Libis]

eLibrary SPIN 8292-0051, ORCID 0000-0003-0130-990X

**Ротарь Ротарь Оксана Петровна** [Oxana P. Rotar]

eLibrary SPIN 2416-5178, ORCID 0000-0002-5530-9772

**Трубачева Ирина Анатольевна** [Irina A. Trubacheva]

eLibrary SPIN 8605-2140, ORCID 0000-0003-1063-7382

**Ефанов Алексей Юрьевич** [Alexey Yu. Efanov]

eLibrary SPIN 6423-3149, ORCID 0000-0002-3770-3725

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

eLibrary SPIN 7726-7198, ORCID 0000-0001-7202-742X

**Редько Андрей Николаевич** [Andrey N. Redko]

eLibrary SPIN 5517-3692, ORCID 0000-0002-3454-1599

**Викторова Инна Анатольевна** [Inna A. Viktorova]

eLibrary SPIN 5171-5592, ORCID 0000-0001-8728-2722

**Прищепа Наталья Николаевна** [Natalia N. Prishchepa]

ORCID 0000-0001-8066-228X

**Конради Александра Олеговна** [Aleksandra O. Konradi]

eLibrary SPIN 2298-826, ORCID 0000-0001-8169-7812

**Бойцов Сергей Анатольевич** [Sergey A. Boytsov]

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

**Шляхто Евгений Владимирович** [Evgeniy V. Shlyakhto]

eLibrary SPIN 6679-7621, ORCID 0000-0003-2929-0980

**Драпкина Оксана Михайловна** [Oxana M. Drapkina]

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

# ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

## Долгосрочные эффекты усиленной наружной контрпульсации в ведении пациентов с хронической сердечной недостаточностью ишемического генеза

Лишута А. С. \*, Слепова О. А., Николаева Н. А., Петрухнова М. Ф., Привалова Е. В., Беленков Ю. Н.

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

**Цель.** Изучить долгосрочные эффекты комплексной терапии с добавлением усиленной наружной контрпульсацией (УНКП) у пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца (ИБС), осложненной хронической сердечной недостаточностью (ХСН).

**Материал и методы.** В открытом рандомизированном исследовании EXCEL (NCT05913778) 118 пациентов с верифицированной ИБС, осложненной ХСН II-III функционального класса по классификации NYHA со сниженной или промежуточной фракцией выброса левого желудочка рандомизированы в 1-ю группу (n=59) – оптимальная медикаментозная терапия (ОМТ) и УНКП (35 ч, 2 курса в год), 2-ю группу (n=59) – ОМТ и УНКП (35 ч, 1 курс в год). Первичной конечной точкой была доля пациентов с увеличением расстояния, проходимого по данным 6-минутного теста ходьбы (6МХТ), по крайней мере на 20% по сравнению с исходным. Вторичная комбинированная конечная точка включала неблагоприятные сердечно-сосудистые клинические исходы (инфаркт миокарда, реваскуляризация, инсульт, смерть), новые случаи фибрилляции предсердий, сахарного диабета, снижения функции почек, госпитализаций по поводу ХСН.

**Результаты.** Средний ФК ХСН снизился в 1-й группе с  $2,41 \pm 0,49$  исходно до  $1,95 \pm 0,47$  через 24 мес. ( $p < 0,001$ ), а во 2-й группе с  $2,37 \pm 0,49$  до  $2,19 \pm 0,43$  соответственно ( $p = 0,021$ ;  $p < 0,001$  для межгрупповых различий). Доля пациентов с увеличением пройденного расстояния в 6МХТ  $> 20\%$  (первичная конечная точка) в 1-й и 2-й группах через 24 мес. составила 98,3% (n=58) и 79,7% (n=46) соответственно ( $p < 0,001$ ). Кумулятивная бес-событийная выживаемость в 1-й группе была значимо выше таковой во 2-й группе (88,1% против 66,1%;  $\chi^2 = 7,792$ ,  $p = 0,005$ ). В 1-й группе по сравнению со 2-й шансы развития комбинированной конечной точки оказались ниже в 4,2 раза (отношение шансов (ОШ) 0,263, 95% доверительный интервал (ДИ) 0,101-0,683;  $p = 0,006$ ), а недостижения первичной конечной точки (увеличение проходимой дистанции в 6МХТ  $> 20\%$ ) – в 16,4 раза (ОШ 0,061, 95% ДИ 0,008-0,484;  $p = 0,009$ ).

**Закключение.** За 24-месячный период исследования эффектов УНКП у пациентов с ИБС, осложненной ХСН, продемонстрировано стабильное улучшение толерантности к нагрузке, а также снижение частоты возникновения неблагоприятных клинических исходов, значимо более выраженные в группе с большим количеством процедур УНКП.

**Ключевые слова:** усиленная наружная контрпульсация, ишемическая болезнь сердца, хроническая сердечная недостаточность, толерантность к нагрузке, выживаемость.



**Для цитирования:** Лишута А. С., Слепова О. А., Николаева Н. А., Петрухнова М. Ф., Привалова Е. В., Беленков Ю. Н. Долгосрочные эффекты усиленной наружной контрпульсации в ведении пациентов с хронической сердечной недостаточностью ишемического генеза. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2024;20(2):194-201. DOI: 10.20996/1819-6446-2024-3041. EDN LFDHMM

### Long-term effects of enhanced external counterpulsation in the management of patients with ischemic chronic heart failure

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

**Aim.** To study the long-term effects of complex therapy with the addition of enhanced external counterpulsation (EECP) in patients with stable coronary artery disease (CAD) complicated by chronic heart failure (CHF).

**Material and methods.** In the open randomized trial EXCEL (NCT05913778), 118 Patients with the verified ischemic CHF NYHA class II-III with reduced or intermediate left ventricular ejection fraction were included. They were randomized into group 1 (n=59) – optimal medical therapy (OMT) and EECP (35 hours, 2 courses per year), group 2 (n=59) – OMT and EECP (35 hours, 1 course per year). The primary endpoint was the proportion of patients with a 6-minute walk test (6MWT) increase of at least 20% from baseline. The secondary composite endpoint included adverse cardiovascular clinical outcomes (myocardial infarction, revascularization, stroke, death), new cases of atrial fibrillation, diabetes mellitus, decreased renal function, and hospitalizations for CHF.

**Results.** The average CHF NYHA class decreased in group 1 from  $2.41 \pm 0.49$  initially to  $1.95 \pm 0.47$  after 24 months ( $p < 0.001$ ), and in group 2 from  $2.37 \pm 0.49$  to  $2.19 \pm 0.43$ , respectively ( $p = 0.021$ ;  $p < 0.001$  for intergroup differences). The proportion of patients with an increase in distance walked during 6MWT  $> 20\%$  (primary endpoint) in groups 1 and 2 after 24 months was 98.3% (n=58) and 79.7% (n=46) respectively ( $p < 0.001$ ). Cumulative event-free survival in group 1 was significantly higher than that in group 2 (88.1% versus 66.1%;  $\chi^2 = 7.792$ ,  $p = 0.005$ ). In group 1, compared with group 2, the chances of combined endpoint development were 4.2 times lower (odds ratio 0.263, 95% confidence interval 0.101-0.683;  $p = 0.006$ ), and failure to achieve the primary endpoint (increased distance walked in 6MCT  $> 20\%$ ) – 16.4 times lower (odds ratio 0.061, 95% confidence interval 0.008-0.484;  $p = 0.009$ ).

**Conclusion.** Over the 24-month study period, the effect of EECP in patients with coronary artery disease complicated by CHF demonstrated a stable improvement in exercise tolerance, as well as a decrease in the incidence of adverse clinical outcomes, significantly more pronounced in the group with a large number of EECP procedures.

**Keywords:** enhanced external counterpulsation, coronary artery disease, chronic heart failure, exercise tolerance, survival.

**For citation:** Lishuta A.S., Slepova O.A., Nikolaeva N.A., Petruhnova M.F., Privalova E.V., Belenkov Yu. N. Long-term effects of enhanced external counterpulsation in the management of patients with ischemic chronic heart failure. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2024;20(2):194-201. DOI: 10.20996/1819-6446-2024-3041. EDN LFDHMM

\*Corresponding Author (Автор, ответственный за переписку): alexey@lishuta.ru

Received/Поступила: 31.03.2024

Review received/Рецензия получена: 04.04.2024

Accepted/Принята в печать: 15.04.2024

## Введение

Сохранение лидирующих позиций ишемической болезни сердца (ИБС) и хронической сердечной недостаточности (ХСН) среди причин смертности и инвалидности во всем мире [1], а также рост рефрактерных к лечению форм ИБС [2] требуют поиска дополнительных методов лечения, способных улучшить течение заболевания и качество жизни (КЖ) таких пациентов. Оптимальное ведение пациентов с ИБС, в том числе осложненной ХСН, должно включать медикаментозное и немедикаментозное лечение, изменение образа жизни, необходимые инвазивные вмешательства и длительное наблюдение. Однако, ведение таких пациентов остается далеко от оптимального — большинство пациентов не получает немедикаментозного лечения, несмотря на существенный вклад последнего в эффективность лечебных мероприятий [2-4]. Поэтому поиск методов лечения, способных эффективно и безопасно дополнить консервативные и инвазивные мероприятия является чрезвычайно актуальным. Усиленная наружная контрпульсация (УНКП), эффективность и безопасность которой продемонстрированы в ряде исследований [5, 6], учитывая ее неинвазивный характер и возможность применения в амбулаторных условиях, может успешно дополнить существующие схемы лечения пациентов с ИБС, в том числе осложненной ХСН. Однако, долгосрочная эффективность УНКП должна быть подтверждена в полноценных рандомизированных исследованиях.

Цель исследования — изучить долгосрочные эффекты комплексной терапии с добавлением УНКП у пациентов со стабильной ИБС, осложненной ХСН.

## Материал и методы

Дизайн, критерии включения/невключения проспективного открытого рандомизированного исследования EXCEL (NCT05913778) подробно изложены ранее [7, 8]. Для оценки долгосрочных эффектов УНКП 118 пациентов с верифицированной стабильной ИБС, осложненной ХСН II-III функционального класса (ФК) по классификации NYHA со сниженной или промежуточной фракцией выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) рандомизированы в две группы. Пациентам 1-й группы (n=59), дополнительно к оптимальной меди-

каментозной терапии (ОМТ) проводили курс УНКП каждые 6 мес. (35 процедур по 60 мин). Пациентам 2-й группы (n=59), дополнительно к ОМТ проводили курс УНКП каждые 12 мес. (35 процедур по 60 мин). Процедуры УНКП проводились с использованием кардиотерапевтического комплекса EECР Therapy System TS3 (Vasomedical, США) с давлением компрессии 220-280 мм рт.ст. Контроль эффективности проведения процедур УНКП выполнялся при помощи пальцевой плетизмографии [отношение пика диастолической амплитуды к пику систолической (D/S) >1].

В данной публикации представлены результаты наблюдения пациентов в течение 24 мес. исследования. Первичной конечной точкой была доля пациентов с увеличением расстояния, проходимого по данным 6-минутного теста ходьбы (6МХТ), по крайней мере на 20% по сравнению с исходным. Вторичные конечные точки включали изменение статуса ФК по классификации NYHA, КЖ, возникновение комбинированной конечной точки (ККТ), включавшей неблагоприятные сердечно-сосудистые клинические исходы (инфаркт миокарда, реваскуляризация, инсульт, смерть), новые случаи фибрилляции предсердий, сахарного диабета, снижения функции почек (снижение расчетной скорости клубочковой фильтрации на уровне не менее 50% или снижение более чем на 30 мл/мин на 1,73 м<sup>2</sup> от рандомизации до менее 60 мл/мин на 1,73 м<sup>2</sup>), госпитализаций по поводу ХСН.

Считалось, что пациент не завершил полный курс лечения при следующих обстоятельствах: развившееся событие прервало лечение УНКП, пациент решил прекратить лечение или пациент пропустил пять последовательных процедур по любой причине.

Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом ФГАОУ ВО Первого МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Все пациенты, включенные в исследование, находились на амбулаторном наблюдении, получали ОМТ по поводу ИБС, ХСН и сопутствующих заболеваний. Все пациенты принимали ОМТ в подобранных дозах минимум 3 мес. до включения в исследование.

Статистическую обработку данных выполняли в программе SPSS Statistic 27 (IBM, США). Результаты представлены как медиана и интерквартильный размах — Ме [25-й процентиль; 75-й процентиль]. Для сравнения групп применяли критерий U Манна-Уитни

Таблица 1. Клинико-демографическая характеристика изучаемых групп

| Параметр                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | 1-я группа<br>(n=59)       | 2-я группа<br>(n=59)       | p            |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------|----------------------------|--------------|
| Возраст, годы                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | 64,8 [57,6; 71,2]          | 64,5 [57,0; 71,0]          | 0,548        |
| Мужчины, n (%)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | 48 (81,4)                  | 47 (79,7)                  | 0,502        |
| Курение, n (%)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | 11 (18,6)                  | 8 (13,6)                   | 0,616        |
| Длительность течения ХСН, годы                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | 4,9 [2,9; 7,8]             | 5,1 [2,8; 7,7]             | 0,489        |
| ФК ХСН                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | 2,41±0,49                  | 2,37±0,49                  | 0,707        |
| СНнФВ/СНпФВ, n (%)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | 36 (61,0)/ 23 (39,0)       | 38 (64,4)/ 21 (35,6)       | 0,703/ 0,849 |
| Длительность течения ИБС, годы                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | 6,9 [5,4; 11,5]            | 7,0 [6,0; 11,0]            | 0,402        |
| Многососудистое поражение, n (%)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | 12 (20,3)                  | 11 (18,6)                  | 1,000        |
| ИМ в анамнезе, n (%)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | 48 (81,4)                  | 45 (76,3)                  | 0,824        |
| ЧКВ, n (%)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | 51 (86,4)                  | 48 (81,4)                  | 0,478        |
| КШ, n (%)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | 14 (23,7)                  | 10 (16,9)                  | 0,492        |
| АГ, n (%)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | 40 (67,8)                  | 42 (71,2)                  | 0,841        |
| СД 2-го типа, n (%)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | 32 (54,2)                  | 30 (50,8)                  | 0,853        |
| ФП, n (%)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | 8 (13,6)                   | 6 (10,2)                   | 0,760        |
| ХБП III-V стадии, n (%)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | 22 (37,3)                  | 19 (32,2)                  | 0,559        |
| ИМТ, кг/м <sup>2</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | 28,8 [27,0; 35,0]          | 28,6 [26,7; 35,1]          | 0,706        |
| САД/ДАД, мм рт.ст.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | 125 [117; 135]/76 [73; 86] | 126 [117; 136]/77 [73; 85] | 0,678        |
| ЧСС, уд/мин                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | 66 [54; 74]                | 66 [55; 74]                | 0,780        |
| СКФ (СКД-EPI), мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | 68,1 [53,4; 79,9]          | 66,6 [54,2; 81,4]          | 0,592        |
| Глюкоза, ммоль/л                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | 5,8 [5,6; 7,5]             | 5,5 [5,4; 7,3]             | 0,312        |
| HbA <sub>1c</sub> , %                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | 5,8 [5,4; 6,5]             | 5,8 [5,3; 6,6]             | 0,684        |
| ОХС, ммоль/л                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | 5,6 [5,0; 6,3]             | 5,7 [5,1; 6,4]             | 0,506        |
| ХС ЛНП, ммоль/л                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | 2,0 [1,3; 2,4]             | 1,9 [1,3; 2,5]             | 0,476        |
| NT-proBNP, пг/мл                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | 238 [160; 330]             | 234 [157; 332]             | 0,356        |
| Данные представлены в виде Ме [25-й процентиль, 75-й процентиль] или M±SD, если не указано иное. ИБС – ишемическая болезнь сердца, ХСН – хроническая сердечная недостаточность, ФК – функциональный класс, 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, HbA <sub>1c</sub> – гликированный гемоглобин, ОХС – общий холестерин, ХС ЛНП – холестерин липопротеинов низкой плотности, NT-proBNP – N-концевой фрагмент предшественника мозгового натрийуретического пептида, ИМ – инфаркт миокарда, КА – коронарная артерия, КШ – коронарное шунтирование, АГ – артериальная гипертензия, СД – сахарный диабет, ФП – фибрилляция предсердий, ХБП – хроническая болезнь почек |                            |                            |              |

для количественных и качественных порядковых переменных и двусторонний точный тест Фишера для категориальных переменных. В целях оценки изменений показателей по сравнению с исходным уровнем (внутри каждой группы) применяли тест Вилкоксона для количественных и качественных порядковых переменных и критерий хи-квадрат МакНемара для категориальных переменных. В качестве количественной меры эффекта при сравнении относительных показателей нами использовался показатель отношения шансов (ОШ). Определение предикторов развития эффекта осуществляли с помощью метода пошаговой бинарной логистической регрессии. В модель логистического регрессионного анализа были включены все показатели, которые имели статистические значимые различия при межгрупповом сравнении. Статистически значимыми считали различия при двустороннем  $p < 0,05$ .

## Результаты

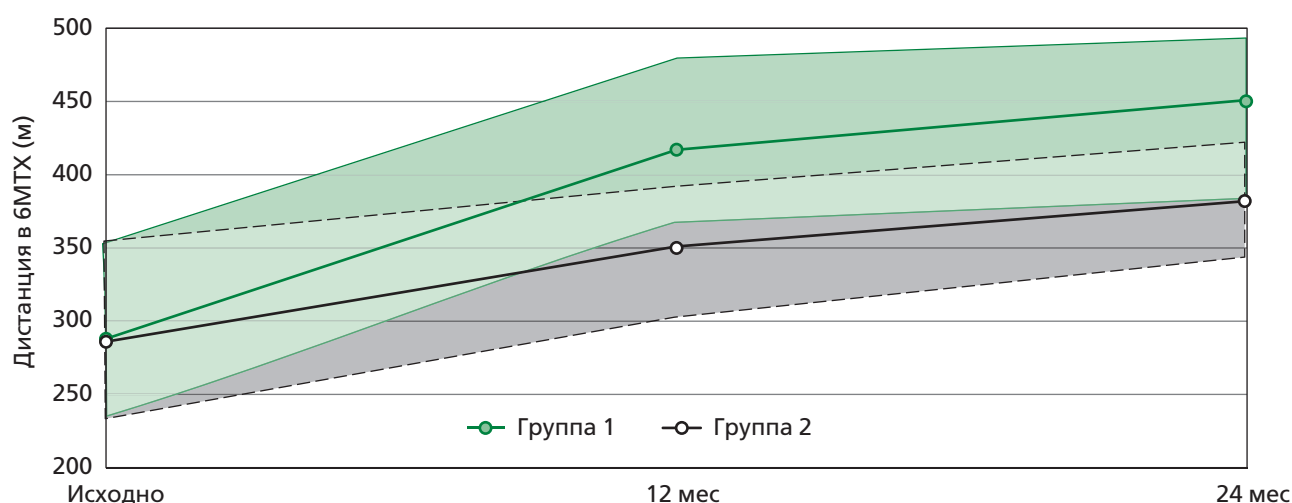
### Характеристика изучаемых групп

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

За время наблюдения (24 мес.) пациенты исследуемых групп лечение УНКП переносили удовлетворительно. Из побочных эффектов у 6 (10,2%) пациентов 1-й группы и 4 (6,8%) пациентов 2-й группы (все мужского пола) отмечалось появление эрекции во время процедур УНКП. Кроме того, у 24 (40,7%) и 13 (22,0%) пациентов 1-й и 2-й групп соответственно отмечалась ощущение утомления в течение нескольких часов после процедур, у 12 (20,3%) и 5 (8,5%) пациентов – ощущение "жара", "ползания мурашек" в стопах, уменьшавшиеся в течение 5-10 процедур.

За время наблюдения (24 мес.) в обеих группах отмечалась положительная динамика ФК ХСН – снижение в 1-й группе с  $2,41 \pm 0,49$  исходно до  $1,95 \pm 0,47$  через 24 мес. ( $p < 0,001$ ), а во 2-й группе с  $2,37 \pm 0,49$  до  $2,19 \pm 0,43$ , соответственно ( $p = 0,021$ ;  $p < 0,001$  для межгрупповых различий).

При оценке динамики толерантности к нагрузке увеличение пройденного расстояния по данным 6МХТ отмечено в обеих группах – в 1-й группе через 24 мес. прирост составил 56,6% (95% доверительный интервал (ДИ) 36,2-77,0%), а во 2-й группе – 33,6% (95% ДИ 27,3-39,9), соответственно (рис. 1).



|          | Исходно            | 12 мес             | 24 мес             | p                  |
|----------|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|
| Группа 1 | 288 [233; 352]     | 417 [368; 477]     | 451 [381; 491]     | 0,005 <sup>a</sup> |
| Группа 2 | 286 [232; 354]     | 351 [302; 375]     | 384 [342; 421]     | 0,012 <sup>a</sup> |
| p        | 0,303 <sup>b</sup> | 0,013 <sup>b</sup> | 0,011 <sup>b</sup> |                    |

6МХТ — тест с 6-минутной ходьбой. Данные представлены в виде медианы и межквартильного интервала — Ме (25-й процентиль; 75-й процентиль). <sup>a</sup> — критерий Фридмана, <sup>b</sup> — критерий Манна-Уитни

Рисунок 1. Динамика проходимой дистанции по данным 6МХТ

Таблица 2. Частота вторичных конечных точек в изучаемых группах

| Показатель                                 | 1-я группа (n=59) |          | 2-я группа (n=59) |           | p <sub>24мес</sub> |
|--------------------------------------------|-------------------|----------|-------------------|-----------|--------------------|
|                                            | 12 мес            | 24 мес   | 12 мес            | 24 мес    |                    |
| ИМ, n (%)                                  | 1 (1,7)           | 1 (1,7)  | 2 (3,4)           | 3 (5,1)   | 0,309              |
| ЧКВ/КШ, n (%)                              | 1 (1,7)           | 2 (3,4)  | 3 (5,1)           | 5 (8,5)   | 0,242              |
| Смерть, n (%)                              | 0                 | 0        | 0                 | 1 (1,7)   | —                  |
| Госпитализация по поводу ХСН, n (%)        | 1 (2,5)           | 3 (5,1)  | 2 (5,0)           | 6 (10,2)  | 0,298              |
| Новые случаи ФП, n (%)                     | 0                 | 0        | 2 (5,0)           | 3 (5,1)   | —                  |
| Новые случаи СД, n (%)                     | 0                 | 0        | 1 (1,7)           | 1 (1,7)   | —                  |
| Новые случаи снижения функции почек, n (%) | 1 (1,7)           | 1 (1,7)  | 1 (1,7)           | 1 (1,7)   | 1,000              |
| ККТ, n (%)                                 | 4 (6,8)           | 7 (11,9) | 11 (18,4)         | 20 (33,9) | 0,004              |

ИМ — инфаркт миокарда, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство, КШ — коронарное шунтирование, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ФП — фибрилляция предсердий, СД — сахарный диабет, ККТ — комбинированная конечная точка

При оценке динамики КЖ по данным опросника MLHFQ отмечено статистически значимое улучшение у пациентов обеих групп. Через 24 мес. суммарная оценка по MLHFQ в 1-й группе снизилась на 40,5% (95% ДИ 36,6-44,4), а во 2-й группе — на 30,1% (95% ДИ 26,8-33,4) ( $p=0,028$ ). Помимо этого, отмечено статистически значимое увеличение ФВ ЛЖ (при отсутствии отрицательной динамики со стороны объемных размеров ЛЖ, систолического давления в легочной артерии, Е/А) — в 1-й группе с 40,6% [34,6; 43,2] до 49,0% [43,2; 52,8] ( $p=0,009$ ), во 2-й группе с 41,3% [35,2; 44,1] до 44,6% [38,7; 49,1] ( $p=0,036$ ), а также снижение уровня NT-proBNP, соответственно с 246 пг/мл [167;

341] до 120 пг/мл [94; 155] ( $p<0,001$ ) и с 240 [166; 332] до 154 [116; 208] ( $p=0,020$ ;  $p=0,006$  для межгрупповых различий).

#### Первичная и вторичные конечные точки

Доля пациентов с увеличением пройденного расстояния в 6МХТ  $>20\%$  в 1-й и 2-й группах через 12 мес. составила 96,6% ( $n=57$ ) и 71,1% ( $n=42$ ) ( $p<0,001$ ), через 24 мес. — 98,3% ( $n=58$ ) и 79,7% ( $n=46$ ) ( $p<0,001$ ).

Во 2-й группе статистически значимо чаще регистрировались случаи развития ККТ (табл. 2).

При применении лог-ранкового теста показано, что кумулятивная бессобытийная выживаемость в 1-й группе была значимо выше таковой во 2-й

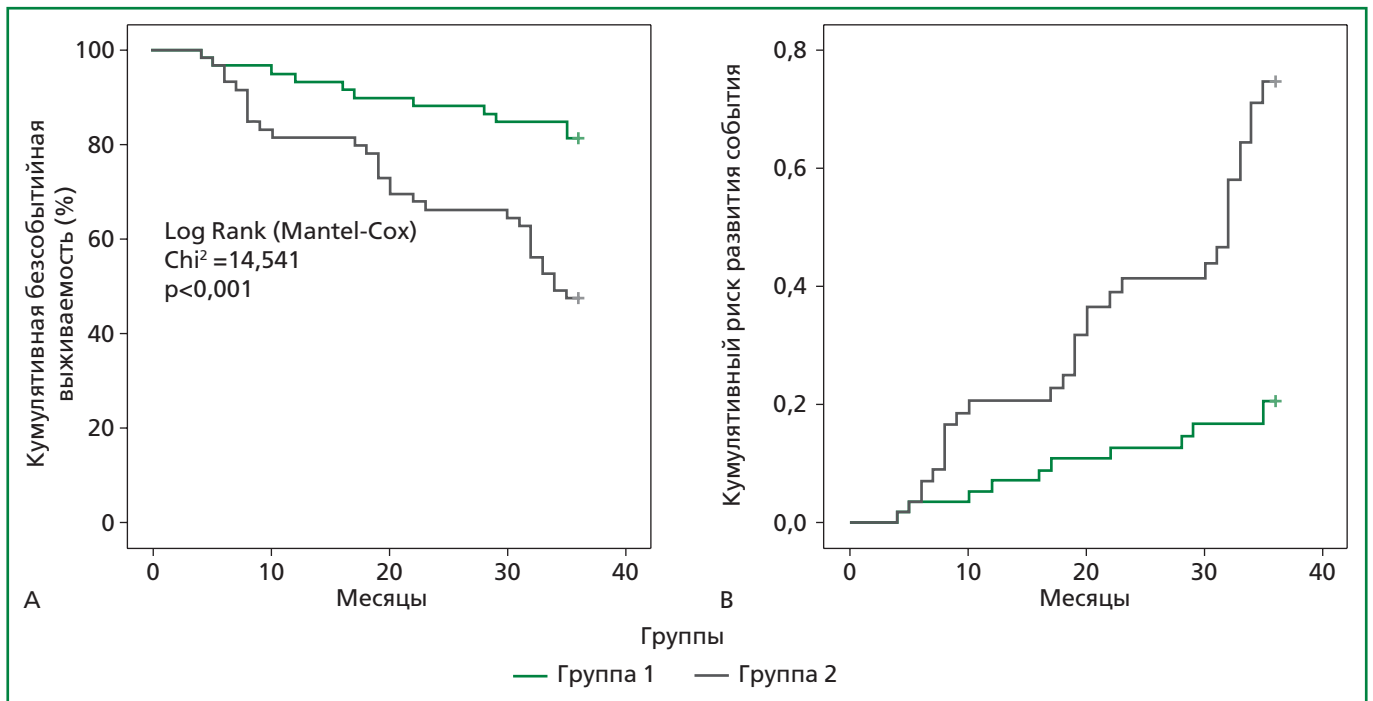


Рисунок 2. Анализ выживаемости (А) и кумулятивного риска (В) в изучаемых группах

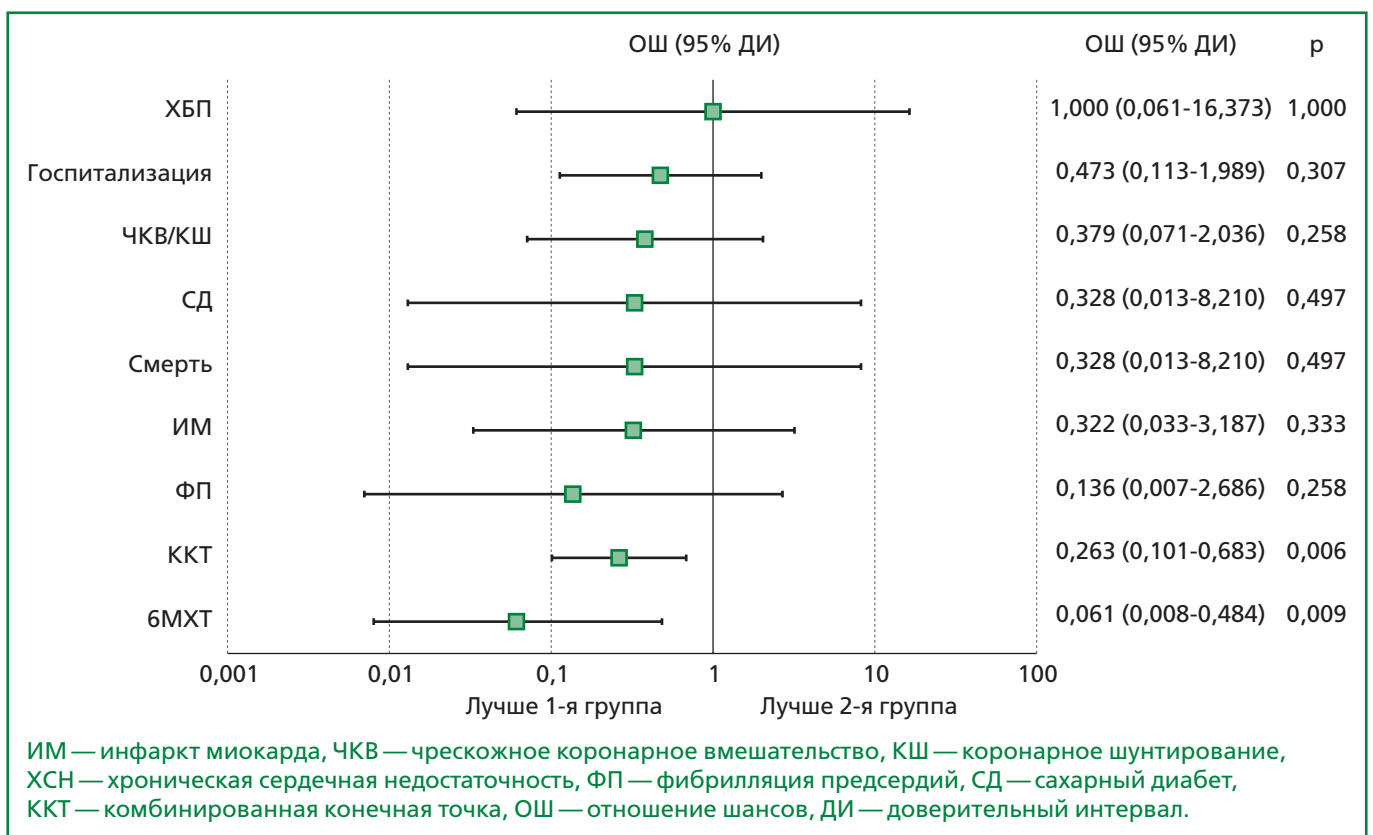


Рисунок 3. Отношение шансов развития конечных точек

группе, и, соответственно, кумулятивный риск развития событий в последней группе был максимальным (рис. 2).

С увеличением количества процедур УНКП до 2 курсов в год шансы развития ККТ оказались ниже в 4,2 раза, а недостижения первичной конечной

точки (увеличение проходимой дистанции в 6МХТ >20%) — в 16,4 раза (рис. 3).

## Обсуждение

В исследование EXCEL, одно из первых отчетственных рандомизированных исследований долгосрочного лечения пациентов с ХСН ишемического генеза с использованием УНКП, включались пациенты в стабильном состоянии, получающие ОМТ минимум 3 мес. до включения в исследование.

Переносимость процедур УНКП за время наблюдения (24 мес.) была удовлетворительной, ни в одном из зарегистрированных случаев побочных эффектов не потребовалось прекращения лечения. Отбор пациентов для лечения УНКП с исключением противопоказаний, соблюдение техники проведения процедур позволили существенно снизить число или избежать возникновения побочных эффектов.

В обеих группах отмечена положительная динамика ФК ХСН (средний ФК ХСН снизился в 1-й группе с 2,40 до 1,95 через 24 мес., а во 2-й группе с 2,37 до 2,19 соответственно), клинического статуса пациентов, толерантности к физической нагрузке (в 1-й группе прирост дистанции в 6МХТ составил через 24 мес. — 56,6%, а во 2-й группе — 33,6%). Доли пациентов с увеличением пройденного расстояния в 6МХТ >20% в 1-й и 2-й группах через 24 мес. составили 98,3% и 79,7%, соответственно.

Это сопровождалось улучшением КЖ пациентов (через 24 мес. суммарная оценка по данным опросника MLHFQ в 1-й группе снизилась 40,5%, а во 2-й группе — на 30,1%), увеличением ФВ ЛЖ (на 20,7% в 1-й группе и 8,0% во 2-й группе) и снижение уровня NT-proBNP (на 51,3% в 1-й группе и 35,8% во 2-й группе).

Развитие ККТ отмечено в 11,9% в 1-й группе и 33,9% во 2-й группе (кумулятивный риск бессобытийной выживаемости составил, соответственно, 88,1% и 66,1%). Шансы развития ККТ и недостижения первичной конечной точки (увеличение проходимой дистанции в 6МХТ >20%) в 1-й группе оказались значимо ниже, чем во 2-й группе.

В систематическом обзоре L. Xu и соавт. изучили клинические эффекты УНКП у пациентов с ишемической ХСН [9] на основе анализа немногочисленных рандомизированных исследований [10-18]. Длительность наблюдения пациентов в этих работах варьировала от периода действия протокола до 12 мес., численность выборок от 17 до 450 пациентов, ФВ ЛЖ от  $30 \pm 8\%$  до  $46,5 \pm 13,5\%$ . В отношении безопасности лечения УНКП продемонстрировано отсутствие увеличения частоты декомпенсаций ХСН и тромботических событий [10-18]. Некоторые пациенты отмечали ощущение дискомфорта во время проведения процедур в области наложения манжет [11, 18].

В проанализированных работах отмечено снижение частоты вызовов неотложной помощи и госпитализаций по поводу ХСН [10], повторных 90-дневных госпитализаций [17], ФВ ЛЖ [13, 14, 16, 18], глобальной продольной деформации, диастолической функции ЛЖ [13, 14], толерантности к нагрузке (6МХТ) [14, 16, 17], ФК ХСН [16-18] индекса аугментации, скорости пульсовой волны, потребления миокардом кислорода [15]. Также было отмечено увеличение пикового потребления кислорода и толерантности к нагрузке, схожими с физическими тренировками, причем эти эффекты не зависели от исходной ФВ ЛЖ [11, 17, 18]. В других работах не отмечено значимой динамики ФВ ЛЖ, размеров ЛЖ (длительность наблюдения была ограничена периодом действия протокола) [12], степени ишемизированного миокарда (через 1 мес. после курса) [14].

Таким образом, влияние на ФВ ЛЖ при лечении УНКП пациентов с ишемической ХСН было неоднозначным.

При оценке влияния лечения УНКП на прогноз у пациентов с ишемической ХСН выявлено значимое снижение риска госпитализации по поводу ХСН в течение 90 [17] или 180 дней [11], сокращение частоты 6-месячных посещений отделений неотложной помощи на 78% и госпитализации на 73% [19].

Следует отметить, что в большинстве исследований, независимо от сроков наблюдения, оценка эффектов УНКП проводилась после ее одного курса, а не при регулярном лечении. Исследований, в которых изучалось долгосрочное применение УНКП, а не долгосрочные эффекты ее однократного курса крайне мало.

Так, в многоцентровое исследование O. Soran и соавт. были включены 363 пациента с рефрактерной стенокардией и ФВ ЛЖ  $\leq 35\%$ , длительность наблюдения составила 2 года [10]. УНКП выполнялась по стандартному протоколу 1 раз в год, и только 20% пациентов имели повторный курс УНКП. В среднем пациенты прошли курс лечения УНКП продолжительностью 32 часа, из них 81% завершили курс (12% прекратили лечение из-за клинических событий, а 7% прекратили лечение по желанию пациента). Двухлетняя выживаемость составила 83%, а выживаемость без основных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (смерть, инфаркт миокарда, чрескожное коронарное вмешательство, коронарное шунтирование) составила 70%, 43% пациентов не имели сообщений о госпитализации по поводу сердечно-сосудистых заболеваний, у 81% не было зарегистрировано случаев декомпенсации ХСН. В нашем исследовании в 1-й и 2-й группах не было случаев досрочного прекращения лечения УНКП по желанию пациентов, выживаемость составила 100% и 98,3%, а бессобытийная выживаемость (по тем же событиям) — 94,9% и 84,7%, соответственно. Следует отметить, что пациенты в нашей работе были с большей ФВ ЛЖ и фармакотерапия, которую

они получали, существенно улучшилась со времени исследования О. Soran и соавт., опубликованного в 2006 г. [10].

В исследовании К. М. Тесон и соавт. у пациентов с ХСН ишемического генеза 6,1% пациентов имели госпитализации за 90-дневный период после стандартного курса УНКП (против прогнозируемых 34%), дистанция, проходимая в 6МХТ, увеличилась на 18% [20]. В нашей работе за 2-летний период госпитализации по поводу ХСН имели 5,1% и 10,2% пациентов (за первые 90 дней после курса УНКП госпитализаций не было), а проходимая дистанция возросла на 56,6% и 34,3% (через 90 дней после курса УНКП — на 27,2% и 28,5%, соответственно [8]).

В двойном слепом рандомизированном исследовании S. H. Rampengan и соавт. после стандартного курса УНКП доля пациентов с дистанцией ходьбы в 6МХТ <300 м выросла с 68% до 98%, а в группе плацебо-контрпульсации с 61,2% до 67,3% ( $p < 0,01$ ), а сама дистанция увеличилась на 75,4% против снижения на 3,6% в группе плацебо-контрпульсации [20]. Авторы заключают, что терапия УНКП эффективна для улучшения функциональных возможностей у пациентов с ХСН.

По данным метаанализа Z. F. Zhou и соавт. [21], лечение УНКП пациентов с ХСН (сроки наблюдения от 5 нед. до 6 мес.) вызывало статистически значимое увеличение толерантности к нагрузке (рост дистанции в 6МХТ на +84,79 м (95% ДИ 47,64–121,95;  $p < 0,001$ ) и ФВ ЛЖ (стандартизированные средние различия 0,64; 95% ДИ 0,29–1,00;  $p = 0,0004$ ), а также снижение уровня NT-proBNP (стандартизированные средние различия -0,61; 95% ДИ -1,20–-0,01;  $p = 0,04$ ). Однако по сравнению с контролем УНКП не приводила к статистически значимому снижению показателей по опроснику MLHFQ (средневзвешенные различия -9,28; 95% ДИ -19,30–0,75;  $p = 0,07$ ) [21]. В нашем исследовании положительная динамика толерантности к нагрузке, ФВ ЛЖ и уровня NT-proBNP сопровождалась улучшением и КЖ пациентов — сум-

марная оценка по опроснику MLHFQ значимо снизилась в 1-й группе на 40,5% (95% ДИ 36,6–44,4), а во 2-й группе — на 30,1% (95% ДИ 26,8–33,4).

Таким образом не все результаты, полученные в ходе исследований эффектов УНКП у пациентов с ХСН, выглядят однозначно, что требует подтверждения в дальнейших работах.

### Ограничения исследования

Среди ограничений исследования можно выделить одноцентровой характер, длительный период сбора материала из-за технических и организационных трудностей (за время проведения исследования принимались новые клинические рекомендации по лечению ХСН и изменялась ОМТ, что делало ее оценку несколько затруднительной).

Кроме того, оценка толерантности к физической нагрузке проводилась с помощью 6МХТ, а не кардиопульмонального нагрузочного теста, который был бы более предпочтителен в работах такого типа.

## Заключение

В исследовании EXCEL за 24-месячный период наблюдения продемонстрировано стабильное положительное влияние УНКП у пациентов со стабильной ИБС, осложненной ХСН, на толерантность к физической нагрузке, КЖ, функциональные параметры сердца, а также клинические исходы. Данные эффекты зависели от режима лечения и были значимо более выражены при увеличении количества часов УНКП.

**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, Almarazg 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–e621. DOI:10.1161/CIR.0000000000001123.
2. Paz Y, Levy Y, Grosman-Rimon L, Shinfeld A. Nonpharmacological interventions for 'no-option' refractory angina patients. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*. 2024;25(1):13–22. DOI:10.2459/JCM.0000000000001566.
3. Park LG, Schopfer DW, Zhang N, et al. Participation in Cardiac Rehabilitation Among Patients With Heart Failure. *J Card Fail*. 2017;23(5):427–31. DOI:10.1016/j.cardfail.2017.02.003.
4. Taylor RS, Dalal HM, Zwisler AD. Cardiac rehabilitation for heart failure: 'Cinderella' or evidence-based pillar of care? *Eur Heart J*. 2023;44(17):1511–8. DOI:10.1093/eurheartj/ehad118.
5. Wu E, Desta L, Broström A, Mårtensson J. Effectiveness of Enhanced External Counterpulsation Treatment on Symptom Burden, Medication Profile, Physical Capacity, Cardiac Anxiety, and Health-Related Quality of Life in Patients With Refractory Angina Pectoris. *J Cardiovasc Nurs*. 2020;35(4):375–85. DOI:10.1097/JCN.0000000000000638.
6. 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.
7. Belenkov YuN, Lishuta AS, Slepova OA, et al. Possibilities of enhanced external counterpulsation in the rehabilitation of patients with stable coronary artery disease complicated by heart failure: data from the EXCEL study. *Kardiologiia*. 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.
8. Lishuta AS, Slepova OA, Nikolaeva NA, et al. 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 (In Russ.) [Лишута А.С., Слепова О.А., Николаева Н.А., и др. 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.
9. Xu L, Cui M, Zhao W. The Effect of EECP on Ischemic Heart Failure: a Systematic Review. *Curr Cardiol Rep*. 2023;25(10):1291–8. DOI:10.1007/s11886-023-01943-1.

10. Soran O, Kennard ED, Kfoury AG, et al. Two-year clinical outcomes after enhanced external counterpulsation (EECP) therapy in patients with refractory angina pectoris and left ventricular dysfunction (Report from the International EECP Patient Registry). *Am J Cardiol.* 2006;97(1):17-20. DOI:10.1016/j.amjcard.2005.07.122.
11. Yavari M, Montazeri HR. Effects of enhanced external counterpulsation on anginal symptoms and improvements in objective measures of myocardial ischaemia. *Cardiovasc J South Afr.* 2007;18(3):154-6.
12. Esmaeilzadeh M, Khaledifar A, Maleki M, et al. Evaluation of left ventricular systolic and diastolic regional function after enhanced external counterpulsation therapy using strain rate imaging. *Eur J Echocardiogr.* 2009;10(1):120-6. DOI:10.1093/ejehocard/jen183.
13. Fariba E, Naser A, Babak M, et al. Therapeutic effects of enhanced external counterpulsation (EECP) on clinical symptoms, echocardiographic measurements, perfusion scan parameters and exercise tolerance test in coronary artery disease patients with refractory angina. *Int J Med Sci Public Health.* 2013;2(2):187-95. DOI:10.5455/ijmsph.2013.2.179-187.
14. Beck DT, Casey DP, Jeffrey S, et al. Enhanced external counterpulsation reduces indices of central blood pressure and myocardial oxygen demand in patients with left ventricular dysfunction. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 2015;42(4):315-20. DOI:10.1111/1440-1681.12367.
15. Subramanian R, Nayar S, Meyyappan C, et al. Effect of enhanced external counterpulsation treatment on aortic blood pressure, arterial stiffness and ejection fraction in patients with coronary artery disease. *J Clin Diagn Res.* 2016;10(10):OC30-OC34. DOI:10.7860/JCDR/2016/23122.8743.
16. Tecson KM, Silver MA, Brune SD, et al. Impact of enhanced external counterpulsation on heart failure rehospitalization in patients with ischemic cardiomyopathy. *Am J Cardiol.* 2016;117(6):901-5. DOI:10.1016/j.amjcard.2015.12.024.
17. Abdelwahab AA, Elsaied AM. Can enhanced external counterpulsation as a non-invasive modality be useful in patients with ischemic cardiomyopathy after coronary artery bypass grafting? *Egypt Heart J.* 2018;70(2):119-23. DOI:10.1016/j.ehj.2018.01.002.
18. Sharma U, Ramsey HK, Tak T. The role of enhanced external counterpulsation therapy in clinical practice. *Clin Med Res.* 2013;1(4):226-32. DOI:10.3121/cmr.2013.1169.
19. Lin S, Xiao-Ming W, Gui-Fu W. Expert consensus on the clinical application of external counterpulsation in elderly people (2019). *Aging Med (Milton).* 2020;3(1):16-24. DOI:10.1002/agm2.12097.
20. Rampengan SH, Prihartono J, Siagian M, Immanuel S. The Effect of Enhanced External Counterpulsation Therapy and Improvement of Functional Capacity in Chronic Heart Failure patients: a Randomized Clinical Trial. *Acta Med Indones.* 2015;47(4):275-82.
21. 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.

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

**Петрухнова Мария Федоровна** [Maria F. Petruhnova]

ORCID 0000-0003-2764-3308

**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

# ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

## Активный дистанционный врачебный патронаж пациентов, перенесших инфаркт миокарда: есть ли преимущества перед стандартным амбулаторным наблюдением?

Седых Д. Ю.\*, Алхимова Т. С., Кашталап В. В., Барбараш О. Л.

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

**Цель.** Сравнить клиническую эффективность двух программ ведения пациентов в течение 12 мес. после инфаркта миокарда (ИМ) – стандартное амбулаторное наблюдение или ведение в комбинации с дополнительным активным дистанционным врачебным патронажем.

**Материал и методы.** В анализ вошли 150 пациентов с нефатальным ИМ в возрасте от 35 до 70 лет. К выписке пациенты рандомизированы в группы с разными программами дальнейшего наблюдения в течение 12 мес. после ИМ – группы стандартного амбулаторного наблюдения ( $n=75$ ) или его комбинации с активным дистанционным врачебным патронажем ( $n=75$ ). Через год после ИМ оценивались витальный статус; частота экстренных сердечно-сосудистых госпитализаций, обусловленных коронарной недостаточностью; фактическая приверженность к терапии и регулярному амбулаторному наблюдению; достижение целевых параметров сердечно-сосудистого здоровья; динамика поведенческих факторов риска.

**Результаты.** В группе пациентов с ИМ, находящихся в течение 12 мес. в программе с комбинированным стандартным амбулаторным наблюдением и дистанционным врачебным патронажем, по сравнению с пациентами со стандартным наблюдением, зарегистрировано в 4,8 раз меньше комбинированных ишемических событий ( $p<0,001$ ); в 4,7 раз ниже была доля экстренных госпитализаций по сердечно-сосудистой причине ( $p<0,001$ ). Было показано, что пациенты, наблюдавшиеся в программе с комбинированным стандартным амбулаторным наблюдением и дистанционным врачебным патронажем на протяжении года в 1,7 раз чаще осуществляли регулярные визиты в поликлинику ( $p<0,001$ ). За год пациентами с активным наблюдением в большей степени были достигнуты поведенческие изменения – в 1,6 раз больше была доля пациентов, сообщивших об увеличении недельной физической активности ( $p=0,013$ ) и об уменьшении количества периодов ежемесячного стресса или их полном отсутствии на работе и/или дома ( $p=0,020$ ), в 1,8 раз чаще указавших на снижение частоты ежемесячного употребления алкоголя и уменьшение количества порций ( $p=0,001$ ), а также изменения в структуре питания. Пациенты, подвергшиеся дополнительному дистанционному врачебному патронажу, в 1,2 раза чаще указали на снижение суточного употребления поваренной соли ( $p=0,011$ ), в 1,3 раза чаще отметили добавление в рацион диетического мяса ( $p=0,003$ ), в 1,1 раз чаще – свежих и приготовленных овощей ( $>300$  г в неделю) ( $p=0,032$ ), в 1,4 раза чаще – свежих фруктов и ягод ( $>300$  г в неделю) ( $p=0,003$ ), в 1,2 раза чаще сообщили о снижении употребления сложных углеводов до  $> \frac{1}{4}$  части тарелки в сутки ( $p=0,036$ ).

**Заключение.** Оригинальная программа комбинированного стандартного амбулаторного наблюдения пациентов и их активного дистанционного врачебного патронажа на протяжении 12 мес. после ИМ продемонстрировала преимущества в отношении эффективности вторичной профилактики сердечно-сосудистых событий и модификации факторов кардиоваскулярного риска.

**Ключевые слова:** инфаркт миокарда, вторичная профилактика, факторы сердечно-сосудистого риска, модификация образа жизни, программа активного дистанционного врачебного патронажа.



**Для цитирования:** Седых Д. Ю., Алхимова Т. С., Кашталап В. В., Барбараш О. Л. Активный дистанционный врачебный патронаж пациентов, перенесших инфаркт миокарда: есть ли преимущества перед стандартным амбулаторным наблюдением? *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2024;20(2):202-211. DOI: 10.20996/1819-6446-2024-3011. EDN XKNPWA

### Remote active monitoring of patients after myocardial infarction: are there any advantages over standard outpatient monitoring?

Sedykh D. Yu.\*, Alkhimova T. S., Kashtalap V. V., Barbarash O. L.

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

**Aim.** To compare the clinical effectiveness of two patient management programs for 12 months after myocardial infarction (MI) (standard outpatient monitoring and office-based management with additional active remote medical supervision).

**Material and methods.** 150 patients with non-fatal MI aged 35 to 70 years were included. At discharge, patients were randomized into groups with different follow-up programs for 12 months after MI (standard outpatient follow-up ( $n=75$ ) or its combination with active remote patient monitoring ( $n=75$ )). One year after MI, the following parameters were assessed: vital status, frequency of emergency cardiovascular hospitalizations due to coronary insufficiency, actual adherence to therapy and regular outpatient follow-up, achieving target parameters of cardiovascular health, and dynamics of behavioral risk factors.

**Results.** In the group of patients with MI who spent 12 months in a combined program, compared with patients with standard monitoring, 4.8 times fewer combined ischemic events were registered ( $p<0.001$ ); the proportion of emergency hospitalizations for cardiovascular reasons was 4.7 times lower ( $p<0.001$ ). It was shown that patients observed in a combined program throughout the year were 1.7 times more likely to make regular visits to the clinic ( $p<0.001$ ). Over a year, patients with active remote monitoring were more likely to achieve behavioral changes: the proportion of patients reporting an increase in weekly physical activity ( $p=0.013$ ) and a decrease in the number of periods of monthly stress or their complete absence from work and/or home was 1.6 times higher ( $p=0.020$ ), who were 1.8 times more likely to indicate a decrease in the frequency of monthly alcohol consumption and a decrease in the number of servings ( $p=0.001$ ), as well as changes in dietary patterns. Patients who underwent additional remote patient monitoring were 1.2 times more likely to indicate a decrease in daily consumption of table salt ( $p=0.011$ ), 1.3 times more likely to note the addition of dietary meat to the diet ( $p=0.003$ ), 1.1 times more likely to more often – fresh and cooked vegetables ( $>300$  g

per week) ( $p=0.032$ ), 1.4 times more often – fresh fruits and berries ( $>300$  g per week) ( $p=0.003$ ), 1.2 times more often reported about reducing the consumption of complex carbohydrates to  $> \frac{1}{4}$  of the plate per day ( $p=0.036$ ).

**Conclusion.** An original program of combined standard outpatient monitoring of patients and their active remote monitoring for 12 months after MI demonstrated advantages in secondary prevention of cardiovascular events and modification of cardiovascular risk factors.

**Keywords:** myocardial infarction, secondary prevention, cardiovascular risk factors, lifestyle modification, active remote patient monitoring program.

**For citation:** Sedykh D. Yu., Alkhimova T. S., Kashtalap V. V., Barbarash O. L. Remote active monitoring of patients after myocardial infarction: are there any advantages over standard outpatient monitoring? *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2024;20(2):202-211. DOI: 10.20996/1819-6446-2024-3011. EDN XKNPWA

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

Received/Поступила: 20.01.2024

Review received/Рецензия получена: 01.02.2024

Accepted/Принята в печать: 23.04.2024

## Введение

Пациенты, перенесшие инфаркт миокарда (ИМ), несмотря на выполненную реваскуляризацию инфаркт-связанных коронарных артерий, сохраняют высокий риск повторных ишемических сердечно-сосудистых событий (инсультов и ИМ, смертей от них) в течение длительного времени после острой коронарной катастрофы. Доказано, что максимум реализации таких ишемических рисков приходится на первые 12 мес. и сохраняется в течение как минимум 5 последующих лет после первичной коронарной катастрофы [1]. Эффективному снижению заболеваемости и смертности (как общей, так и сердечно-сосудистой) в постинфарктный период в значительной степени способствуют ранние терапевтические интервенции, направленные на изменение образа жизни, агрессивную модификацию индивидуальных факторов кардиоваскулярного риска, долгосрочное сохранение приверженности лечению основными группами препаратов, улучшающими прогноз ишемической болезни сердца (ИБС) [так называемая болезнь-модифицирующая терапия: дезагреганты, статины, бета-адреноблокаторы, блокаторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы] [2]. В условиях клинической практики эффективность стандартного подхода ко вторичной профилактике после ИМ остается неоптимальной (наблюдение в амбулаторных условиях и диспансерное наблюдение врача-кардиолога, а затем врача-терапевта с консультациями необходимых специалистов по показаниям), что ассоциируется с сохранением высоких показателей заболеваемости и смертности от ИБС. Для оптимизации подходов ко вторичной профилактике после ИМ активно разрабатываются и внедряются доступные и воспроизводимые интервенционные программы [3] оптимизированного воздействия на факторы кардиоваскулярного риска. Подобные программы привлекают к работе квалифицирован-

ных специалистов для формирования мультидисциплинарных команд по работе с пациентами для диетологического консультирования, психосоциальной помощи, контролируемых тренировок и для ведения дополнительной информационно-образовательной и мотивационной активности [4]. Такие вмешательства могут осуществляться очно или дистанционно, могут разделяться на этапы, в конечном итоге позволяя инициировать необходимые поведенческие изменения среди большего количества пациентов после ИМ, снижая тяжесть постинфарктных осложнений и оптимизируя качество жизни больных [2, 4-8]. Между тем доступность для пациентов интервенционных профилактических программ по модификации сердечно-сосудистого риска остается низкой, составляя не более 36,5% [7]. В самое ближайшее время задачей системы кардиологической реабилитации после ИМ будет формирование инновационных методик постинфарктной реабилитации пациентов с включением программ активной вторичной профилактики, в том числе с использованием цифровых и дистанционных технологий.

Цель исследования – сравнить клиническую эффективность двух программ ведения пациентов в течение 12 мес. после ИМ (стандартное амбулаторное наблюдение или ведение в комбинации с дополнительным активным дистанционным врачебным патронажем).

## Материал и методы

Представленное исследование соответствует стандартам надлежащей клинической практики и принципам Хельсинкской декларации, одобрено локальным этическим комитетом центра (протокол НИИ КПССЗ № 03/1 от 26 марта 2021 г.).

По дизайну исследование интервенционное, когортное, одноцентровое. Включение участников вы-

полнено в период с марта по сентябрь 2021 г. из пациентов, находящихся на лечении в стационаре Кузбасского кардиологического диспансера имени академика Л. С. Барбараша по поводу ИМ, не являющегося перипроцедуральным осложнением согласно IV универсальному определению. Исходное установление диагноза ИМ в текущую госпитализацию проводилось на основании выявления повреждения миокарда в сочетании с клиническими доказательствами ишемии миокарда. Оценивалось нарастание и/или снижение уровня сердечного тропонина (при условии, что хотя бы одно значение было больше 99 перцентиля от верхней границы нормы) и наличие одного и более из следующих признаков: 1) симптомы ишемии миокарда; 2) вновь возникшие ишемических изменения на электрокардиограмме; 3) появление патологического зубца Q; 4) выявление по данным визуализирующих методик новых участков нежизнеспособного миокарда, либо новых участков нарушения локальной сократимости предположительно ишемической этиологии; 4) при ИМ 1 типа выявление тромба в коронарных артериях при коронароангиографии; при ИМ 2 типа — подтверждение наличия несоответствия между потребностью в кислороде и его доставкой.

Все вошедшие участники соответствовали следующим критериям: 1) возрастной диапазон от 35 до 70 лет; 2) постоянное проживание на территории города Кемерово или Кемеровского муниципального округа с удаленностью обособленного сельского поселения от города не менее 50 км и численностью не ниже 5000 человек, без планируемого переезда из домохозяйства в течение ближайших 5 лет; 3) индексный ИМ без летального исхода за период госпитализации; 4) "ожидаемая" продолжительность жизни пациента превышает 1 год за счет отсутствия тяжелой сопутствующей патологии (онкологических, ревматических, эндокринных заболеваний, исключая сахарный диабет; тяжелых заболеваний органов пищеварения и болезней крови; тяжелой хронической обструктивной болезни легких; сердечной недостаточности IV функционального класса; декомпенсированной патологии клапанного аппарата и сосудов; хронического алкоголизма и наркомании; синдрома длительной неподвижности); 5) подписано информированное добровольное согласие установленной формы. Всего по исходным критериям были отобраны 170 пациентов с ИМ, из которых для дальнейшего анализа до проведения рандомизации на группы были исключены 20 (11,8%) по причине обозначенных объективных сложностей с дальнейшей регулярной телефонной коммуникацией, а также в виду отсутствия постоянного доступа к мессенджеру Telegram через мобильное приложение или персональный компьютер. Таким образом, представляемые в статье результаты исследования основаны на данных 150 пациентов с ИМ.

К моменту выписки из стационара с использованием первичной медицинской документации (история болезни, выписной эпикриз) и личного опроса больных был проведен сбор основных социально-демографических показателей пациентов и их анамнеза, клинических характеристик ИМ (результаты лабораторных и инструментальных обследований), особенностей ведения (госпитальное лечение, рекомендации на амбулаторный этап).

Далее была проведена рандомизация пациентов исследования методом конвертов в группы с различной программой дальнейшего наблюдения в течение 12 мес. после ИМ (группа стандартного амбулаторного наблюдения (n=75) или группа стандартного амбулаторного наблюдения с дополнительным дистанционным активным врачебным патронажем (n=75)). Активный дистанционный врачебный патронаж подразумевал осуществление телефонных обзвонів пациентов (не реже 1 раза в месяц) и их ознакомление с информационными материалами по вторичной профилактике. Кроме того, в рамках авторской программы для осуществления таргетного информирования пациентов о факторах сердечно-сосудистого риска и методах их эффективной коррекции, а также для оптимизации приверженности пациентов к назначенной терапии был создан оригинальный информационно-профилактический Telegram-канал "Время сердцу", в который были приглашены все пациенты из группы активного ведения. Рассылка памяток посредством Telegram канала осуществлялась не менее 2-3 раз в неделю, включенные пациенты с ИМ имели возможность задать врачам любые интересующие их вопросы, касающиеся постинфарктного восстановления. Пациентам группы активного патронажа в каждой рассылке акцентировалась необходимость активного посещения кардиолога для совместного планирования программы вторичной профилактики.

Через год после ИМ на очном визите или при телефонном разговоре оценивались витальный статус пациента; частота экстренных сердечно-сосудистых госпитализаций, обусловленных коронарной недостаточностью; фактическая приверженность к терапии и амбулаторному наблюдению; достижение целевых параметров сердечно-сосудистого здоровья; динамика поведенческих факторов риска. В динамике через год, учитывая зарегистрированные случаи смерти, отклик наблюдающихся оставался высоким: 92% пациентов с ИМ из группы стандартного амбулаторного ведения, 97,3% — из группы его сочетания с дополнительным дистанционным активным врачебным патронажем.

Детальная исходная характеристика пациентов из исследования представлена в табл. 1. Следует отметить, что пациенты обеих групп не имели значимых различий по параметрам электрокардиограммы, эхокардиографии и лабораторным показателям. Всем пациентам при поступлении с ИМ была прове-

Таблица 1. Характеристика пациентов с ИМ

| Показатель                                                               | Группы пациентов с ИМ                      |                                                                               | p     |
|--------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------|-------|
|                                                                          | Стандартное амбулаторное наблюдение (n=75) | Стандартное амбулаторное наблюдение и дистанционный врачебный патронаж (n=75) |       |
| Социально-демографические характеристики                                 |                                            |                                                                               |       |
| Возраст, лет                                                             | 60 (52; 66)                                | 58 (48; 64)                                                                   | 0,162 |
| Место жительства (село/ город), n (%)                                    | 25 (33,3)/50 (66,7)                        | 18 (24,0)/57 (76,0)                                                           | 0,206 |
| Пол (мужской/ женский), n (%)                                            | 50 (66,7)/25 (33,3)                        | 53 (70,7)/22 (29,3)                                                           | 0,597 |
| Анамнез до ИМ                                                            |                                            |                                                                               |       |
| Артериальная гипертензия, n (%)                                          | 62 (82,7)                                  | 67 (89,3)                                                                     | 0,239 |
| Предшествующая стенокардия, n (%)                                        | 27 (36,0)                                  | 20 (26,7)                                                                     | 0,218 |
| Постинфарктный кардиосклероз, n (%)                                      | 14 (18,7)                                  | 11 (14,7)                                                                     | 0,511 |
| Хроническая сердечная недостаточность, n (%)                             | 28 (37,3)                                  | 23 (30,7)                                                                     | 0,389 |
| Инсульт и/или транзиторная ишемическая атака, n (%)                      | 5 (6,7)                                    | 4 (5,3)                                                                       | 0,730 |
| Церебральный и/или периферический атеросклероз, n (%)                    | 17 (22,7)                                  | 13 (17,3)                                                                     | 0,414 |
| Дислипидемия, n (%)                                                      | 41 (54,7)                                  | 42 (56,0)                                                                     | 0,869 |
| Сахарный диабет, n (%)                                                   | 16 (21,3)                                  | 19 (25,3)                                                                     | 0,562 |
| Ожирение, n (%)                                                          | 10 (13,3)                                  | 11 (14,7)                                                                     | 0,762 |
| Хроническая болезнь почек, n (%)                                         | 17 (22,7)                                  | 11 (14,7)                                                                     | 0,194 |
| Хронические заболевания легких, n (%)                                    | 4 (5,3)                                    | 1 (1,3)                                                                       | 0,172 |
| Курение в настоящее время, n (%)                                         | 32 (42,7)                                  | 35 (46,7)                                                                     | 0,622 |
| Употребление алкоголя в настоящее время, n (%)                           | 45 (60,0)                                  | 53 (70,7)                                                                     | 0,170 |
| Низкая физическая активность (ниже 2-3 занятий по 45 мин/нед), n (%)     | 41 (54,7)                                  | 36 (48,0)                                                                     | 0,414 |
| Стресс дома и/или на работе (1-2 периода в течение месяца), n (%)        | 28 (37,3)                                  | 20 (26,7)                                                                     | 0,161 |
| Клинические характеристики ИМ                                            |                                            |                                                                               |       |
| ИМ (с подъемом ST/без подъема ST), n (%)                                 | 53 (70,7)/22 (29,3)                        | 52 (69,3)/23 (30,7)                                                           | 0,858 |
| ИМ, осложненный острой сердечной недостаточностью по Killip II-IV, n (%) | 3 (4,0)                                    | 6 (8,0)                                                                       | 0,302 |
| ИМ рецидивирующее течение, n (%)                                         | 5 (6,7)                                    | 4 (5,3)                                                                       | 0,730 |
| ИМ, осложненный ранней постинфарктной стенокардией, n (%)                | 6 (8,0)                                    | 3 (4,0)                                                                       | 0,302 |
| ИМ, осложненный инсультом, n (%)                                         | 1 (1,3)                                    | 0                                                                             | 0,315 |
| Направлен на 2 стационарный этап реабилитации, n (%)                     | 22 (29,3)                                  | 28 (37,3)                                                                     | 0,298 |
| ИМ – инфаркт миокарда                                                    |                                            |                                                                               |       |

дена коронароангиография, в 132 (88%) случаях закончившаяся выполнением чрескожного коронарного вмешательства со стентированием. В 123 (82%) случаях пациентам с ИМ был имплантирован стент с лекарственным покрытием. Реваскуляризация коронарного бассейна была полной у 81 (54%) пациента с ИМ, дальнейшая реваскуляризация была показана и технически возможна у 17 (11,3%). Медикаментозное лечение в стационаре осуществлялось согласно действующим клиническим рекомендациям. По ангиографическим характеристикам, выбранной стратегии хирургии, назначенной терапии при выписке с ИМ и частоте направления на 2 этап реабилитации в санаторий группы наблюдения были сопоставимы. Все пациенты в выписном эпикризе получили рекомендации по необходимости соблюдения психологического покоя, увеличению физической активности, особенностям питания после ИМ, были проинформированы о предстоящем амбулаторном наблюдении и возможности получения лекарственных средств по льготе.

Статистическая обработка результатов исследования выполнялась с помощью программы Statistica 10.0 (IBM, США). Для оценки и анализа полученных результатов применялся стандартный протокол описательной статистики. Проверка гипотезы о нормальности распределения количественных данных проводилась с помощью критерия Колмогорова-Смирнова. При отличном от нормального распределении количественные показатели были отражены в виде медианы (Me) с указанием нижней 25% и верхней 75% квартилей (LQ; UQ), при нормальном – в виде средних значений (M) и стандартного отклонения (SD). Качественные переменные представлены в виде абсолютных значений (n) с выражением частоты встречаемости признака в %. Для сравнения двух независимых групп по количественному признаку использовался U-критерий Манна-Уитни, качественные признаки сравнивались с помощью построения таблиц сопряженности с применением критерия  $\chi^2$  Пирсона. Различия показателей считались значимыми при уровне  $p < 0,05$ .

Таблица 2. Достижение пациентами целевых параметров сердечно-сосудистого благополучия и поведенческих изменений в течение 12 мес. после ИМ

| Показатель                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | Группы пациентов с ИМ                      |                                                                               | p     |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------|-------|
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | Стандартное амбулаторное наблюдение (n=69) | Стандартное амбулаторное наблюдение и дистанционный врачебный патронаж (n=73) |       |
| Среднее систолическое артериальное давление в мм рт.ст., M±SD                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | 121,0±15,9                                 | 116,9±9,2                                                                     | 0,081 |
| Среднее диастолическое артериальное давление в мм рт.ст., M±SD                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | 71,3±9,1                                   | 69,7±7,8                                                                      | 0,304 |
| Достигли артериального давления <130/80 мм рт.ст., n (%)*                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | 48 из 56 (85,7)                            | 63 из 66 (95,5)                                                               | 0,061 |
| Среднее ЧСС в покое в ударах/мин, M±SD                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | 65,9±10,6                                  | 63,2±10,4                                                                     | 0,223 |
| Достигли ЧСС покоя 55-60/мин, n (%)*                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | 19 из 35 (54,3)                            | 49 из 70 (70,0)                                                               | 0,112 |
| ХС ЛНП в ммоль/л, M±SD                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | 2,1±1,2                                    | 1,7±0,8                                                                       | 0,152 |
| Достигли ХС ЛНП <1,4 ммоль/л, n (%)*                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | 17 из 37 (45,9)                            | 20 из 42 (47,6)                                                               | 0,881 |
| Средний индекс массы тела в кг/м <sup>2</sup> , M±SD                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | 32,1±4,6                                   | 31,4±4,1                                                                      | 0,734 |
| Достигли снижения индекса массы тела <30,0 кг/м <sup>2</sup> , n (%)*                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | 3 из 8 (37,5)                              | 5 из 11 (45,5)                                                                | 0,729 |
| Достигли увеличения физической активности до 2-3 занятий по 45 минут в неделю и выше, n (%)*                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | 19 из 38 (50,0)                            | 28 из 36 (77,8)                                                               | 0,013 |
| Уменьшили количество периодов ежемесячного стресса на работе и/или дома или полностью их нивелировали, n (%)*                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | 15 из 26 (57,7)                            | 17 из 19 (89,5)                                                               | 0,020 |
| Полностью отказались от курения, n (%)*                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | 2 из 27 (7,4)                              | 9 из 35 (25,7)                                                                | 0,061 |
| Снизили частоту употребления алкоголя в течение месяца и/или уменьшили количество порций до 1 стандартной дозы (40 мл крепких спиртных напитков, 120 мл вина, 330 мл пива), n (%)*                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | 18 из 41 (43,9)                            | 41 из 52 (78,8)                                                               | 0,001 |
| <p>* — все % рассчитаны от числа пациентов, исходно имевших фактор риска (избыточную массу тела или ожирение, гиподинамию, стресс на работе и/или дома, курение, употребление алкоголя) или отличный от целевого показатель (артериального давления, ЛНП, ЧСС в покое).</p> <p>ИМ — инфаркт миокарда, ХС ЛНП — холестерин липопротеинов низкой плотности, ЧСС — частота сердечных сокращений, p — достоверность различий, M — среднее значение количественного признака, SD — стандартное отклонение количественного признака, n — абсолютное значение качественного признака.</p> |                                            |                                                                               |       |

## Результаты

Через год после ИМ случаи смерти были зарегистрированы в группе стандартного амбулаторного наблюдения у 6 (8,0%) пациентов (все сердечно-сосудистого генеза), тогда как в группе комбинации стандартного амбулаторного наблюдения и дистанционного врачебного патронажа — у 2 (2,7%) (1 сердечно-сосудистая причина и 1 злокачественное новообразование) (p=0,053) (табл. 2).

Частота развившихся за период наблюдения комбинированных ишемических конечных точек (сердечно-сосудистой смертности + экстренных госпитализаций по ишемической причине) в группе с сочетанием стандартного амбулаторного и дистанционного врачебного наблюдения была в 4,8 раз реже относительно группы стандартного ведения [5 (6,7%) и 24 (32,0%); p<0,001]. Между группами выявлены различия по частоте экстренных сердечно-сосудистых госпитализаций в течение 12 мес. после ИМ: так пациенты в группе дополнительной интервенции в постинфарктном периоде, по сравнению с группой стандартного наблюдения группы в 4,7 раз реже поступали в стационар по поводу ишемических событий [4 (5,3%) и 19 (25,3%); p<0,001] (рис. 1). Причинами госпитализаций по поводу ишемических событий в группе стандартного амбулаторного на-

блюдения были повторный ИМ, нестабильная стенокардия, ишемический инсульт и прочие патологии, связанные с атеросклерозом коронарных или церебральных сосудов и их ишемией, тогда как в группе комбинации стандартного наблюдения и дистанционного врачебного патронажа зафиксированы 4 (5,3%) случая развития нестабильной стенокардии.

Все случаи госпитализаций с острым ИМ и нестабильной стенокардией сопровождалась проведением новой диагностической коронарографии. Причины повторных ИМ: субокклюзии ранее имевшихся нереваскуляризированных стенозов коронарных артерий (n=3), в том числе гемодинамически значимых стенозов малого диаметра, не связанных с индексным ИМ; острый тромбоз (n=1), гемодинамически значимый рестеноз ранее установленных стентов при индексном ИМ (n=1). Нестабильная стенокардия была вызвана прогрессированием стенозов в ранее нереваскуляризированных коронарных артериях (n=7), в том числе малого диаметра; стойким вазоспастическим компонентом (n=2); гемодинамически незначимым рестенозом в ранее имплантированном стенте (n=2); не сопровождалась значимыми ангиографическими изменениями по сравнению с предшествующими результатами коронароангиографии (n=4).

Фактическая приверженность к приему основных групп препаратов, улучшающих прогноз, в группе

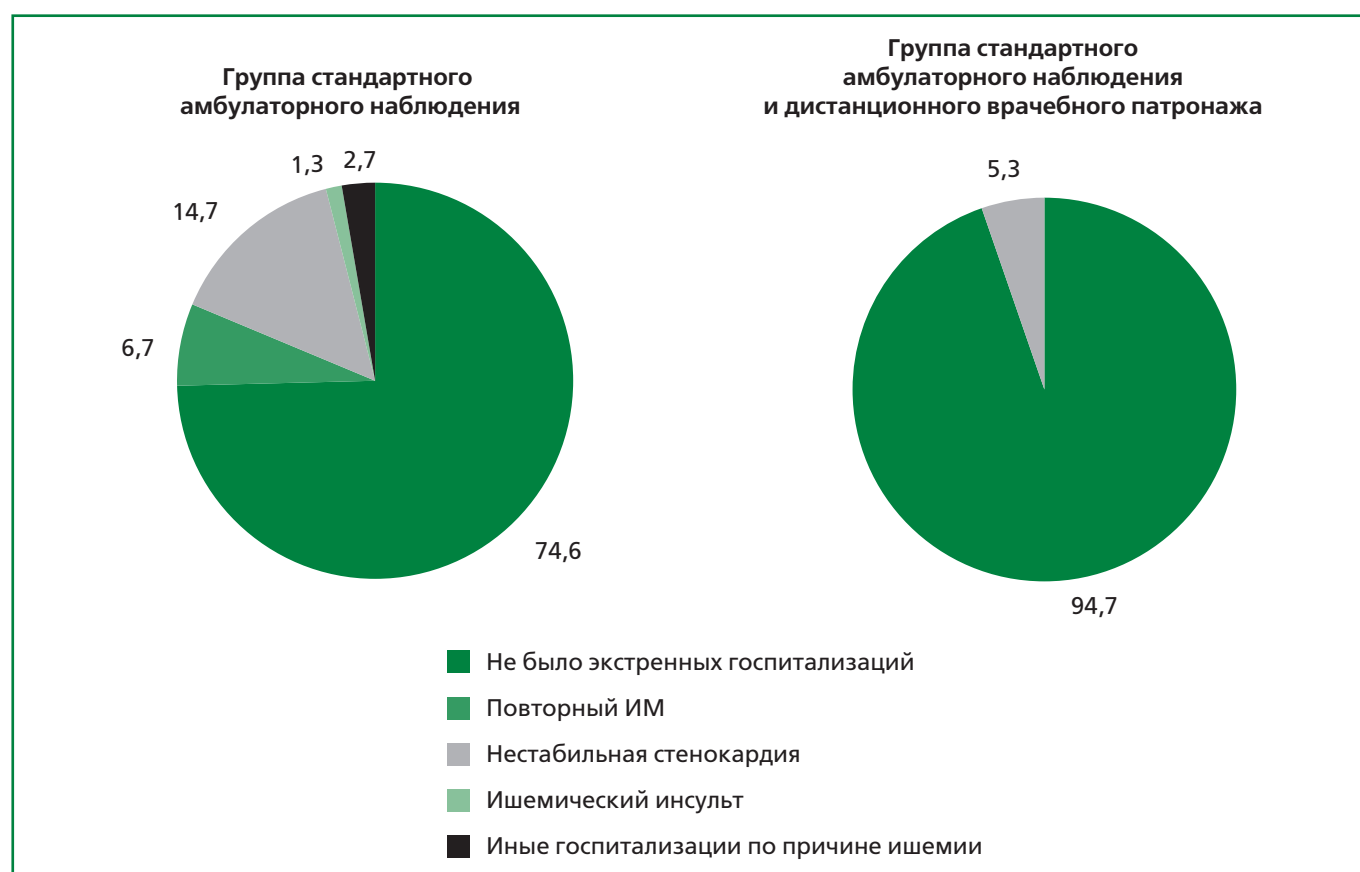


Рисунок 1. Структура госпитализаций по поводу ишемических событий у пациентов с ИМ в течение года (%)

Таблица 3. Модификация пациентами питания в течение 12 месяцев после ИМ

| Показатели                                                         | Группы пациентов с ИМ                      |                                                                               | p     |
|--------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------|-------|
|                                                                    | Стандартное амбулаторное наблюдение (n=69) | Стандартное амбулаторное наблюдение и дистанционный врачебный патронаж (n=73) |       |
| Снижение употребления поваренной соли <5 г/сут., n (%)             | 54 (78,3)                                  | 68 (93,2)                                                                     | 0,011 |
| Употребление диетической молочной продукции, n (%)                 | 52 (75,4)                                  | 55 (75,3)                                                                     | 0,998 |
| Употребление в пищу диетического мяса, n (%)                       | 49 (71,0)                                  | 66 (90,4)                                                                     | 0,003 |
| Употребление в пищу рыбы, n (%)                                    | 49 (71,0)                                  | 59 (80,8)                                                                     | 0,171 |
| Употребление свежих и/или приготовленных овощей >300 г/нед., n (%) | 56 (81,2)                                  | 68 (93,2)                                                                     | 0,032 |
| Употребление свежих фруктов, ягод >300 г/нед., n (%)               | 41 (59,4)                                  | 60 (82,2)                                                                     | 0,003 |
| Приготовление пищи с использованием растительного масла, n (%)     | 60 (87,0)                                  | 66 (90,4)                                                                     | 0,515 |
| Употребление не > ¼ части тарелки сложных углеводов в сутки, n (%) | 45 (65,2)                                  | 59 (80,8)                                                                     | 0,036 |
| Употребление жареной, жирной пищи, фаст-фуда, n (%)                | 28 (40,6)                                  | 28 (38,4)                                                                     | 0,786 |

стандартного амбулаторного наблюдения и в группе его сочетания с дистанционным врачебным патронажем в течение 12 мес. после ИМ была сопоставимой. Дезагреганты принимали 68 (98,6%) и 72 (98,6%) пациентов ( $p=0,968$ ), бета-адреноблокаторы — 66 (95,7%) и 69 (94,5%) ( $p=0,756$ ), блокаторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы — 67 (97,1%) и 69 (94,5%) ( $p=0,445$ ), статины — 66 (95,7%) и 70 (95,9%) ( $p=0,944$ ), соответственно.

На протяжении года после ИМ пациенты из группы сочетания стандартного амбулаторного наблюдения и дистанционного врачебного патронажа, по сравнению с группой стандартного наблюдения, в 1,7 раз чаще сообщали, что регулярно посещают своего лечащего врача в поликлинике (61 (83,6%) и 33 (47,8%);  $p<0,001$ ).

В группах пациентов с ИМ через 12 мес. также имелись значимые отличия в отношении достижения

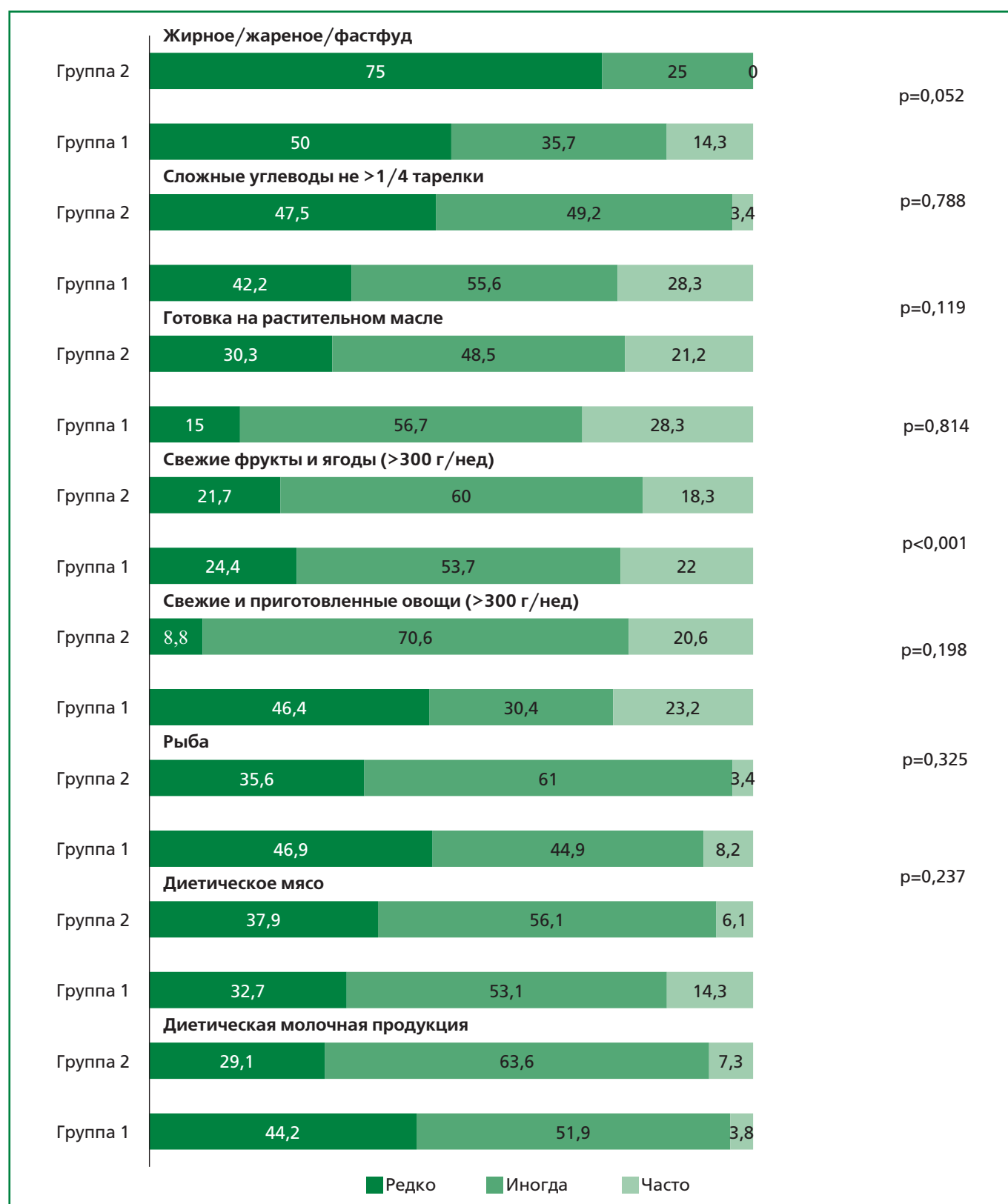


Рисунок 2. Частота присутствия в рационе пациентов отдельных продуктов питания или их компонентов через 12 мес. после ИМ в группах стандартного наблюдения (группа 1) и его комбинации с дистанционным врачебным патронажем (группа 2), в %

целевых параметров сердечно-сосудистого здоровья и поведенческих изменений (табл. 2). Необходимо обратить внимание, что в обеих группах больных

было недостаточным достижение целевой частоты сердечных сокращений (ЧСС) покоя, уровня холестерина липопротеинов низкой плотности, снижение

индекса массы тела и количества лиц, отказавшихся от курения.

Однако в группе комбинации стандартного амбулаторного наблюдения и дистанционного врачебного патронажа, по сравнению с группой стандартного наблюдения, пациенты по прошествии года в 1,6 раз чаще сообщили об увеличении уровня своей физической активности в течение недели и уменьшении количества периодов ежемесячного стресса или об их полном отсутствии на работе и/или дома; в 1,8 раз чаще указали на снижение частоты ежемесячного употребления алкоголя и уменьшение количества порций.

Через 12 мес. после индексного ИМ независимо от программы наблюдения равнозначны были доли пациентов, употребляющих в пищу диетическую молочную продукцию, рыбу, жареную, жирную пищу и фаст-фуд, готовящих с использованием растительного масла (табл. 3).

Между тем, пациенты, имевшие комбинацию стандартного амбулаторного наблюдения и дистанционного врачебного патронажа, по сравнению с группой стандартного наблюдения в 1,2 раза чаще указали на снижение суточного употребления поваренной соли, в 1,3 раза чаще на добавление в рацион диетического мяса, в 1,1 раз чаще — свежих и приготовленных овощей (>300 г/нед), в 1,4 раза чаще — свежих фруктов и ягод (>300 г/нед), в 1,2 раза чаще снизивших потребление сложных углеводов до > ¼ части тарелки в сутки.

На рис. 2 представлены различия по частоте присутствия в рационе пациентов отдельных продуктов питания или их компонентов через 12 месяцев после ИМ в группах стандартного наблюдения и его комбинации с дистанционным врачебным патронажем. Показано, что программа комбинации стандартного наблюдения и дистанционного врачебного патронажа обеспечивала более высокую частоту лиц, часто и иногда употребляющих свежие и приготовленные овощи (>300 г в неделю), чем программа стандартного наблюдения ( $p < 0,001$ ).

Таким образом, в ходе настоящего исследования были выявлены преимущества комбинации стандартного амбулаторного наблюдения с дистанционным врачебным патронажем пациентов перед стандартным в качестве опции для проведения профилактической программы и в достижении ее целей в течение года после ИМ.

## Обсуждение

В настоящем исследовании продемонстрировано, что в группе пациентов с ИМ, находящихся в течение 12 мес. на комбинации стандартного амбулаторного наблюдения с дистанционным активным врачебным патронажем, по сравнению с группой стандартного наблюдения были зарегистрированы меньшее чис-

ло комбинированных ишемических событий и меньшая частота экстренных госпитализаций по сердечно-сосудистым причинам. Было показано, что пациенты, наблюдавшиеся по авторской программе, на протяжении года чаще осуществляли регулярное амбулаторное наблюдение. За год пациентами с комбинированным наблюдением значительно чаще были достигнуты поведенческие изменения — увеличение физической активности, минимизация стресса и употребления алкоголя, а также изменения в структуре питания. Пациенты, подвергшиеся дополнительному дистанционному врачебному патронажу, чаще пациентов на стандартном диспансерном учете после ИМ, указывали на уменьшение употребления в течение суток поваренной соли (менее 5 г), а также на снижение порции сложных углеводов до ¼ части тарелки, кроме того большее число пациентов этой группы отметили факт употребления диетического мяса, овощей и фруктов (>300 г/нед.), большая доля пациентов сообщили об увеличении в рационе частоты питания свежими и/или приготовленными овощами. Между тем в обеих группах обращает на себя внимание недостаточный процент достижения целевых показателей качества жизни после ИМ (артериального давления, ЧСС в покое, снижение индекса массы тела, отказов от курения), что следует рассматривать в качестве потенциальных мишеней, требующих дальнейшей лечебно-профилактической работы.

В противовес нашим результатам в рандомизированном контролируемом исследовании Rehabilitation after myocardial infarction trial и метаанализе The Cardiac Rehabilitation Outcome Study, напротив, в эффектах от предложенных программ по кардиореабилитации у пациентов с ИМ не выявлено влияния на смертность, сердечно-сосудистую заболеваемость и модификацию факторов риска [2, 9, 10], что говорит о гетерогенности влияния различных инструментов интервенции в рамках вторичной профилактики. По данным G. Van Halewijn и соавт., подобные интервенционные вмешательства наиболее показательны с позиций эффективности только тогда, когда включают наибольшее количество компонентов кардиореабилитации в программу [11]. Аналогично нашей работе в одной из рандомизированных проспективных программ, акцентированной на усилении образовательной составляющей при наблюдении после ИМ, также были выявлены положительные прогностические эффекты в виде снижения числа ишемических событий (отношение шансов 0,46, 95% доверительный интервал 0,28-0,74;  $p = 0,002$ ) [12]. Чтобы предсказать клиническую эффективность программ модификации образа жизни активно разрабатываются прогностические инструменты, в частности шкала MANIPAL, связующая выявленный уровень приверженности с изменениями факторов риска и частотой развития последующих неблагоприятных исходов [13].

Доказано, что любая дополнительная информационная интервенция по вопросам профилактики (не

менее 15 мин) у пациентов с ИМ улучшает психологический настрой и в 85,7% случаев ассоциируется с дальнейшей реализацией поведенческих изменений ( $p < 0,001$ ) [14]. Согласно действующим клиническим рекомендациям, для пациентов с ИМ участие в обучающих и информационных программах научно обосновано и является необходимым компонентом вторичной профилактики. Между тем, часть таких пациентов исходно остается "потерянной" для программ дополнительного наблюдения, что обусловлено не столько существующими организационно-финансовыми барьерами кардиореабилитации при ИМ, но скорее, результатом внутренней конкуренции терапевтических потребностей пациента и его религиозных, культурных и семейных убеждений [15]. Такие пациенты с ИМ, как правило, даже в ситуации высокой приверженности к лечению, не достигают целевых показателей липидограммы и уровня артериального давления в постинфарктном периоде, что связывают с недостаточной титрацией доз лекарственных препаратов или с отсутствием регулярного амбулаторного диспансерного наблюдения у кардиолога [16, 17].

Аналогично эффектам представленной нами авторской программы, программа мобильной кардиореабилитации MCard также положительно повлияла на поведение участников в течение 6 месяцев после острого коронарного события с точки зрения улучшения питания, ограничения поваренной соли, увеличения физической активности [5]. В другой программе наблюдения после ИМ также были показаны преимущества дополнительного консультирования по вопросам образа жизни в виде значимого снижения потребления насыщенных жиров ( $F=22,48$  (где  $F$  – вариация между средними значениями выборки к вариация внутри выборок в дисперсионном анализе),  $p < 0,001$ ), соленых/консервированных продуктов ( $F=13,58$ ,  $p < 0,001$ ), увеличения потребления овощей, фруктов, орехов и цельнозерновых продуктов ( $F=40,88$ ,  $p < 0,001$ ), повышения уровня липопротеинов высокой плотности ( $F=8,982$ ,  $p=0,001$ ) [18]. В исследовании пациентов в провинции Хамадан (Иран) продемонстрировали, что в группе более длительной (8-недельной) очной интервенционной программы наблюдения постинфарктные пациенты не только значимо поменяли рацион своего питания на более здоровый, но и увеличили физические нагрузки ( $p < 0,001$ ) [19]. 15-месячная программа по модификации образа жизни после коронарной реваскуляризации при ИБС, показала не только изменения профиля традиционных факторов риска, но и значимое улучшение психологического статуса больных [20]. В нашей работе также отражен факт минимизации психологического стресса через 12 мес. Формированию и распространению региональных программ вторичной профилактики после ИМ, включающих образовательные аспекты в отношении модификации образа жизни, значимо может

способствовать популяризации и финансирование на уровне государства, именно такой положительный опыт представлен в публикациях исследователями из Бразилии [17].

Дополнительные программы модификации факторов риска после ИМ не менее эффективны в случае доминирующей роли патронажа медицинской сестры, а не врача. В одном из исследований при сравнении пациентов стандартного постинфарктного наблюдения у врача и его комбинации с информирующим сестринским вмешательством в течение 12 нед. после выписки после ИМ выявлено значительное улучшение систолического ( $p=0,001$ ) и диастолического артериального давления ( $p=0,016$ ), снижение индекса массы тела ( $p=0,004$ ), а также улучшение качества жизни по всем субшкалам – физическому, эмоциональному и социальному ( $p < 0,001$ ) благополучию именно в группе дополнительного патронажа [21]. Усиление диспансерного наблюдения пациентов после ИМ, не менее эффективным дополнительным наблюдением медицинской сестры, может быть полезно с точки зрения оптимизации производительности труда врача при сопоставимой клинической "выгоде" для пациентов.

Таким образом, дополнение к стандартному наблюдению после ИМ дистанционного врачебного патронажа, является эффективным с позиции достижения целей вторичной профилактики и реабилитации у пациентов.

**Ограничения исследования:** в качестве ограничений следует отметить сбор части данных в исследовании посредством опроса пациента или его родственников, что может вносить субъективизм в предоставленные ответы.

## Заключение

В настоящем исследовании у пациентов после перенесенного ИМ оригинальная программа, комбинирующая стандартное амбулаторное наблюдение и дистанционный активный врачебный патронаж в течение 12 мес., продемонстрировала преимущества в отношении эффективной вторичной профилактики сердечно-сосудистых событий и модификации факторов сердечно-сосудистого риска.

**Отношения и Деятельность.** Нет.

**Relationships and Activities.** None.

**Финансирование.** Исследование проведено при поддержке Научно-исследовательского института комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний.

**Funding.** The study was performed with the support of Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases.

## References / Литература

1. Barbarash OL, Sedykh DYU, Gorbunova EV. Key factors determining the risk of recurrent myocardial infarction. Russian Heart Journal. 2017;16(1):10-50 (In Russ.) [Барбараш О.Л., Седых Д.Ю., Горбунова Е.В. Основные факторы, определяющие риск развития повторного инфаркта миокарда. Сердце: журнал для практикующих врачей. 2017;16(1):10-50]. DOI:10.18087/rhj.2017.1.2280.
2. Murphy BE, Card PD, Ramirez-Kelly L, et al. Effects of the Strong Hearts program after a major cardiovascular event in patients with cardiovascular disease. J Osteopath Med. 2023;123(6):279-285. DOI:10.1515/jom-2022-0141.
3. Thuthinal AS, Bhade NS, Khirade AJ, et al. Assessment of Prescription Adherence to Secondary Prevention Guideline Recommendations and Patient Adherence to Pharmacotherapy and Lifestyle Modifications in Acute Coronary Syndrome and Chronic Coronary Syndrome Patients. J Assoc Physicians India. 2022;70(12):11-2. DOI:10.5005/japi-11001-0159.
4. Larina VN, Akhmatova FD, Arakelov SE, et al. Modern strategies for cardiac rehabilitation after myocardial infarction and percutaneous coronary intervention. Kardiologiia. 2020;60(3):111-118 (In Russ.) [Ларина В.Н., Ахматова Ф.Д., Аракелов С.Э., и др. Современные стратегии кардиореабилитации после инфаркта миокарда и чрескожного коронарного вмешательства. Кардиология. 2020;60(3):111-8. DOI:10.18087/cardio.2020.3.n546.
5. Manzoor S, Hisam A, Aziz S, et al. Effectiveness of Mobile Health Augmented Cardiac Rehabilitation on Behavioural Outcomes among Post-acute Coronary Syndrome Patients: A Randomised Controlled Trial. J Coll Physicians Surg Pak. 2021;31(10):1148-53. DOI:10.29271/jcpsp.2021.10.1148.
6. Sagar VA, Davies EJ, Briscoe S, et al. Exercise-based rehabilitation for heart failure: systematic review and meta-analysis. Open Heart. 2015;2(1):e000163. DOI:10.1136/openhrt-2014-000163.
7. Kotseva K, Wood D, De Backer G, et al; EUROASPIRE Study Group. EUROASPIRE III: a survey on the lifestyle, risk factors and use of cardioprotective drug therapies in coronary patients from 22 European countries. Eur J Cardiovasc Prev Rehabil. 2009;16(2):121-37. DOI:10.1097/HJR.0b013e3283294b1d.
8. Lavie CJ, Arena R, Franklin BA. Cardiac Rehabilitation and Healthy Life-Style Interventions: Rectifying Program Deficiencies to Improve Patient Outcomes. J Am Coll Cardiol. 2016;67(1):13-5. DOI:10.1016/j.jacc.2015.09.103.
9. West RR, Jones DA, Henderson AH. Rehabilitation after myocardial infarction trial (RAMIT): multi-centre randomised controlled trial of comprehensive cardiac rehabilitation in patients following acute myocardial infarction. Heart. 2012;98(8):637-44. DOI:10.1136/heartjnl-2011-300302.
10. Rauch B, Davos CH, Doherty P, et al; 'Cardiac Rehabilitation Section', European Association of Preventive Cardiology (EAPC), in cooperation with the Institute of Medical Biometry and Informatics (IMBI), Department of Medical Biometry, University of Heidelberg, and the Cochrane Metabolic and Endocrine Disorders Group, Institute of General Practice, Heinrich-Heine University, Düsseldorf, Germany. The prognostic effect of cardiac rehabilitation in the era of acute revascularisation and statin therapy: A systematic review and meta-analysis of randomized and non-randomized studies — The Cardiac Rehabilitation Outcome Study (CROS). Eur J Prev Cardiol. 2016;23(18):1914-39. DOI:10.1177/2047487316671181.
11. van Halewijn G, Deckers J, Tay HY, et al. Lessons from contemporary trials of cardiovascular prevention and rehabilitation: A systematic review and meta-analysis. Int J Cardiol. 2017;232:294-303. DOI:10.1016/j.ijcard.2016.12.125.
12. Giannopoulos G, Karageorgiou S, Vrachatis D, et al. A stand-alone structured educational programme after myocardial infarction: a randomised study. Heart. 2021;107(13):1047-53. DOI:10.1136/heartjnl-2020-318414.
13. Devasia T, Shetty PN, Kareem H, et al. Manipal lifestyle modification score to predict major adverse cardiac events in postcoronary angioplasty patients. Indian Heart J. 2018;70 Suppl 3(Suppl 3):S353-S358. DOI:10.1016/j.ihj.2018.10.411.
14. Hisam A, Khan A, Zahid B, et al. Health related quality of life in post-acute coronary patient. J Pak Med Assoc. 2022;72(10):2069-73. DOI:10.47391/JPMA.3461.
15. Dilla D, Ian J, Martin J, et al. "I don't do it for myself, I do it for them": A grounded theory study of South Asians' experiences of making lifestyle change after myocardial infarction. J Clin Nurs. 2020;29(19-20):3687-700. DOI:10.1111/jocn.15395.
16. Garganeeva AA, Kuzheleva EA, Tukish OV. The role of treatment adherence after myocardial infarction (according to the acute myocardial infarction registry). Complex Issues of Cardiovascular Diseases. 2019;8(4):56-64 (In Russ.) [Гарганеева А.А., Кужелева Е.А., Тукиш О.В. Роль приверженности лечению в клиническом течении постинфарктного периода (по данным регистра острого инфаркта миокарда). Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2019;8(4):56-64]. DOI:10.17802/2306-1278-2019-8-4-56-64.
17. Sedykh DYU, Barbarash OL. Factors affecting treatment adherence in working-age patients with myocardial infarction. Atheroscler. 2023;19(2):93-106 (In Russ.) [Седых Д.Ю., Барбараш О.Л. Факторы, влияющие на приверженность к лечению пациентов трудоспособного возраста с инфарктом миокарда. Атеросклероз. 2023;19(2):93-106]. DOI:10.52727/2078-256X-2023-19-2-93-106.
18. Mok VK, Sit JW, Tsang AS, et al. A controlled trial of a nurse follow-up dietary intervention on maintaining a heart-healthy dietary pattern among patients after myocardial infarction. J Cardiovasc Nurs. 2013;28(3):256-66. DOI:10.1097/JCN.0b013e31824a37b7.
19. Amini R, Rajabi M, Azami H, Soltanian A. The effect of self-management intervention program on the lifestyle of postmyocardial infarction patients. J Educ Health Promot. 2021;10:145. DOI:10.4103/jehp.jehp\_902\_20.
20. Arzet A, Sibanda W, Naidoo DP, Somalingum P. The effect of lifestyle modification on depression among myocardial infarction patients after revascularisation. Cardiovasc J Afr. 2021;32(2):70-7. DOI:10.5830/CVJA-2020-030.
21. Yadav S, Kalal N, Sharma SK, Deora S. The development and randomised feasibility trial of a Nurse-led lifestyle modification follow-up programme among post-myocardial infarction patients. J Res Nurs. 2023;28(3):230-46. DOI:10.1177/17449871231163983.

### Сведения об Авторах/About the Authors

**Седых Дарья Юрьевна** [Darya Yu. Sedykh]  
eLibrary SPIN 1227-3870, ORCID 0000-0001-7058-2008

**Алхимова Татьяна Сергеевна** [Tatiana S. Alkhimova]  
eLibrary SPIN 4625-1091, ORCID 0000-0002-6979-182X

**Кашталап Василий Васильевич** [Vasily V. Kashtalap]  
eLibrary SPIN 8816-7409, ORCID 0000-0003-3729-616X

**Барбараш Ольга Леонидовна** [Olga L. Barbarash]  
eLibrary SPIN 5373-7620, ORCID 0000-0002-4642-3610

# ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

## Причины приступообразной одышки у больных со стабильной ишемической болезнью сердца

Ярмедова С. Ф.\*, Явелов И. С., Драпкина О. М.

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

**Цель.** Изучить возможные причины одышки у больных со стабильной ишемической болезнью сердца (ИБС).

**Материал и методы.** В ходе одномоментного исследования изучен 101 пациент с установленным диагнозом стабильной ИБС и жалобами на приступообразную одышку, проходивший стационарное лечение в отделении кардиологии. Изучались особенности одышки, наличие и тяжесть клинических проявлений стенокардии, хронической сердечной недостаточности (ХСН), тревоги и/или депрессии, результаты физикального осмотра, данные электрокардиографии и лабораторных тестов с определением уровней высокочувствительного сердечного тропонина, натрийуретического пептида и тиреотропного гормона в крови, теста 6-минутной ходьбы, мультиспиральной компьютерной томографии или рентгенографии органов грудной клетки, суточного мониторирования электрокардиограммы, эхокардиографии, стресс-эхокардиографии с нагрузкой на тредмиле, спирометрии с бронходилатационным тестом, а также коронарной ангиографии, которая выполнялась при выявлении ишемии миокарда.

**Результаты.** Преходящая ишемия миокарда по данным стресс-эхокардиографии была диагностирована у 36 пациентов (35,6%), при этом боль в грудной клетке отмечалась только в 5% случаев. Помимо ишемии миокарда, в изученной группе установлены следующие возможные причины одышки: ХСН с сохранённой фракцией выброса (ФВ) левого желудочка у 76 пациентов (75,2%), ожирение – у 34 (33,7%), тревога – у 33 (32,7%), клапанная патология – у 28 (27,7%), вентиляционные лёгочные нарушения – у 21 (20,8%), депрессия – у 20 (19,9%), нарушения ритма и проводимости сердца – у 9 (8,9%), нарушение функции щитовидной железы – у 7 (6,9%), ХСН с умеренно сниженной ФВ – у 7 (6,9%), ХСН со сниженной ФВ – у 2 (2,0%), анемия – у 2 (2,0%). У 2 пациентов (2,0%) возможная причина одышки не установлена. Одна причина одышки диагностировалась у 8,9%, сочетание двух причин – у 38,6%, трёх – у 25,7%, четырёх – у 15,8%, пяти – у 6,9%, шести причин – у 1% участников. Наиболее часто одышка, связанная с преходящей ишемией миокарда, сочеталась с ХСН с сохранённой ФВ (17%), а также – с ХСН с сохранённой ФВ и с клапанной патологией (13,9%).

**Заключение.** Полученные результаты подтверждают многообразие вероятных причин одышки у больных со стабильной ИБС, а также то, что преходящая ишемия миокарда не является наиболее частой причиной одышки у данной категории больных и во многих случаях сочетается с другими расстройствами, сопровождающимися аналогичной симптоматикой.

**Ключевые слова:** одышка, стабильная ишемическая болезнь сердца, ишемия миокарда, хроническая сердечная недостаточность.



**Для цитирования:** Ярмедова С. Ф., Явелов И. С., Драпкина О. М. Причины приступообразной одышки у больных со стабильной ишемической болезнью сердца. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2024;20(2):212-220. DOI: 10.20996/1819-6446-2024-3023. EDN MQPVFZ

### Causes of paroxysmal dyspnea in patients with stable coronary artery disease

Yarmedova S. F.\*, Yavelov I. S., Drapkina O. M.

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

**Aim.** To study possible causes of dyspnea in patients with stable coronary artery disease (CAD).

**Material and methods.** 101 patients with stable CAD and paroxysmal dyspnea who underwent inpatient treatment in the cardiology department were included in the observational study. The following parameters were analyzed: presence and severity of dyspnea, angina pectoris, chronic heart failure (CHF), anxiety and/or depression, results of physical examination, electrocardiography, laboratory tests (levels of high sensitive cardiac troponin, natriuretic peptide and thyroid-stimulating hormone in the blood), a 6 minute walk test, multispiral computed tomography or chest X-ray, Holter monitoreachocardiography, stress echocardiography with a treadmill load, spirometry with a bronchodilation test, as well as coronary angiography, which was performed in the detection of myocardial ischemia were.

**Results.** Transient myocardial ischemia as a cause of dyspnea was diagnosed in 36 patients (35.6%). At the same time, chest pain during stress echocardiography was noted only in 5% of cases. In addition to myocardial ischemia, the following possible causes of dyspnea were found: CHF with preserved left ventricular ejection fraction (EF) in 76 patients (75.2%), obesity – in 34 (33.7%), anxiety – in 33 (32.7%), valvular pathology – in 28 (27.7%), pulmonary ventilation disorders – in 21 (20.8%), depression – in 20 (19.9%), cardiac rhythm and conduction disorders – in 9 (8.9%), thyroid dysfunction – in 7 (6.9%), CHF with mildly reduced EF – in 7 (6.9%), CHF with reduced EF – in 2 (2.0%), anaemia – in 2 (2.0%). The potential cause of dyspnea was not established in 2 patients (2.0%). One cause of dyspnea was diagnosed in 8.9%, a combination of two causes – in 38.6%, three – in 25.7%, four – in 15.8%, five – in 15.8%, six causes – in 1% of participants. Dyspnea commonly was associated with transient myocardial ischemia combined with CHF with preserved EF (17%), as well as CHF with preserved EF and valvular pathology (13.9%).

**Conclusion.** The obtained results confirm the variety of possible causes of dyspnea in patients with stable CAD, as well as the fact that transient myocardial ischemia is not the most common cause of dyspnea in this category of patients and in many cases is combined with other disorders accompanied by similar symptoms.

**Key words:** dyspnea, stable coronary artery disease, myocardial ischemia, chronic heart failure.

**For citation:** Yarmedova S. F., Yavelov I. S., Drapkina O. M. Causes of paroxysmal dyspnea in patients with stable coronary artery disease. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2024;20(2):212-220. DOI: 10.20996/1819-6446-2024-3023. EDN MQPVFZ

## Введение

Наиболее частый симптом стабильной ишемической болезни сердца (ИБС) — приступообразная боль или дискомфорт в грудной клетке. Однако у части больных ишемия миокарда может иметь другие клинические проявления, одним из которых является одышка. Приступообразная одышка в рекомендациях Европейского общества кардиологов по диагностике и ведению хронических коронарных синдромов рассматривается как возможное проявление преходящей ишемии миокарда, и, следовательно, основание для повышения предтестовой вероятности наличия ИБС, связанной со стенозирующим коронарным атеросклерозом (хотя и менее значимое, чем типичный болевой синдром) [1, 2].

Вместе с тем, одышка при стабильной ИБС может быть не только эквивалентом стенокардии, но и свидетельством наличия хронической сердечной недостаточности (ХСН), заболеваний лёгких или следствием иных причин [3]. Так, в проспективном исследовании ACOVA (Abnormal COronary VAsomotion in patients with stable angina and unobstructed coronary arteries) продемонстрировано, что более чем у половины стабильных больных с жалобами на приступообразную одышку или типичную ангинозную боль, при проведении диагностической коронарной ангиографии (КАГ) выявлены интактные или малостенозированные коронарные артерии, а интракоронарное введение ацетилхолина вызвало коронарный спазм только у двух третей этих пациентов [4]. По данным одноцентрового исследования О. В. Гришина и соавт., одышка у больных стабильной ИБС, направленных на коронарное шунтирование, явилась следствием нейрогенной гипервентиляции [5]. Очевидно, что генез одышки у пациентов со стабильной ИБС может быть многофакторным. Однако, к настоящему моменту опубликовано мало работ, посвящённых данному вопросу.

Цель исследования — изучить возможные причины одышки у больных со стабильной ИБС.

## Материал и методы

Проведено одномоментное обсервационное исследование, в которое включены больные, проходившие стационарное лечение в отделении кардиологии ГКБ им. Е. О. Мухина г. Москвы со 02.07.2020 по 26.06.2022 гг. с жалобами на приступообразную

одышку и с диагнозом ИБС. Под приступообразной одышкой понимали возникающие при физической нагрузке или в покое и проходящие через некоторое время эпизоды одышки. Наличие ИБС констатировали при обнаружении как минимум одного из следующих признаков: инфаркт миокарда в анамнезе; типичная клиническая картина стенокардии, не дающая оснований заподозрить иные причины возникновения болевого синдрома; ишемия миокарда, документированная изменениями на электрокардиограмме (ЭКГ) во время преходящих симптомов и/или результатами нагрузочных проб/визуализирующих стресс-тестов; стенозирование коронарных артерий  $\geq 50\%$  по данным ранее выполненной КАГ.

В исследование не включали больных с острым коронарным синдромом (инфаркт миокарда, нестабильная стенокардия) в ближайший месяц от индексного события; больных, госпитализированных с декомпенсацией ХСН за последние 6 мес.; больных с тяжёлыми заболеваниями с неблагоприятным прогнозом (терминальная хроническая болезнь почек, ХСН IV функционального класса, заболевание лёгких с хронической дыхательной недостаточностью III степени, известные онкологические заболевания, включая болезни системы крови); больных с противопоказаниями к стресс-эхокардиографии (стресс-ЭхоКГ) (перемежающая хромота, острый тромбофлебит, симптомный тяжёлый аортальный стеноз, острая лёгочная эмболия, острый миокардит или перикардит, расслоение аорты); больных с фибрилляцией предсердий на момент госпитализации, когда принято решение отказаться от восстановления синусового ритма; больных с психическими заболеваниями, синдромом зависимости от лекарственных препаратов или алкоголя; больных, отказавшихся от участия в исследовании.

Протокол исследования одобрен независимым этическим комитетом ФГБУ "НМИЦ ТПМ" Минздрава России. Каждый пациент предоставил письменное информированное согласие на участие в научном исследовании.

Всем больным, включённым в исследование, проведён комплекс обследований:

- сбор жалоб, анамнеза;
- физикальный осмотр;
- оценка выраженности одышки по визуальной аналоговой шкале, шкале Борга, шкале mMRC (the Modified Medical Research Council Dyspnea Scale, модифицированная шкала одышки медицинского исследовательского совета), оценка характера одыш-

ки по модифицированному "словнику" одышки (Т.И. Мартыненко и соавт.) [6, 7];

- оценка наличия и тяжести стенокардии (типичными считали симптомы при наличии трёх критериев: (1) дискомфорт за грудиной или в шее, челюсти, плече/руке, (2) провоцируется физической нагрузкой, (3) проходит в покое или после приёма нитратов в течение пяти минут; симптомы расценивали как атипичные при наличии двух из трёх перечисленных выше критериев; опросник G. Rose с дополнительными вопросами; опросник Seattle Angina Questionnaire (Сиэтлский опросник стенокардии); функциональный класс по канадской классификации (Canadian Cardiovascular Society) [8];

- оценка наличия и тяжести ХСН по критериям Европейского кардиологического общества от 2021 г. [9];

- тестирование по госпитальной шкале тревоги и депрессии (Hospital Anxiety and Depression Scale) и зрительно-аналоговой шкале тревоги Э.Р. Хорнблоу;

- ЭКГ в 12 отведениях и суточное мониторирование ЭКГ по Холтеру (ХМ-ЭКГ) [10];

- общий анализ крови, биохимический анализ крови (включая расчетную скорость клубочковой фильтрации), спектр липидов крови, общий анализ мочи;

- рентгенография или мультиспиральная компьютерная томография органов грудной клетки (МСКТ ОГК);

- трансторакальная эхокардиография (ЭхоКГ) и стресс-ЭхоКГ с физической нагрузкой на тредмиле (нагрузочная проба проводилась без предварительной отмены антиангинальных препаратов, если они ранее применялись, по протоколу R. Bruce, а для пациентов старше 75 лет — по модифицированному протоколу Mod Bruce; длительность каждой ступени составила 3 минуты);

- КАГ — при положительном стресс-тесте, потенциально гемодинамически значимым считали стенозирование коронарных артерий  $\geq 50\%$ ;

- тест 6-минутной ходьбы в сочетании с пульсовой оксиметрией;

- оценка функции внешнего дыхания методом спирометрии (включая проведение бронходилатационного теста при выявлении бронхиальной обструкции);

- определение уровней мозгового натрийуретического пептида и сердечного тропонина I высокочувствительным методом в образцах плазмы и сыворотки крови (Abbott Architect, США);

- определение уровня тиреотропного гормона (ТТГ) в образцах сыворотки крови (Abbott Architect, США).

#### **Критерии причин одышки**

Ишемия миокарда. Ишемию миокарда считали причиной одышки при положительном результате стресс-ЭхоКГ (появление новых или усугубление уже

имеющихся зон нарушения локальной сократимости миокарда в сочетании с индуцированной одышкой на пике нагрузки) [11].

Вентиляционные лёгочные нарушения. Обструктивные нарушения вентиляции лёгких по данным спирометрии диагностировались при соотношении объёма форсированного выдоха за 1-ю секунду к форсированной жизненной ёмкости лёгких менее 70%, а для уточнения тяжести обструктивных нарушений использовалось значение объёма форсированного выдоха за 1-ю секунду [12]. Рестриктивные вентиляционные нарушения предполагались при снижении уровня форсированной жизненной ёмкости лёгких менее 80%; дальнейшее подтверждение рестриктивного или смешанного паттерна вентиляционных нарушений требует определения общей ёмкости лёгких и ее структуры методом бодиплетизмографии. Значения должных величин заимствованы из системы, предложенной Европейским сообществом стали и угля (European Coal and Steel Community) в 1993 г. [13].

Нарушения ритма/проводимости сердца. Наличие документированных при ХМ-ЭКГ пароксизмов фибрилляции и трепетания предсердий, желудочковой/наджелудочковой тахикардий, атриовентрикулярной блокады II ст. 2 типа или полной атриовентрикулярной блокады, синоатриальной блокады II-III ст., остановки синусового узла, значимых пауз сердечного ритма (более 3 секунд) в сочетании с указанием в дневнике пациента субъективного ощущения одышки, время возникновения которого совпадало с указанными нарушениями ритма, являлось определяющим для установления нарушений ритма/проводимости как причины одышки [10].

Тревога и депрессия. 11 и более баллов по каждой из частей госпитальной шкалы тревоги и депрессии (часть 1 — оценка уровня тревоги, часть 2 — оценка уровня депрессии) расценивали как свидетельство наличия тревоги и/или депрессии. Соответствующий характер одышки (при эмоциональном напряжении), большее количество баллов по зрительно-аналоговой шкале тревоги Э.Р. Хорнблоу повышало вероятность наличия указанных расстройств как возможной причины одышки [14].

Ожирение. Ожирением считали индекс массы тела более 30 кг/м<sup>2</sup>.

Нарушение функции щитовидной железы. Уровень ТТГ ниже (подозрение на гиперфункцию щитовидной железы), либо выше референсного значения (возможный гипотиреоз) локальной лаборатории (0,35-4,94 мкМЕ/мл) давал основание для определения нарушения функции щитовидной железы как возможной причины одышки. Указания на наличие в анамнезе заболеваний щитовидной железы, оперативных вмешательств на щитовидной железе, проведения гормонозаместительной или тиреостатической терапии повышало вероятность установления нару-

шения функции щитовидной железы как возможной причины одышки [15, 16].

**Клапанная патология.** Значимая клапанная регургитация (аортальная недостаточность II и более степени, митральная недостаточность II и более степени) и/или клапанный стеноз рассматривались как возможная причина одышки. Использованы ЭхоКГ-критерии диагностики, представленные в клинических рекомендациях рабочей группы по ведению пациентов с клапанной болезнью сердца Европейского кардиологического общества и Европейской ассоциации кардио-торакальной хирургии [17].

**Анемия.** Анемия как возможная причина одышки устанавливалась при уровне гемоглобина менее 90 г/л.

**ХСН.** ХСН диагностировалась согласно критериям, представленным в рекомендациях Европейского кардиологического общества по диагностике и лечению острой и хронической сердечной недостаточности от 2021 г. [9].

#### Статистический анализ

При статистической обработке данных использован пакет программы SPSS 23 (SPSS Inc., Chicago,

Illinois, USA). Для определения нормальности распределения количественных переменных использованы критерии Шапиро-Уилка и Колмогорова-Смирнова. Значения непрерывных переменных с нормальным распределением представлялись как среднее арифметическое и стандартное отклонение ( $M \pm SD$ ). Если распределение непрерывных переменных отличалось от нормального, их значения представлялись в виде медиан (Me), 25 и 75 перцентилей распределения показателя (25; 75).

## Результаты

Клиническая характеристика пациентов ( $n=101$ ) представлена в табл. 1.

Медиана длительности приступа одышки составила 5 мин (3,0; 5,0), медиана выраженности одышки по визуальной аналоговой шкале составила 4 балла (4,0; 5,0), медиана интенсивности одышки по шкале mMRC составила 2 балла (2,0; 2,0), по шкале Борга — 4 балла (3,0; 5,0). У большинства больных приступы одышки возникали на высоте физической нагруз-

Таблица 1. Клиническая характеристика больных, включённых в исследование

| Параметр                                                                | Общая группа (n=101) |
|-------------------------------------------------------------------------|----------------------|
| <b>Демографические показатели</b>                                       |                      |
| Мужчины, n (%)                                                          | 51 (50,5)            |
| Возраст, лет                                                            | 68,2±11,0            |
| ИМТ, кг/м <sup>2</sup>                                                  | 28,4 (25,3; 31,5)    |
| Семейный анамнез ИБС, n (%)                                             | 84 (83,2)            |
| <b>"Словник одышки"</b>                                                 |                      |
| Кластер "выдох", n (%)                                                  | 17 (16,8)            |
| Кластер "неглубокое дыхание", фраза 1, n (%)                            | 25 (24,8)            |
| Кластер "неглубокое дыхание", фраза 2, n (%)                            | 23 (22,8)            |
| Кластер "работа/усилие", n (%)                                          | 88 (87,1)            |
| Кластер "удушье", n (%)                                                 | 54 (53,5)            |
| Кластер "сжатие", n (%)                                                 | 86 (85,1)            |
| Кластер "тяжесть", n (%)                                                | 25 (24,8)            |
| <b>Данные анамнеза</b>                                                  |                      |
| Артериальная гипертензия, n (%)                                         | 98 (97,0)            |
| Стенокардия, n (%) в т.ч.                                               | 99 (98,0)            |
| I ФК                                                                    | 4 (4,0)              |
| II ФК                                                                   | 69 (68,3)            |
| III ФК                                                                  | 29 (28,7)            |
| Инфаркт миокарда, n (%)                                                 | 41 (40,6)            |
| Стентирование, n (%)                                                    | 33 (32,7)            |
| Коронарное шунтирование, n (%)                                          | 4 (4,0)              |
| ХСН, n (%) в т.ч.                                                       | 43 (42,6)            |
| NYHA I ФК                                                               | 38 (37,6)            |
| NYHA II ФК                                                              | 44 (43,6)            |
| NYHA III ФК                                                             | 14 (13,9)            |
| Инсульт в анамнезе, n (%)                                               | 9 (8,9)              |
| Сахарный диабет 2 типа, n (%)                                           | 25 (24,8)            |
| Пароксизмальная/персистирующая фибрилляция/трепетание предсердий, n (%) | 27 (26,7)            |
| Госпитализация по поводу COVID-19, n (%)                                | 6 (5,9)              |
| Амбулаторное лечение по поводу COVID-19, n (%)                          | 20 (19,8)            |
| Усиление одышки после COVID-19, n (%)                                   | 6 (5,9)              |

Таблица 1. Продолжение

| Параметр                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | Общая группа<br>(n=101) |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------|
| <b>Объективный статус при госпитализации</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                         |
| Типичная боль, n (%)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | 75 (74,3)               |
| Атипичная боль, n (%)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | 18 (17,8)               |
| Хрипы в лёгких, n (%)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | 13 (12,9)               |
| Шум в сердце, n (%)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | 9 (8,9)                 |
| Периферические отёки, n (%)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | 25 (24,8)               |
| Госпитальная шкала тревоги и депрессии, количество баллов                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | 14,0 (6,1; 21,0)        |
| Зрительно-аналоговая шкала депрессии Хорнблоу, баллы                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | 3,0 (2,0; 4,0)          |
| H2FPEF, баллы                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | 3,0 (2,0; 5,0)          |
| <b>Холтеровское мониторирование сердечного ритма</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                         |
| Эпизоды фибрилляции/трепетания предсердий, n (%)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | 9 (8,9)                 |
| Синоатриальная блокада II, n (%) ст.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | 3 (3,0)                 |
| Синоатриальная блокада III ст. или синус-арест, n (%)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | 2 (2,0)                 |
| Паузы ритма, n (%)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | 6 (5,9)                 |
| <b>Параметры эхокардиографии</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                         |
| ФВ, %                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | 57,0 (52,0; 60,0)       |
| Митральная регургитация 2 ст., n (%)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | 23 (22,8)               |
| Митральная регургитация 3 ст., n (%)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | 1 (1,0)                 |
| Аортальная регургитация 2 ст., n (%)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | 3 (3,0)                 |
| Аортальный стеноз, n (%)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | 6 (5,9)                 |
| ИММЛЖ, г/м <sup>2</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | 111,0 (96,0; 136,0)     |
| Зоны асинергии, n (%)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | 24 (23,8)               |
| Индекс нарушения локальной сократимости                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | 1,0 (1,0; 1,0)          |
| <b>Коронарная ангиография</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                         |
| КАГ проводилась, n (%)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | 36 (35,6)               |
| Стеноз ПМЖВ ≥50%, n (%)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | 18 (50,0)               |
| Стеноз ДВ ≥50%, n (%)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | 8 (22,2)                |
| Стеноз ОВ ≥50%, n (%)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | 16 (44,4)               |
| Стеноз ПКА ≥50%, n (%)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | 7 (19,4)                |
| Стеноз ВТК ≥50%, n (%)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | 10 (27,8)               |
| <b>Лечение во время госпитализации</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                         |
| Бета-адреноблокаторы, n (%)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | 84 (83,2)               |
| Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, n (%)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | 66 (65,3)               |
| Блокаторы рецептора ангиотензина, n (%)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | 32 (31,7)               |
| Диуретики, n (%)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | 53 (52,5)               |
| Антиагреганты, n (%)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | 77 (76,2)               |
| Антикоагулянты, n (%)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | 31 (30,7)               |
| Статины, n (%)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | 91 (90,1)               |
| Блокаторы кальциевых каналов, n (%)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | 28 (27,7)               |
| Данные представлены в виде медианы и интерквартильного диапазона Ме (Q25; Q75), средней арифметической и стандартного отклонения M±SD, если не указано иное. ВТК — ветвь тупого края, ДВ — диагональная ветвь, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМТ — индекс массы тела, ИММЛЖ — индекс массы миокарда левого желудочка, КАГ — коронарная ангиография, ОВ — огибающая ветвь, ПМЖВ — передняя межжелудочковая ветвь, ПКА — правая коронарная артерия, рСКФ — расчетная скорость клубочковой фильтрации, ТТГ — тиреотропный гормон, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ХС ЛВП — холестерин липопротеинов высокой плотности, ХС ЛНП — холестерин липопротеинов низкой плотности, ФВ — фракция выброса, ФК — функциональный класс, ЭКГ — электрокардиограмма, BNP — B-type natriuretic peptide (мозговой натрийуретический пептид), COVID-19 — новая коронавирусная инфекция, hsTropoin — высокочувствительный тропонин, H2FPEF — шкала вероятности сердечной недостаточности с сохранённой фракцией выброса, NYHA — New-York Heart Association (Нью-Йоркская ассоциация сердца), mMRC — the Modified Medical Research Council Dyspnea Scale (модифицированная шкала одышки медицинского исследовательского совета) |                         |

ки; чаще имели место ежедневные приступы одышки. Также большая часть больных не могла выделить ведущий компонент одышки (экспираторный или инспираторный). У четверти больных одышка возникала при наклоне туловища вперед (бендопноз). Наиболее часто выбираемыми кластерами из "словника" одышки были "работа/усилие" и "сжатие".

При оценке объективного статуса при госпитализации у большинства пациентов имела место типичная боль за грудиной.

Изученная группа характеризовалась частым наличием артериальной гипертензии и ишемической болезни сердца (стабильная стенокардии, перенесённый инфаркт миокарда), ХСН. Патологический



Рисунок 1. Вероятные причины одышки у больных, включённых в исследование

зубец Q на ЭКГ выявлялся у 22 участников исследования (21,8%), треть пациентов имела реваскуляризацию коронарных артерий в анамнезе. Средний уровень гемоглобина составил  $137,4 \pm 19,1$  г/л. Наиболее часто назначаемыми группами лекарственных препаратов во время госпитализации были бета-адреноблокаторы, антиагреганты и статины.

Медиана дистанции, пройденной в тесте 6-минутной ходьбы, составила 400 м (325,0; 450,0) с минимальным уровнем сатурации кислорода ( $SpO_2$ ) во время теста 94,0% (92,0; 96,0). Медиана фракции выброса (ФВ) по данным ЭхоКГ покоя составила 57% (52,0; 60,0).

Субмаксимальная частота сердечных сокращений при выполнении стресс-ЭхоКГ была достигнута у 96 (95%) пациентов, у остальных 5 (5%) проба была прекращена по просьбе пациентов (неспособность завершить нагрузочный тест по причине прогрессирующей слабости, одышки, боли в нижних конечностях). Результат стресс-ЭхоКГ расценён как положительный у 36 (35,6%) больных. Одышка на пике нагрузки присутствовала у всех пациентов с верифицированной ишемией миокарда ( $n=95$ ; 94,1%), ангиальный эпизод был индуцирован только у 5 (5%) пациентов. Аритмии (наджелудочковые и желудочковые экстрасистолы) возникали на пике нагрузки

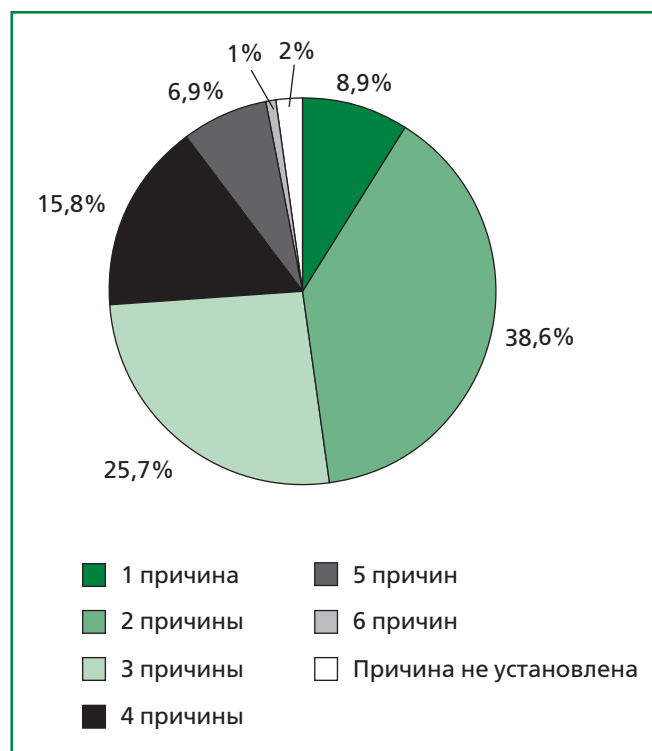


Рисунок 2. Сочетания возможных причин одышки у больных со стабильной ИБС

Таблица 2. Сочетания возможных причин одышки у больных с верифицированной ишемией миокарда

| Сочетания причин одышки                                                                                                                                                                                      | n |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|
| Ишемия + нарушение функции щитовидной железы                                                                                                                                                                 | 1 |
| Ишемия + тревога                                                                                                                                                                                             | 1 |
| Ишемия + СНунФВ                                                                                                                                                                                              | 1 |
| Ишемия + ожирение                                                                                                                                                                                            | 1 |
| Ишемия + нарушения вентилиации лёгких                                                                                                                                                                        | 2 |
| Ишемия + СНсФВ                                                                                                                                                                                               | 6 |
| Ишемия + СНсФВ + нарушения вентилиации лёгких                                                                                                                                                                | 2 |
| Ишемия + СНсФВ + тревога                                                                                                                                                                                     | 2 |
| Ишемия + СНсФВ + ожирение                                                                                                                                                                                    | 3 |
| Ишемия + СНсФВ + клапанная патология                                                                                                                                                                         | 5 |
| Ишемия + СНнФВ + ожирение + клапанная патология                                                                                                                                                              | 1 |
| Ишемия + СНсФВ + ожирение + нарушение функции щитовидной железы                                                                                                                                              | 1 |
| Ишемия + СНсФВ + нарушения вентилиации лёгких + ожирение                                                                                                                                                     | 2 |
| Ишемия + СНсФВ + нарушения вентилиации лёгких + клапанная патология                                                                                                                                          | 2 |
| Ишемия + СНнФВ + клапанная патология + нарушения вентилиации лёгких                                                                                                                                          | 1 |
| Ишемия + СНсФВ + депрессия + клапанная патология                                                                                                                                                             | 1 |
| Ишемия + тревога + депрессия + ожирение + нарушение функции щитовидной железы                                                                                                                                | 1 |
| Ишемия + СНсФВ + тревога + депрессия + клапанная патология                                                                                                                                                   | 1 |
| Ишемия + СНунФВ + тревога + нарушения вентилиации лёгких + анемия                                                                                                                                            | 1 |
| Ишемия + СНсФВ + тревога + депрессия + ожирение + нарушение функции щитовидной железы                                                                                                                        | 1 |
| СНунФВ – сердечная недостаточность с умеренно сниженной фракцией выброса, СНсФВ – сердечная недостаточность с сохранённой фракцией выброса, СНнФВ – сердечная недостаточность со сниженной фракцией выброса. |   |

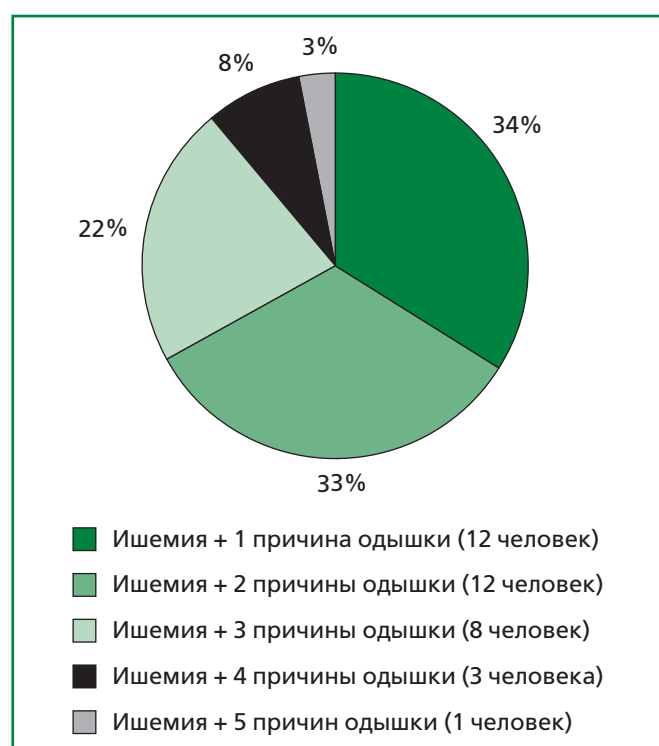


Рисунок 3. Возможные сопутствующие причины одышки у больных с стресс-индуцированной ишемией миокарда

у 39,6% пациентов; отсутствие клинической значимости данных нарушений не позволило установить их в качестве вероятной причины приступообразной

одышки в случае их возникновения во время выполнения стресс-ЭхоКГ.

КАГ проведена почти у трети пациентов. Обструктивный коронарный атеросклероз выявлен у 83,3% больных с положительным результатом стресс-ЭхоКГ, из них стентирование коронарных артерий выполнено у 22% больных.

На рис. 1 представлены вероятные причины одышки у пациентов, включенных в исследование. Наиболее частыми из них, помимо стресс-индуцированной ишемии миокарда, были ХСН с сохранённой ФВ, ожирение, тревога, клапанная патология, вентиляционные лёгочные нарушения (обструктивные лёгочные нарушения выявлены у 19 пациентов, рестриктивные – у 2).

У 2 пациентов (2,0%) причина одышки осталась неясной. Оба перенесли новую коронавирусную инфекцию (COVID-19) менее, чем за полгода до включения в настоящее исследование, последствия COVID-19 могли стать причиной одышки. Однако, по данным МСКТ ОГК, наличия фиброза в лёгочной паренхиме, поствоспалительных изменений обнаружено не было.

Одна причина одышки диагностировалась только у 8,9% больных. Преобладали пациенты с сочетанием двух и трёх причин одышки (рис. 2). На рис. 3 представлено количество дополнительных потенциальных причин одышки у больных с ИБС.

В табл. 2 представлены все сочетания возможных причин одышки у больных с верифицированной ишемией миокарда. Наиболее часто преходящая ишемия миокарда сочеталась с наличием ХСН с сохранённой ФВ (17%), а также с ХСН с сохранённой ФВ и клапанной патологией (13,9%).

Среди больных без установленной ИБС наиболее частой причиной одышки была ХСН (80,0%), которая в большинстве случаев сочеталась с другими причинами, самыми частыми сочетаниями были: ХСН с сохранённой ФВ + нарушения ритма и проводимости сердца (7,7%), ХСН с сохранённой ФВ + клапанная патология (7,7%), а также сочетание ХСН с сохранённой ФВ и ожирением (11,5%).

## Обсуждение

В данном исследовании описаны вероятные причины одышки у больных с установленным диагнозом стабильной ИБС, находящихся на стационарном лечении, с учётом доступных в рутинной практике клинических, инструментальных и лабораторных данных. Для выявления преходящей ишемии миокарда использовалась стресс-ЭхоКГ, которая является одним из наиболее информативных инструментов её верификации [1]. Частота выявления ишемии миокарда у больных со стабильной ИБС и одышкой в данной работе (35,6%) согласуется с результатами ранее проведённых исследований. Так, в исследовании S. Bergeron и соавт. [18] ишемия при проведении стресс-ЭхоКГ была индуцирована у 42% больных с подозрением на ИБС и с жалобой на одышку.

Ангинальный эпизод у больных с положительной стресс-ЭхоКГ отмечен только в 5% случаев. Очевидно, у остальных больных приступообразная одышка являлась эквивалентом стенокардии. Факт выявления обструктивного коронарного атеросклероза по результатам КАГ не у всех больных с индуцированной ишемией (в 83,3% случаев при том, что учитывались стенозы  $\geq 50\%$ ) указывает на роль в её патогенезе факторов, не изученных в нашем исследовании, например, аномальная коронарная вазомотия и другие.

Дополнительные диагностические инструменты (спирометрия, ХМ-ЭКГ, МСКТ ОГК, опросники, лабораторные тесты) позволили выявить и охарактеризовать другие возможные причины одышки: как сердечные (нарушения ритма и проводимости, клапанная болезнь сердца), так и экстракардиальные (ожирение, тревога, депрессия, нарушение функции щитовидной железы, анемия). Вместе с тем очевидно, что если в одних случаях связь выявленных нарушений с наличием одышки представляется практически несомненной (одышка во время документированных аритмий, одышка при физической нагрузке или в горизонтальном положении при наличии признаков ХСН, выраженное нарушение функции лёгких), то в других — о причине одышки можно говорить только в качестве предположения (небольшое ожирение, нарушение функции щитовидной железы, анемия, тревога и/или депрессия, ХСН с сохранённой ФВ, диагностированная только по факту наличия одышки и незначительных структурных изменений сердца).

У изученных больных со стабильной ИБС часто выявлялось несколько возможных причин одышки, как в дополнение к преходящей ишемии миокарда, когда одышку можно расценивать как эквивалент стенокардии, так и без неё. Аналогичные результаты получены в других исследованиях. Так, в работе М.Г. Полтавской и соавт. установлены следующие причины одышки у больных с артериальной гипертензией и ИБС: ХСН — у 42,2% больных, ишемия миокарда — у 12,3%, преходящие нарушения ритма сердца — у 6,3% [19]. При этом несердечные причины одышки (ожирение, заболевания лёгких, дистиреоз, тромбоэмболия лёгочной артерии, ментальные расстройства и др.) были выявлены в 45,6% случаев.

Отдельного внимания заслуживает ХСН, которая была диагностирована у большинства участников данного исследования (84,1%). При этом доля пациентов с ХСН с сохранённой ФВ составляла 89%. Учитывая отсутствие унифицированных критериев диагностики ХСН с сохранённой ФВ, эта особенность требует углублённого анализа с учётом разных существующих на сегодняшний день алгоритмов диагностики.

## Ограничения исследования

Ограничения данного исследования — небольшой объём выборки, одномоментный дизайн исследования, а также сохраняющаяся неопределённость связи ряда выявленных нарушений с наличием одышки: степень вероятности каждой из этих возможных причин более точно можно было бы установить в ходе исследования проспективного типа. Помимо трудностей определения значимости вклада каждой из возможных причин одышки при их сочетании, это связано с неопределённостью критериев установления связи отдельных выявленных нарушений (например, тревоги и/или депрессии) с наличием одышки. Не исключено, что широкое использование диастолического стресс-теста могло бы изменить суждение о наличии ХСН с сохранённой ФВ как причины одышки у части больных. Желательно было бы также дополнить оценку уровня ТТГ в крови анализом содержания гормонов щитовидной железы (тироксина и трийодтиронина), а спирометрию — бодиплетизмографией. В данном исследовании имело место также техническое ограничение спирометра, не позволившее оценить Z-критерий, определение которого рекомендовано для анализа вентиляционных нарушений ведущими научными сообществами.

## Заключение

Таким образом, у больных со стабильной ИБС преходящая ишемия миокарда была вероятной причиной приступообразной одышки в 35,6% случаев. При этом болевой синдром в грудной клетке отмечен только в 5% случаев. Во многих случаях вы-

явлены другие возможные причины одышки (ХСН, ожирение, тревога, клапанная болезнь сердца, вентилиационные лёгочные нарушения, депрессия, нарушения ритма и проводимости сердца, нарушение функции щитовидной железы, анемия), а также сочетания различных патологий, способствующих возникновению одышки. Полученный результат подтверждает многообразие возможных причин одышки у больных со стабильной ИБС, а также то, что преходящая ишемия миокарда не является самой распространенной из них.

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

**Финансирование:** Работа выполнена при поддержке Национального медицинского исследовательского центра терапии и профилактической медицины Минздрава России.

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

## References / Литература

1. 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.
2. Qintar M, Grantham JA, Sapontis J, et al. Dyspnea Among Patients With Chronic Total Occlusions Undergoing Percutaneous Coronary Intervention: Prevalence and Predictors of Improvement. Circ Cardiovasc Qual Outcomes. 2017;10(12):e003665. DOI:10.1161/CIRCOUTCOMES.117.003665.
3. Karev EA, Malev EG, Verbilo SL, Prokudina MN. Shortness of Breath on Exertion: Diagnostic Possibilities of Stress Echocardiography. Kardiologiya. 2021;61(2):62-68 (In Russ.) [Карев Е.А., Малев Э.Г., Вербило С.Л., Прокудина М.Н. Одышка при физической нагрузке: диагностические возможности стресс-эхокардиографии. Кардиология. 2021;61(2):62-68]. DOI:10.18087/cardio.2021.2.n1320.
4. Ong P, Athanasiadis A, Borgulya G, et al. High prevalence of a pathological response to acetylcholine testing in patients with stable angina pectoris and unobstructed coronary arteries. The ACOVA Study (Abnormal COronary VAsomotion in patients with stable angina and unobstructed coronary arteries). J Am Coll Cardiol. 2012;59(7):655-662. DOI:10.1016/j.jacc.2011.11.015.
5. Grishin OV, Averco NN, Grishin VG, et al. Psychogenic dyspnea and hypoxapnea in patients with ischemic heart disease before and after coronary bypass surgery. Patologiya krovoobrasheniya i kardiokirurgiya. 2012;16(1):39-42 (In Russ.) [Гришин О.В., Аверко Н.Н., Гришин В.Г., и др. Психогенная одышка и гипоксемия у больных ишемической болезнью сердца до и после коронарного шунтирования. Патология кровообращения и кардиохирургия. 2012;16(1):39-42]. DOI:10.21688/1681-3472-2012-1-39-42.
6. Chikina SYu. Field evaluation of dyspnea and functional status in respiratory pathology (review). Pulmonologiya. 2004;(5):98-108 (In Russ.) [Чикина С.Ю. Внелабораторная оценка одышки и функционального статуса при бронхолегочной патологии (обзор литературы). Пульмонология. 2004;(5):98-108].
7. Paraeva OS, Martynenko TI, Chernogoryuk GE, Dronov SV. Prognostic model of the diagnosis in patients with shortness of breath presumably pulmonary or cardiac origin. The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine. 2019;12(6):48-53 (In Russ.) [Параева О.С., Мартыненко Т.И., Черногорюк Г.Э., Дронов С.В. Прогностическая модель диагноза у больных с одышкой предположительно легочного или сердечного происхождения. Вестник современной клинической медицины. 2019;12(6):48-53]. DOI:10.20969/VSKM.2019.12(6).48-53.
8. Thomas M, Jones PG, Arnold SV, Spertus JA. Interpretation of the Seattle Angina Questionnaire as an Outcome Measure in Clinical Trials and Clinical Care: A Review. JAMA Cardiol. 2021;6(5):593-599. DOI:10.1001/jamacardio.2020.7478.
9. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. Russian Journal of Cardiology. 2023;28(1):5168 (In Russ.) [2021 Рекомендации ESC по диагностике и лечению острой и хронической сердечной недостаточности. Российский кардиологический журнал. 2023;28(1):5168]. DOI:10.15829/1560-4071-2023-5168.
10. 2021 ESC Guidelines on cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy. Russian Journal of Cardiology. 2022;27(7):5159 (In Russ.) [2021 Рекомендации ESC по электрокардиостимуляции и сердечной ресинхронизирующей терапии. Российский кардиологический журнал. 2022;27(7):5159]. DOI:10.15829/1560-4071-2022-5159.
11. Stress Echocardiography Expert Consensus Statement — Executive Summary: European Association of Echocardiography (EAE) (a registered branch of the ESC). Russian Journal of Cardiology. 2013;(4s2):1-28. (In Russ.) [Рекомендации Европейской эхокардиографической ассоциации по стресс-эхокардиографии: согласованное мнение экспертов Европейской эхокардиографической ассоциации (EAE) (часть Европейского кардиологического общества). Российский кардиологический журнал. 2013;(4s2):1-28]. DOI:10.15829/1560-4071-2013-4s2-1-28.
12. Kameneva MYu. Spirometry: how to evaluate the results? Bulletin Physiology and Pathology of Respiration. 2022;(83):91-99 (In Russ.) [Каменева М.Ю. Спирометрия: как оценить результаты? Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2022;(83):91-99. DOI:10.36604/1998-5029-2022-83-91-99.
13. Kameneva MYu, Cherniak AV, Aisanov ZR, et al. Spirometry: national guidelines for the testing and interpretation of results Interregional Public Organization "Russian Respiratory Society" All-Russian Public Organization "Russian Association of Specialists in Functional Diagnostics" All-Russian Public Organization "Russian Scientific Medical Society of Therapists". Pulmonologiya. 2023;33(3):307-340 (In Russ.) [Каменева М.Ю., Черняк А.В., Айсанов З.Р. и др. Спирометрия: методическое руководство по проведению исследования и интерпретации результатов Межрегиональная общественная организация "Российское респираторное общество" Общероссийская общественная организация "Российская ассоциация специалистов функциональной диагностики" Общероссийская общественная организация "Российское научно-медицинское общество терапевтов". Пульмонология. 2023;33(3):307-340]. DOI:10.18093/08690189-2023-33-3-307-340.
14. Kotova OV, Belyaev AA, Akarachkova ES. Modern methods of diagnosis and treatment of anxiety and depressive disorders. RMZh. Medicinskoe obozrenie. 2021;5(10):648-653. (In Russ.) Котова О.В., Беляев А.А., Акарачкова Е.С. Современные методы диагностики и лечения тревожных и депрессивных расстройств. РМЖ. Медицинское обозрение. 2021;5(10):648-653. DOI:10.32364/2587-6821-2021-5-10-648-653.
15. Fadeev VV, Morgunova TB, Melnichenko GA, Dedov II. Draft of the clinical recommendations for diagnosis and treatment of hypothyroidism. Clinical and experimental thyroidology. 2021;17(1):4-13. (In Russ.) [Фадеев В.В., Моргунова Т.Б., Мельниченко Г.А., Дедов И.И. Проект клинических рекомендаций по гипотиреозу. Клиническая и экспериментальная тиреоидология. 2021;17(1):4-13]. DOI:10.14341/ket12702.
16. Demidova TJu, Drozdova IN, Potehin NP, Orlov FA. Subclinical thyrotoxicosis and cardiovascular system. Endokrinologija: Novosti. Mnenija. Obuchenie. 2017;2(19):16-21 (In Russ.) [Демидова Т.Ю., Дроздова И.Н., Потехин Н.П., Орлов Ф.А. Субклинический тиреотоксикоз и сердечно-сосудистая система. Эндокринология: Новости. Мнения. Обучение. 2017;2(19):16-21. DOI:10.24411/2304.
17. 2021 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. Russian Journal of Cardiology. 2022;27(7):5160 (In Russ.) [2021 Рекомендации ESC/EACTS по ведению пациентов с клапанной болезнью сердца. Российский кардиологический журнал. 2022;27(7):5160]. DOI:10.15829/1560-4071-2022-5160.
18. Bergeron S, Ommen SR, Bailey KR, et al. Exercise echocardiographic findings and outcome of patients referred for evaluation of dyspnea. J Am Coll Cardiol. 2004;43(12):2242-2246. DOI:10.1016/j.jacc.2004.03.033.
19. Poltavskaja MG, Mkrtumian MG, Doletskii AA, et al. Dyspnea of unknown etiology in cardiac patients (differential diagnosis using cardiopulmonary exercise test). Kardiologiya i Serdechno-Sosudistaya Khirurgiya. 2009;2(2):15-22 (In Russ.) [Полтавская М.Г., Мкртумян Э.А., Долецкий А.А. и др. Одышка неясного происхождения у кардиологических больных: дифференциальный диагноз с применением нагрузочного теста с газовым анализом. Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. 2009;2(2):15-22].

Сведения об Авторах/About the Authors

**Ярмедова Севиндж Фаледдиновна** [Sevindzh F. Yarmedova]  
eLibrary SPIN 9471-0991, ORCID 0000-0002-9102-175X

**Явелов Игорь Семёнович** [Igor S. Yavelov]  
eLibrary SPIN 7248-9323, ORCID 0000-0003-2816-1183

**Драпкина Оксана Михайловна** [Oksana M. Drapkina]  
eLibrary SPIN 4456-1297, ORCID 0000-0001-6581-4521

# ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

## Сравнительное плацебо-контролируемое исследование влияния биологически активной добавки к пище, содержащей омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты, на показатели гемодинамики и липидного спектра у женщин в постменопаузе

Напалков Д. А.<sup>1</sup>, Соколова А. А.<sup>1</sup>, Кудрявцева А. А.<sup>1\*</sup>, Скрипка А. И.<sup>1</sup>, Жиленко А. В.<sup>1</sup>, Колпачкова Е. В.<sup>2</sup>, Варварина Д. К.<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), Москва, Россия

<sup>2</sup>АО "Группа компаний "Медси", Москва, Россия

<sup>3</sup>ООО "Тымлатский рыбокомбинат", Москва, Россия

**Цель.** Изучить влияние омега-3 полиненасыщенных жирных кислот (ПНЖК Омега-3) в виде биологически активной добавки к пище на параметры суточного мониторинга артериального давления (АД), холтеровского мониторинга электрокардиограммы и липидный профиль у женщин в постменопаузе.

**Материал и методы.** В рандомизированное плацебо-контролируемое исследование включены 95 женщин в постменопаузе (возраст  $55,9 \pm 6,0$  лет), не имеющих сердечно-сосудистых осложнений, сахарного диабета 2 типа и фибрилляции/трепетания предсердий. Пациентки были разделены на основную группу ( $n=49$ ; биологически активная добавка к пище ПНЖК Омега-3 1 г 2 р/сут. с содержанием ПЖК Омега-3 не менее 30%) и группу плацебо ( $n=46$ ; прием капсул с растительным маслом). 17 (34,7%) пациенток из основной группы и 18 (39,1%) пациенток из группы плацебо принимали постоянную антигипертензивную терапию, 7 (14,3%) пациенток из основной группы и 7 (15,2%) пациенток из группы плацебо принимали постоянную гиполипидемическую терапию без коррекции за время наблюдения. Исходно и через 3 мес. были проведены суточное мониторирование АД, холтеровское мониторирование электрокардиограммы и оценка липидного профиля.

**Результаты.** Через 3 мес. в основной группе было зарегистрировано статистически значимое снижение среднесуточного диастолического АД на 1,8 мм рт.ст. ( $p=0,030$ ), а также среднесуточной частоты сердечных сокращений (ЧСС) по на 1,9 уд/мин ( $p=0,040$ ). Уровень липопротеинов низкой плотности в основной группе имел тенденцию к снижению ( $p=0,07$ ). Не было найдено статистически значимых изменений среднесуточного систолического АД, количества наджелудочковых и желудочковых нарушений сердечного ритма, а также параметров липидного профиля в обеих группах.

**Заключение.** Биологически активная добавка к пище ПНЖК Омега-3 у женщин в постменопаузе статистически значимо снизила уровень среднесуточного диастолического АД и среднесуточной ЧСС, без значимого влияния на липидный профиль.

**Ключевые слова:** омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты, сердечно-сосудистые заболевания, липидный профиль, артериальное давление, первичная профилактика.



**Для цитирования:** Напалков Д. А., Соколова А. А., Кудрявцева А. А., Скрипка А. И., Жиленко А. В., Колпачкова Е. В., Варварина Д. К. Сравнительное плацебо-контролируемое исследование влияния биологически активной добавки к пище, содержащей омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты, на показатели гемодинамики и липидного спектра у женщин в постменопаузе. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2024;20(2):221-226. DOI: 10.20996/1819-6446-2024-3017. EDN NKJRAJ

### Comparative placebo-controlled study on the effect of dietary supplements containing omega-3 polyunsaturated fatty acids on hemodynamics and lipid metabolism in postmenopausal women

Napalkov D. A.<sup>1</sup>, Sokolova A. A.<sup>1</sup>, Kudryavtseva A. A.<sup>1\*</sup>, Skripka A. I.<sup>1</sup>, Zhilenko A. V.<sup>1</sup>, Kolpachkova E. V.<sup>2</sup>, Varvarina D. K.<sup>3</sup>

<sup>1</sup>I. M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

<sup>2</sup>JSC "Meds" Company Group", Moscow, Russia

<sup>3</sup>Tymlaty Fish Processing Plant LLC", Moscow, Russia

**Aim.** To study the effect of dietary supplements containing omega-3 polyunsaturated fatty acids (Omega-3 PUFAs) on the parameters of ambulatory blood pressure monitoring (ABPM), 24-hour electrocardiogram (HM-ECG), and lipid profile in postmenopausal women.

**Material and methods.** The study involved 95 postmenopausal women with a mean age of  $55.9 \pm 6.0$  years, without cardiovascular complications, type 2 diabetes mellitus and atrial fibrillation/flutter. The patients were divided into the main group ( $n=49$ ; dietary supplement with Omega-3 PUFAs 1 g 2 times/day – content of Omega-3 PUFAs at least 30%) and the placebo group ( $n=46$ ; taking capsules with vegetable oil). 17 (34.7%) patients from the main group and 18 (39.1%) patients from the placebo group took constant antihypertensive therapy, 7 (14.3%) of patients from the main group and 7 (15.2%) patients from the placebo group took constant lipid-lowering therapy. The patients did not undergo any adjustment of antihypertensive and lipid-lowering therapy during observation. The patients underwent 24-hour blood pressure and electrocardiogram monitoring, and a lipid profile evaluation at the initial visit and after 3 months.

**Results.** It was statistically registered a significant decrease in average daily diastolic BP according to ABPM data by 1.8 mmHg. Art. ( $p=0.03$ ), as well as the average daily heart rate according to HM-ECG data by 1.9 beats per minute ( $p=0.04$ ) in the main group after 3 months. LDL levels tended to decrease ( $p=0.07$ ) in the mail group. There were no statistically significant changes in the average daily systolic blood pressure according to ABPM, the number of supraventricular and ventricular heart rhythm disturbances, or the lipid profile (TC, LDL, triglycerides, HDL) in both groups.

**Conclusion.** The dietary supplements containing Omega-3 PUFAs in postmenopausal women significantly reduces the level of daily diastolic blood pressure and daily heart rate without significant effect on lipid profile.

**Keywords:** omega-3 polyunsaturated fatty acids, cardiovascular diseases, lipid profile, blood pressure, primary prevention.

**For citation:** Napalkov D. A., Sokolova A. A., Kudrjavtseva A. A., Skripka A. I., Zhilenko A. V., Kolpachkova E. V., Varvarina D. K. Comparative placebo-controlled study on the effect of dietary supplements containing omega-3 polyunsaturated fatty acids on hemodynamics and lipid metabolism in postmenopausal women. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2024;20(2):221-226. DOI: 10.20996/1819-6446-2024-3017. EDN NKJRAG

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

Received/Поступила: 15.02.2024

Review received/Рецензия получена: 24.03.2024

Accepted/Принята в печать: 23.04.2024

## Введение

На сегодняшний день Российская Федерация (РФ) продолжает занимать одно из лидирующих мест по сердечно-сосудистым катастрофам. По данным Росстата, смертность от заболеваний сердечно-сосудистой системы в РФ в 2017 г. составила 587,6 случая на 100 тыс. населения [1]<sup>1</sup>. При этом следует отметить, что в европейских странах доля женщин в смертности от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) выше, чем мужчин (46% и 39% соответственно) [2, 3]. Немаловажную роль в этом играет увеличение риска развития ССЗ у женщин в постменопаузе, что связано с повышением уровня общего холестерина на 10%, холестерина липопротеинов низкой плотности на 14%, липопротеина (а) на 48% при неизменном уровне холестерина липопротеинов высокой плотности [4, 5]. В связи с представленными данными можно сделать вывод о важности первичной профилактики ССЗ у женщин в постменопаузе. Известно, что омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты (ПНЖК Омега-3) не синтезируются в организме человека, поэтому крайне важно получать их из окружающей среды. Тем не менее, поступление ПНЖК Омега-3 с пищей остается проблемой для лиц с аллергией на группы продуктов, содержащих ПНЖК Омега-3, а также для людей, не употребляющих достаточное количество этих продуктов в связи с личными предпочтениями.

Ряд исследований указывает на возможное профилактическое действие ПНЖК в профилактике ССЗ за счет снижения коэффициента атерогенности, общего уровня холестерина и триглицеридов, уровня тромбоцитов, повышения уровня ПНЖК Омега-3 в мембране тромбоцитов и увеличения времени свертывания крови и улучшения эндотелиальной функции [6-13]. Считается также, что ПНЖК Омега-3 могут обладать антиаритмическим действием [14] и антитромботическим эффектом [15, 16]. За последние годы проведен ряд крупных рандомизированных исследований и мета-анализов, в которых продемон-

стрированы противоречивые результаты возможного влияния ПНЖК Омега-3 на ССЗ, что требует дальнейшего изучения [17-20].

Цель исследования — изучить влияние ПНЖК Омега-3 в виде биологически активной добавки к пище на параметры суточного мониторинга артериального давления (АД), холтеровского мониторинга электрокардиограммы (ЭКГ) и липидный профиль у женщин в постменопаузе.

## Материал и методы

Проспективное рандомизированное плацебо-контролируемое исследование проводилось в УКБ №1 Сеченовского университета с 8 февраля 2023 г. по 28 августа 2023 г., включались женщины в возрасте от 45 до 73 лет без инфаркта миокарда, острого нарушения кровообращения и транзиторной ишемической атаки, сахарного диабета 2 типа, фибрилляции/трепетания предсердий в анамнезе. Всего был проведен первичный скрининг 115 пациенток, из которых только 95 удовлетворяли критериям включения (рис. 1). Пациентки были разделены на 2 группы методом фиксированной рандомизации (специальные пронумерованные конверты с вложенным препаратом, каждый раз исследователь брал конверт с наименьшим номером): основная группа (n=49) — принимали биологически активную добавку к пище ("Омега-3 из дикого камчатского лосося для взрослых и детей", SALMONICA®) 1 г 2 р/сут (содержание ПНЖК Омега-3 не менее 30%, согласно данным производителя), а группа плацебо (n=46) — принимали капсулы с растительным маслом (произведены специально по заказу исследователей на том же заводе и внешне неотличимые от капсул с Омега-3). Наблюдение пациенток длилось в течение 3 мес, после чего проводился заключительный визит с оценкой результатов проведенных исследований. Врачами-исследователями в течение всего периода наблюдения собиралась информация по возникающим нежелательным реакциям как с помощью телефонного звонка, так и по результатам проведенного исследования на заключительном визите.

<sup>1</sup> Russia in numbers 2019. A brief statistical compilation. M.: Rosstat. 2019 (in Russ.). Россия в цифрах 2019. Краткий статистический сборник. М.: Росстат. 2019.

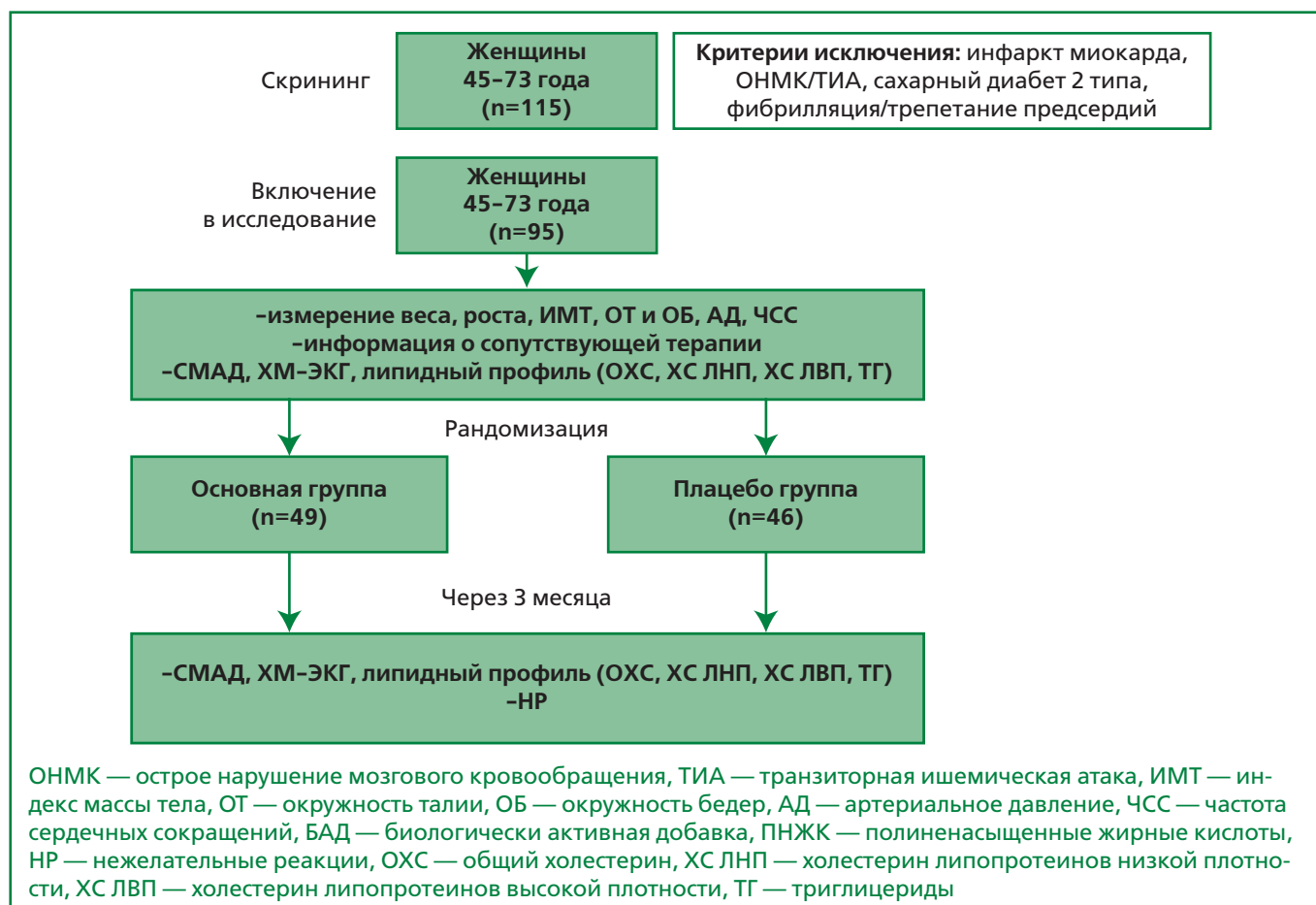


Рисунок 1. Дизайн исследования

Исходно и через 3 мес. проводились суточное мониторирование АД и ЭКГ, оценку липидного профиля (общий холестерин, холестерин липопротеинов высокой плотности, холестерин липопротеинов низкой плотности, триглицериды).

Пациентки, имеющие показания к применению антигипертензивной и гиполипидемической терапии, также включались в исследование при условии отсутствия необходимости в корректировке доз препаратов в ходе трёхмесячного периода данного исследования. Все пациентки подписывали добровольное информированное согласие для включения в исследование, которое было одобрено локальным этическим комитетом Сеченовского Университета от 26.10.2022 г., выписка из протокола №21-22.

Статистическая обработка данных проводилась с помощью программы SPSS 23.0 (IBM, США). Для определения нормальности распределения использовался критерий Шапиро-Уилка. Для анализа количественных данных использовались t-критерия Стьюдента/t-критерий Уэлча или критерий Манна-Уитни. В случае анализа номинальных данных применялись критерии Фишера или  $\chi^2$  Пирсона. Различия считали значимыми при  $p < 0,05$ .

## Результаты

Пациентки из основной группы и группы плацебо не имели статистически значимых различий по возрасту, индексу массы тела, окружности талии и бедер, исходному среднесуточному уровню АД по данным суточного мониторирования АД, среднесуточной ЧСС по холтеровскому мониторированию ЭКГ, сопутствующим заболеваниям и проводимой терапии (табл. 1).

В основной группе через 3 мес. отмечено статистически значимое снижение среднесуточного диастолического АД на 1,8 мм рт.ст. ( $p=0,030$ ), а также среднесуточной частоты сердечных сокращений (ЧСС) по данным холтеровского мониторирования ЭКГ на 1,9 уд/мин ( $p=0,040$ ). Статистически значимых изменений среднесуточного систолического АД, количества наджелудочковых и желудочковых нарушений сердечного ритма, показателей липидного профиля (общий холестерин, холестерин липопротеинов низкой плотности, триглицериды, холестерин липопротеинов высокой плотности) в основной группе выявлено не было. В группе плацебо не было зафиксировано статистически значимых изменений как гемодинамических показателей, так и показателей

Таблица 1. Клиническая характеристика пациенток исследуемой и контрольной групп

| Показатели                            | Основная группа<br>(n=49) | Группа плацебо<br>(n=46) | p     |
|---------------------------------------|---------------------------|--------------------------|-------|
| Возраст, лет                          | 55,6±5,5                  | 56,6±6,3                 | 0,430 |
| ИМТ, кг/м <sup>2</sup>                | 27,1±4,6                  | 27,0 [23-31]             | 0,600 |
| Окружность талии, см                  | 88,2±11,5                 | 90,3±13,4                | 0,410 |
| Окружность бедер, см                  | 103,1±9,0                 | 104,0 [96-110]           | 0,440 |
| Среднесуточное САД (СМАД)             | 119,0 [112-127]           | 121,9±12,8               | 0,610 |
| Среднесуточное ДАД (СМАД)             | 77,3±6,9                  | 76,1±7,8                 | 0,430 |
| Среднесуточная ЧСС (ХМ-ЭКГ)           | 76,6±6,9                  | 77,5±6,5                 | 0,500 |
| Артериальная гипертензия, n (%)       | 19 (38,8)                 | 19 (41,3)                | 0,800 |
| Дислипидемия, n (%)                   | 47 (95,9)                 | 39 (84,8)                | 1,000 |
| ХБП, n (%)                            | 4 (8,2)                   | 0 (0)                    | 0,120 |
| Гипотиреоз, n (%)                     | 5 (10,2)                  | 4 (8,7)                  | 1,000 |
| Гипотензивная терапия, n (%)          | 17 (34,7)                 | 18 (39,1)                | 0,650 |
| иРААС, n (%)                          | 14 (28,6)                 | 14 (30,4)                | 0,840 |
| Антагонисты кальциевых каналов, n (%) | 4 (8,2)                   | 6 (13,0)                 | 0,520 |
| Диуретики, n (%)                      | 8 (16,3)                  | 8 (17,4)                 | 1,000 |
| Бета-адреноблокаторы, n (%)           | 10 (20,4)                 | 7 (15,2)                 | 0,600 |
| Статины, n (%)                        | 6 (12,2)                  | 7 (15,2)                 | 0,770 |
| Эзетимиб, n (%)                       | 1 (2,0)                   | 1 (2,2)                  | 1,000 |

ИМТ – индекс массы тела, САД – систолическое артериальное давление, ДАД – диастолическое артериальное давление, ЧСС – частота сердечных сокращений, СМАД – суточное мониторирование АД, ХМ-ЭКГ – холтеровское мониторирование электрокардиограммы, ХБП – хроническая болезнь почек, иРААС – ингибиторы ренин-ангиотензиновой системы. Данные представлены в виде M±SD или Me [Q<sub>1</sub>-Q<sub>3</sub>], если не указано иное

Таблица 2. Изменения гемодинамических параметров и показателей липидного обмена в изучаемых группах

| Параметр                      | Основная группа<br>(n=49) |                     |       | Группа плацебо<br>(n=46) |                  |       |
|-------------------------------|---------------------------|---------------------|-------|--------------------------|------------------|-------|
|                               | 1 визит                   | 2 визит             | p     | 1 визит                  | 2 визит          | p     |
| Среднесуточное САД, мм рт.ст. | 119,0 [111,5-128,5]       | 117,0 [109,5-127,0] | 0,110 | 121,9±12,8               | 121,8±13,3       | 0,940 |
| Среднесуточное ДАД, мм рт.ст. | 77,3±6,9                  | 75,5±7,2            | 0,030 | 75,0 [70,0-81,0]         | 74,5 [70,8-80,3] | 0,990 |
| Среднесуточная ЧСС, уд/мин    | 76,6±7,0                  | 74,7±6,2            | 0,040 | 77,5±6,5                 | 76,6±7,6         | 0,370 |
| НЖЭС, н/сут                   | 13,0 [2,5-42]             | 19,0 [7,0-38,5]     | 0,740 | 18,5 [7,0-67,0]          | 11,5 [7,0-27,5]  | 0,230 |
| ЖЭС, н/сут                    | 1,0 [0,0-10,]             | 1,0 [0-5,0]         | 0,100 | 1,0 [0,0-7,5]            | 0 [0-3,5]        | 0,740 |
| ОХС, ммоль/л                  | 6,1±1,1                   | 6,1±1,0             | 0,840 | 6,0±1,5                  | 6,1±1,2          | 0,590 |
| ХС ЛНП, ммоль/л               | 4,0±1,1                   | 3,8±1,0             | 0,070 | 3,8±1,3                  | 3,7±1,1          | 0,600 |
| ХС ЛВП, ммоль/л               | 1,6±0,4                   | 1,6±0,3             | 0,670 | 1,6±0,3                  | 1,6±0,3          | 0,120 |
| Триглицериды, ммоль/л         | 1,3 [0,9-1,7]             | 1,4 [0,9-1,7]       | 0,500 | 1,3 [1,0-2,2]            | 1,4 [1,0-2,1]    | 0,840 |

САД – систолическое артериальное давление, ДАД – диастолическое артериальное давление, ЧСС – частота сердечных сокращений, СМАД – суточное мониторирование АД, ХМ-ЭКГ – холтеровское мониторирование электрокардиограммы, НЖЭС – наджелудочковая экстрасистолия, ЖЭС – желудочковая экстрасистолия, ОХС – общий холестерин, ХС ЛНП – холестерин липопротеинов низкой плотности, ХС ЛВП – холестерин липопротеинов высокой плотности. Данные представлены в виде M±SD или Me [Q<sub>1</sub>-Q<sub>3</sub>]

липидного обмена. Подробные результаты проведенного статистического анализа представлены в табл. 2.

Переносимость ПНЖК Омега-3 по числу нежелательных явлений в основной группе была сопоставима с таковыми в группе плацебо плацебо. Нежелательные явления были зарегистрированы у 4,0% (n=2) и 2,1% (n=1), соответственно (p=1,000), и включали в себя диспепсические явления, полностью разрешившиеся после отмены исследуемого препарата или плацебо без дополнительной терапии.

## Обсуждение

Данное проспективное рандомизированное контролируемое исследование было одним из немногих

исследований биологически активной добавки отечественного производства, дизайн которого предусматривал группу плацебо. Выборка пациентов (95 женщин в постменопаузе) была небольшой, а наблюдение достаточно коротким (3 мес), чтобы делать серьезные выводы по влиянию ПНЖК Омега-3 на сердечно-сосудистый прогноз, однако исследование позволило получить ряд довольно интересных данных, нуждающихся в подтверждении/опровержении и проведении дальнейших, более широкомасштабных исследований.

Ожидаемое и наиболее часто обсуждаемое в научной литературе влияние ПНЖК Омега-3 на показатели липидного спектра в нашем исследовании было довольно скромным. Это отчасти можно объяснить коротким периодом наблюдения (3 мес) и невысокими

дозами ПНЖК Омега-3. Для более объективной оценки влияния отечественной биологически активной добавки, содержащей ПНЖК Омега-3, может потребоваться более длительное наблюдение (не менее 6-12 мес). В этом случае целевой группой для проведения данного исследования может быть когорта пациентов (мужчин и женщин) с низким и умеренным сердечно-сосудистым риском, которые не имеют показаний для терапии статинами.

Неожиданные результаты были получены в отношении позитивного влияния ПНЖК Омега-3 на уровень АД. Несмотря на сравнительно небольшой гипотензивный эффект в отношении среднесуточного диастолического АД и среднесуточной ЧСС, эти данные во многом соответствуют результатам аналогичных исследований последних лет. Так, в публикации В. Malinowski и соавт. приводятся данные ряда когортных исследований, где применение ПНЖК Омега-3 приводило к аналогичному гипотензивному эффекту и даже снижало риск развития АГ у пациентов с предгипертензией [21]. При этом в большинстве исследований доза ПНЖК Омега-3, приводившая к снижению АД, была 2-3 г/сут, что было гораздо выше дозы, получаемой пациентками в рамках нашего исследования (из расчёта производителя – 0,6 г/сут) [22]. По мнению исследователей, антигипертензивный эффект ПНЖК Омега-3 может реализовываться за счёт различных механизмов: улучшение центральной гемодинамики (снижение ЧСС, что было также подтверждено в нашей работе, увеличение ударного объема), эндотелий-зависимой вазодилатации (усиление продукции оксида азота, снижение оксидативного стресса, повышение регенерации клеток эндотелия сосудов) и ряда других эндотелий-независимых путей (ингибирование кальциевых каналов L-типа, активация калиевых каналов) [23]. Как считают авторы одного из обзоров, отсутствие ПНЖК Омега-3 в клинических рекомендациях по артериальной ги-

пертензии связано с отсутствием крупных рандомизированных клинических исследований и когортных исследований по данной проблематике. Полученные нами данные, особенно на отечественном продукте, можно использовать в качестве предварительных для проведения более длительных и полномасштабных исследований в двух направлениях: ведение пациентов с высоким нормальным АД (130-140 мм рт.ст.), которым не требуется постоянная антигипертензивная терапия, и изучение потенцирующего гипотензивного действия ПНЖК Омега-3 при их добавлении к плановой антигипертензивной терапии у пациентов с АГ.

### Ограничения исследования

Небольшая выборка пациентов, относительно непродолжительный период наблюдения, отсутствие указания употребления ПНЖК с пищей, отсутствие динамики массы тела в течение исследования.

## Закключение

Биологически активная добавка к пище "Омега-3 из дикого камчатского лосося для взрослых и детей" (SALMONICA®) у женщин в постменопаузе значительно снижала уровень среднесуточного диастолического АД (на 2 мм рт.ст.;  $p=0,03$ ) и среднесуточной ЧСС (на 1,9 уд/мин;  $p=0,04$ ). Уровень холестерина липопротеинов низкой плотности в основной группе имел тенденцию к снижению ( $p=0,07$ ).

**Отношения и Деятельность.** Нет.

**Relationships and Activities.** None.

**Финансирование.** Исследование проведено при поддержке ООО "Тымлатский рыбокомбинат".

**Funding.** The study was supported by "Tymlaty Fish Processing Plant LLC".

## References / Литература

1. Shamakhov VA, Mezhevich NM. The Strategy of Spatial Development of the Russian Federation until 2025: Economic Opportunities and Administrative Restrictions. First Article. Administrative Consulting. 2019;(4):19-27 (In Russ.) [Шамахов В.А., Межевич Н.М. Стратегия пространственного развития Российской Федерации на период до 2025 года: экономические возможности и управленческие ограничения. Управленческое консультирование. 2019;(4):19-27]. DOI:10.22394/1726-1139-2019-4-19-27.
2. Townsend N, Kazakiewicz D, Lucy Wright F, et al. Epidemiology of cardiovascular disease risk and prevalence. Arch Intern Med. 2022;192(2):133-43. DOI:10.1038/s41569-021-00607-3.
3. Towfighi A, Zheng L, Ovbiagele B. Sex-specific trends in midlife coronary heart disease risk and prevalence. Arch Intern Med. 2009;169(19):1762-6. DOI:10.1001/archinternmed.2009.318.
4. Matthews KA, Meilahn EN, Kuller LH, et al. Menopause and risk factors for coronary heart disease. N Engl J Med. 1989;321(10):641-6. DOI:10.1056/nejm198909073211004.
5. Abbey M, Owen A, Suzakawa M, et al. Effects of menopause and hormone replacement therapy on plasma lipids, lipoproteins and LDL-receptor activity. Maturitas. 1999;33:259-69. DOI:10.1016/s0378-5122(99)00054-7.
6. Bang HO, Dyerberg J, Nielsen AB. Plasma lipid and lipoprotein pattern in Greenlandic West-coast Eskimos. Lancet. 1971;1(7710):1143-5. DOI:10.1016/s0140-6736(71)91658-8.
7. Dyerberg J, Bang HO. Haemostatic function and platelet polyunsaturated fatty acids in Eskimos. Lancet. 1979;2(8140):433-5. DOI:10.1016/s0140-6736(79)91490-9.
8. Burr ML, Fehily AM, Gilbert JF, et al. Effects of changes in fat, fish, and fibre intakes on death and myocardial reinfarction: diet and reinfarction trial (DART). Lancet. 1989;2(8666):757-61. DOI:10.1016/s0140-6736(89)90828-3.
9. GISSI-Prevenzione Investigators. Dietary supplementation with n-3 polyunsaturated fatty acids and vitamin E after myocardial infarction: results of the GISSI-Prevenzione trial. Lancet. 1999;354(9177):447-55. DOI:10.1016/s0140-6736(99)07072-5.
10. Marchioli R, Barzi F, Bomba E, et al; GISSI-Prevenzione Investigators. Early protection against sudden death by n-3 polyunsaturated fatty acids after myocardial infarction: time-course analysis of the results of the Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico (GISSI)-Prevenzione. Circulation. 2002;105(16):1897-903. DOI:10.1016/s1062-1458(02)00897-8.
11. Yokoyama M, Origasa H, Matsuzaki M, et al; Japan EPA lipid intervention study (JELIS) Investigators. Effects of eicosapentaenoic acid on major coronary events in hypercholesterolaemic patients (JELIS): a randomised open-label, blinded endpoint analysis. Lancet. 2007;369(9567):1090-8. DOI:10.1016/s0140-6736(07)60527-3.
12. Tavazzi L, Maggioni AP, Marchioli R, et al; GISSI-HF Investigators. Effect of n-3 polyunsaturated fatty acids in patients with chronic heart failure

- (the GISSI-HF trial): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2008;372(9645):1223-30. DOI:10.1016/S0140-6736(08)61239-8.
13. De Caterina R, Liao JK, Libby P. Fatty acid modulation of endothelial activation. *Am J Clin Nutr*. 2000;71(1Suppl):213S-223S. DOI:10.1016/S0140-6736(08)61239-8.
14. Leaf A, Kang JX, Xiao Y, Billman GE. n-3 fatty acids in the prevention of cardiac arrhythmias. *Lipids*. 1999;34(Suppl):S187-189. DOI:10.1007/bf02562284.
15. Simppoulos AP. Essential fatty acids in health and chronic disease. *Am J Clin Nutr*. 1999;70(3 Suppl):560S-569S. DOI:10.1093/ajcn/70.3.560s.
16. Atakisi O, Atakisi E, Ozcan A, et al. Protective effect of omega-3 fatty acids on diethylnitrosamine toxicity in rats. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2013;17(4):467-71. DOI:10.1080/09712119.2009.9706992.
17. Bhatt DL, Steg PG, Miller M, et al; REDUCE-IT Investigators. Cardiovascular risk reduction with icosapent ethyl for hypertriglyceridemia. *N Engl J Med*. 2019;380(1):11-22. DOI:10.1056/nejmoa1812792.
18. Nicholls SJ, Lincoff AM, Garcia M, et al. Effect of high-dose omega-3 fatty acids vs corn oil on major adverse cardiovascular events in patients at high cardiovascular risk: the STRENGTH randomized clinical trial. *JAMA*. 2020;324(22):2268-80. DOI:10.1001/jama.2020.22258.
19. ASCEND Study Collaborative Group; Bowman L, Mafham M, Wallendszus K, et al. Effects of n-3 fatty acid supplements in diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 2018;379(16):1540-50. DOI:10.1056/nejmoa1804989.
20. Kalstad AA, Myhre PL, Laake K, et al; OMEMI Investigators. Effects of n-3 fatty acid supplements in elderly patients after myocardial infarction: a randomized, controlled trial. *Circulation*. 2021;143(6):528-39. DOI:10.1161/circulationaha.120.052209.
21. Malinowski B, Fajardo Leighton RI, Hill CG, et al. Bioactive Compounds and Their Effect on Blood Pressure-A Review. *Nutrients*. 2020;12(6):1659. DOI:10.3390/nu12061659.
22. George M, Gupta A. Blood Pressure-Lowering Effects of Omega-3 Polyunsaturated Fatty Acids: Are These the Missing Link to Explain the Relationship Between Omega-3 Polyunsaturated Fatty Acids and Cardiovascular Disease? *J Am Heart Assoc*. 2022;11(11):e026258. DOI:10.1161/jaha.121.026258.
23. Brosolo G, Da Porto A, Marcante S, et al. Omega-3 Fatty Acids in Arterial Hypertension: Is There Any Good News? *Int J Mol Sci*. 2023;24(11):9520. DOI:10.3390/ijms24119520.

Сведения об Авторах/About the Authors

**Напалков Дмитрий Александрович** [Dmitry A. Napalkov]

SPIN-код 2894-5010, ORCID 0000-0001-6241-2711

**Соколова Анастасия Андреевна** [Anastasya A. Sokolova]

eLibrary SPIN-код 2153-3542, ORCID 0000-0001-5938-8917

**Кудрявцева Анна Александровна** [Anna A. Kudryavtseva]

eLibrary SPIN-код 7378-4788, ORCID 0000-0003-0160-6015

**Скрипка Алена Игоревна** [Alena I. Skripka]

eLibrary SPIN-код 1060-6320, ORCID 0000-0001-6753-1365

**Жиленко Анна Владимировна** [Anna V. Zhilenko]

eLibrary SPIN-код 7332-3105, ORCID 0009-0005-5362-214X

**Колпачкова Екатерина Владимировна** [Ekaterina V. Kolpachkova]

eLibrary SPIN-код 5121-0410, ORCID 0000-0003-2766-087X

**Варварина Дарья Константиновна** [Daria K. Varvarina]

ORCID 0009-0006-2173-4937

# СТРАНИЦЫ НАЦИОНАЛЬНОГО ОБЩЕСТВА ДОКАЗАТЕЛЬНОЙ ФАРМАКОТЕРАПИИ

## Феномен полного отказа от лечения и отдаленные исходы у пациентов, перенесших острое нарушение мозгового кровообращения (по данным регистра ЛИС-2)

Лукина Ю. В.<sup>1\*</sup>, Кутишенко Н. П.<sup>1</sup>, Загребельный А. В.<sup>1</sup>, Гинзбург М. Л.<sup>2</sup>, Марцевич С. Ю.<sup>1</sup>,  
Драпкина О. М.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины  
Минздрава России, Москва, Россия

<sup>2</sup>Люберецкая областная больница, Люберцы, Россия

**Цель.** Описать и проанализировать серию случаев абсолютной неприверженности (АН), а также отдаленные неблагоприятные исходы у больных, перенесших острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК), по данным проспективного регистра ЛИС-2 (Люберецкое исследование смертности 2).

**Материал и методы.** В исследовании были проанализированы результаты двух этапов проспективного наблюдения пациентов, перенесших ОНМК, включенных в регистр ЛИС-2 (n=960). Через 2,8 [2,1; 3,5] лет были проведены осмотр, опрос, оценка приверженности к лечению по разработанному оригинальному опроснику у 370 пациентов. Через 6,9 [6,1; 7,7] лет у этих больных были оценены исходы. В анализ выживаемости в качестве компонентов первичной комбинированной конечной точки (ПККТ) вошли смерть от всех причин, нефатальные инфаркты миокарда и повторные ОНМК, экстренная госпитализация по поводу сердечно-сосудистых заболеваний.

**Результаты.** Согласно результатам заполненного пациентами опросника, 23 (6,2%) из 370 человек ответили, что не принимают назначенные лекарственные препараты (ЛП), т.е. абсолютно не привержены лечению. Абсолютно неприверженные пациенты чаще курили (p=0,004), были значимо менее коморбидно отягощены, по артериальной гипертензии (p<0,001) и ишемической болезни сердца (ИБС; p=0,03). Самой частой причиной АН было нежелание принимать ЛП в течение продолжительного времени (n=12; 52,2%), второй по частоте причиной было опасение побочных эффектов ЛП и вреда здоровью при длительном лечении (n=5; 21,7%). Компоненты ПККТ были зарегистрированы у 10 (43,5%) абсолютно неприверженных пациентов и у 104 (30,0%) человек остальной группы. Отмечено расхождение кривых выживаемости Каплана-Мейера для групп абсолютно неприверженных и всех остальных пациентов, не достигшее статистической значимости (p=0,12), так же, как и повышение риска неблагоприятных событий у больных, полностью отказавшихся от лечения: отношение рисков (ОР) = 1,68, 95% доверительный интервал (ДИ) 0,87-3,21; p=0,12 (однофакторный анализ Кокса). Согласно результатам многофакторного регрессионного анализа Кокса, предикторами, значимо ассоциирующимися с увеличением риска возникновения компонентов ПККТ, были АН (ОР=2,66, 95% ДИ 1,06-6,68; p=0,037); наличие ИБС (ОР=2,18, 95% ДИ 1,13-4,24; p=0,021); увеличение возраста на каждый год (ОР=1,08, 95% ДИ 1,04-1,12; p<0,0001).

**Закключение.** Феномен полного отказа от терапии или АН отмечен в 6% случаев у пациентов, перенесших ОНМК. Его ведущей причиной является нежелание больных длительно принимать ЛП. У пациентов, перенесших ОНМК, показано, что наличие ИБС и полный отказ от рекомендованного лечения увеличивают риск неблагоприятных отдаленных исходов более, чем в 2 раза.

**Ключевые слова:** отказ от лечения, абсолютная неприверженность, острое нарушение мозгового кровообращения, риск неблагоприятных исходов.



**Для цитирования:** Лукина Ю. В., Кутишенко Н. П., Загребельный А. В., Гинзбург М. Л., Марцевич С. Ю., Драпкина О. М. Феномен полного отказа от лечения и отдаленные исходы у пациентов, перенесших острое нарушение мозгового кровообращения (по данным регистра ЛИС-2). *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2024;20(2):227-232. DOI: 10.20996/1819-6446-2024-3040. EDN YGHNQV

### The phenomenon of complete treatment refusal in patients with acute cerebrovascular accident (according to the LIS-2 registry)

Lukina Yu. V.<sup>1\*</sup>, Kutishenko N. P.<sup>1</sup>, Zagrebelny A. V.<sup>1</sup>, Ginzburg M. L.<sup>2</sup>, Martsevich S. Yu.<sup>1</sup>, Drapkina O. M.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine, Moscow, Russia

<sup>2</sup>Lyubertsy Regional Hospital, Lyubertsy, Russia

**Aim.** To describe and analyze a series of cases of absolute non-adherence to treatment (ANA), as well as to study the relationship of the phenomenon of refusal of treatment with long-term adverse outcomes in patients with acute cerebrovascular accident (ACVA), according to the LIS-2 registry (Lyubertsy Mortality Study 2).

**Material and methods.** The study analyzed the results of two stages of prospective follow-up of patients with acute cerebrovascular accident included in the LIS-2 registry (n=960). After 2.8 [2.1; 3.5] years, an examination, a survey, and an assessment of treatment adherence according to the original questionnaire were conducted in 370 patients. After 6.9 [6.1; 7.7] years, the outcomes of these patients were evaluated. The survival analysis included death from all causes, nonfatal myocardial infarctions and repeated ACVA, and emergency hospitalization for cardiovascular diseases also. These are the components of the primary combined endpoint.

**Results.** According to the results of the questionnaire, 23 (6,2%) patients replied that they did not take prescribed medications, i.e. they were absolutely not adherent to treatment. Absolutely non-adherent patients smoked more often (p=0.004), were less comorbid, and had statistically significant difference in hypertension and coronary heart disease (CHD) (p<0.001 and p=0.03, respectively). The most common reason for ANA was unwillingness to take medications for a long time (n=12, 52,2%), the second most common reason was fear of drugs side effects and harm to health during long-term treatment (n=5, 21.7%). The components

of the primary combined endpoint were registered in 10 (43.5%) absolutely non-adherent patients and in 104 (30.0%) people of the rest of the group. There was a discrepancy in the Kaplan-Mayer survival curves for the groups of absolutely non-adherent and all other patients, which did not reach statistical significance ( $p=0.12$ ), as well as an increased risk of adverse long-term outcomes (hazard ratio, HR) in patients who completely refused treatment: HR=1.68, 95% confidence interval (CI) 0.87-3.21,  $p=0.12$  (univariate Cox analysis). According to the results of multivariate Cox regression analysis, the predictors significantly associated with an increase in the risk of endpoints were ANA (HR=2.66, 95% CI 1.06;6.68,  $p=0.037$ ); presence of coronary heart disease (HR=2.18, 95% CI 1.13;4.24,  $p=0.021$ ); increase in age for each year (HR=1.08, 95%CI 1.04;1.12,  $p<0.0001$ ).

**Conclusion.** The phenomenon of complete treatment refusal or ANA was noted in 6% of cases in patients with ACVA. Its leading cause was the reluctance of patients to take medications for a long time. In patients with ACVA it has been shown that the presence of CHD and complete refusal of recommended treatment increases the risk of adverse long-term outcomes by more than two times.

**Keywords:** treatment refusal, absolute non-adherence, acute cerebrovascular accident, risk of adverse outcomes.

**For citation:** Lukina Yu.V., Kutishenko N.P., Zagrebelny A.V., Ginzburg M.L., Martsevich S.Yu., Drapkina O.M. The phenomenon of complete treatment refusal in patients with acute cerebrovascular accident (according to the LIS-2 registry). *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2024;20(2):227-232. DOI: 10.20996/1819-6446-2024-3040. EDN YGHNQV

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

Received/Поступила: 28.03.2024

Review received/Рецензия получена: 05.04.2024

Accepted/Принята в печать: 23.04.2024

## Введение

Выполнение пациентом врачебных рекомендаций (ВР) или приверженность назначенному лечению остается одной из наиболее актуальных и сложно решаемых на сегодняшний день проблем современной медицины. Негативные последствия неприверженности пациентов рекомендованной терапии отражены в целом ряде исследовательских и аналитических работ и включают снижение эффективности и безопасности проводимого лечения, показателей качества жизни, повышение риска развития осложнений заболеваний, ухудшение прогноза заболевания и жизни, замену врачом потенциально более эффективной терапии на менее (в связи с отсутствием эффекта первой из-за неприверженности больного), ухудшение фармакоэкономических показателей и т.д. [1-3]. Приверженность пациентов классифицируется по нескольким позициям (степени выполнения врачебных рекомендаций, осознанности предпринимаемых действий, этапности возникновения и др.) [4]. Крайней степенью неприверженности больных является полный отказ от назначенного лечения.

Феномен отказа пациента от лечения (treatment refusal) или абсолютная неприверженность наиболее подробно изучен у онкологических больных, хотя встречается и у пациентов с другими заболеваниями [5]. Терминологически данный феномен чаще относят к области психологии и социологии, а аспекты этого явления обсуждаются в зарубежной литературе, главным образом, с этической стороны [6]. В исследованиях приверженности лечению у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями практически не встречается отдельное рассмотрение полного отказа больных от всей рекомендованной фармакотерапии и данные о феномене абсолютной неприверженности весьма ограничены.

Цель исследования – описать и проанализировать серию случаев абсолютной неприверженности, а также связь феномена отказа от лечения с отдаленными неблагоприятными исходами у больных, перенесших острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК), по данным регистра ЛИС-2 (Люберецкое исследование смертности 2).

## Материал и методы

В исследовании были проанализированы результаты двух этапов проспективного наблюдения пациентов, перенесших ОНМК, включенных в регистр ЛИС-2 ( $n=960$ ). Из 960, госпитализированных с диагнозом ОНМК, умерли в стационаре 207 человек, а 753 были выписаны. Через 2,8 [2,1; 3,5] лет были собраны сведения о выписанных пациентах: установить жизненный статус удалось у 688 (91,4%) человек, из которых 237 человек умерли, 77 человек отказались от осмотра и 4 пациента – от заполнения опросника. Таким образом, на втором этапе исследования были проведены опрос, осмотр, оценка приверженности к лечению по разработанному оригинальному опроснику 370 пациентов [7]. Через 6,9 [6,1; 7,7] лет после начала исследования при телефонном контакте с этими пациентами или их родственниками были оценены исходы. В анализ выживаемости в качестве компонентов первичной комбинированной конечной точки (ПККТ) вошли смерть от всех причин, нефатальные инфаркты миокарда и повторные ОНМК, экстренная госпитализация по поводу сердечно-сосудистых заболеваний. Подробно дизайн и протокол регистра ЛИС-2, в том числе данные пациентов, обследованных на каждом этапе наблюдения, описаны в предыдущих публикациях [7-9].

Таблица 1. Сравнительные характеристики абсолютно неприверженных и остальных пациентов исследования

| Характеристики (количество пациентов с заполненными данными)                                                       | Абсолютно неприверженны, n=23 | Контрольная группа, n=347 | p       |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------|---------------------------|---------|
| Возраст, годы                                                                                                      | 72,9±6,3                      | 72,1±9,1                  | 0,75    |
| Мужчины, n (%)                                                                                                     | 12 (52,2)                     | 125 (36)                  | 0,11    |
| Наличие ИБС, n (%)                                                                                                 | 4 (17,4)                      | 144 (41,5)                | 0,03    |
| Наличие АГ, n (%)                                                                                                  | 8 (34,8)                      | 307 (88,5)                | <0,001  |
| Наличие ФП, n (%)                                                                                                  | 3 (13,0)                      | 67 (19,3)                 | 0,64    |
| Наличие СД, n (%)                                                                                                  | 2 (8,7)                       | 72 (20,7)                 | 0,26    |
| <b>Ответы на вопросы анкеты (количество ответивших пациентов)</b>                                                  |                               |                           |         |
| Курение, n (%)                                                                                                     | 8 (36,4)                      | 38 (12,1)                 | 0,004   |
| Наблюдение у врача, n (%)                                                                                          | 8 (36,4)                      | 260 (75,4)                | <0,0001 |
| Доверие врачу — да/не полностью, n (%)                                                                             | 8 (42,1)/<br>11 (57,9)        | 6 (1,7)/<br>337 (98,3)    | <0,0001 |
| ИБС — ишемическая болезнь сердца, АГ — артериальная гипертензия, ФП — фибрилляция предсердий, СД — сахарный диабет |                               |                           |         |

Оценка приверженности лечению выполнялась с помощью оригинального опросника, применявшегося в регистре ЛИС-1 и модифицированного для пациентов, перенесших ОНМК [10]. С помощью этого же опросника определялись ведущие причины неприверженности и возможные пути ее преодоления, эффективные по мнению самих пациентов. В связи с тем, что не все пациенты заполнили все поля опросника, процент положительных и отрицательных ответов рассчитывался, исходя из фактического общего количества пациентов, ответивших на каждый вопрос анкеты.

Сравнительный анализ проводился между группами абсолютно неприверженных (полностью отказавшихся от лекарственной терапии) пациентов (АНП) и всех остальных больных, составивших контрольную группу.

Статистическая обработка данных проводилась при помощи пакета статистических программ SPSS Statistics v.23.0. (IBM, USA). Описательная статистика представлена в виде среднее  $\pm$  среднеквадратичное отклонение ( $M \pm \sigma$ ) при нормальном распределении непрерывных количественных данных, или в виде медианы и интерквартильного размаха, Me (25%;75%), для порядковых и дискретных количественных переменных, а также для непрерывных количественных переменных при их распределении, отличном от нормального. Качественные переменные представлены в виде абсолютных значений и процентов (n, %). Сравнительный анализ для количественных данных выполнялся при помощи критерия Манна-Уитни, для качественных — при помощи точного критерия Фишера и критерия хи-квадрат Пирсона с поправкой на непрерывность Йетса. При анализе выживаемости применялся лог-ранк критерий Манталя-Кокса для сравнения кривых выживаемости Каплана-Мейера, а также построение однофакторной и многофакторной регрессионной модели пропорциональных рисков Кокса. Различия считались статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

## Результаты

Согласно результатам заполненного пациентами опросника, 24 из 370 человек ответили, что не принимают назначенные лекарственные препараты (ЛП), т.е. абсолютно не привержены. Тем не менее, при детальном анализе данных выяснилось, что одна пациентка выбрала такой ответ ошибочно, а ответы на последующие вопросы анкеты подтвердили ее приверженность лечению. Эта пациентка была исключена из группы АНП, которая, соответственно, составила 23 (6,2%) человека.

Из 23 человек, указавших в опроснике полный отказ от рекомендованного лечения, было 12 (52,2%) мужчин и 11 (47,8%) женщин; средний возраст пациентов составил  $72,9 \pm 6,3$  года. Между подгруппами АНП и всех остальных пациентов выявлен ряд статистически значимых отличий: среди АНП было больше курильщиков ( $p=0,004$ ) и меньше больных артериальной гипертензией ( $p<0,001$ ). По результатам оригинального опросника полностью отказавшиеся от приема ЛП пациенты гораздо чаще не наблюдались у врача и реже врачам доверяли ( $p<0,0001$ ). В группе сравнения было больше женщин, пациенты были более коморбидноотягощены, однако эти различия не достигли статистической значимости (табл. 1).

Самой частой причиной абсолютной неприверженности было нежелание принимать ЛП в течение продолжительного времени ( $n=12$ ; 52,2%), второй по частоте причиной было опасение побочных эффектов ЛП и вреда здоровью при длительном лечении ( $n=5$ ; 21,7%), 2 пациента отметили, что лечение не приносит улучшения, остальные ответа на данный вопрос не дали.

При выяснении наиболее эффективных способов повысить приверженность врачебным рекомендациям большинство АНП, 18 (75%), ответили, что в принципе не хотят принимать ЛП.

Компоненты ПККТ были зарегистрированы у 10 (43,5%) АНП и у 104 (30,0%) человек остальной группы.

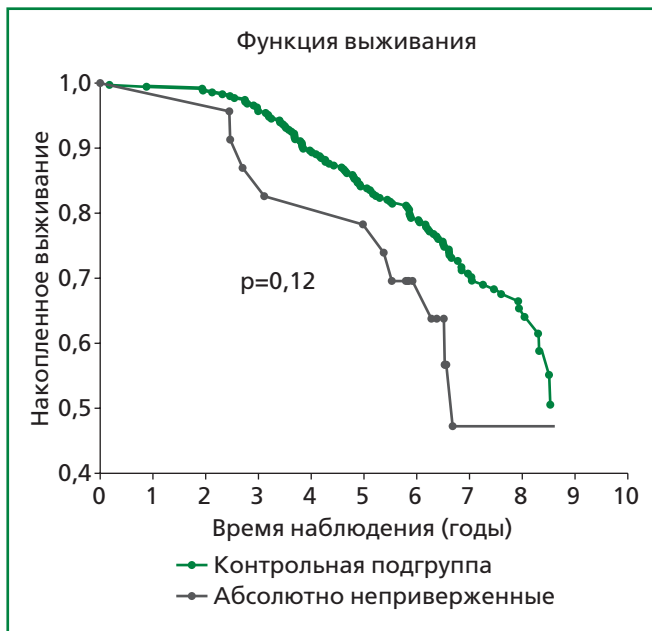


Рисунок 1. Кривые Каплана-Майера в подгруппах абсолютно неприверженных пациентов и остальных пациентов исследования (сравнение по лонг-ранк критерию Мантеля-Кокса)

При построении кривых выживаемости Каплана-Майера для групп АНП и остальных пациентов отмечалось расхождение кривых, не достигшее, однако, статистической значимости, согласно лог-ранк критерию Мантеля-Кокса ( $p=0,12$ ) (рис. 1), так же, как и не было статистически значимым повышение риска неблагоприятных событий (отношение рисков, ОР) у больных, полностью отказавшихся от лечения (ОР=1,68; 95% доверительный интервал (ДИ) 0,87-3,21;  $p=0,12$ ), согласно однофакторному регрессионному анализу Кокса.

В многофакторную регрессионную модель пропорциональных рисков Кокса в качестве независимых предикторов, наряду с дихотомическим показателем абсолютной неприверженности, были включены переменные пола, возраста, курения, наличия сопутствующих заболеваний [ишемической болезни сердца (ИБС), артериальной гипертензии, фибрилляции предсердий, сахарного диабета]. В созданной модели (обладающей статистической значимостью,  $p=0,03$ ) выявлена значимая ассоциация с повышенным риском развития компонентов ПККТ следующих независимых предикторов: абсолютная неприверженность (ОР=2,66, 95% ДИ 1,06-6,68;  $p=0,037$ ); наличие ИБС (ОР=2,18, 95% ДИ 1,13-4,24;  $p=0,021$ ); увеличение возраста на каждый год (ОР=1,08, 95% ДИ 1,04-1,12;  $p<0,0001$ ).

## Обсуждение

Феномен полного отказа от назначенного лечения известен в медицине достаточно давно, описан

преимущественно в онкологии, хирургии, психиатрии, в зарубежной литературе часто рассматривается с юридической точки зрения и наличия у пациента права на отказ от терапии [11, 12].

По данным D. B. Resnik, следует отличать феномены "отказа от лечения" и "неприверженности к лечению": первый характеризует первоначальное решение пациента не начинать рекомендованную терапию, а второй – прекращение начатого лечения [6]. Тем не менее, по данным других авторов, а также согласно классификации приверженности/неприверженности пациентов лечению, полный отказ начать лечение является одной из разновидностей неприверженности больных – первичной, а по степени выполнения врачебных рекомендаций – полной или абсолютной неприверженностью [1, 4].

Целый ряд специалистов считает, что проблема полного отказа пациента от лечения часто находится в психологической и социальной плоскостях. По мнению психологов, отказ от лечения наиболее часто встречается в тех случаях, когда сама терапия связана с высоким риском развития нежелательных явлений или является недостаточно эффективной, а также при нежелании пациента менять свой образ жизни и привычное поведение, при изменении когнитивных функций, снижении критичности, при наличии депрессии, в рамках антисоциального и суицидального поведения, при развитии общего негативного отношения к лекарственному лечению, в том числе, под воздействием социальных и культурных факторов [13, 14]. Вероятно, именно с этим связан тот факт, что феномен полного отказа от лечения наиболее часто регистрируется у онкологических, психически больных, пожилых пациентов с хроническими, нередко коморбидными, патологическими состояниями [15, 16]. В нашем исследовании, напротив, АНП оказались менее коморбидно отягощены, чем больные группы сравнения, хотя это различие оказалось статистически значимым только для артериальной гипертензии и ИБС. Кроме того, анализ ответов пациентов при анкетировании выявил упомянутый психологами негативизм по отношению к продолжительной фармакотерапии и необходимости соблюдать врачебные рекомендации.

У пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями проблема неприверженности чаще рассматривается в целом, т.е. включает в себя как различные нарушения рекомендованного режима приема препаратов, так и временное или полное прекращение лечения или изначальный отказ от терапии (абсолютная неприверженность). Даже развитие жизнеугрожающих событий не всегда предупреждает неприверженность назначенному впоследствии лечению – по различным данным от 20% до 50% пациентов, перенесших какое-либо сердечно-сосудистое событие, полностью или частично прекращают рекомендованную терапию через 6-12 месяцев после него [17-20].

Взаимосвязь приверженности лечению и неблагоприятных исходов также подтверждена во многих исследованиях [21-25], что согласуется и с нашими данными, по которым отказ от лечения, наряду с наличием ИБС и увеличением возраста, был значимым предиктором плохого прогноза. Похожие результаты были получены и у пациентов, перенесших острый коронарный синдром: в когорте АНП гораздо чаще регистрировались смертельные исходы и другие неблагоприятные сердечно-сосудистые события, хотя анализ выживаемости ввиду малого количества данных в этой работе не проводился [26]. В то же время ведущие причины полного отказа от лечения различались у пациентов регистров ЛИС-2 и ЛИС-3: абсолютно неприверженные больные, перенесшие ОНМК, в принципе не хотели принимать ЛП, а пациенты, перенесшие острый коронарный синдром, отказывались от терапии в связи с хорошим самочувствием [26].

#### Ограничения исследования

Исследованию присущи все ограничения наблюдательного исследования. Группа АНП оказалась немногочисленной, тем не менее, учитывая достаточный отклик (91,4%), эти данные позволили построить статистически значимую регрессионную модель Кокса со значимыми предикторами плохого прогноза у пациентов, перенесших ОНМК.

## Заключение

Феномен полного отказа от лечения отмечен в 6% случаев у пациентов, перенесших ОНМК, его ведущей причиной является нежелание больных длительно принимать ЛП. У пациентов, перенесших ОНМК, показано, что при наличии ИБС и при полном отказе от рекомендованной терапии, а также риск неблагоприятных отдаленных исходов возрастает более чем в два раза. Полученные результаты подтверждают значимость своевременного выявления случаев абсолютной неприверженности при лечении больных с различными хроническими заболеваниями, а также необходимость дальнейшего, более детального исследования этого феномена, в том числе с использованием методов психологического тестирования.

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

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

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

## References / Литература

1. Aljofan M, Oshibayeva A, Moldaliyev I, et al. The rate of medication nonadherence and influencing factors: A systematic Review. *Electron J Gen Med.* 2023;20(3):em471. DOI:10.29333/ejgm/12946.
2. Cutler RL, Fernandez-Llmos F, et al. Economic impact of medication non-adherence by disease groups: a systematic review. *BMJ Open.* 2018;8(11):e016982. DOI:10.1136/bmjopen-2017-016982.
3. Lukina YV, Kutishenko NP, Martsevich SY. The Problem of Adherence to the Treatment in Modern Medicine: Possibilities of Solution, Impact on the Effectiveness of Therapy and Disease Outcomes. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology.* 2017;13(4):519-24 (In Russ.) [Лукина Ю.В., Кутишенко Н.П., Марцевич С.Ю. Проблема приверженности в современной медицине: возможности решения, влияние на результативность терапии и исходы заболевания. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии.* 2017;13(4):519-24]. DOI:10.20996/1819-6446-2017-13-4-519-524.
4. Lukina YuV, Kutishenko NP, Martsevich SY, et al. Problematic issues and development of classifications of the main parameters of quality and adherence to pharmacotherapy. Part I: Patient adherence to treatment. *Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2023;22(6):3603 (In Russ.) [Лукина Ю.В., Кутишенко Н.П., Марцевич С.Ю., и др. Проблемные вопросы и разработка классификаций основных параметров качества и приверженности фармакотерапии. Часть I: приверженность пациентов к лечению. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2023;22(6):3603]. DOI:10.15829/1728-8800-2023-3603.
5. Khankeh HR, Vojdani R, Saber M, Imanieh M. How do cancer patients refuse treatment? A grounded theory study. *BMC Palliat Care.* 2023;22(1):10. DOI:10.1186/s12904-023-01132-5.
6. Resnik DB. The patient's duty to adhere to prescribed treatment: an ethical analysis. *J Med Philos.* 2005;30(2):167-88. DOI:10.1080/03605310590926849.
7. Zhuravskaya NYu, Kutishenko NP, Martsevich SY, et al. Study of the physician recommendation adherence in patients after stroke. the role of anxiety and depression (registry LIS-2). *Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2015;14(2):46-51 (In Russ.) [Журавская Н.Ю., Кутишенко Н.П., Марцевич С.Ю. и др. Изучение приверженности врачевым рекомендациям пациентов, перенесших мозговой инсульт. роль тревоги и депрессии (результаты регистра ЛИС-2). *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2015;14(2):46-51]. DOI:10.15829/1728-8800-2015-2-46-51.
8. Martsevich SYu, Kutishenko NP, Suvorov AYU, et al. Characteristics of patients with cerebral stroke or transient ischemic attack, included into the LIS-2 register (Lyubertsy study of mortality in patients after stroke). *Rational Pharmacotherapy in Cardiology.* 2015;11(1):18-24 (In Russ.) [Марцевич С.Ю., Кутишенко Н.П., Суворов А.Ю. и др. Характеристика пациентов с мозговым инсультом или транзиторной ишемической атакой, включенных в регистр ЛИС-2 (Люберецкое Исследование Смертности больных, перенесших мозговой инсульт). *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии.* 2015;11(1):18-24]. DOI:10.20996/1819-6446-2015-11-1-18-24.
9. Martsevich SYu, Kutishenko NP, Zagrebelsky AV, et al. Registry of acute cerebral circulatory disorders LIS-2: new data on long-term follow-up. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology.* 2018;14(2):260-5 (In Russ.) [Марцевич С.Ю., Кутишенко Н.П., Загребельный А.В. и др. Регистр острого нарушения мозгового кровообращения ЛИС-2: новые данные по отдаленному наблюдению. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии.* 2018;14(2):260-5]. DOI:10.20996/1819-6446-2018-14-2-260-265.
10. Lukina YuV, Ginzburg ML, Smirnov VP, et al. Treatment compliance, in patients with acute coronary syndrome before hospitalization. *The Clinician.* 2012;6(2):41-9. (In Russ.) [Лукина Ю.В., Гинзбург М.Л., Смирнов В.П. и др. Приверженность лечению, предшествующему госпитализации, у пациентов с острым коронарным синдромом. *Клиницист.* 2012;6(2):41-9]. DOI:10.17650/1818-8338-2012-6-2-41-49.
11. Grubb A. Refusal of treatment and the competent patient. *Eur J Health Law.* 1994;1(4):367-75. DOI:10.1163/157180994x00042.
12. Jaeger S, Hütner F, Steinert T. Refusing Medication Therapy in Involuntary Inpatient Treatment-A Multiperspective Qualitative Study. *Front Psychiatry.* 2019;10:295. DOI:10.3389/fpsyt.2019.00295.
13. Kuvshinova NY. The problem of compliance therapy in different fields of medicine. *Proceedings of the Samara Scientific Center of the Russian Academy of Sciences.* 2015;17(5-3):1014-20 (In Russ.) [Кувшинова Н.Ю. Проблема приверженности терапии в различных областях медицины. *Известия Самарского научного центра Российской академии наук.* 2015;17(5-3):1014-20].
14. Lapin IP. The patient's personality as a system of relationships and drug withdrawal. *Biomedicine.* 2010;1(3):84-86 (In Russ.) [Лапин И.П. Личность пациента как система отношений и отказ от лекарств. *Биомедицина.* 2010;1(3):84-86].
15. Chang NT, Chang YH, Huang YT, Chen SC. Factors Associated with Refusal or Discontinuation of Treatment in Patients with Bladder Cancer: A Cohort Population-Based Study in Taiwan. *Int J Environ Res Public Health.* 2021;18(2):618. DOI:10.3390/ijerph18020618.
16. Bastakoti S, Khanal S, Dahal B, Pun NT. Adherence and non-adherence to treatments: focus on pharmacy practice in Nepal. *J Clin Diagn Res.* 2013;7(4):754-7. DOI:10.7860/JCDR/2013/4872.2905.

17. Desai NR, Choudhry NK. Impediments to adherence to post myocardial infarction medications. *Curr Cardiol Rep.* 2013;15(1):322. DOI:10.1007/s11886-012-0322-6.
18. Jakovljević M. Non-adherence to medication: a challenge for person-centred pharmacotherapy to resolve the problem. *Psychiatr Danub.* 2014;26 Suppl 2:358-63.
19. Kulkarni SP, Alexander KP, Lytle B, et al. Long-term adherence with cardiovascular drug regimens. *Am Heart J.* 2006;151(1):185-91. DOI:10.1016/j.ahj.2005.02.038.
20. Eagle KA, Kline-Rogers E, Goodman SG, et al. Adherence to evidence-based therapies after discharge for acute coronary syndromes: an ongoing prospective, observational study. *Am J Med.* 2004 15;117(2):73-81. DOI:10.1016/j.amjmed.2003.12.041.
21. Chen C, Li X, Su Y, et al. Adherence with cardiovascular medications and the outcomes in patients with coronary arterial disease: "Real-world" evidence. *Clin Cardiol.* 2022;45(12):1220-8. DOI:10.1002/clc.23898.
22. Conn VS, Ruppar TM. Medication adherence outcomes of 771 intervention trials: systematic review and meta-analysis. *Prev Med.* 2017;99:269-76. DOI:10.1016/j.ypmed.2017.03.008.
23. Kim J, Bushnell CD, Lee HS, Han SW. Effect of Adherence to Antihypertensive Medication on the Long-Term Outcome After Hemorrhagic Stroke in Korea. *Hypertension.* 2018;72(2):391-8. DOI:10.1161/HYPERTENSIONAHA.118.11139.
24. Garcia RA, Spertus JA, Benton MC, et al.; ISCHEMIA Research Group. Association of Medication Adherence With Health Outcomes in the ISCHEMIA Trial. *J Am Coll Cardiol.* 2022;80(8):755-65. DOI:10.1016/j.jacc.2022.05.045.
25. Wilhelmsen NC, Eriksson T. Medication adherence interventions and outcomes: an overview of systematic reviews. *Eur J Hosp Pharm.* 2019;26(4):187-92. DOI:10.1136/ejhpharm-2018-001725.
26. Martsevich SYu, Zolotareva NP, Zagrebelnyy AV, et al. Refusal of prescribed drug therapy (absolute non-adherence) after acute myocardial infarction/unstable angina: data from prospective observation in the LIS-3 registry. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology.* 2023;19(6):572-8 (In Russ.) [Марцевич С.Ю., Золотарева Н.П., Загребельный А.В., Кутишенко Н.П. и др. Отказ от назначенной лекарственной терапии (абсолютная неприверженность) после перенесенного острого инфаркта миокарда/нестабильной стенокардии: данные проспективного наблюдения в регистре ЛИС-3. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2023;19(6):572-8]. DOI:10.20996/1819-6446-2023-2988.

*Сведения об Авторах/About the Authors*

**Лукина Юлия Владимировна** [Yulia V. Lukina]

eLibrary SPIN 8949-4964, ORCID 0000-0001-8252-3099

**Кутишенко Наталья Петровна** [Natalia P. Kutishenko]

eLibrary SPIN 7893-9865, ORCID 0000-0001-6395-2584

**Загребельный Александр Васильевич** [Alexander V. Zagrebelnyi]

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

**Гинзбург Моисей Львович** [Moisey L. Ginzburg]

eLibrary SPIN 5828-6944, ORCID 0000-0001-7359-5015

**Марцевич Сергей Юрьевич** [Sergey Yu. Martsevich]

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

**Драпкина Оксана Михайловна** [Oxana M. Drapkina]

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

# КЛИНИЧЕСКИЙ ОПЫТ

## Клиническая эффективность кардиореабилитации в зависимости от длительности реабилитационной программы и приверженности пациентов

Аронов Д. М., Бубнова М. Г.\*

Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины  
Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия

Обобщены результаты исследований, посвященных изучению клинических эффектов кардиореабилитации (КР) у больных после перенесенного острого инфаркта миокарда (ИМ) и оперативных вмешательств на сосудах сердца. Известно, что программы КР в разных странах мира различаются по длительности и дозе (количеству тренировочных занятий). В этой связи актуальной является систематизация накопленных результатов исследований, оценивающих клиническую эффективность КР с позиции разного срока длительности реабилитационных программ, основанных на физических тренировках (ФТ). Описываются также результаты исследований, направленных на определение минимального количества тренировочных занятий, способного привести к значимому росту показателей физической работоспособности. Представлен анализ исследований по изучению приверженности больных реабилитационным программам и влиянию на конечные клинические эффекты КР. Показано, что наиболее эффективный результат ФТ проявляется при участии больных в 80% и более тренировочных занятий от должного. Высокая приверженность больных ФТ зависит от многих причин. Обсуждаются группы пациентов с низкой приверженностью КР. Одно из важных условий поддержания высокой приверженности пациентов КР, основанной на ФТ, является высокое качество работы с больными, дающее явно ощутимый благоприятный клинический эффект. На современном этапе существует необходимость индивидуализации стратегии КР и перехода к ее новым формам (домашней реабилитации, телереабилитации и т.д.). Применяя разные "новые модели" КР, важно сохранить их высокую клиническую эффективность.

**Ключевые слова:** кардиореабилитация, ишемическая болезнь сердца, острый инфаркт миокарда, физические тренировки.



**Для цитирования:** Аронов Д. М., Бубнова М. Г. Клиническая эффективность кардиореабилитации в зависимости от длительности реабилитационной программы и приверженности пациентов. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2024;20(2):233-240. DOI: 10.20996/1819-6446-2024-3024. EDN QOLCNJ

### Cardiorehabilitation clinical efficacy depending on the duration of the rehabilitation program and the patient's adherence

Aronov D. M., Bubnova M. G.\*

National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine. Healthcare Ministry of Russian Federation, Moscow, Russia

The results of studies investigating the clinical effects of cardiac rehabilitation (CR) in patients after acute myocardial infarction (MI) and cardiovascular surgery are discussed. It is known that CR programs vary in duration and dose (number of training sessions) across different countries. Systematic analysis of studies evaluating the clinical effectiveness of the program depending on its duration is relevant. The results of studies aimed at determining the minimum number of training sessions that can lead to a reliable increase in physical performance are also described. The analysis of studies on patients' adherence to rehabilitation programs and its impact on the final clinical effects of CR is presented. It is shown that the most noticeable result is observed when patients participate in 80% or more of the required training sessions. Patients' high adherence to physical training (PT) depends on many reasons. In this review we describe groups of patients with low adherence to PT. One of the important conditions for maintaining adherence to CR is a high-quality approach in management of such patients, giving a clearly noticeable favorable clinical effect. At the present stage, there is a need for individualization of CR strategy and transition to new forms of CR (home rehabilitation, tele-rehabilitation, etc.). When applying different "new models" of CR, it is important to maintain their high clinical efficacy.

**Keywords:** cardiac rehabilitation, coronary heart disease, acute myocardial infarction, physical training.

**For citation:** Aronov D. M., Bubnova M. G. Clinical efficacy of cardioresuscitation depending on the duration of the rehabilitation program and the patient's adherence. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2024;20(2):233-240. DOI: 10.20996/1819-6446-2024-3024. EDN QOLCNJ

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

Received/Поступила: 22.02.2024

Review received/Рецензия получена: 20.03.2024

Accepted/Принята в печать: 30.04.2024

## Введение

К настоящему времени кардиореабилитация (КР) достигла выдающихся научных высот. КР классифицируется как терапевтическое вмешательство при сердечно-сосудистых заболеваниях с высоким уровнем рекомендации и доказанности (IA) [1, 2]. Но несмотря на все достижения КР, возникают новые важные вопросы.

Известно, что программы КР в разных странах мира различаются по длительности и дозе (количеству тренировочных занятий). По данным EuroCaReD study (European Cardiac Rehabilitation Registry and Database, 2017) с включением 2054 реабилитационных пациентов из 69 центров, расположенных в 12 странах Европы, длительность программы КР широко варьировала — от 3 недель до 24 недель, как и общее количество сезонов — от 30 до 96 [3]. Так длительность КР и количество сезонов составили: в Австрии — 6 недель и 30 сезонов, Бельгии — 12 и 48, соответственно, Дании — 6 и 30, Хорватии — 4 и 32, Греции — 24 и 96, Венгрии — 3 и 30, Португалии — 6 и 30, Румынии — 4 и 32, Испании — 12 и 48, Германии — 4 и 80, Швейцарии — 10 и 50, России — 6 и 36.

В 2023 г. J. Ruivo и соавт. в рамках Европейского исследования OCRE (Overview of Cardiac Rehabilitation) провели анализ предоставляемой реабилитационной помощи пациентам, перенесшим острый инфаркт миокарда (ИМ) [4]. Валидные для анализа опросники были получены из 42 стран (хотя согласие на участие в исследовании было получено из 51 страны). Длительность КР после ИМ составляла: в 14 странах <13 тренирующих занятий, в 23 странах — 13-24 тренирующих занятий, в 4 странах (Бельгия, Мальта, Португалия, Швейцария) — 25-35 тренирующих занятий и в 1 стране (Грузия) >36 тренирующих занятий. Так видно, в большинстве стран Европы длительность программы КР после ИМ была 13-24 тренирующих занятий.

A. Abreu и соавт. оценивали дозу (объем) КР в часах (т.е. количество физических тренировок (ФТ) в неделю × длительность курса (количество недель) ФТ × продолжительность тренирующей нагрузки в мин./60) в 37 Европейских странах в сравнении с такими странами как США, Канада, Австралия и Новая Зеландия [5]. Общая доза (объем) КР составила  $24,8 \pm 26$  часов, средняя частота занятий — 2,5 в неделю, средняя длительность программы КР — 8 недель. Объем (в часах) КР варьировал между странами: от 50 часов и более в Австрии, Бельгии и Португалии до 10 часов и менее в Боснии Герцеговине, Венгрии, Северной Ирландии, Румынии (рис. 1).

Идентификация минимально эффективного объема КР (количества ФТ в неделю и длительность курса КР) для снижения риска общей, сердечно-сосудистой смертности (ССС) и других сердечно-сосудистых осложнений (ССО) — одна из важнейших

задач современной кардиологии. В разных странах дискутируется вопрос о длительности КР, позволяющей достигать наиболее оптимального клинического эффекта. Отчасти это связано с недостаточной доказательной базой из-за лимитированного количества выполненных исследований, с разной системой организации КР в странах и финансовой поддержкой программ КР.

Цель настоящего обзора — систематизация накопленных результатов исследований, оценивающих клиническую эффективность КР в зависимости от длительности программы и приверженности кардиологических больных.

## Материал и методы

Проведен обзор литературы на основании анализа публикаций на русском и английском языках, полный текст которых имеется в открытом доступе в базах MEDLINE/PubMed, Scopus, Cochrane Library, PEDro, eLIBRARY и Google Scholar. В анализ включались исследования, проводимые в разных странах и оценивающие клинические эффекты КР (на смертность, ССО, частоту госпитализаций и коронарной реваскуляризации). Поиск осуществлялся по ключевым словам (на русском и английском языках): "кардиореабилитация, физические тренировки, физические нагрузки, физическая активность, ишемическая болезнь сердца, острый инфаркт миокарда, коронарное шунтирование, чрескожное коронарное вмешательство"; "cardiac rehabilitation, exercise therapy, physical training, physical exercise, physical therapy, acute coronary syndrome, acute myocardial infarction, coronary artery disease, coronary artery bypass, percutaneous coronary intervention". Поиск ограничивался исследованиями с участием лиц обоего пола >18 лет любой этнической группы за период 38 лет, но предпочтение отдавалось современным источникам.

## Результаты

### **Клиническая эффективность кардиореабилитации при разной длительности**

Американские авторы J.A. Doll и соавт. изучали эффективность КР у пожилых больных (старше 65 лет), перенесших острый ИМ ( $n=11872$ ) [6]. Выяснилось, что участие больных более чем в 26 занятиях ФТ по страховым полисам Medicare (США) дает весьма благоприятный эффект. За 1 год их участия в программе КР произошло значимое снижение смертельных исходов на 17%. Смертность за 5 и 10 лет у выполнявших программу ФТ равнялась 6,49 и 14,7%, а у не занимавшихся КР — 10,4 и 23,5%, соответственно ( $p<0,001$ ). Больные, завершившие полный курс КР, по сравнению с теми, кто не выполнил полного курса, имели более низкую смерт-

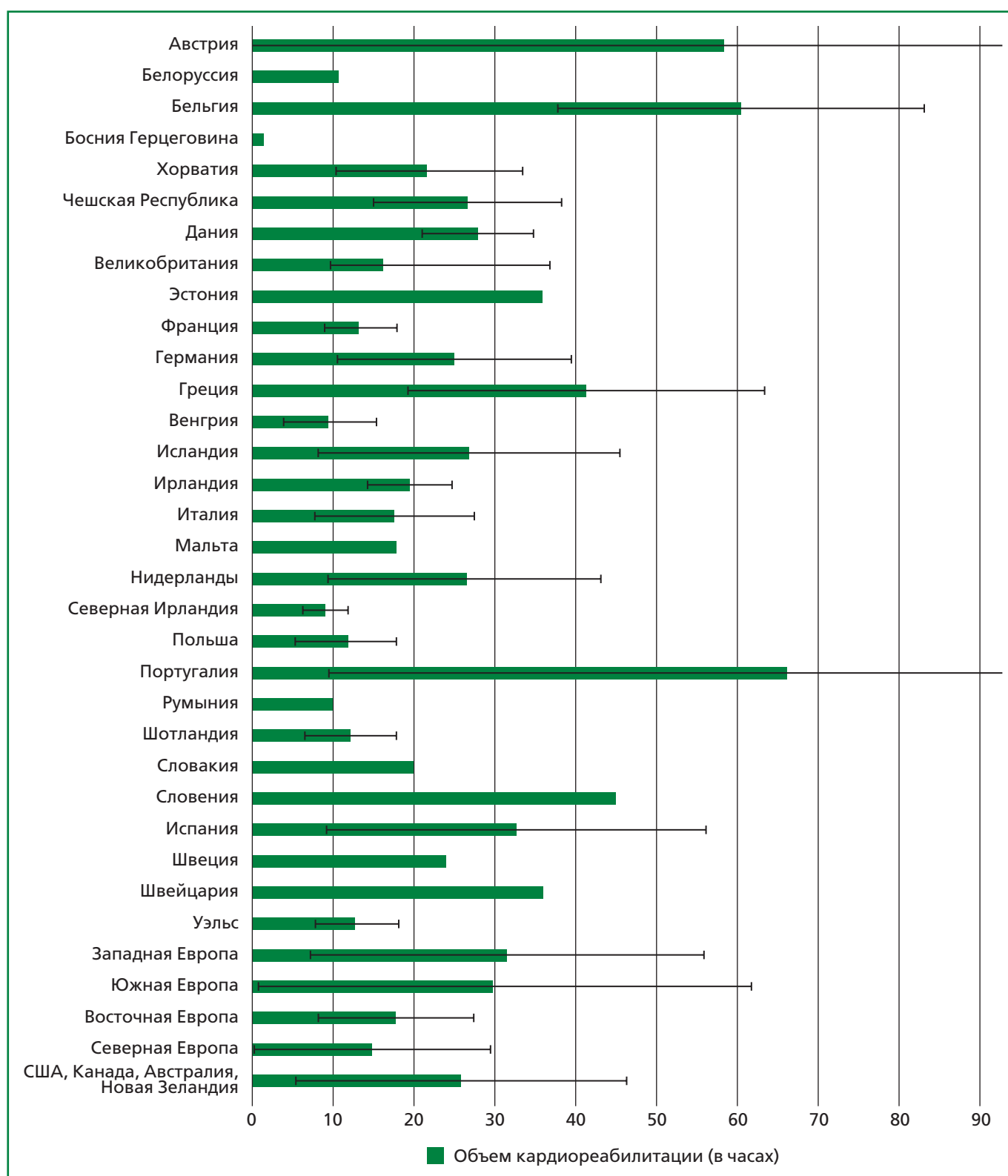


Рисунок 1. Средняя доза КР (в часах) в разных странах Европы и других высоко экономических развитых странах США, Канада, Австралия и Новая Зеландия (воспроизведено из [5], согласно разрешению, полученному от Oxford University Press)

ность (13,6% vs 18,9%;  $p < 0,001$ ). На каждые 5 дополнительных тренировочных занятий было меньше случаев смерти от всех причин на 13% и меньше госпитализаций на 31%. Итак, большее число тренировочных

занятий ассоциируется с большей эффективностью реабилитационного вмешательства и высокой приверженностью медикаментозному и немедикаментозному лечению.

Таблица 1. Снижение ОР смерти от всех причин и ИМ в зависимости от количества тренировочных занятий (адаптировано из [7])

| Количество тренировочных занятий                                                                                                                       | Снижение ОР, % (95% ДИ) |                 |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------|-----------------|
|                                                                                                                                                        | Смерть от всех причин   | ИМ              |
| <b>Общая группа</b>                                                                                                                                    |                         |                 |
| 36+ vs 24-35                                                                                                                                           | -16 (0,77-0,97)         | -12 (0,83-0,93) |
| 36+ vs 12-23                                                                                                                                           | -22 (0,71-0,87)         | -23 (0,69-0,87) |
| 36+ vs 1-11                                                                                                                                            | -46 (0,48-0,59)         | -32 (0,58-0,81) |
| <b>Больные, перенесшие КШ</b>                                                                                                                          |                         |                 |
| 36+ vs 24-35                                                                                                                                           | -1 (0,85-1,16)          | -10 (0,83-0,98) |
| 36+ vs 12-23                                                                                                                                           | -19 (0,71-0,92)         | -19 (0,69-0,96) |
| 36+ vs 1-11                                                                                                                                            | -39 (0,52-0,71)         | -26 (0,58-0,95) |
| <b>Больные, перенесшие острый ИМ</b>                                                                                                                   |                         |                 |
| 36+ vs 24-35                                                                                                                                           | -34 (0,52-0,84)         | -11 (0,80-0,99) |
| 36+ vs 12-23                                                                                                                                           | -38 (0,59-0,88)         | -21 (0,64-0,97) |
| 36+ vs 1-11                                                                                                                                            | -54 (0,36-0,57)         | -29 (0,52-0,96) |
| <b>Больные со стабильной стенокардией</b>                                                                                                              |                         |                 |
| 36+ vs 24-35                                                                                                                                           | -16 (0,62-1,15)         | -21 (0,69-0,91) |
| 36+ vs 12-23                                                                                                                                           | -12 (0,68-1,15)         | -37 (0,47-0,83) |
| 36+ vs 1-11                                                                                                                                            | -50 (0,38-0,66)         | -50 (0,33-0,76) |
| <b>Больные с ХСН</b>                                                                                                                                   |                         |                 |
| 36+ vs 24-35                                                                                                                                           | -12 (0,76-1,03)         | -9 (0,83-0,98)  |
| 36+ vs 12-23                                                                                                                                           | -19 (0,71-0,92)         | -18 (0,70-0,97) |
| 36+ vs 1-11                                                                                                                                            | -46 (0,47-0,63)         | -25 (0,59-0,95) |
| ДИ – доверительный интервал, ИМ – инфаркт миокарда, КШ – коронарное шунтирование, ОР – относительный риск, ХСН – хроническая сердечная недостаточность |                         |                 |

Другие американские исследователи (B. G. Hammill и соавт.) в 2010 г. продемонстрировали, что именно программа КР, включающая в себя 36 тренировочных занятий, через 4 года наблюдения ассоциировалась с более низким риском смерти и развитием острого коронарного синдрома по сравнению с программой, состоящей из менее 36 ФТ [7]. В исследование вошёл 30161 пожилой пациент (средний возраст 74 года [70,0-78,0 лет]) с кардиологической патологией, в среднем прошедший 25 тренировочных занятий в период с 2000 по 2005 гг. по страховым полисам Medicare (США). Все 36 тренировочных занятий выполнили только 18% больных. Характеристика больных: мужчин было 63,8%, ИМ перенесли 20,5% и коронарное шунтирование (КШ) – 60,8%, стабильная стенокардия имела у 14,9%, хроническая сердечная недостаточность (ХСН) – у 39,7%, артериальная гипертензия – у 86,5%. Срок наблюдения составил 4 года. Оказалось, что больные, прошедшие 36 тренировочных занятий и скорректированные по полу, возрасту, коморбидности и госпитализации, имели наименьший относительный риск (ОР) смерти от всех причин и ИМ (табл. 1).

Исследователи показали, что каждые 6 дополнительных тренировочных занятий были связаны со снижением ОР развития ИМ на 6% ( $p<0,001$ ) в общей группе больных, на 5% ( $p=0,02$ ), в группе больных, перенесших КШ, на 6% ( $p=0,03$ ) в группе больных, перенесших острый ИМ, и на 11% ( $p=0,001$ ) в группе больных со стабильной стенокардией.

Результаты более позднего американского наблюдательного когортного исследования J.R. Medina-Inojosa и соавт. в 2021 г. продемонстрировали, что даже каждое дополнительное тренировочное занятие может ассоциироваться со снижением вероятности развития ССО (острый коронарный синдром/ нестабильная стенокардия, желудочковая аритмия, требующая госпитализации, чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ)/КШ, смерть от всех причин) на 2% (95% доверительный интервал (ДИ): 0,97-0,99,  $p=0,005$ ) [8]. В исследование вошли 2345 пациентов после ИМ, ЧКВ, КШ, с нестабильной и хронической стенокардией, прошедших КР в клинике Mayo между 2002 и 2012 гг. Программа КР включала от 1 до 49 тренировочных занятий (в среднем  $12,5\pm 11,1$ ). Продолжительность всего периода КР составила от 1 до 25 недель (в среднем  $12\pm 14,85$ ) с общим периодом наблюдения 6 лет. После КР в целом по группе ОР развития ССО снижался на 34% (95% ДИ: 0,55–0,91). Те, кто выполнил  $\geq 20$  ФТ относительно выполнивших  $\leq 1$  ФТ, имели на 26% (0,58-0,94,  $p=0,001$ ) ниже риск развития ССО, а те кто выполнил  $\geq 12$  ФТ – ниже на 17% (0,71-0,99,  $p=0,020$ ). Итак, для получения значимого минимального снижения риска развития ССО необходимо было пройти 12 ФТ и более. Если тренироваться более 4 месяцев с частотой не менее 2-х раз в неделю, то можно достичь снижения ОР развития ССО на 40% (0,48-0,76,  $p<0,001$ ), т.е. статистически значимо большего, чем на фоне ФТ в течение месяца при любом количестве тренирующихся

занятий. Выживаемость больных (кривые Каплана-Мейера) через 6 лет для очень низкой дозы КР  $\leq 1$  ФТ составила 71,16%, низкой дозы КР от 2 до 7 ФТ — 75,35%, умеренной дозы КР от 8 до 20 ФТ — 75,37% и высокой дозы КР  $>20$  ФТ — 79,23% (рис. 2).

В австралийском исследовании A. Beauchamp и соавт. (2013 г.) ретроспективно оценивали смерть от всех причин через 14 лет среди 544 мужчин и женщин, перенесших острый ИМ, КШ или ЧКВ и прошедших от 6 до 12 сезонов КР [9]. У лиц, посетивших  $<25\%$  от должных тренировочных занятий, ОР смерти был в 2 раза выше, чем у посетивших  $\geq 75\%$  тренировочных занятий (ОР=2,06; 95% ДИ: 0,80-5,29;  $p=0,041$ ).

На значимость объема (количества) выполненных тренировочных занятий и длительности курса КР для снижения общей и сердечно-сосудистой смертности, а также других ССО указывалось и в ряде метаанализов [10-13]. Субанализ, выполненный P.R. Lawler и соавт. в рамках крупного метаанализа (2011), одним из первых продемонстрировал более низкую ССС и меньшую частоту развития ИМ при выполнении более длительной (более 3 месяцев) программы КР [10].

В метаанализе L. Anderson и соавт. (2016 г.) снижение ОР смертности от всех причин на 25% (95% ДИ: 0,65-0,86) и ОР развития ИМ на 26% (0,59-0,93) наблюдалось только при выполненном объеме ФТ  $\geq 1000$  относительно меньшего объема ( $<1000$ ) ФТ [11]. Объем ФР рассчитывали по формуле: длительность (количество недель) курса ФТ  $\times$  среднее число ФТ в неделю  $\times$  среднюю продолжительность ФТ в минуту.

C. Santiago de Araujo Pio и соавт. по данным метаанализа (2017 г.) установили, что для значимого снижения общей смертности необходимо выполнить не менее 12 ФТ [12]. При этом средняя доза КР (это 12-35 ФТ) относительно низкой дозы КР (равной  $<12$  ФТ) приводила к снижению ОР смерти от всех причин на 20% ( $p<0,001$ ), а высокая доза КР (это 36 ФТ и более) — на 23%. Авторы показали, что статистически значимое снижение частоты процедур ЧКВ можно получить только после использования высокой дозы КР ( $\geq 36$  ФТ) на 35% (0,50-0,84), тогда как на средней/низкой дозе КР значимых изменений не было (ОР 1,04; 95% ДИ: 0,74-1,48,  $p=0,03$  между двумя группами).

Метаанализ G.O. Dibben и соавт. (2023) включал результаты 85 рандомизированных клинических исследований (РКИ), из них 34 РКИ за 1970-1999 гг., 51 РКИ за 2000-2020 гг., а также 23430 больных с ишемической болезнью сердца (ИБС) — после ИМ/КШ/ЧКВ или со стабильной стенокардией из разных стран мира (включая Россию) [13]. ФТ представляли собой типичную аэробную нагрузку, которая в 23 РКИ (27%) сочеталась с резистивной. Продолжительность ФТ — от 20 до 90 мин., интенсивность — 50%-90% от максимальной частоты сердеч-

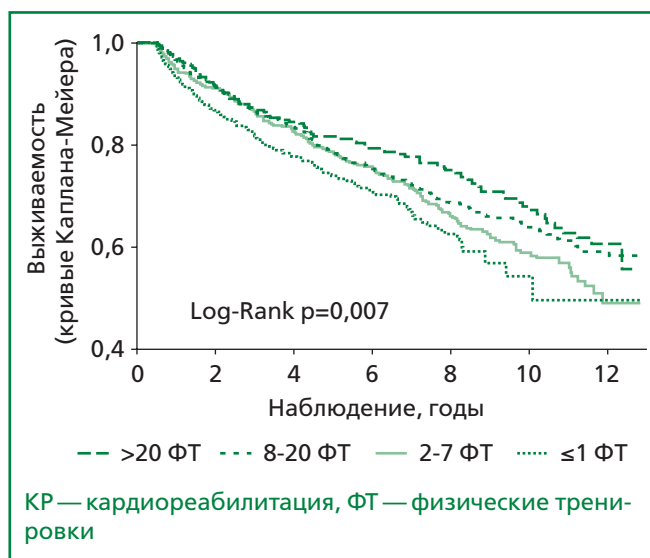


Рисунок 2. Кривые Каплана-Мейера по 6-летней выживаемости для различных доз КР (количества ФТ). Воспроизведено из [8], согласно Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivs License (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>). КР — кардиореабилитация, ФТ — физические тренировки

ных сокращений, или 11-16 баллов по шкале Борга. Общая продолжительность программы КР составляла 6 месяцев. Результаты оценивали в разные периоды наблюдения: через 6-12 месяцев, 13-36 месяцев и  $>36$  месяцев. Не было показано влияние КР на снижение общей смертности и потребности в коронарной реваскуляризации (КШ, ЧКВ). В тоже время участие больных ИБС в программе КР, основанной на ФТ, приводило к значимому снижению ОР ССС на 26% (95% ДИ: 0,64-0,86,  $p<0,001$ ), всех случаев госпитализаций на 23% (95% ДИ: 0,67-0,89,  $p<0,01$ ) и ИМ на 18% (95% ДИ: 0,70-0,96,  $p<0,05$ ). При этом, риск развития неблагоприятных клинических событий различался в разные сроки наблюдения после КР (рис. 3).

Полученный положительный эффект от КР был сопоставим в разных группах пациентов, при применении разных моделей реабилитации (в центре, дома или при комбинации центр-дом). Рассчитано, что для предупреждения одного случая ССС необходимо реабилитировать 37 пациентов, одного случая смерти от всех причин — 37 пациентов и одного ИМ — 100 пациентов.

Интересными оказались исследования, в которых оценивалось влияние числа выполненных тренировочных занятий на показатели физической работоспособности (ФРС), а также связь между ФРС и показателями смертности. G.R. Sandercock и соавт. в 2013 г. проанализировали данные 950 больных, прошедших программу КР в Великобритании [14]. Продолжительность курса ФТ была крайне мала — в среднем 8 тренировочных занятий (от 6 до 16 заня-

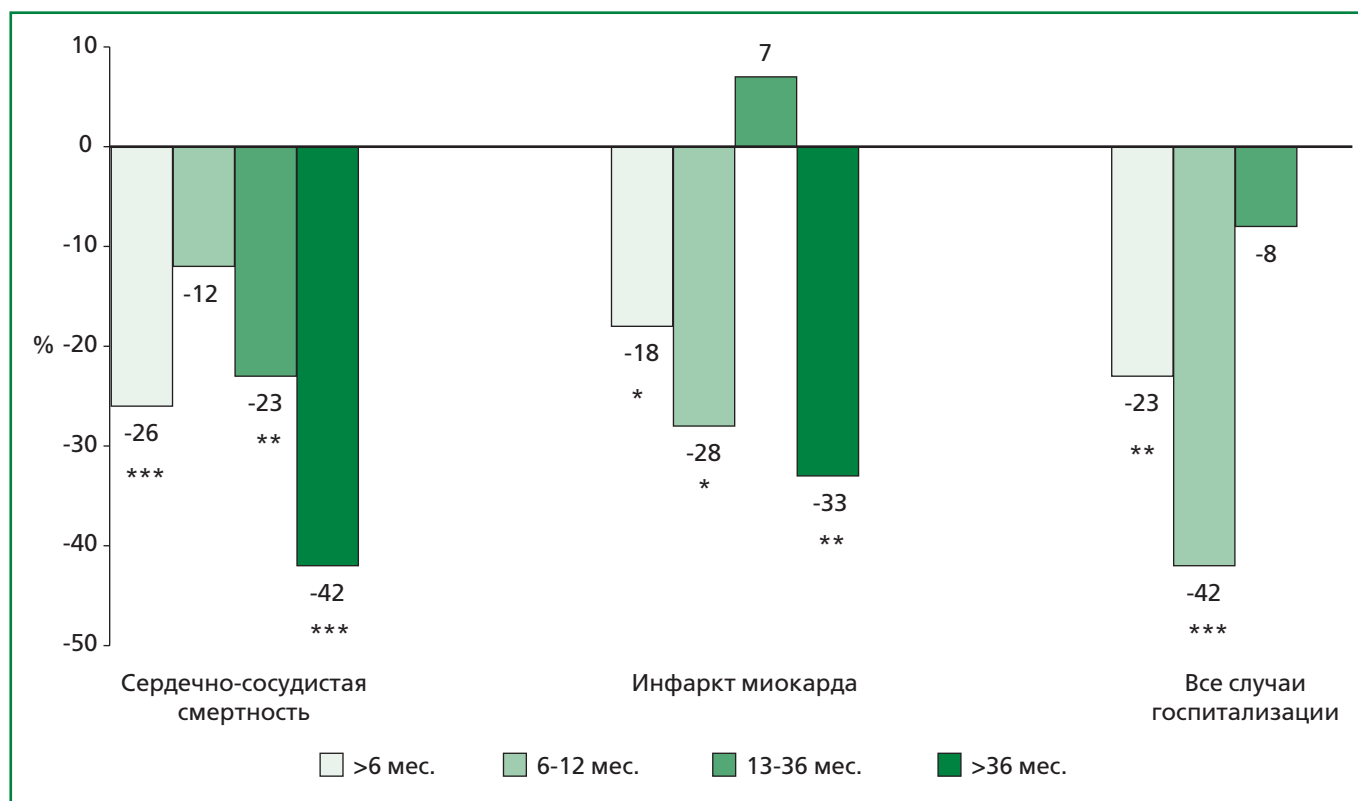


Рисунок 3. Влияние КР, основанной на ФТ, на клинические исходы в разные сроки наблюдения (6-12 месяцев, 13-36 месяцев и >36 месяцев). Воспроизведено из [13], согласно Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivs License (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>). КР — кардиореабилитация, ФТ — физические тренировки

Таблица 2. Динамика пороговой мощности нагрузки в зависимости от числа посещенных тренировок больными, перенесшими острый ИМ [18]

| Показатель                            | Посещение занятий (в течение года) |        |        |
|---------------------------------------|------------------------------------|--------|--------|
|                                       | <30%                               | 30-59% | ≥60%   |
| Прирост пороговой мощности (Вт)       | 19,4%                              | 30,2%  | 42,5%  |
| Значимость изменений от исходного (P) | >0,05                              | <0,001 | <0,001 |

тий). Однако, даже за этот короткий период КР показатель ФРС, измеряемый в метаболических единицах (МЕ), вырос на 0,52 МЕ по данным спироэргометрического обследования. ФТ повышали ФРС в среднем на 1,55 МЕ.

Исследователи из Словении продемонстрировали, что повышение ФРС на фоне КР (36 сезонов, 2-3 раз/нед. ФТ преимущественно на велотренажере в течение 40 мин с интенсивностью 70-80% от переносимой нагрузки при нагрузочном тесте) привело к снижению неблагоприятных событий у пациентов после ИМ (n=499) [15]. При увеличении ФРС в процессе ФТ на ≥2 МЕ (против ее роста на <2 МЕ) у больных реже встречались любые сердечно-сосудистые события (ССС, ИМ или коронарная реваскуляризация; ОР=0,591; 95% ДИ: 0,358-0,975, p=0,03), случаи госпитализации по кардиологическим причинам (ОР=0,580; 0,392-0,856, p=0,005) и незапланированное ЧКВ (ОР=0,568; 0,377-0,856, p=0,005).

В РКИ NEHDP американские исследователи J. Dorn и соавт. установили, что увеличение ФРС на 1 МЕ (3,5 мл/кг/мин максимального потребления кислорода) было сопряжено со снижением ОР смерти от всех причин от 8% до 14% в разные периоды 19-летнего наблюдения (в среднем на 10%) [16]. В другом когортном финском исследовании KINH (Kuopio Ischaemic Heart Disease Study cohort) с участием 2368 мужчин и длительностью наблюдения 25 лет было установлено, что повышение ФРС в виде максимального потребления кислорода на каждые 1 мл/кг/мин сопряжено со снижением ОР смерти от всех причин на 4% (95% ДИ: 0,95-0,97) и СССР на 5% (0,93-0,96) [17].

В Российском РКИ наблюдались две группы больных, перенесших ИМ, одна из которых участвовала в двухлетней программе КР. В группе тренировавшихся больных значимо выросла ФРС: толерантность к физической нагрузке (на 39,7%), максимальное потребление кислорода (на 18,6%), "кислород-

Таблица 3. Клинические исходы в зависимости от приверженности КР (адаптировано из [21])

| Исходы, % (n)                                                  | Неприверженные КР (n=441) | Приверженные КР (n=839) | P      |
|----------------------------------------------------------------|---------------------------|-------------------------|--------|
| Смерть от всех причин                                          | 18 (78)                   | 17 (142)                | 0,861  |
| ССС                                                            | 6 (28)                    | 6 (48)                  | 0,623  |
| Госпитализация                                                 | 27 (119)                  | 15 (122)                | <0,001 |
| Госпитализация и СССР (первичная конечная точка)               | 30 (133)                  | 18 (155)                | <0,001 |
| <b>Анализ случай-контроль</b>                                  |                           |                         |        |
| Смерть от всех причин                                          | 19 (69)                   | 10 (38)                 | 0,002  |
| ССС                                                            | 7 (25)                    | 2 (9)                   | 0,008  |
| Госпитализация                                                 | 25 (94)                   | 11 (42)                 | <0,001 |
| Госпитализация и СССР (первичная конечная точка)               | 29 (106)                  | 13 (48)                 | <0,001 |
| КР – кардиореабилитация, СССР – сердечно-сосудистая смертность |                           |                         |        |

ный пульс" (на 11,4%) и число МЕ (на 20,7%) [18]. В группе сравнения за этот же период наблюдения существенных изменений рассматриваемых параметров не выявлено. Интересными оказались результаты влияния частоты участия в тренировочных занятиях больных, перенесших острый ИМ, на показатель пороговой мощности в ваттах (табл. 2). Как видно, участие больных в <30% тренировочных занятий практически не давало эффекта. Участие в 30-59% тренировочных занятий увеличивало ФРС больных на 30,2%, а при участии больных в ≥60% занятий эффект ФТ был особенно значимый. Эти сведения одни из первых подобных, которые были получены в 1985 г. во Всесоюзном кардиологическом научном центре в Москве Ароновым Д. М. и Шарфнаделем М. Г. Таким образом, было установлено дозозависимое влияние числа посещаемых ФТ на результаты КР: чем больше тренировок, тем лучше эффект.

#### Клиническая эффективность кардиореабилитации в зависимости от приверженности пациентов

В последние годы в условиях современного лечения наиболее эффективный результат ФТ проявляется при участии больных в 80% и более числа ФТ от должного. Высокая приверженность больных ФТ зависит от многих причин. Одна из важных – это высокое качество работы с больными, дающее явно ощутимый благоприятный клинический эффект. Известны случаи длительного участия в программе ФТ больных после ИМ или инвазивных вмешательств. В частности, М. Г. Бубнова и соавт. (2016) сообщили о весьма продолжительной посещаемости ФТ группой больных, перенесших ИМ, в течение 16 лет [19].

Канадские исследователи В-Ж. Мартин и соавт. (2012) в рамках проспективного когортного исследования с включением 5886 кардиологических больных (из них 20,8% женщин; средний возраст 60,6 лет; период набора больных 1996-2009 гг.) оценивали эффективность КР с учетом приверженности больных [20]. Полностью выполнили 12-недельную программу ФТ 2900 (49,3%) больных, не выполнили полную программу физической реабилитации 554 (9,4%) больных, остальные 2432 больных не вошли в программу ФТ. Средний период наблю-

дения составил 5,37 лет. Раньше прекращали участие в программе КР женщины, больные старшего возраста и/или с сопутствующей патологией (артериальной гипертонией, диабетом, ХСН и т.д.). У больных, выполнивших полную программу КР, против тех, кто не участвовал в КР, ОР смерти от всех причин был ниже на 41% (95% ДИ: 0,49-0,70), ОР любой госпитализации ниже на 23% (0,71-0,84) и ОР госпитализации по кардиологической причине ниже на 32% (0,55-0,83). У больных, рано прекративших участие в программе КР, ОР смерти оказался сопоставим с риском смерти больных, не участвующих в КР (ОР=1,08; 95% ДИ: 0,82-1,42), так и ОР любой госпитализации (ОР=1,30; 1,13-1,49), и госпитализации по кардиальной причине (ОР=0,87; 0,64-1,19). Используя модель пропорциональных рисков Кокса, было рассчитано, что каждый дополнительный сезон КР связан с 1% снижением ОР смерти (ОР=0,99; 95% ДИ: 0,98-0,995).

Итальянские исследователи S. Doimo и соавт. (2019) анализировали 5-летний риск осложнений у больных после ИМ/КШ или ЧКВ, приверженных (n=839) и неприверженных (n=441) программам амбулаторной КР (период включения 2009-2010 гг.) [21]. Амбулаторная программа физической реабилитации включала 10 сезонов (5 недель), 45-минутные ФТ, проводимые на велотренажере 2 раза в неделю, далее 12 ФТ в тренажерном зале 3 раза в неделю (всего 6 недель). Средняя продолжительность КР составляла 5 месяцев. Клинические эффекты ФТ представлены в табл. 3. При анализе случай-контроль было продемонстрировано снижение не только первичной конечной точки (госпитализаций по кардиоваскулярным причинам/ССС), но и смерти от всех причин, и СССР (см. табл. 3).

Многофакторный регрессионный анализ пропорциональных рисков Кокса показал, что независимыми предикторами низкой встречаемости первичной конечной точки было участие больных в КР (ОР=0,580; 95% ДИ: 0,430-0,770, p<0,001), выполнение КШ (ОР=0,639; 0,466-0,876, p=0,005), прием статинов/эзетимиба (ОР=0,518; 0,345-0,776, p=0,001). Напротив, клинические исходы ухудшались при на-

личии сахарного диабета (OR=1,460; 1,107-1,926,  $p=0,007$ ) и хронической болезни почек (OR=2,441; 1,775-3,358,  $p<0,001$ ) [21]. По данным разных исследований к группе больных с низкой приверженностью следует отнести: пожилых, женщин, страдающих сахарным диабетом, курильщиков, имеющих коморбидные состояния [22, 23].

## Заключение

Итак, становится очевидным, что более длительные программы КР дают лучшие клинические результаты. Это диктует необходимость обратить существенное внимание на приверженность пациентов в программах КР, выполняемых в условиях организованного медицинского контроля и продолжающихся в домашних условиях. По данным разных исследований, к группе больных с низкой приверженностью

следует отнести: пожилых, женщин, страдающих сахарным диабетом, курильщиков, с коморбидными состояниями. Все это требует индивидуализации стратегии КР и перехода к новым формам КР (домашняя реабилитация, телереабилитация и т.д.). Но при этом важно, чтобы программы предоставляемой "новой модели" КР не потеряли свою клиническую эффективность.

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

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

**Funding.** The study was supported by National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine.

## References / Литература

- Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, et al; ESC National Cardiac Societies; ESC Scientific Document Group. 2021 ESC guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J.* 2021;42(34):3227-37. DOI:10.1093/eurheartj/ehab484.
- Ambrosetti M, Abreu A, Corrà U, et al. Secondary prevention through comprehensive cardiovascular rehabilitation: From knowledge to implementation. 2020 update. A position paper from the Secondary Prevention and Rehabilitation Section of the European Association of Preventive Cardiology. *Eur J Prev Cardiol.* 2021;28(5):460-95. DOI:10.1177/2047487320913379.
- Benzer W, Rauch B, Schmid JP, et al; EuroCaReD study group. Exercise-based cardiac rehabilitation in twelve European countries results of the European cardiac rehabilitation registry. *Int J Cardiol.* 2017;228:58-67. DOI:10.1016/j.ijcard.2016.11.059.
- Ruivo J, Moholdt T, Abreu A. Overview of Cardiac Rehabilitation following post-acute myocardial infarction in European Society of Cardiology member countries. *Eur J Prev Cardiol.* 2023;30(9):758-68. DOI:10.1093/eurjpc/zwad024.
- Abreu A, Pesah E, Supervia M, et al. Cardiac rehabilitation availability and delivery in Europe: how does it differ by region and compare with other high-income countries? Endorsed by the European Association of Preventive Cardiology. *Eur J Prev Cardiol.* 2019;26(11):1131-46. DOI:10.1177/2047487319827453.
- Doll JA, Hellkamp A, Ho PM, et al. Participation in Cardiac Rehabilitation Programs Among Older Patients After Acute Myocardial Infarction. *JAMA Intern Med.* 2015;175(10):1700-2. DOI:10.1001/jamainternmed.2015.3819.
- Hammill BG, Curtis LH, Schulman KA, Whellan DJ. Relationship between cardiac rehabilitation and long-term risks of death and myocardial infarction among elderly Medicare beneficiaries. *Circulation.* 2010;121(1):63-70. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.109.876383.
- Medina-Inojosa JR, Grace SL, Supervia M, et al. Dose of Cardiac Rehabilitation to Reduce Mortality and Morbidity: A Population-Based Study. *J Am Heart Assoc.* 2021;10(20):e021356. DOI:10.1161/JAHA.120.021356.
- Beauchamp A, Worcester M, Ng A, et al. Attendance at cardiac rehabilitation is associated with lower all-cause mortality after 14 years of follow-up. *Heart.* 2013;99(9):620-5 DOI:10.1136/heartjnl-2012-303022.
- Lawler PR, Filion KB, Eisenberg MJ. Efficacy of exercise-based cardiac rehabilitation post-myocardial infarction: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Am Heart J.* 2011;162(4):571-84. DOI:10.1016/j.ahj.2011.07.017.
- Anderson L, Oldridge N, Thompson DR, et al. Exercise-based cardiac rehabilitation for coronary heart disease: Cochrane systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol.* 2016;67(1):1-12. DOI:10.1016/j.jacc.2015.10.044.
- Santiago de Araujo Pio C, Marzolini S, Pakosh M, Grace SL. Effect of cardiac rehabilitation dose on mortality and morbidity: a systematic review and meta-regression analysis. *Mayo Clin Proc.* 2017; 92:1644-59. DOI:10.1016/j.mayocp.2017.07.019.
- Dibben GO, Faulkner J, Oldridge N, et al. Exercise-based cardiac rehabilitation for coronary heart disease: a meta-analysis. *Eur Heart J.* 2023;44(6):452-69. DOI:10.1093/eurheartj/ehac747.
- Sandercock G, Hurtado V, Cardoso F. Changes in cardiorespiratory fitness in cardiac rehabilitation patients: a meta-analysis. *Int J Cardiol.* 2013;167(3):894-902. DOI:10.1016/j.ijcard.2011.11.068.
- Novaković M, Novak T, Cuderman TV, et al. Exercise capacity improvement after cardiac rehabilitation following myocardial infarction and its association with long-term cardiovascular events. *Eur J Cardiovasc Nurs.* 2022;21(1):76-84. DOI:10.1093/eurjcn/zvab015.
- Dorn J, Naughton J, Imamura D, Trevisanet M. for the NEHDP Project Staff. Results of a Multicenter Randomized Clinical Trial of Exercise and Long-Term Survival in Myocardial Infarction Patients. *Circulation.* 1999;100(7):1764-9. DOI:10.1161/01.cir.100.17.1764.
- Jae SY, Kurl S, Bunsawat K, et al. Impact of cardiorespiratory fitness on survival in men with low socioeconomic status. *Eur J Prevent Cardiol.* 2021;28(4):450-5. DOI:10.1177/2047487319901057.
- Aronov DM, Sharfnadel MG. Comparative evaluation of the effectiveness of various physical training methods with patients who have had a myocardial infarct. *Biull Vsesoiuznogo Kardiolog Nauchn Tsentra AMN SSSR.* 1985; 8(2):76-82. (In Russ.) [Аронов Д.М., Шарфнадель М.Г. Сравнительная оценка эффективности различных методов физических тренировок больных, перенесших инфаркт миокарда. *Бюллетень ВКНЦ АМН СССР.* 1985;8(2): 76-82].
- Bubnova MG, Krasnitskii VB, Aronov DM et al. The phenomenon of long-term commitment (16 years) patients with physical rehabilitation after acute myocardial infarction. *Cardiosomatics.* 2016;7(2): 47-53 (In Russ.) [Бубнова М.Г., Красницкий В.Б., Аронов Д.М. и др. Феномен длительной приверженности (16 лет) больных физической реабилитации после перенесенного острого инфаркта миокарда. *Кардиосоматика.* 2016;7(2):47-53].
- Martin BJ, Hauer T, Arena R, et al. Cardiac Rehabilitation Attendance and Outcomes in Coronary Artery Disease Patients. *Circulation.* 2012;126(6):677-87. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.111.066738.
- Doimo S, Fabris E, Piepoli M, et al. Impact of ambulatory cardiac rehabilitation on cardiovascular outcomes: a long-term follow-up study. *Eur Heart J.* 2019;40(8):678-85. DOI:10.1093/eurheartj/ehy417.
- Goel K, Lennon RJ, Tilbury RT, et al. Impact of Cardiac Rehabilitation on Mortality and Cardiovascular Events After Percutaneous Coronary Intervention in the Community. *Circulation.* 2011;123(21):2344-52. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.110.983536.
- Bustamante MJ, Valentino G, Krämer V, et al. Patient Adherence to a Cardiovascular Rehabilitation Program: What Factors Are Involved? *International J Clinical Medicine.* 2015;6(9):605-14. DOI:10.4236/ijcm.2015.69081.

Сведения об Авторах/About the Authors

**Аронов Давид Меерович** [David M. Aronov]

eLibrary SPIN 5094-6509, ORCID 0000-0003-0484-9805

**Бубнова Марина Геннадьевна** [Marina G. Bubnova]

eLibrary SPIN 6733-1430, ORCID 0000-0003-2250-5942

# КЛИНИЧЕСКИЙ ОПЫТ

## Особенности российской популяции больных с ишемической болезнью сердца или заболеваниями периферических артерий в регистре ХАТОА

Аракелян В. С.<sup>1</sup>, Эрлих А. Д.<sup>2</sup>, Амиров Н. Ш.<sup>3\*</sup>, Дубар Э.<sup>4</sup>, Фогтлендер К.<sup>5</sup>, Дебус Э. С.<sup>6</sup>

<sup>1</sup>Национальный медицинский исследовательский центр сердечно-сосудистой хирургии им. А. Н. Бакулева, Москва, Россия

<sup>2</sup>Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова, Москва, Россия

<sup>3</sup>АО "Байер", Москва, Россия

<sup>4</sup>Городская клиническая больница им. С. С. Юдина, Москва, Россия

<sup>5</sup>АО "Байер", Вупперталь, Германия

<sup>6</sup>Университетская клиника Гамбург-Эппендорф, Гамбург, Германия

**Цель.** Изучить основные демографические, анамнестические и клинические показатели у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) или заболеваниями периферических артерий (ЗПА), включённых в исследование ХАТОА в российских центрах, и сравнить их с общей популяцией международного регистра.

**Материал и методы.** Исследование ХАТОА — международный, мультицентровой, проспективный регистр, в котором определялись характеристики пациентов с ИБС или ЗПА, получавших по клиническим показаниям комбинированную антитромботическую терапию ривароксабаном 2,5 мг 2 р/сут. в сочетании с ацетилсалициловой кислотой (АСК) в низкой дозе. В качестве вторичных конечных точек исследования изучались частота развития ишемических событий и кровотечений на фоне терапии в условиях реальной практики. Данный субанализ проводился путём сопоставления показателей, представленных в базе данных исследования ХАТОА по пациентам, включённым в Российской Федерации и общей базе данных исследования в виде таблиц описательной статистики. Методология данного субанализа носит описательный характер и не предполагала статистического сравнения.

**Результаты.** Российская популяция исследования включала 795 пациентов: 232 (29,2%) пациента с ИБС; 293 (36,9%) с ЗПА и 270 (34,0%) с сочетанием ИБС и ЗПА. Средний период наблюдения составил 14,4 мес. Наиболее частой схемой антитромботической терапии пациентов с ИБС или ЗПА до включения в регистр в Российской Федерации была монотерапия АСК (81,3%), ингибиторы АПФ/блокаторы рецепторов ангиотензина принимали 61,8%, гиполипидемическую терапию — 68,9%. После включения в регистр, на фоне терапии ривароксабаном 2,5 мг 2 р/сут. + АСК частота инфаркта миокарда, инсульта или сердечно-сосудистой смерти у пациентов в Российской Федерации оставалась на уровне 1,9%, а частота неблагоприятных ишемических событий со стороны конечности — 0,8%, что соответствует результатам, полученным в рандомизированном контролируемом исследовании COMPASS. Большое кровотечение было зарегистрировано у 1 пациента (<0,1%). Приверженность терапии среди пациентов в Российской Федерации достигала 89,8%.

**Заключение.** Несмотря на повышенную частоту сопутствующих заболеваний и недостаточную частоту применения рутинной сердечно-сосудистой терапии у пациентов с ИБС или ЗПА в Российской Федерации, на фоне терапии ривароксабаном 2,5 мг 2 р/сут. + АСК, частота ишемических осложнений сохранялась на сравнительно низком уровне.

**Ключевые слова:** атеросклероз, регистр, эпидемиология, ишемическая болезнь сердца, заболевания периферических артерий, инфаркт миокарда, инсульт, острая ишемия конечности.



**Для цитирования:** Аракелян В. С., Эрлих А. Д., Амиров Н. Ш., Дубар Э., Фогтлендер К., Дебус Э. С. Особенности российской популяции больных с ишемической болезнью сердца или заболеваниями периферических артерий в регистре ХАТОА. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2024;20(2):241-248. DOI: 10.20996/1819-6446-2024-3038. EDN OBSZMI

### Characteristics of the Russian population of patients with coronary artery disease or peripheral artery disease in the XATO registry

Arakelyan V.S.<sup>1</sup>, Erlikh A. D.<sup>2</sup>, Amirov N. Sh.<sup>3\*</sup>, Dubar E.<sup>4</sup>, Vogtlaender K.<sup>5</sup>, Debus E. S.<sup>6</sup>

<sup>1</sup>Bakulev National Medical Research Center for Cardiovascular Surgery, Moscow, Russia

<sup>2</sup>Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

<sup>3</sup>Head of Cardiovascular and Kidneys medical department, Bayer JSC, Moscow, Russia

<sup>4</sup>Yudin State Clinical Hospital, Moscow, Russia

<sup>5</sup>Medical Affairs Statistics, Bayer AG, Wuppertal, Germany

<sup>6</sup>Center for Vascular Medicine, UKE Clinic Hamburg, Germany

**Aim.** To analyze demographic, anamnestic and clinical parameters in subjects with coronary artery disease (CAD) or peripheral artery disease (PAD) included in the XATO study from Russian centers and to compare them with the total population of the international registry.

**Material and methods.** XATO study is an international, multicenter, prospective registry, where characteristics of patients receiving dual pathway inhibition therapy with rivaroxaban 2,5 mg twice a day and low-dose acetylsalicylic acid (ASA) daily were analyzed. The secondary endpoint of the study was to assess clinical outcomes and bleeding rates in real world setting.

This analysis was based on the comparison of indicators presented in tables of descriptive statistics from the XATO study database for subjects from Russia and the general study database respectively. The methodology of this sub-analysis is descriptive only and does not imply any statistical difference assessment.

**Results.** The Russian population included 795 subjects: 232 (29.2%) subjects with CAD; 293 (36.9%) subjects with PAD and 270 (34.0%) subjects with both. The average follow-up period was 14.4 months. The most common antithrombotic treatment regimen for patients with CAD or PAD prior enrollment in the registry was ASA monotherapy (81.3%); ACE inhibitors/ARBs were prescribed in 61.8%, lipid-lowering therapy in 68.9%. After the enrollment and prescription of rivaroxaban 2.5 mg BID + ASA, the incidence of myocardial infarction, stroke or cardio-vascular death in subjects in the Russian Federation remained at 1.9%, and the incidence of major adverse limb events (MALE) at 0.8%, which corresponds to the results obtained in the COMPASS randomized controlled trial. Major bleeding was reported in 1 subject (<0.1%). Adherence to the therapy among subjects in the Russian Federation amounted to 89.8%.

**Conclusion.** Despite the increased incidence of concomitant diseases and insufficient use of routine cardiovascular therapy in subjects with CAD or PAD in the Russian Federation, the ischemic complications rate remains at a relatively low level while using antithrombotic treatment with rivaroxaban 2.5 mg twice a day + ASA 100 mg a day.

**Keywords:** Atherosclerosis, registry, epidemiology, coronary artery disease, peripheral artery disease, myocardial infarction, stroke, acute limb ischemia.

**For citation:** Arakelyan V.S., Erlikh A.D., Amirov N.Sh., Dubar E., Vogtlaender K., Debus E.S. Characteristics of the Russian population of patients with coronary artery disease or peripheral artery disease in the XATOА registry. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2024;20(2):241-248. DOI: 10.20996/1819-6446-2024-3038. EDN OBSZMI

\*Corresponding Author (Автор, ответственный за переписку): nazim.amirov@bayer.com

Received/Поступила: 26.03.2024

Review received/Рецензия получена: 08.04.2024

Accepted/Принята в печать: 26.04.2024

## Введение

Сердечно-сосудистые заболевания продолжают оставаться одной из ведущих причин смертности во всем мире [1]. Среди них большой удельный вес приходится на ишемическую болезнь сердца (ИБС) и заболевания периферических артерий (ЗПА), основной причиной которых является атеросклероз [2, 3]. Лечение таких пациентов включает прежде всего отказ от курения, достаточные физические нагрузки, здоровую диету и нормализацию веса, в той же степени, как и медикаментозную терапию, включающую применение статинов, гипотензивных препаратов, противодиабетических и анти тромботических средств. До последнего времени основными анти тромботическими препаратами, рекомендуемыми пациентам с атеросклерозом, были медикаменты из группы дезагрегантов [4-6]. Однако, несмотря на соблюдение всех вышеперечисленных рекомендаций, в том числе прием дезагрегантов, у пациентов с ИБС и ЗПА сохранялся высокий риск тромботических событий, включая периферические ишемические осложнения [4-6, 8].

Новый подход к анти тромботической терапии, сочетающий одновременное применение дезагреганта и анти коагулянта в низких дозах, был изучен в исследовании COMPASS в 2017 г. В этом исследовании было продемонстрировано значимое снижение частоты как системных, так и периферических неблагоприятных ишемических событий среди всех пациентов с ИБС и/или ЗПА, которые принимали ривароксабан 2,5 мг 2 р/сут. и ацетилсалициловую кислоту (АСК) 100 мг 1 р/сут. по сравнению с группой пациентов на монотерапии АСК [12-14]. С тех пор комбинированная анти тромботическая терапия ривароксабаном и АСК стала широко внедряться в лечение па-

циентов с ИБС и ЗПА и была включена в целый ряд российских и зарубежных клинических рекомендаций [17-23]. В связи с расширением клинического применения встал вопрос о практическом использовании этой схемы врачами — каким пациентам преимущественно она назначается, на какой стадии заболевания и каковы результаты ее применения в клинической практике. Также вне рамок рандомизированных исследований оставалась неизвестной частота кровотечений и неблагоприятных событий при применении подобной комбинированной анти тромботической терапии.

В связи с этим было предпринято международное, мультицентровое, проспективное одногрупповое исследование-регистр ХАТОА (Xarelto plus Acetylsalicylic acid: Treatment patterns and Outcomes in patients with Atherosclerosis), в котором определялись характеристики пациентов с ИБС и ЗПА, получающих комбинированную анти тромботическую терапию ривароксабаном и АСК, а также изучались результаты лечения и частота кровотечений в клинической практике в сравнении с рандомизированным исследованием COMPASS [24].

Цель исследования — изучить основные демографические, анамнестические и клинические показатели у пациентов с ИБС или ЗПА, включённых в исследование ХАТОА в российских центрах, и сравнить их с общей популяцией международного регистра.

## Материал и методы

Дизайн исследования ХАТОА и методы были подробно описаны ранее [24], и, кратко, заключались во включении пациентов с ИБС или ЗПА в возрасте старше 18 лет, готовых подписать информированное до-

Таблица 1. Частота и степень атеросклеротического поражения разных артериальных бассейнов у пациентов из исследования ХАТОА

| Показатель                                                  | Пациенты в центрах РФ (n=795) | Весь регистр (n=5532) |
|-------------------------------------------------------------|-------------------------------|-----------------------|
| Только ИБС, n (%)                                           | 232 (29,2)                    | 2274 (41,1)           |
| 1-сосудистая ИБС, n (%)                                     | 117 (23,3)                    | 1084 (27,0)           |
| 2-сосудистая ИБС, n (%)                                     | 109 (21,7)                    | 1038 (25,8)           |
| 3-сосудистая ИБС, n (%)                                     | 212 (42,2)                    | 1789 (44,5)           |
| Только ЗПА, n (%)                                           | 293 (36,9)                    | 1510 (27,3)           |
| ИБС + ЗПА, n (%)                                            | 270 (34)                      | 1748 (31,6)           |
| Все ЗПА, n (%)                                              | 563 (70,8)                    | 3258 (58,9)           |
| Только артерии нижних конечностей, n (%)                    | 290 (51,5)                    | 2133 (65,5)           |
| Только брахиоцефальные артерии, n (%)                       | 149 (26,5)                    | 405 (12,4)            |
| Артерии нижних конечностей + брахиоцефальные артерии, n (%) | 111 (19,7)                    | 599 (18,4)            |

РФ – Российская Федерация, ИБС – ишемическая болезнь сердца, ЗПА – заболевание периферических артерий

бровольное согласие на участие и которым по клиническим показаниям назначалась комбинированная антитромботическая терапия ривароксабаном 2,5 мг 2 р/сут. и АСК 75-100 мг/сут. для снижения риска ишемических осложнений. Критериями исключения из исследования служили противопоказания к назначению ривароксана 2,5 мг согласно локальной инструкции по применению, план длительной антикоагулянтной терапии, отличной от ривароксана 2,5 мг или участие пациента в интервенционном исследовании. Для регистра ХАТОА характерен широкий охват регионов, включая Российскую Федерацию (РФ), Израиль, страны Западной и Восточной Европы (Дания, Германия, Люксембург, Норвегия, Словения, Швеция, Швейцария, Великобритания), страны Северной и Латинской Америки (Канада, Аргентина, Бразилия, Мексика), Азии и Среднего Востока (Южная Корея, Таиланд, Ливан, Объединенные Арабские Эмираты). Проведение исследования в Российской Федерации было одобрено межвузовским комитетом по этике в 2019 году.

ХАТОА – проспективный регистр, в который были включены 5532 пациента: 72,7% с ИБС, 58,9% с ЗПА и 31,6% с сочетанием ИБС и ЗПА. Средний возраст составил 68 лет с 25,5% женщин. Средний период наблюдения составил 15 мес.

Данный анализ проводился путём сопоставления показателей, представленных в базе данных исследования ХАТОА по пациентам, включённым в РФ и общей базе данных исследования в виде таблиц описательной статистики. Методология данного субанализа носит описательный характер и не предполагает статистического сравнения. Данные представлены в виде среднего и стандартного отклонения ( $M \pm SD$ ) или медианы ( $Me$ ) и межквартального диапазона ( $Q1; Q3$ ).

## Результаты

Российская популяция исследования включала 795 пациентов: 502 (63,1%) больных с ИБС (среди

них изолированная ИБС была у 232 (29,2%) больных), 563 (70,8%) с ЗПА (среди них изолированное ЗПА было у 293 (36,9%) больных) и 270 (34,0%) с сочетанием ИБС и ЗПА (табл. 1). Средний период наблюдения составил 14,4 мес, женщин было 243 (30,6%), средний возраст составил  $66,0 \pm 9,1$  лет. Пациенты включались в исследование как из стационаров – 505 больных (63,5%), так и поликлиник – 290 больных (36,5%). Из подразделений кардиологического профиля было включено 350 (44,0%) больных, из отделений сосудистой хирургии – 353 (44,4%) пациента и 77 (9,7%) больных были из стационаров общего профиля.

Основными показаниями для назначения комбинированной антитромботической терапии ривароксабаном 2,5 мг и АСК в российской популяции ХАТОА служили вновь диагностированные, существующие и прогрессирующие факторы риска у 757 больных (95,2%) и завершение сроков приема двойной антиагрегантной терапии у 137 больных (17,2%). Медиана длительности применения ривароксана 2,5 мг составила 442 дня (1-3-й квартили 395-501), которая сопровождалась непрерывным применением препарата в 96,6% случаев. Приверженность терапии, определяемая по продолжению приема терапии до окончания исследования, достигала 89,8%.

Среди классических факторов риска наиболее частыми в российской популяции были: артериальная гипертензия (81,8%,  $n=650$ ), гиперлипидемия – в 47,7% случаев ( $n=379$ ), сахарный диабет II типа – в 27,5% случаев ( $n=219$ ), инфаркт миокарда в анамнезе – в 31,3% случаев ( $n=249$ ). Среди 795 пациентов в российской популяции ХАТОА у 600 больных (75,4%) индекс массы тела превышал  $25 \text{ кг/м}^2$ , а критериям ожирения (индекс массы тела  $>30 \text{ кг/м}^2$ ) соответствовали 257 больных (32,3%). К часто встречающимся факторам риска также относилось курение – в 51,3% случаев (в настоящее время или в анамнезе) и хроническая болезнь почек – в 5,7% случаев ( $n=45$ ).

Несмотря на распространенность указанных факторов риска, оптимальная медикаментозная терапия

Таблица 2. Исходная частота приема медикаментов до включения в исследование ХАТОА

| Группа препаратов/препарат          | Общая популяция<br>ХАТОА,<br>n=5532 | Россия                    |               |               |
|-------------------------------------|-------------------------------------|---------------------------|---------------|---------------|
|                                     |                                     | Общая популяция,<br>n=795 | ИБС,<br>n=502 | ЗПА,<br>n=563 |
| Гиполипидемические препараты, n (%) | 4538 (82,0)                         | 548 (68,9)                | 413 (82,3)    | 352 (62,5)    |
| β-адреноблокаторы, n (%)            | 3286 (59,4)                         | 439 (55,2)                | 375 (74,7)    | 254 (45,1)    |
| иАПФ или БРА, n (%)                 | 3868 (69,9)                         | 491 (61,8)                | 373 (74,3)    | 304 (54,0)    |
| Диуретики, n (%)                    | 1514 (27,4)                         | 182 (22,9)                | 160 (31,9)    | 95 (16,9)     |
| Антидиабетические препараты, n (%)  | 1615 (29,2)                         | 136 (17,1)                | 95 (18,9)     | 101 (17,9)    |
| ИПП, n (%)                          | 1437 (26,0)                         | 89 (11,2)                 | 62 (12,4)     | 67 (11,9)     |
| АСК, монотерапия, n (%)             | 3910 (70,7)                         | 686 (81,3)                | 461 (85,9)    | 468 (77,8)    |
| АСК + антиагрегант, n (%)           | 900 (16,3)                          | 31 (3,9)                  | 22 (4,4)      | 22 (3,9)      |
| Цилостазол, n (%)                   | 144 (2,6)                           | 7 (0,9)                   | 1 (0,2)       | 7 (1,2)       |
| Клопидогрел, n (%)                  | 1650 (29,8)                         | 157 (19,7)                | 131 (26,1)    | 94 (16,7)     |
| Тикагрелор, n (%)                   | 472 (8,5)                           | 34 (4,3)                  | 34 (6,8)      | 16 (2,8)      |
| Прасугрел, n (%)                    | 135 (2,4)                           | 3 (0,4)                   | 3 (0,6)       | 1 (0,2)       |

АСК – ацетилсалициловая кислота, БРА – блокаторы рецепторов ангиотензина, ИБС – ишемическая болезнь сердца, иАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, ИПП – ингибиторы протонной помпы, ЗПА – заболевание периферических артерий

Таблица 3. Известные заболевания/состояния до включения в исследование ХАТОА у пациентов с ИБС

| Показатель                                                   | Пациенты<br>в центрах РФ<br>(n=502) | Пациенты с ИБС<br>всего регистра<br>(n=4022) |
|--------------------------------------------------------------|-------------------------------------|----------------------------------------------|
| Острый коронарный синдром, n (%)                             | 57 (11,4)                           | 744 (18,5)                                   |
| ХСН, n (%)                                                   | 322 (61,4)                          | 868 (21,6)                                   |
| НУНА I, n (%)                                                | 39 (12,1)                           | 171 (19,6)                                   |
| НУНА II, n (%)                                               | 194 (60,2)                          | 500 (57,3)                                   |
| НУНА III, n (%)                                              | 89 (27,6)                           | 172 (19,7)                                   |
| НУНА IV, n (%)                                               | -                                   | 10 (1,1)                                     |
| ФВЛЖ ≤40%, n (%)                                             | 16 (5,0)                            | 181 (20,7)                                   |
| Инфаркт миокарда (ИМ), n (%)                                 | 242 (48,2)                          | 2005 (49,9)                                  |
| Время (мес) от последнего ИМ, Ме (Q1; Q3)                    | 58,3 (25,9; 127,3)                  | 67,7 (26,4; 147,9)                           |
| Известная гиперлипидемия, n (%)                              | 280 (55,8)                          | 3065 (76,2)                                  |
| Сахарный диабет 2 тип, n (%)                                 | 159 (31,7)                          | 1574 (39,1)                                  |
| Ишемический инсульт, n (%)                                   | 42 (8,4)                            | 224 (5,6)                                    |
| Время (мес) от последнего инсульта, Ме (Q1; Q3)              | 38,3 (10,6; 136,8)                  | 55,0 (18,8; 139,6)                           |
| Известная ХБП, n (%)                                         | 38 (7,6)                            | 396 (9,8)                                    |
| АГ, n (%)                                                    | 465 (92,6)                          | 3377 (84,0)                                  |
| Неконтролируемая АГ, n (%)                                   | 63 (13,5)                           | 145 (4,3)                                    |
| Перемежающаяся хромота, n (%)                                | 120 (23,9)                          | 940 (23,4)                                   |
| Время (мес) от появления перемежающейся хромоты, Ме (Q1; Q3) | 46,2 (12,9; 86,6)                   | 55,8 (19,6; 117,5)                           |
| Анемия, n (%)                                                | 10 (2,0)                            | 46 (1,1)                                     |
| Онкологические заболевания, n (%)                            | 26 (5,2)                            | 310 (7,7)                                    |
| Бронхиальная астма, n (%)                                    | 11 (2,2)                            | 62 (1,5)                                     |
| ХОБЛ, n (%)                                                  | 25 (5,0)                            | 177 (4,4)                                    |

АГ – артериальная гипертензия, ИМ – инфаркт миокарда, мес – месяцев, РФ – Российская Федерация, ФВЛЖ – фракция выброса левого желудочка, ХСН – хроническая сердечная недостаточность, ХБП – хроническая болезнь почек, ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь лёгких, НУНА – классификация сердечной недостаточности Нью-Йоркской ассоциации сердца

до включения в регистр назначалась недостаточно часто (табл. 2), в частности, противодиабетические препараты использовались только в 17,1% случаев. Примечательно, что в российской популяции гиполипидемические и антигипертензивные препараты пациенты принимали реже, чем в общей популяции регистра ХАТОА. При сравнении подходов к лечению между пациентами с ИБС и ЗПА в России отмече-

но еще более редкое применение указанных классов препаратов среди последних (табл. 2).

В общей популяции больных ХАТОА за период исследования умерло 150 больных (2,7%), смерть от сердечно-сосудистых причин наступила у 64,1% пациентов, а от несердечно-сосудистых причин – у 35,9%. Показатель смертности от всех причин составил 1,95 на 100 пациенто-лет. В российской по-

пуляции ХАТОА умерло 8 больных (1,0%), без значимой разницы между группами ИБС и ЗПА (соответственно, летальность составила 1,4% и 1,2%).

#### **Пациенты с ИБС**

В исследование ХАТОА вошли 4022 пациента с ИБС, среди которых 502 (12,5%) были включены из 42 российских центров. Средний возраст пациентов из РФ и в общей популяции ХАТОА до включения в регистр составлял  $66,9 \pm 9,2$  лет (минимум-максимум 39-90 лет) и  $68,4 \pm 9,6$  лет (минимум-максимум 25-95 лет) соответственно. Включение пациентов в исследование в амбулаторных условиях проводилось в центрах РФ реже (в 40,2% случаев), чем во всем регистре (63,7% случаев). Также реже в центрах РФ пациенты включались в подразделения кардиологического профиля: 60,8% против 66,7%.

Никогда не курили до включения в исследование больше пациентов с ИБС в центрах РФ, чем во всем регистре: 54,2% против 35,9%. Однако на момент включения 21,3% пациентов в РФ все еще продолжали курить по сравнению с 18,8% на уровне всего регистра.

Данные о различных клинически значимых сопутствующих заболеваниях/состояниях, имеющих у пациентов до включения в исследование ХАТОА, представлены в табл. 3. У пациентов с ИБС из РФ практически в 3 раза чаще встречалась хроническая сердечная недостаточность и неконтролируемая артериальная гипертензия, и на 30% чаще — мультифокальное атеросклеротическое поражение по сравнению с общей популяцией регистра.

Окончание двойной антитромбоцитарной терапии, было причиной для начала лечения ривароксabanом у 50 (10%) пациентов в центрах РФ и у 549 (14,8%) пациентов во всем регистре, а наличие факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) было причиной для начала лечения ривароксabanом у 487 (97,0%) и 3416 (84,9%) пациентов соответственно.

Медиана длительности лечения ривароксabanом в исследовании ХАТОА составила 438 (394; 512) дней у пациентов в центрах РФ и 463 (366; 575) дней во всем регистре. АСК в сочетании с ривароксabanом получали все пациенты, при этом АСК в дозе 100 мг/сут. была наиболее частой формой — ее получали 349 (69,5%) пациентов в российских центрах и 2615 (65,0%) в общей популяции.

Среди пациентов с ИБС в РФ 485 (96,6%) в ходе исследования ХАТОА принимали ривароксaban без перерывов, в то время как во всем регистре этот показатель был у 3713 (92,3%).

#### **Пациенты с ЗПА**

В группе больных с ЗПА хронические заболевания артерий нижних конечностей были диагностированы в 407 из 563 случаев (72,3%), среди которых перемежающаяся хромота выявлена у 247 (43,9%) больных. Среднее значение лодыжечно-плечевого индек-

са во всей группе ЗПА составило 0.65. Вмешательства на периферических артериях в анамнезе были отмечены у 212 пациентов (37,7%), а у 20 больных (3,6%) — ампутации нижних конечностей. У 266 (47,2%) больных из группы ЗПА было диагностировано поражение сонных артерий, среди которых 94 (16,7%) пациента ранее перенесли вмешательства в цереброваскулярном бассейне, а 67 больных имели в анамнезе инсульт. Всего в группе пациентов с ЗПА в 426 случаях имело место мультифокальное поражение артериального русла (2 и более пораженных артериальных бассейнов).

Всего среди 563 пациентов с ЗПА из России, 347 (62%) человек перенесли сосудистое вмешательство до включения в регистр. Наиболее частыми были операции на артериях нижних конечностей — в 37,7%, каротидная эндартерэктомия — в 15,8% случаев и чрескожные коронарные вмешательства — в 14,6% случаев. Реже производились аортокоронарное шунтирование — в 9,9%, и ампутации нижней конечности — в 3,6% случаев. У 347 пациентов было выполнено 561 вмешательство, т.е. в среднем 1,6 операции на 1 человека. Среди всех операций на периферических артериях шунтирование выполнялось в 41% случаев, эндартерэктомия в 35%, ангиопластика в 23%, тромб(эмбол)эктомия в 7% и в 3% случаев — другие вмешательства.

В исследовании также анализировалась переносимость физических нагрузок и дистанция безболевой ходьбы. Исходная медианная дистанция безболевой ходьбы составляла 200 м (50; 500), которая достигала 300 м (133; 700) к 90-му дню лечения и возвращалась к значению в 201 м (85; 385) к 540-му дню лечения. Медиана длительности приема ривароксabanа 2,5 мг составила 452 дня (395; 501) с приверженностью 96,8% (без перерывов в лечении).

Таким образом, данный анализ продемонстрировал тяжесть атеросклеротического поражения в группе пациентов с ЗПА как по числу перенесенных в анамнезе операций, так и по распространенности поражения сосудов. Для пациентов в России характерна высокая частота вовлечения нескольких артериальных бассейнов в патологический процесс, а также преобладающие открытые периферические операции над эндоваскулярными вмешательствами.

#### **Частота клинических событий в ХАТОА в сопоставлении с исследованием COMPASS**

В российской популяции больных ХАТОА, в соответствии с результатами в общей популяции регистра, была отмечена сравнительно низкая частота больших сердечно-сосудистых событий. Всего за время наблюдения такие события, как инфаркт миокарда, инсульт или сердечно-сосудистая смерть были зарегистрированы у 15 пациентов (1,9%) без существенных различий в частоте между пациентами с ИБС и ЗПА. Частота неблагоприятных ишемических событий со стороны конечности (НИСК) не превышала 1% и регистрировалась преимущественно в группе паци-

Таблица 4. Неблагоприятные события на фоне лечения в исследовании ХАТОА

| Показатель                                                                                            | Пациенты с ИБС<br>в центрах РФ | Пациенты с ЗПА<br>в центрах РФ | Пациенты<br>во всем регистре |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|------------------------------|
| Любые неблагоприятные клинические события, n (%)                                                      | 13 (2,6)                       | 20 (3,6)                       | 425 (7,7)                    |
| Большие (серьёзные) сердечно-сосудистые события (МАСЕ), n (%)                                         | 11 (2,2)                       | 12 (2,1)                       | 149 (2,7)                    |
| Инфаркт миокарда, n (%)                                                                               | 3 (0,6)                        | 3 (0,5)                        | 63 (1,1)                     |
| Инсульт, n (%)                                                                                        | 2 (0,4)                        | 3 (0,5)                        | 30 (0,5)                     |
| Сердечно-сосудистая смерть, n (%)                                                                     | 6 (1,2)                        | 6 (1,1)                        | 66 (1,2)                     |
| Неблагоприятные ишемические события со стороны конечности, n (%)                                      | 1 (0,2)                        | 6 (1,1)                        | 231 (4,2)                    |
| Ампутация выше переднего отдела стопы, n (%)                                                          | -                              | 1 (0,2)                        | 8 (0,1)                      |
| Серьёзные неблагоприятные события, связанные с ривароксабаном, n (%)                                  | 2 (0,4)                        | 3 (0,5)                        | 108 (1,9)                    |
| События, которые привели к отмене препарата, n (%)                                                    | 19 (3,8)                       | 18 (3,2)                       | 647 (11,5)                   |
| Любые кровотечения за время исследования, n (%)                                                       | 13 (2,6)                       | 13 (2,3)                       | 373 (6,6)                    |
| Любые большие кровотечения, n (%)                                                                     | 1 (0,2)                        | 1 (0,2)                        | 63 (1,1)                     |
| Любые небольшие кровотечения, n (%)                                                                   | 12 (2,4)                       | 12 (2,1)                       | 289 (5,1)                    |
| РФ – Российская Федерация, ИБС – ишемическая болезнь сердца, ЗПА – заболевание периферических артерий |                                |                                |                              |

ентов с ЗПА (табл. 4). Примечательно, что несмотря на более высокую частоту сопутствующей патологии у пациентов в России, частота ишемических событий на фоне терапии ривароксабаном 2,5 мг в сочетании с АСК не превышала таковую в общей популяции регистра (2,8%). Те же закономерности выявлены при анализе частоты кровотечений – общее число пациентов из России с любыми кровотечениями составило 17 (2,1%) по сравнению с 6,6% в общей популяции. Среди всех кровотечений, зарегистрированных в России, к большим было отнесено 1 (0,1%), к малым – 16 (2,0%) (см. табл. 4).

Так как полученные данные отражают частоту событий, произошедших у пациентов с ИБС или ЗПА на фоне терапии ривароксабаном 2,5 мг в сочетании с АСК в условиях клинической практики, особый интерес представляло сопоставление этих данных с результатами, полученными в условиях РКИ COMPASS. Важно отметить, что прямое сравнение показателей двух разных исследований невозможно, но их сопоставление может позволить оценить постоянство и репрезентативность эффектов.

Сравнительный анализ результатов исследования ХАТОА и COMPASS проводился в расчете на 100 пациенто-лет в связи с различиями в интервале периода наблюдения пациентов (от 15 до 24 мес.). Проведенный анализ в общей популяции больных ХАТОА выявил неблагоприятные клинические события в 7,7% случаев (n=425), среди которых наиболее часто имели место неблагоприятные ишемические события со стороны сердечно-сосудистой системы (инфаркт миокарда, инсульт или сердечно-сосудистая смерть) – 2,26 случаев на 100 пациенто-лет и НИСК – 3,57 случая на 100 пациенто-лет. Частота острой ишемии нижних конечностей достигала 1,54 случая на 100 пациенто-лет. Соответствующие результаты в исследовании COMPASS: частота сердечно-сосудистых событий – 2,18 на 100 пациенто-лет, частота НИСК – 0,19 на 100 пациенто-лет и острой ишемии нижних конеч-

ностей – 0,12 на 100 пациенто-лет. Таким образом, частоты сердечно-сосудистых осложнений в исследованиях ХАТОА и COMPASS были сопоставимы, а частота событий со стороны нижних конечностей оказалась более высокой в исследовании ХАТОА. Данная находка, вероятнее всего, связана с более высоким удельным весом пациентов с ЗПА (в том числе с симптомными формами заболевания) в исследовании ХАТОА по сравнению с исследованием COMPASS.

Анализ частоты кровотечений в этих исследованиях показал, что в ХАТОА частота больших кровотечений по шкале ISTH составила 0,95 на 100 пациенто-лет, в COMPASS – 1,67 на 100 пациенто-лет. Частота же малых кровотечений в исследовании ХАТОА (4,43 на 100 пациенто-лет) оказалась ниже, чем в исследовании COMPASS (5,11 на 100 пациенто-лет). Таким образом, низкая частота больших и малых кровотечений в исследовании ХАТОА еще раз подтверждает положительное клиническое преимущество двойной терапии ривароксабаном и АСК в клинической практике.

Исходя из того, что частота как ишемических, так и геморрагических событий в российской популяции либо соответствовала показателям всего регистра, либо была ниже, то описанная выше сравнительная характеристика показателей двух исследований в достаточной степени может быть экстраполирована на пациентов из России.

## Обсуждение

Несмотря на регулярно появляющуюся информацию об особенностях российских пациентов с ССЗ, и в частности, с ИБС, данных, позволяющих сопоставить популяции пациентов в РФ с пациентами из других стран явно недостаточно [25–27]. Клиническое исследование ХАТОА, анализ данных которого представлен в настоящей работе, даёт возможность не только оценить особенности использования "сосудис-

той" дозы ривароксабана у пациентов с ИБС и ЗПА, но также позволяет провести сравнение по ключевым анамнестическим и клиническим характеристикам пациентов из РФ с пациентами из международного регистра. Даже с учетом того факта, что приведённый в работе анализ представляет собой косвенное сравнение групп пациентов с ИБС, его результаты позволяют увидеть некоторые закономерные различия.

Интересно отметить, что эти различия касаются не только сугубо клинических, но также организационных аспектов. Так, например, включение в исследование и начало комбинированной терапии АСК и ривароксабаном в РФ чаще проходило в стационарных условиях, а в целом регистре – в амбулаторных (последнее более рационально, учитывая плановый характер лечения). И это не удивительно, ведь хорошо известно, что в РФ медицинская значимость стационаров гораздо выше.

Обращает на себя внимание, что среди российских пациентов с ИБС значимо больше тех, кто никогда не курил, что возможно, говорит о том, что в российской популяции в развитии атеросклеротических ССЗ большее значение принадлежит другим факторам, таким, например, как артериальная гипертония (которая в РФ выявляется чаще, а лечится хуже), или гиперлипидемия (о наличии которой российские пациенты знали значительно реже и следовательно реже получали соответствующее лечение). А возвращаясь к курению, важно также отметить, что прекращение курения среди пациентов в РФ встречалось значительно реже, что говорит о том, что даже наличие ИБС не так сильно, как в среднем по регистру, способствует модификации этого важного фактора риска. Недостаточная модификация факторов риска и менее оптимальная медикаментозная терапия у пациентов с ИБС, вероятно, могли стать причинами того, что в группе российских пациентов значимо чаще встречался перенесённый инсульт, а также атеросклероз брахиоцефальных артерий.

В подгруппе пациентов с ЗПА примечательны изменения в дистанции безболевого ходьбы на фоне терапии. Подобная динамика может быть связана с множеством сопутствующих факторов, таких как методология оценки, реваскуляризация, тренировочная ходьба, отмена терапии и другие факторы, которые не анализировались в этой работе.

Говоря о комбинированной антитромботической терапии АСК в сочетании с ривароксабаном у пациентов в ХАТОА, можно отметить, что пациенты в РФ были более строго привержены такому лечению, и реже преждевременно прекращали приём ривароксабана. Частота больших сердечно-сосудистых неблагоприятных событий, а также частота смертельных исходов на фоне лечения сочетанием АСК+ривароксабан существенно не различалась между пациентами, включёнными в исследование в РФ и пациентами в общей популяции. Также не было различий и по частоте больших кровотечений.

Важно подчеркнуть, что подобное снижение риска смерти и других сердечно-сосудистых осложнений на фоне терапии ривароксабаном 2,5 мг 2 р/сут. в сочетании с АСК было достигнуто, несмотря на исходно более отягощенный анамнез у пациентов в России как в отношении сопутствующих заболеваний, так и модифицируемых факторов риска.

### Ограничения исследования

Как и для других наблюдательных исследований, для данного анализа характерна вероятная систематическая ошибка выборки. При этом широта включения пациентов в исследование ограничивалась лишь инструкцией к применению препарата ривароксабан 2,5 мг на территории РФ и давностью инициации терапии. Важным ограничением данного анализа является сравнение характеристик российской популяции с показателями данных всего международного регистра ХАТОА (включая популяцию РФ), что определяет потенциальную погрешность и не позволяет делать однозначные выводы о различиях.

### Заключение

Проведенный анализ позволил получить современные данные о демографических характеристиках, факторах риска и исходах лечения пациентов с ИБС или ЗПА в России, из которых можно сделать следующие выводы:

- Лечение российских пациентов с ИБС по сравнению с пациентами в общей популяции регистра характеризуется худшим контролем уровня артериального давления и менее частым использованием комбинированной гиполипидемической терапии;
- Большая распространенность применения медикаментозной терапии в российской популяции больных с ИБС по сравнению с больными с ЗПА, несмотря на более высокий риск осложнений, связанный с коморбидностями у последних;
- Комбинированная антитромботическая терапия ривароксабаном 2,5 мг 2 р/сут. в сочетании с АСК у пациентов с ИБС или ЗПА позволяет в значительной степени снизить частоту как системных ишемических событий, так и НИСК, вне зависимости от распространенности сопутствующей патологии.

**Отношения и деятельность.** Амиров Н. Ш. является сотрудником АО "Байер", Россия. Фогтлендер К. является сотрудником АО "Байер", Германия. Статья написана при научной поддержке АО "Байер" на основе предоставленных данных описательной статистики исследования ХАТОА в России.

**Relationships and Activities.** Amirov N. Sh. is an employee of Bayer JSC, Russia. Vogtlaender K. is an employee of Bayer JSC, Germany. This article was written with the scientific support of Bayer based on the descriptive statistics provided from the XATOA study in Russia.

**Финансирование.** Данный анализ проведен без финансирования со стороны публичных, коммерческих или некоммерческих организаций.

**Funding.** This analysis received no specific grant from any funding agency in the public, commercial, or not-for-profit sectors.

## References / Литература

1. Mensah GA, Roth AG, Fuster V. The Global Burden of Cardiovascular Diseases and Risk Factors 2020 and Beyond. *J Am Coll Cardiol*. 2019;74(20):2529-32. DOI:10.1016/j.jacc.2019.10.009.
2. Bentzon JF, Otsuka F, Virmani R, Falk E. Mechanisms of plaque formation and rupture. *Circ Res*. 2014;114(12):1852-66. DOI:10.1161/CIRCRESAHA.114.302721.
3. Drouot L. Atherothrombosis as a systemic disease. *Cerebrovasc Dis*. 2002;13 Suppl. 1:1-6. DOI:10.1159/000047782.
4. Aboyans V, Ricco JB, Bartelink ML, et al.; ESC Scientific Document Group. 2017 ESC Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases, in collaboration with the European Society for Vascular Surgery (ESVS): Document covering atherosclerotic disease of extracranial carotid and vertebral, mesenteric, renal, upper and lower extremity arteries. *Eur Heart J*. 2018;39(9):763-816. DOI:10.1093/eurheartj/ehx095.
5. Gerhard-Herman MD, Gornik HL, Barrett C, et al. 2016 AHA/ACC Guideline on the Management of Patients With Lower Extremity Peripheral Artery Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 69(11):e71-e126. DOI:10.1016/j.jacc.2016.11.007.
6. Cortés-Beringola A, Fitzsimons D, Pelliccia A, et al. Planning secondary prevention: room for improvement. *Eur J Prev Cardiol*. 2017;24(3 suppl):22-28. DOI:10.1177/2047487317704954.
7. Narula N, Dannenberg AJ, Olin JW, et al. Pathology of peripheral artery disease in patients with critical limb ischemia. *J Am Coll Cardiol*. 2018;72(18):2152-63. DOI:10.1016/j.jacc.2018.08.002.
8. Fox KAA, Eikelboom JW, Anand SS, et al. Anti-thrombotic options for secondary prevention in patients with chronic atherosclerotic vascular disease: what does COMPASS add? *Eur Heart J*. 2019;40(18):1466-71. DOI:10.1093/eurheartj/ehy347.
9. CAPRIE Steering Committee. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). *Lancet*. 1996;348(9038):1329-39. DOI:10.1016/S0140-6736(96)09457-3.
10. Morrow DA, Braunwald E, Bonaca MP, et al.; TRA 2P-TIMI 50 Steering Committee and Investigators. Vorapaxar in the secondary prevention of atherothrombotic events. *N Engl J Med*. 2012;366(15):1404-13. DOI:10.1056/NEJMoa1200933.
11. Hiatt WR, Fowkes FG, Heizer G, et al.; EUCLID Trial Steering Committee and Investigators. Ticagrelor versus clopidogrel in symptomatic peripheral artery disease. *N Engl J Med*. 2017;376(1):32-40. DOI:10.1056/NEJMoa1611688.
12. 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):1319-30. DOI:10.1056/NEJMoa1709118.
13. Connolly SJ, Eikelboom JW, Bosch J, et al.; COMPASS investigators. Rivaroxaban with or without aspirin in patients with stable coronary artery disease: an international, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2018;391(10117):205-18. DOI:10.1016/S0140-6736(17)32458-3.
14. Anand SS, Bosch J, Eikelboom JW, et al.; COMPASS Investigators. Rivaroxaban with or without aspirin in patients with stable peripheral or carotid artery disease: an international, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2018;391(10117):219-29. DOI:10.1016/S0140-6736(17)32409-1.
15. Anand SS, Eikelboom JW, Dyal L, et al.; COMPASS Investigators. Rivaroxaban plus aspirin versus aspirin in relation to vascular risk in the COMPASS trial. *J Am Coll Cardiol*. 2019;73(25):3271-80. DOI:10.1016/j.jacc.2019.02.079.
16. Eikelboom JW, Bosch JJ, Connolly SJ, et al. Major bleeding in patients with coronary or peripheral artery disease treated with rivaroxaban plus aspirin. *J Am Coll Cardiol*. 2019;74(12):1519-28. DOI:10.1016/j.jacc.2019.07.065.
17. Knuuti J, Wijns W, Saraste A, et al.; ESC Scientific Document Group. 2019 ESC guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. *Eur Heart J*. 2020;41(3):407-77. DOI:10.1093/eurheartj/ehz425.
18. 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(2):255-323. DOI:10.1093/eurheartj/ehz486.
19. Seferovic PM, Ponikowski P, Anker SD, et al. Clinical practice update on heart failure 2019: pharmacotherapy, procedures, devices and patient management. An expert consensus meeting report of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail*. 2019;21(10):1169-86. DOI:10.1002/ehf.1531.
20. Frank U, Nikol S, Belch J, et al. ESVS guideline on peripheral arterial disease. *Vasa*. 2019;48(102):1-79. DOI:10.1024/0301-1526/a000834.
21. Conte MS, Bradbury AW, Kolh P, et al.; GVG Writing Group for the Joint Guidelines of the Society for Vascular Surgery (SVS), European Society for Vascular Surgery (ESVS), and World Federation of Vascular Societies (WFVS). Global vascular guidelines on the management of chronic limb-threatening ischemia. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2019;58(1):S1-S109e33. DOI:10.1016/j.ejvs.2019.05.006.
22. Aboyans V, Bauersachs R, Mazzolai L, et al. Antithrombotic therapies in aortic and peripheral arterial diseases in 2021: a consensus document from the ESC working group on aorta and peripheral vascular diseases, the ESC working group on thrombosis, and the ESC working group on cardiovascular pharmacotherapy. *Eur Heart J*. 2021;42(39):4013-24. DOI:10.1093/eurheartj/ehab390.
23. Belch JF, Brodmann M, Baumgartner I, et al. Lipid-lowering and anti-thrombotic therapy in patients with peripheral arterial disease: European Atherosclerosis Society/European Society of Vascular Medicine Joint Statement. *Atherosclerosis*. 2021;338:55-63. DOI:10.1016/j.atherosclerosis.2021.09.022.
24. Fox KA, Anand SS, Aboyans V, et al. Xarelto plus acetylsalicylic acid: treatment patterns and outcomes in patients with atherosclerosis (XATO): rationale and design of a prospective registry study to assess rivaroxaban 2.5 mg twice daily plus aspirin for prevention of atherothrombotic events in coronary artery disease, peripheral artery disease, or both. *Am Heart J*. 2020;222:166-73. DOI:10.1016/j.ahj.2020.01.015.
25. Shalnova SA, Oganov RG, Deev AD, et al. comorbidities of ischemic heart disease with other non-communicable diseases in adult population: age and risk factors association. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2015;14(4):44-51. (In Russ.) [Шальнова С.А., Оганов Р.Г., Деев А.Д., и др. Сочетания ишемической болезни сердца с другими неинфекционными заболеваниями в популяции взрослого населения: ассоциации с возрастом и факторами риска. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2015;14(4):44-51] DOI:10.15829/1728-8800-2015-4-44-51.
26. Ragino Yul, Kuzminykh NA, Shcherbakova LV, et al. Prevalence of coronary heart disease (by epidemiological criteria) and its association with lipid and non-lipid risk factors in the Novosibirsk population of 25-45 years. *Russian Journal of Cardiology*. 2019;(6):78-84 (In Russ.) [Рагино Ю.И., Кузьминых Н.А., Щербак Л.В., и др. Распространенность ишемической болезни сердца (по эпидемиологическим критериям) и ее ассоциации с липидными и нелипидными факторами риска в популяции 25-45 лет Новосибирска. Российский кардиологический журнал. 2019;(6):78-84] DOI:10.15829/1560-4071-2019-6-78-84.
27. Kalashnikov VY, Vikulova OK, Zheleznyakova AV, et al. Epidemiology of cardiovascular diseases among patients with diabetes mellitus according to the federal diabetes register of the Russian Federation (2013–2016). *Diabetes mellitus*. 2019;22(2):105-114 (In Russ.) [Калашников В.Ю., Викулова О.К., Железнякова А.В., и др. Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний у больных сахарным диабетом, по данным федерального регистра Российской Федерации (2013–2016 гг.). Сахарный диабет. 2019;22(2):105-114] DOI:10.14341/DM10167.

Сведения об Авторах/About the Authors

**Аракелян Валерий Сергеевич** [Valeriy S. Arakelyan]

ORCID 0000-0002-0284-6793

**Эрлих Алексей Дмитриевич** [Alexey D. Erikh]

ORCID 0000-0003-0607-2673

**Амиров Назим Шахмарданович** [Nazim Sh. Amirov]

ORCID 0000-0002-7569-1999

**Эмель Дубар** [Emel Dubar]

ORCID 0009-0000-7451-7967

**Кай Фогтлендер** [Kai Vogtlaender]

ORCID 0009-0008-3960-2101

**Себастиан Дебус** [Sebastian Debus]

ORCID 0000-0002-5664-6439

## Факторы риска развития желудочковых аритмий при несиндромном пролапсе митрального клапана

Трисветова Е. Л.\*

Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Республика Беларусь

Несиндромный пролапс митрального клапана (ПМК) относится к распространенным в популяции заболеваниям. В большинстве случаев отмечают его доброкачественное течение, вместе с тем исследователи сообщают о связи между ПМК и желудочковыми аритмиями, а также внезапной сердечной смерти (ВСС). Клинические признаки (боль в грудной клетке, синкопе/липотимия, среднесистолический щелчок), результаты инструментальных исследований (электрокардиографического, эхокардиографического, магнитно-резонансной томографии [МРТ]) позволяют выявить известные ("старые") факторы риска и новые феномены, встречающиеся при нарушениях ритма и проводимости при ПМК. К признакам "аритмического" ПМК, часто выявляемых у женщин молодого возраста, относятся пролабирование утолщенных обеих створок митрального клапана, инверсия зубца Т в нижнебазальных отведениях на электрокардиограмме (ЭКГ), дисъюнкция митрального кольца, фиброз папиллярных мышц и миокарда в нижнебазальной стенке левого желудочка, определяемый при МРТ и в биоптатах миокарда. В 2022 г. консенсусом экспертов European Heart Rhythm Association представлена стратификация риска и принципы лечения пациентов с аритмическим ПМК, выделены группы низкого, промежуточного и высокого риска, а в 2024 г. выполнен первый мета-анализ исследований с целью выявления прогностических факторов риска аритмического ПМК. К наиболее значимым относятся позднее накопление гадолиния при МРТ, инверсия зубца Т на ЭКГ, пролабирование обеих створок митрального клапана и дисъюнкция митрального кольца. При выборе лечения пациентов с аритмическим ПМК учитывают клинические характеристики и применяют персонализированный подход с целью предупреждения ВСС и тяжелых желудочковых аритмий. Как правило, для профилактики ВСС у пациентов с аритмическим ПМК рассматривают четыре направления лечебной тактики: медикаментозное лечение (бета-адреноблокаторы или недигидропиридиновые блокаторы медленных кальциевых каналов, комбинацию бета-адреноблокатора и флекаинида, или амиодарон), радиочастотная абляция, хирургическое лечение митрального клапана, имплантация кардиовертера-дефибриллятора (для первичной или вторичной профилактики ВСС). Обоснование хирургических, электрофизиологических и/или терапевтических методов лечения зависит от конкретных нарушений ритма.

**Ключевые слова:** пролапс митрального клапана, желудочковые аритмии, факторы риска, диагностика, лечение.



**Для цитирования:** Трисветова Е. Л. Факторы риска развития желудочковых аритмий при несиндромном пролапсе митрального клапана. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2024;20(2):249-257. DOI: 10.20996/1819-6446-2024-3015. EDN TCJSGR

### Risk factors of ventricular arrhythmias in non-syndromic mitral valve prolapse

Trisvetova E. L.\*

Belarusian State Medical University, Minsk, Republic of Belarus

Non-syndromic mitral valve prolapse (MVP) is a common disease. In most cases, its benign course is noted, however, a connection between MVP and ventricular arrhythmias is reported, as well as sudden cardiac death. Clinical signs (chest pain, syncope/lipotymia, mid-systolic click), results of instrumental studies (electrocardiographic, echocardiographic, magnetic resonance imaging) allow us to identify known ("old") risk factors and new phenomena encountered in rhythm and conduction disturbances during MVP. Signs of "arrhythmic" MVP, often detected in young women, include prolapse of thickened both mitral valve leaflets, T wave inversion in the inferior basal leads on the electrocardiogram, annulus fibrosus disjunction, fibrosis of the papillary muscles and myocardium in the inferior basal wall of the left ventricle, determined by magnetic resonance imaging, resonance tomography and myocardial biopsies. In 2022, the European Heart Rhythm Association Expert Consensus presented risk stratification and treatment principles for patients with arrhythmic MVP, identifying low, intermediate and high-risk groups, and in 2024, the first meta-analysis of studies was performed to identify prognostic risk factors of arrhythmic MVP. The most significant predictors of arrhythmias included late gadolinium enhancement on magnetic resonance imaging, T-wave inversion on the electrocardiogram, prolapse of both mitral valve leaflets, and mitral annulus disjunction. When choosing treatment for patients with arrhythmic MVP, clinical characteristics are taken into account and a personalized approach is used to prevent sudden cardiac death and severe ventricular arrhythmias. As a rule, to prevent sudden cardiac death in patients with arrhythmic MVP, four treatment options are considered: medications (beta-blockers or non-dihydropyridine slow calcium channel blockers, a combination of a beta-blocker and flecainide, or amiodarone), radiofrequency ablation, surgical treatment of the mitral valve, implantable cardioverter – defibrillator (for primary or secondary prevention of sudden cardiac death). The rationale for surgical, electrophysiological, and/or therapeutic treatments depends on the specific rhythm disorder.

**Keywords:** mitral valve prolapse, ventricular arrhythmias, risk factors, diagnosis, treatment.

**For citation:** Trisvetova E. L. Risk factors for the development of ventricular arrhythmias in nonsyndromic mitral valve prolapse. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2024;20(2):249-257. DOI: 10.20996/1819-6446-2024-3015. EDN TCJSGR

\*Corresponding Author (Автор, ответственный за переписку): trisvet-47@mail.ru

Received/Поступила: 06.02.2024

Review received/Рецензия получена: 19.02.2024

Accepted/Принята в печать: 30.04.2024

## Введение

Пролапс митрального клапана (ПМК) относится к распространенным сердечно-сосудистым заболеваниям, встречающимся у 2-3% населения, одинаково часто у мужчин и женщин [1, 2]. Диагностический признак ПМК при двухмерном эхокардиографическом исследовании (ЭхоКГ) в парастернальной позиции по длинной оси — смещение  $\geq 2$  мм в систолу одной или обеих створок митрального клапана выше плоскости митрального кольца [3]. ПМК рассматривают как синдромный, возникающий при моногенных наследственных нарушениях соединительной ткани, и несиндромный (первичный), как самостоятельное заболевание, при котором определяют миксоматозную дегенерацию (болезнь Барлоу) или фиброэластический дефицит [4]. Для характеристики ПМК имеет значение толщина пролабирующей створки (створок), измеренная при ЭхоКГ в диастолу: при толщине  $\geq 5$  мм (как правило, при миксоматозной дегенерации) ПМК считают классическим, в случаях толщины створки  $< 5$  мм — неклассическим [5]. Первичный ПМК относится к наследственным нарушениям соединительной ткани с системными внесердечными нарушениями: воронкообразная грудная клетка, сколиоз, гипермобильность суставов, долихостеномия, кожные признаки — стрии, вегетативные расстройства [6-8].

С момента первого описания ПМК обсуждается вопрос о течении заболевания и исходах: доброкачественном или с неблагоприятным прогнозом для жизни. В большинстве случаев исследователи считают, что течение ПМК доброкачественное, вместе с тем изредка встречаются внезапная сердечная смерть (ВСС, 0,4-1,9% — внезапная остановка сердца, 7% — ВСС), осложнения, обусловленные развитием митральной регургитации и сердечной недостаточности, аритмий сердца, инфекционного эндокардита, тромбоэмболии [8-11]. Совершенствование диагностических методов исследования, результаты проспективных наблюдений пациентов с ПМК позволили выявить основные факторы, влияющие на развитие желудочковых аритмий и ВСС. Вместе с тем в опубликованных работах существуют противоречивые заключения о значимости при ПМК различных факторов — предикторов желудочковых аритмий сердца и ВСС.

## Диагностика факторов риска развития желудочковых аритмий и ВСС при ПМК

Клинические признаки, выявляемые у пациентов с ПМК, включают боль в грудной клетке (кардиалгия или стенокардия), сердцебиение/перебои в работе сердца, синкопе/липотимию [8, 12]. Эти признаки определяют у многих пациентов с ПМК с аритмиями и нормальным синусовым ритмом. Вместе с тем

синкопе с большей вероятностью возникают у пациентов с ПМК и тяжелыми желудочковыми нарушениями ритма [13]. Следовательно, при симптомном или бессимптомном клиническом течении ПМК необходимо инструментальное обследование для выявления аритмий сердца. При аускультации сердца у пациентов с аритмическим ПМК нередко выслушивают среднесистолический щелчок [8].

Электрокардиографическое исследование относится к обязательным методам диагностики заболеваний сердца. Спектр нарушений ритма и проводимости у лиц с ПМК достаточно обширен: синусовая тахи- или брадикардия, наджелудочковая и желудочковая экстрасистолия, пароксизмальная наджелудочковая тахикардия, миграция водителя ритма, блокада атриовентрикулярная или правой ножки пучка Гиса. Ранее выполненные исследования показали значительную распространенность (от 58% до 89%) желудочковых экстрасистол при ПМК по сравнению с общей популяцией [14]. У небольшой группы пациентов с аритмическим ПМК встречаются жизнеугрожающие желудочковые аритмии [15].

Проспективное (3,1 года) исследование встречаемости тяжелой желудочковой аритмии и факторов риска ее развития у пациентов с ПМК с помощью имплантируемых петлевых регистраторов и имплантируемых кардиовертеров-дефибрилляторов (ИКД) выполнили E. W. Aabel и соавт. [15]. Регистрировали тяжелую желудочковую аритмию: фибрилляция желудочков, устойчивая желудочковая тахикардия, неустойчивая желудочковая тахикардия с признаками гемодинамической нестабильности. Тяжелая желудочковая аритмия впервые наблюдалась у 12% пациентов с имплантируемыми петлевыми регистраторами, 4% событий на человека в год, повторные события у пациентов с ИКД наблюдали у 20 пациентов, 8% на человека в год. По мнению авторов, предикторами впервые возникшей тяжелой желудочковой аритмии с продолжительными эпизодами желудочковой тахикардии и частой желудочковой экстрасистолией служили больший конечный диастолический размер левого желудочка и большая протяженность дизъюнкции митрального кольца (ДМК — изменение пространственного соотношения между фиброзным кольцом митрального клапана, стенкой левого предсердия, и верхней частью стенки левого желудочка) [15]. Авторы отметили, что очаговый фиброз миокарда, выявленный методом магнитно-резонансной томографии (МРТ), и инверсия зубца Т, в отличие от результатов многих исследователей, не влияли на появление тяжелой желудочковой аритмии.

К уже известным причинам развития аритмий относятся миксоматозная дегенерация, пролабирование обеих створок, расширение митрального кольца, умеренная и значительная митральная регургитация, вегетативная дисфункция [8, 16, 17]. К причинам появления желудочковых аритмий относили удлине-

ние интервала QT, которое коррелирует с увеличением толщины передней створки митрального клапана и более высокой степенью ее пролабирования [18].

С. Guenancia и соавт. для выявления связи желудочковых нарушений ритма с митральной регургитацией выполнили суточное мониторирование ЭКГ, тест с физической нагрузкой, ЭхоКГ, МРТ у 179 пациентов с ПМК (средний возраст 52 года, 53% женщины) [19]. Пролабирование обеих створок митрального клапана выявили у 53%, митральную регургитацию легкую у 27%, умеренную у 37%, тяжелую у 12% пациентов, у остальных митральная регургитация отсутствовала. Авторы показали целесообразность проведения теста с физической нагрузкой для обнаружения преждевременных желудочковых сокращений и места их происхождения. У пациентов с изолированными желудочковыми экстрасистолами с умеренной или тяжелой митральной регургитацией, с более высокой степенью пролабирования избыточных створок во время теста с физической нагрузкой часто выявляли неустойчивую желудочковую тахикардию. Среди пациентов с желудочковыми экстрасистолами, обнаруженными во время теста с физической нагрузкой ( $n=119$ , 66%), у 52% преждевременные сокращения желудочков исходили из задне-перегородочной папиллярной мышцы, у 28% — из выносящего тракта левого желудочка. По результатам МРТ у этих пациентов выявлен локальный фиброз в области задне-перегородочной папиллярной мышцы и ниже-базальной стенки левого желудочка, рассматриваемый как морфологический субстрат желудочковых аритмий при ПМК [19].

Помимо нарушений ритма и проводимости сердца, у пациентов с ПМК на электрокардиограмме (ЭКГ) в 12 стандартных отведениях и при суточном мониторировании регистрируют нарушения реполяризации. Как правило, маркером желудочковых аритмий сердца при ПМК является отрицательный или двуфазный зубец Т, либо депрессия сегмента ST в нижних (II, III, aVF) и боковых (I, aVL, V5, V6) отведениях [8, 13]. Большому количеству отведений с инвертированным зубцом Т соответствовало большая протяженность ДМК. Инверсию зубца Т  $\geq 0,1$  мВ в двух и более последовательных отведениях регистрировали при фиброзе миокарда, наличие которого подтверждалось результатами МРТ [17]. Таким образом, отмечена связь между жизнеугрожающими желудочковыми аритмиями и инверсией зубца Т в нижних и боковых отведениях на ЭКГ. С увеличением количества отведений с инверсией зубца Т у пациентов с ПМК (часто при пролабировании обеих створок) повышается риск развития аритмии. Нарушения реполяризации в 80% случаев обнаруживают у пациентов с ПМК и высоким риском желудочковых аритмий и ВСС [16].

Фрагментированный комплекс QRS (fQRS, комплекс в виде зазубрин и расщепления R и S) в двух последовательных отведениях рассматривают как

маркер фиброзных или воспалительных изменений в миокарде, обуславливающих при ПМК сложные желудочковые аритмии (класс по Лауну-Вольфу  $\geq 3$ ) [20].

В случае высокой степени митральной регургитации при ПМК экстрасистолы определяют чаще, чем без нее [13]. Источником преждевременных сокращений желудочков являются папиллярные мышцы, волокна ножек пучка Гиса, выносящий тракт левого желудочка [21].

Отмечено, что желудочковая тахикардия в 70–90% случаев при ПМК появляется у женщин, и что причины подобной избирательности многофакторные [22].

ЭхоКГ применяется для диагностики ПМК и дальнейшего наблюдения, оценки морфометрических нарушений и внутрисердечной гемодинамики, а также выявления признаков, влияющих на появление желудочковых аритмий. При трансторакальной двухмерной ЭхоКГ выявляют пролабирование створок в парастернальной позиции по длинной оси или в апикальной 3-камерной позиции [8, 23]. По длинной оси в парастернальной позиции проводят измерения диаметра митрального кольца, длины и толщины створок, определение наличия и степени митральной регургитации. При трехмерной ЭхоКГ более точно определяют степень пролабирования сегментов передней и/или задней створки митрального клапана и степень митральной регургитации [24, 25].

Согласно наблюдениям, ВСС и желудочковые аритмии встречаются у пациентов с ПМК при любой степени тяжести митральной регургитации. В исследовании М.А. Miller и соавт. у пациентов с ПМК (в 50% случаев пролабировали обе створки, у остальных — задняя створка) и легкой или умеренной митральной регургитацией наблюдали желудочковые аритмии [26]. Ранее Y. Turker и соавт., исследовав пациентов с ПМК и желудочковой экстрасистолией или желудочковой тахикардией, по результатам ЭКГ, холтеровского суточного или непрерывного мониторирования, при многомерном логистическом регрессионном анализе показали, что умеренная или тяжелая регургитация является единственным независимым предиктором желудочковых аритмий (ОШ 8,42; 95% ДИ: 1,49–47,64,  $p=0,01$ ) [27]. Вероятно, тяжесть митральной регургитации не следует рассматривать как единственный фактор риска развития желудочковых аритмий.

Причинами "аритмического" ПМК и ВСС считают миксоматозную дегенерацию створок со значительной избыточностью, длиной и толщиной обеих или одной изолированной створки [16]. Среди случаев ВСС при ПМК (7% от всех случаев ВСС людей в возрасте до 40 лет, зарегистрированных в течение 31 года в Венето, Италия) С. Basso и соавт. при морфологическом исследовании избыточные, утолщенные, удлинненные задние створки отметили в 30% случаев, обе измененные створки — в 70% случа-

ев [16]. В этом же исследовании у 30 лиц с миксоматозным ПМК и сложными желудочковыми аритмиями (устойчивая или неустойчивая желудочковая тахикардия, фибрилляция желудочков) с нормальной величиной QT пролабирование обеих миксоматозных створок при ЭхоКГ наблюдали в 70% случаев.

При выполнении трансторакальной или чреспищеводной ЭхоКГ у лиц с ПМК и желудочковыми аритмиями определяют ДМК и измеряют ее протяженность [28]. Изменение пространственного соотношения ( $\geq 5$  мм) между стенкой левого предсердия, прикреплением створок митрального клапана и верхней частью стенки левого желудочка, систолическое "скручивание" (curling) фиброзного кольца, аномальное сокращение миокарда в области задней стенки и межжелудочковой перегородки, относятся к факторам риска развития желудочковых аритмий [29, 30]. Распространенность ДМК у пациентов с ПМК по результатам исследований составляет от 42% до 90% [31, 32].

В качестве потенциального маркера риска развития желудочковых аритмий и ВСС при ПМК рассматривают высокоскоростной ( $\geq 16$  см/с) систолический поток на латеральном участке митрального кольца (признак Pickelhaube), который появляется в результате аномальной тракции папиллярной мышцы и участка в заднебазальной стенке миокарда пролабирующей миксоматозной створкой митрального клапана [33].

Применяя метод speckle-tracking ЭхоКГ, исследуют систолическую деформацию различных сегментов миокарда, отражающую электрическую дисперсию. Неоднородность сокращений левого желудочка (механическая дисперсия) в области тракции папиллярных мышц створочной хордой и в других регионах, а также снижение глобальной продольной деформации позволяют идентифицировать лиц с ПМК и высоким риском развития желудочковых аритмий [34]. Рассчитываемый постсистолический индекс позволяет количественно определять степень укорочения миокарда после пикового систолического напряжения во время сердечного цикла. Исследователи считают, что постсистолическое сокращение в двух и более сегментах миокарда ассоциировано с неблагоприятными сердечно-сосудистыми событиями и высокой смертностью [35]. При аритмическом ПМК выявлено высокое постсистолическое сокращение в базальном и среднебоковом сегментах по сравнению с пациентами с ПМК без аритмий сердца [36]. При исследовании пациентов с ПМК и желудочковыми аритмиями методом speckle-tracking ЭхоКГ S. Ermakov и соавт. отметили высокую распространенность механической дисперсии сокращений левого желудочка ( $59 \pm 21$  мс против  $43 \pm 12$  мс;  $p < 0,001$ ) по сравнению с пациентами без аритмий [37]. Результаты многомерного анализа, выполненного авторами, показали, что появление желудочковых аритмий не зависело от систолической функции левого желудочка, пролабирования

обеих створок митрального клапана и наличия митральной регургитации. Выводы работы свидетельствовали о том, что механическая дисперсия, оцениваемая методом speckle-tracking ЭхоКГ у пациентов с ПМК, является фактором высокого риска аритмий [37].

Электрофизиологическое исследование, согласно выполненным научным работам, проводится по показаниям для выявления жизнеугрожающих аритмий, необходимости в ИКД и/или источников эктопии (папиллярные мышцы или волокна Пуркинье) [38].

Метод MPT с использованием позднего накопления гадолиния (late gadolinium enhancement, LGE) относится к наиболее информативным неинвазивным исследованиям для оценки морфологии митрального клапанного комплекса, функции желудочков, наличия и степени митральной регургитации, поражения миокарда. Диагностику ПМК с 2 мм порогом экскурсии створки(ок) в левое предсердие выполняют методом MPT со 100% чувствительностью и 100% специфичностью для задней створки и 78% чувствительностью и 97% специфичностью для передней створки по отношению к трансторакальной ЭхоКГ [10, 39]. С помощью MPT при ПМК обнаруживают ДМК, систолическое скручивание, измеряют диаметр митрального кольца, длину и толщину створок митрального клапана, наличие фиброза, клинически манифестирующего и субклинического (микроскопического).

В 2008 г. Y. Han и соавт., применив метод MPT при исследовании пациентов с ПМК, описал утолщенные ( $3,2 \pm 0,1$  мм против  $2,3 \pm 0,1$  мм) и удлинненные ( $10,5 \pm 0,5$  мм/м<sup>2</sup> против  $7,1 \pm 0,3$  мм/м<sup>2</sup>) задние створки митрального клапана, больший диаметр фиброзного кольца ( $27,8 \pm 0,7$  мм/м<sup>2</sup> против  $21,5 \pm 0,5$  мм/м<sup>2</sup> по длинной оси;  $22,9 \pm 0,7$  мм/м<sup>2</sup> против  $17,8 \pm 0,6$  мм/м<sup>2</sup> для короткой оси) по сравнению с группой без пролабирования створок митрального клапана [39]. У 63% пациентов с ПМК и сложными желудочковыми ( $\geq 3$  класса по Лауну-Вольфу) нарушениями ритма сердца исследователи выявили области очагового фиброза папиллярных мышц.

C. Basso и соавт. сопоставили результаты MPT и гистопатологических данных в группе молодых людей с ПМК, умерших в результате жизнеугрожающих аритмий как причины ВСС [16]. Исследователи выявили фиброз папиллярных мышц в 88% или фиброз в нижнебазальной стенке миокарда в 93% случаев. В другом исследовании при сравнении результатов MPT у пациентов с первичной митральной регургитацией заместительный фиброз миокарда левого желудочка определили у 36,7% пациентов с ПМК по сравнению с группой без ПМК (6,7%;  $p < 0,001$ ), отметив увеличение площади фиброза наряду с повышением степени тяжести митральной регургитации [40]. Локализацию фиброза в базальной, нижней и нижнебоковой стенках левого желудочка, т.е. в сегментах, непосредственно прилегающих к заднемедиальной папиллярной мышце, обнаружили преимуще-

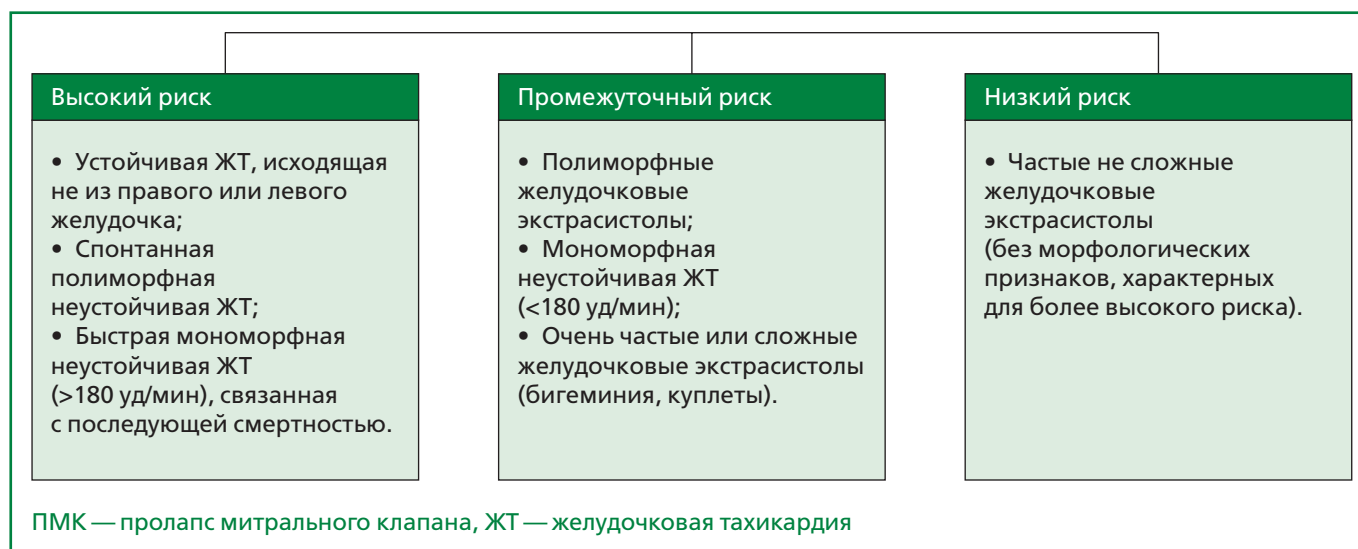


Рисунок 1. Степени риска при желудочковых аритмиях, обусловленных ПМК [41].

щественно у пациентов с ПМК и устойчивой желудочковой тахикардией или фибрилляцией желудочков.

Таким образом, выполнение МРТ целесообразно у пациентов с ПМК для точной оценки структурных и функциональных нарушений и выявления морфологического субстрата аритмий — очагового либо распространенного фиброза миокарда.

## Стратификация риска желудочковых аритмий и ВСС

Исследования, выполненные за период с момента первого описания ПМК, показали, что определенные факторы риска, такие как избыточность и удлинение створок митрального клапана, миксоматозная дегенерация, пролабирование обеих створок, ДМК, инверсия зубца Т на ЭКГ, LGE в определенных сегментах миокарда при МРТ, часто встречаются при тяжелых желудочковых нарушениях ритма и могут учитываться при прогнозе заболевания. Неясной остается комбинация факторов риска, повышающих вероятность диагностики аритмического ПМК.

В консенсусе экспертов EHRA в 2022 году представлена стратификация риска и принципы лечения пациентов с аритмическим ПМК, выделены группы низкого, промежуточного и высокого риска (рис. 1) [41].

При обследовании пациентов с ПМК для прогнозирования желудочковых аритмий сердца необходимо учитывать:

- анамнестические данные с указаниями на синкопе или липотимии (либо ВСС у родственников), среднесистолический щелчок при аускультации сердца;

- результаты ЭКГ мониторингирования в течение суток (или длительнее) для определения наличия и характера аритмий сердца, выявления инверсии зубца Т более, чем в двух последовательных отведениях (часто в нижних и боковых отведениях), fQRS;

- данные трансторакальной ЭхоКГ: помимо определения степени ПМК, тяжести митральной регургитации, измерения толщины и длины створок митрального клапана, диаметра фиброзного кольца, определения размеров камер сердца, показателей гемодинамики, необходимо выявление и измерение протяженности ДМК, высокоскоростного ( $\geq 16$  см/с) систолического потока на латеральном участке митрального кольца (признак Pickelhaube), постсистолического индекса, механической дисперсии, глобальной продольной деформации миокарда;

- результаты МРТ-LGE — уточнение характера морфологических и гемодинамических характеристик сердца, обнаружение участков фиброза в папиллярной мышце, нижней или нижнебоковой стенках и других сегментах миокарда левого желудочка.

В 2024 г. опубликован первый метаанализ 10 исследований с участием 1715 пациентов, направленный на выявление прогностических факторов риска аритмического ПМК [42]. К признакам, необходимым для анализа и статистической обработки, отнесли следующие: инверсия зубца Т и скорректированный интервал QT, пролабирование одной или обеих створок митрального клапана, длину и толщину створок, глобальную продольную деформацию миокарда, механическую дисперсию, митральную регургитацию (по результатам трансторакальной ЭхоКГ). Фракцию выброса левого желудочка, диаметр фиброзного кольца, протяженность ДМК рассматривали по результатам ЭхоКГ или МРТ. Оценивали наличие и рас-

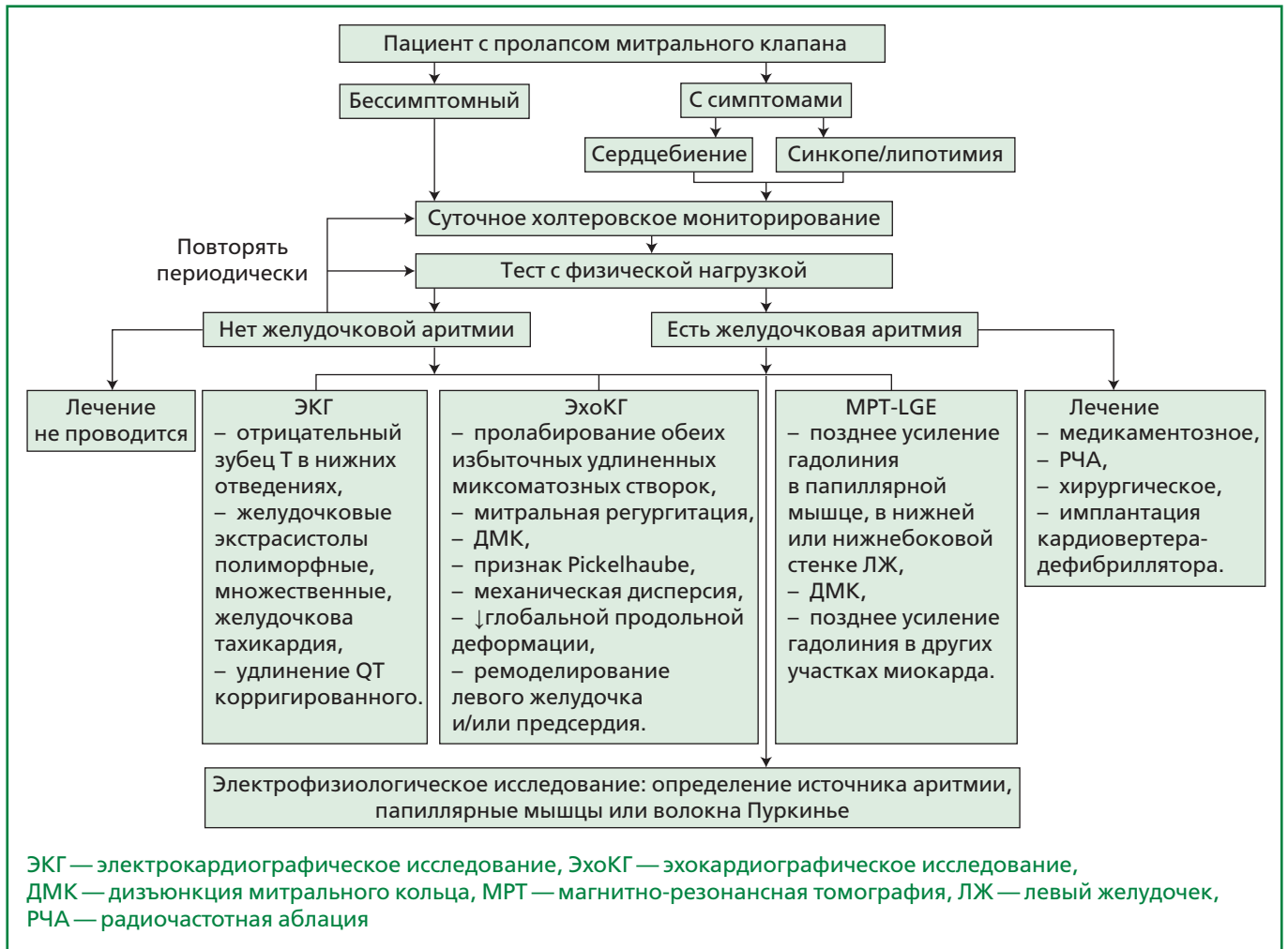


Рисунок 2. Схема методов диагностики факторов риска развития желудочковых аритмий и лечебной тактики у пациентов с ПМК [13], [38].

пространенность сегментов миокарда с LGE при МРТ, учитывали половую детерминированность, анамнез фибрилляции предсердий.

В итоге к наиболее значимым рассчитанным прогностическим факторам аритмий у пациентов с ПМК относились следующие:

- позднее накопление гадолиния (отношение шансов (ОШ) 16,67;  $p=0,005$ ),
- инверсия зубца Т (ОШ 2,63;  $p<0,0001$ ),
- пролабирование обеих створок митрального клапана (ОШ 1,92;  $p<0,0001$ ),
- ДМК (ОШ 2,60;  $p<0,0001$ ).

У пациентов с ПМК выявили более длинную переднюю и заднюю створки митрального клапана, большую толщину передней створки, большую протяженность ДМК и большую распространенность LGE, повышенную механическую дисперсию миокарда по сравнению с пациентами с ПМК без аритмий сердца [42]. Исследователи отметили, что наличие сегментов миокарда с LGE при МРТ в 16 раз повышает вероятность развития желудочковой аритмии у пациентов с ПМК [42].

Одной из причин появления областей миокарда с очаговым или распространенным фиброзом является предшествующее воспаление с избыточной пролиферацией фибробластов, которое является результатом аномального натяжения папиллярной мышцы и миокарда створочной хордой пролабирующего митрального клапана [26, 43]. Другой причиной развития интерстициального фиброза, не ограничивающегося нижней и ниже-базальной стенкой, а распространенного на переднюю и передне-боковую стенку считают первичное поражение миокарда в виде кардиомиопатии [44]. Исследование пациентов с ПМК (80% женщины) методом МРТ без тяжелой митральной регургитации с желудочковой аритмией показало больший объем внеклеточного матрикса миокарда по сравнению с пациентами без аритмий сердца (31% против 27%;  $p=0,002$ ). Данная связь определялась женским полом и независимо ассоциировалась после коррекции на факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний с ДМК и LGE ( $p<0,01$ ) [44].

Наличие заместительного фиброза в миокарде объясняет повышение механической диспер-

сии и снижение глобальной продольной деформации миокарда у пациентов с аритмическим ПМК [29, 36]. E. Scheirlynck и соавт. в 2019 г. впервые показали, что у пациентов с желудочковой аритмией при ПМК и ДМК выше концентрация в крови стимулирующего фактора роста, кодируемого геном 2 (sST2), по сравнению с пациентами с ПМК без аритмии сердца [45]. В настоящее время sST2 рассматривается как маркер желудочковой аритмии при ПМК, возникающей в результате растяжения миокарда при патологических процессах, обусловленных воспалением, апоптозом и растяжением кардиомиоцитов, фиброзом миокарда [45, 46]. В другом исследовании M. Chivulescu и соавт. доказали, что уровень циркулирующего в крови трансформирующего фактора роста-бета (TGF- $\beta$ ), способствующего миксоматозной дегенерации, коррелирует с протяженностью ДМК и фиброзом у лиц с ПМК и желудочковыми аритмиями [17].

Предложенные факторы риска развития желудочковых аритмий и ВСС встречаются с различной частотой и оценкой значимости у исследователей, поскольку во многих случаях отсутствует стандартизация методов выявления. Схема основных методов исследования и признаков, встречающихся при желудочковых аритмиях, у пациентов с ПМК представлена на рис. 2.

Ориентируясь на характер выявленных аритмий, проводят дальнейшее наблюдение и лечение пациентов с ПМК.

## Принципы лечения

При выборе лечения пациентов с аритмическим ПМК учитывают клинические характеристики и применяют персонализированный подход с целью предупреждения ВСС и тяжелых желудочковых аритмий. Как правило, для профилактики ВСС у пациентов с аритмическим ПМК рассматривают четыре направления лечебной тактики: медикаментозное лечение, радиочастотная абляция (РЧА), хирургическое лечение митрального клапана, ИКД. Предложенные методы лечения направлены на улучшение качества жизни и выживаемости пациентов с аритмическим ПМК.

Выбор групп лекарственных средств для лечения желудочковых аритмий сердца направлен на рекомендуемые при других заболеваниях антиаритмические препараты, часто бета-адреноблокаторы или недигидропиридиновые блокаторы медленных кальциевых каналов [9, 41]. Флекаинид, пропафенон и амиодарон уменьшают количество желудочковых экстрасистол и улучшают функцию левого желудочка [47-50]. Конкретные указания, основывающиеся на доказательной базе исследований по эффективности бета-адреноблокаторов или других антиаритмических препаратов у пациентов с ПМК, отсутствуют.

Во всех ситуациях при выявлении желудочковых аритмий необходимо рассматривать ИКД для первичной или вторичной профилактики ВСС. Согласно рекомендациям, первичная профилактика показана в случае симптомной сердечной недостаточности с фракцией выброса <35%, при неэффективности оптимальной медикаментозной терапии в течение трех месяцев [51]. Неизвестно, относятся ли к этой группе пациенты с ПМК, поскольку значительное снижение фракции выброса левого желудочка наблюдается редко.

Вторичная профилактика с ИКД показана при анамнестических указаниях и документальном подтверждении остановки сердца с фибрилляцией желудочков или желудочковой тахикардией без каких-либо других причин у пациента с ПМК [52].

Таким образом, убедительные данные о показаниях к ИКД для первичной профилактики ВСС у пациентов с ПМК в настоящее время не разработаны. Установку ИКД для вторичной профилактики ВСС проводят согласно существующим рекомендациям при других состояниях с тяжелыми желудочковыми аритмиями.

Метод РЧА применяют при мультифокальных частых желудочковых экстрасистолах, желудочковой тахикардии, фибрилляции желудочков. Показания к РЧА могут включать рефрактерность или непереносимость медикаментозной терапии, предпочтения пациентов в связи с нежеланием длительного приема антиаритмических препаратов [53]. Механизмы желудочковой аритмии при ПМК нередко обусловлены фиброзом папиллярных мышц или волокон Пуркинье, где выполнение РЧА является технически сложной задачей из-за глубокого расположения очагов эктопии, к тому же эктопические очаги могут локализоваться в других областях (выносящий тракт, фиброзное кольцо) [54]. Эффективность РЧА показана при рецидивирующей желудочковой тахикардии при ПМК, обусловленной электрической нестабильностью миокарда, вызванной фиброзом в нижнебоковой стенке левого желудочка [55]. При проспективном исследовании после эффективной РЧА у пациентов с ПМК и мультифокальной эктопией развиваются гемодинамически значимые желудочковая тахикардия/фибрилляция желудочков, обусловленные прогрессированием изменений миокарда и желудочковых аритмий [56]. Рецидивы желудочковой аритмии, вероятно обусловленные распространенным фиброзом миокарда по результатам MPT-LGE, наблюдают в 26-32% случаев [53-55].

Оперативное лечение ПМК для предупреждения желудочковых аритмий остается предметом дискуссии. В представленных исследованиях после оперативного лечения ПМК частота желудочковых аритмий снижалась у молодых людей (~42 года), у пожилых (~62 года), такого эффекта не наблюдали [57, 58]. Прогрессирующий диффузный фиброз папиллярных мышц и сегментов миокарда в местах их локализа-

ции, в области митрального кольца, хордах с возрастом и наличием сопутствующих заболеваний, вероятно, относился к причинам желудочковой аритмии [59]. Роль различных хирургических методов лечения на митральном клапане в предупреждении желудочковых аритмий остается неопределенной.

## Заключение

Пациенты с ПМК и желудочковыми аритмиями составляют небольшую группу населения, вместе с тем развитие ВСС и снижение качества жизни у людей молодого возраста являются социально значимой проблемой кардиологии. В настоящее время совершенствование диагностических методов по-

зволило выявить новые и пересмотреть значимость уже известных факторов риска, обнаружение которых улучшает прогнозирование развития желудочковых нарушений ритма при ПМК. Проводятся генетические исследования семей с ПМК, высказывается предположение, требующее дальнейших исследований и доказательств, о возможном участии генов *FLNC*, *LMNA*, *SCN5A* и *HCN4* в развитии аритмического синдрома. Комплексное обследование пациентов с ПМК с учетом возможного наличия факторов риска желудочковых аритмий позволит своевременно использовать доступные методы лечения, предупредить тяжелые осложнения и улучшить прогноз.

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

## References / Литература

1. Freed LA, Levy D, Levine RA, et al. Prevalence and clinical outcome of mitral-valve prolapse. *N Engl J Med.* 1999;341(1):1-7. DOI:10.1056/NEJM199907013410101.
2. Delling FN, Vasan RS. Epidemiology and pathophysiology of mitral valve prolapse: new insights into disease progression, genetics, and molecular basis. *Circulation.* 2014;129(21):2158-70. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.113.006702.
3. Otto CM, Nishimura RA, Bonow RA, et al. 2020 ACC/AHA Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation.* 2021;143(5):e35-e71. DOI:10.1161/CIR.0000000000000932.
4. Adams DH, Rosenchek R, Falk V. Degenerative mitral valve regurgitation: best practice revolution. *Eur Heart J.* 2010;31(16):1958-66. DOI:10.1093/eurheartj/ehq222.
5. Freed KA, Benjamin EL, Levy D, et al. Mitral valve prolapse in the general population: the benign nature of echocardiographic features in the Framingham Heart Study. *Am J Coll Cardiol.* 2002;40(7):1298-304. DOI:10.1016/s0735-1097(02)02161-7.
6. Kelly RE. Jr. Pectus excavatum historical background, clinical picture, preoperative evaluation and criteria for operation. *Semin Pediatr Surg.* 2008;17(3):181-93. DOI:10.1053/j.sempepsurg.2008.03.002.
7. Basso C, Iliceto S, Thiene G, Perazzolo Marra M. Mitral Valve Prolapse, Ventricular Arrhythmias, and Sudden Death. *Circulation.* 2019;140(11):952-64. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.118.034075.
8. Trisvetova EL, Yudina OA. Mitral valve prolapse and hereditary connective tissue disorders. Minsk: Alpha Book; 2022 (In Russ.) [Трисветова Е.Л., Юдина О.А. Проплапс митрального клапана и наследственные нарушения соединительной ткани. Минск: Альфа-книга; 2022].
9. Alenazy A, Eltayeb A, Alotaibi MK, et al. Diagnosis of Mitral Valve Prolapse: Much More than Simple Prolapse. Multimodality Approach to Risk Stratification and Therapeutic Management. *J Clin Med.* 2022;11(2):455. DOI:10.3390/jcm11020455.
10. Deng Y, Liu J, Wu S, et al. Arrhythmic Mitral Valve Prolapse: A Comprehensive Review. *Diagnostics (Basel).* 2023;13(18):2868. DOI:10.3390/diagnostics13182868.
11. Bayer-Topilsky T, Suri RM, Topilsky Y, et al. Mitral Valve Prolapse, Psychoemotional Status, and Quality of Life: Prospective Investigation in the Current Era. *Am J Med.* 2016;129(10):1100-9. DOI:10.1016/j.amjmed.2016.05.004.
12. Hayek E, Gring CN, Griffin BP. Mitral valve prolapse. *Lancet.* 2005;365(9458):507-18. DOI:10.1016/S0140-6736(05)17869-6.
13. Essayagh B, Sabbad A, Antoine C, et al. Presentation and Outcome of Arrhythmic Mitral Valve Prolapse. *J Am Coll Cardiol.* 2020;76(6):637-49. DOI:10.1016/j.jacc.2020.06.029.
14. Savage DD, Levy D, Garrison RJ, et al. Mitral valve prolapse in the general population. 3. Dysrhythmias: the Framingham study. *Am Heart J.* 1983;106(3):582-6. DOI:10.1016/0002-8703(83)90706-8.
15. Aabel EW, Chivulesku M, Lie ØH, et al. Ventricular arrhythmias in arrhythmic mitral valve syndrome-a prospective continuous long-term cardiac monitoring study. *Europace.* 2023;25(2):506-16. DOI:10.1093/europace/euac182.
16. Basso C, Perazzolo Marra MP, Rizzo S, et al. Arrhythmic Mitral Valve Prolapse and Sudden Cardiac Death. *Circulation.* 2015;132(7):556-66. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.115.016291.
17. Chivulesku M, Aabel EW, Gjersten E, et al. Electrical markers and arrhythmic risk associated with myocardial fibrosis in mitral valve prolapse. *Europace.* 2022;24(7):1156-63. DOI:10.1093/europace/euac017.
18. Zouridakis EG, Parthenakis FI, Kochiadalis GE, et al. QT dispersion in patients with mitral valve prolapse is related to the echocardiographic degree of the prolapse and mitral leaflet thickness. *Europace.* 2015;3(4):292-8. DOI:10.1053/eupc.2001.0186.
19. Guenancia C, Pace N, Hossu G, et al. Prevalence and Determinants of PVCs Originating From the Mitral Apparatus in Patients With MVP. *JACC Clin Electrophysiol.* 2022;8(4):526-8. DOI:10.1016/j.jacep.2021.12.005.
20. Kaya Ü, Eren H. Fragmented QRS may be associated with complex ventricular arrhythmias in mitral valve prolapse. *Minerva Cardioangiol.* 2020;68(6):577-85. DOI:10.23736/S0026-4725.20.05123-3.
21. Sriram CS, Syed FF, Ferguson ME, et al. Malignant bileaflet mitral valve prolapse syndrome in patients with otherwise idiopathic out-of-hospital cardiac arrest. *J Am Coll Cardiol.* 2013;62(3):222-30. DOI:10.1016/j.jacc.2013.02.060.
22. Korovesis TG, Koutrolou-Sotiropoulou P, Katritsis DG. Arrhythmogenic Mitral Valve Prolapse. *Arrhythm Electrophysiol Rev.* 2022;11:e16. DOI:10.15420/aer.2021.28.
23. Lancellotti P, Tribouilloy C, Hagendorff A, et al; Scientific Document Committee of the European Association of Cardiovascular Imaging. Recommendations for the echocardiographic assessment of native valvular regurgitation: an executive summary from the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2013;14(7):611-44. DOI:10.1093/ehjci/etj105.
24. Lang MR, Tsang W, Weinert L, et al. Valvular heart disease. The value of 3-dimensional echocardiography. *J Am Coll Cardiol.* 2011;58(19):1933-44. DOI:10.1016/j.jacc.2011.07.035.
25. Mantegazza V, Gripari P, Tamborini G, et al. 3D echocardiography in mitral valve prolapse. *Front Cardiovasc Med.* 2023;9:1050476. DOI:10.3389/fcvm.2022.1050476.
26. Miller MA, Devesa A, Robson PM, et al. Arrhythmic Mitral Valve Prolapse With Only Mild or Moderate Mitral Regurgitation: Characterization of Myocardial Substrate. *JACC Clin Electrophysiol.* 2023;9(8 Pt3):1709-16. DOI:10.1016/j.jacep.2023.04.011.
27. Turker Y, Ozyaydin M, Acar G, et al. Predictors of ventricular arrhythmias in patients with mitral valve prolapse. *Int J Cardiovasc Imaging.* 2010;26(2):139-45. DOI:10.1007/s10554-009-9514-6.
28. Alekhin MN. The value of echocardiography in the detection and evaluation of mitral annular disjunction. *Ultrasound and functional diagnostics.* 2022;3:17-29 (In Russ) [Алехин М.Н. Значение эхокардиографии в выявлении и оценке митральной аннулярной дисъюнкции. Ультразвуковая и функциональная диагностика. 2022;3:17-29]. DOI:10.24835/1607-0771-2022-3-17-29.
29. Perazzolo Marra M, Basso C, De Lazzari M, et al. Morphofunctional abnormalities of mitral annulus and arrhythmic mitral valve prolapse. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2016;9(8):e005030. DOI:10.1161/CIRCIMAGING.116.005030.
30. Dejgaard LA, Skjölsvik ET, Lie ØH, et al. The mitral annulus disjunction arrhythmic syndrome. *J Am Coll Cardiol.* 2018;72(14):1600-09. DOI:10.1016/j.jacc.2018.07.070.
31. Wunderlich NC, Ho SY, Flint N, Siegel RJ. Myxomatous mitral valve disease with mitral valve prolapse and mitral annular disjunction: clinical and functional significance of the coincidence. *J Cardiovasc Dev Dis.* 2021;8(2):9. DOI:10.3390/jccd8020009.
32. Konda T, Tani T, Suganuma N, et al. The analysis of mitral annular disjunction detected by echocardiography and comparison with previously reported pathological data. *J Echocardiogr.* 2017;15(4):176-85. DOI:10.1007/s12574-017-0349-1.

33. Muthukumar L, Rahman F, Jan MF, et al. The Pickelhaube sign: novel echocardiographic risk marker for malignant mitral valve prolapse syndrome. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2017;10(9):1078-80. DOI:10.1016/j.jcmg.2016.09.016.
34. van Wijngaarden A, de Riva M, Hiemstra YL, et al. Parameters associated with ventricular arrhythmias in mitral valve prolapse with significant regurgitation. *Heart*. 2021;107(5):411-8. DOI:10.1136/heartjnl-2020-317451.
35. Brainin P, Biering-Sørensen SR, Møgelvang R, et al. Postsystolic Shortening by Speckle Tracking Echocardiography Is an Independent Predictor of Cardiovascular Events and Mortality in the General Population. *J Am Heart Assoc*. 2018;7(6):e008367. DOI:10.1161/JAHA.117008367.
36. Muthukumar L, Jahangir A, Jan MF, et al. Left Ventricular Global and Regional Deformation in Arrhythmic Myxomatous Bileaflet Mitral Valve Prolapse Syndrome. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2020;13(8):1842-4. DOI:10.1016/j.jcmg.2020.02.035.
37. Ermakov S, Gulhar R, Lim L, et al. Left ventricular mechanical dispersion predicts arrhythmic risk in mitral valve prolapse. *Heart*. 2019;105(14):1063-9. DOI:10.1136/heartjnl-2018-314269.
38. Chakrabarti AK, Bogun F, Liang JJ. Arrhythmic Mitral Valve Prolapse and Mitral Annular Disjunction: Clinical Features, Pathophysiology, Risk Stratification, and Management. *J Cardiovasc Dev Dis*. 2022;9(2):61. DOI:10.3390/jcdd9020061.
39. Han Y, Peters DC, Salton CJ, et al. Cardiovascular Magnetic Resonance Characterization of Mitral Valve Prolapse. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2008;1(3):294-303. DOI:10.1016/j.jcmg.2008.01.013.
40. Kitkungvan D, Nabi F, Kim RJ, et al. Myocardial Fibrosis in Patients With Primary Mitral Regurgitation With and Without Prolapse. *J Am Coll Cardiol*. 2018;72(8):823-34. DOI:10.1016/j.jacc.2018.06.048.
41. Sabbag A, Essayagh B, Barrera JDR, et al. EHRA expert consensus statement on arrhythmic mitral valve prolapse and mitral annular disjunction complex in collaboration with the ESC council on valvular heart disease and the European Association of Cardiovascular Imaging endorsed by the Heart Rhythm Society, by the Asia Pacific Heart Rhythm Society, and by the Latin American Heart Rhythm Society. *Europace*. 2022;24(12):1981-2003. DOI:10.1093/europace/euac125.
42. Pistelli L, Vetta G, Parlavecchio A, et al. Arrhythmic risk profile in mitral valve prolapse: A systematic review and metanalysis of 1715 patients. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2024;35(2):290-300. DOI:10.1111/jce.16149.
43. Miller MA, Adams DH, Pandis D, et al. Hybrid Positron Emission Tomography/Magnetic Resonance Imaging in Arrhythmic Mitral Valve Prolapse. *JAMA Cardiol*. 2020;5(9):1000-5. DOI:10.1001/jamacardio.2020.1555.
44. Tastet L, Dixit S, Nguen T, et al. Interstitial Fibrosis and Arrhythmic Mitral Valve Prolapse: Unravelling Sex-Based Differences. *medRxiv [Preprint]*. 2024:2024.01.12.24301217. DOI:10.1101/2024.01.12.24301217.
45. Scheirlynck E, Dejgaard L, Skjølsvik E, et al. Increased levels of sST2 in patients with mitral annulus disjunction and ventricular arrhythmias. *Open Heart*. 2019;6(1):e001016. DOI:10.1136/openhrt-2019-001016.
46. Weinberg EO, Shimp M, De Keulenaer GW, et al. Expression and Regulation of ST2, an Interleukin-1 Receptor Family Member, in Cardiomyocytes and Myocardial Infarction. *Circulation*. 2002;106(23):2961-6. DOI:10.1161/01.CIR.0000038705.69871.D9.
47. Aabel EW, Dejgaard LA, Chivulescu M, et al. Flecainide in patients with arrhythmic mitral valve syndrome: A case series. *Heart Rhythm*. 2023;20(4):635-6. DOI:10.1016/j.hrthm.2022.12.024.
48. Stec S, Sikorska A, Zaborska B, et al. Benign symptomatic premature ventricular complexes: short- and long-term efficacy of antiarrhythmic drugs and radiofrequency ablation. *Kardiol Pol*. 2012;70(4):351-8.
49. Singh SN, Fletcher RD, Fisher SG, et al. Amiodarone in patients with congestive heart failure and asymptomatic ventricular arrhythmia. Survival trial of antiarrhythmic therapy in congestive heart failure. *N Engl J Med*. 1995;333(2):77-82. DOI:10.1056/NEJM199507133330201.
50. Hyman MC, Mustin D, Supple G, et al. Class IC antiarrhythmic drugs for suspected premature ventricular contraction-induced cardiomyopathy. *Heart Rhythm*. 2018;15(2):159-63. DOI:10.1016/j.hrthm.2017.12.018.
51. Vahanian A, Beyersdorf F, Praz F, et al; ESC/EACTS Scientific Document Group. 2021 ESC/EACTS guidelines for the management of valvular heart disease. *Eur Heart J*. 2021;43(7):561-632. DOI:10.1093/eurheartj/ehab395.
52. Priori SG, Blomstrom-Lundqvist C, Mazzanti A, et al; ESC Scientific Document Group. 2015 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: the task force for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death of the European Society of Cardiology (ESC) endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC). *Eur Heart J*. 2015;36(41):2793-867. DOI:10.1093/eurheartj/ehv316.
53. Bumgarner JM, Patel D, Kumar A, et al. Management and outcomes in mitral valve prolapse with ventricular arrhythmias undergoing ablation and/or implantation of ICDs. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2019;42(4):447-52. DOI:10.1111/pace.13613.
54. Enriquez A, Shirai Y, Huang J, et al. Papillary muscle ventricular arrhythmias in patients with arrhythmic mitral valve prolapse: electrophysiologic substrate and catheter ablation outcomes. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2019;30(6):827-35. DOI:10.1111/jce.13900.
55. Kubala M, Essayagh B, Michelena HI, et al. Arrhythmic mitral valve prolapse in 2023: Evidence-based update. *Front Cardiovasc Med*. 2023;10:1130174. DOI:10.3389/fcvm.2023.1130174.
56. Marano PJ, Lim LJ, Sanchez JM, et al. Long-term outcomes of ablation for ventricular arrhythmias in mitral valve prolapse. *J Interv Card Electrophysiol*. 2021;61(1):145-54. DOI:10.1007/S10840-020-00775-1.
57. Hosseini S, Rezaei Y, Samiei N, et al. Effects of mitral valve repair on ventricular arrhythmia in patients with mitral valve prolapse syndrome: A report of two cases. *Int J Cardiol*. 2016;222:603-5. DOI:10.1016/j.ijcard.2016.08.053.
58. Vaidya VR, DeSimone CV, Damle N, et al. Reduction in malignant ventricular arrhythmia and appropriate shocks following surgical correction of bileaflet mitral valve prolapse. *J Interv Card Electrophysiol*. 2016;46(2):137-43. DOI:10.1007/s10840-015-0090-5.
59. Naksuk N, Syed FF, Krittananawong C, et al. The effect of mitral valve surgery on ventricular arrhythmia in patients with bileaflet mitral valve prolapse. *Indian Pacing Electrophysiol J*. 2016;16(6):187-91. DOI:10.1016/j.ipej.2016.10.009.

Сведения об Авторах/About the Authors

**Трисветова Евгения Леонидовна** [Eugenia L. Trisvetova]  
eLibrary SPIN 9443-2354, ORCID 0000-0003-4168-7219

# ТОЧКА ЗРЕНИЯ

## Метаболическое перепрограммирование как основа кардио- и нефропротективных эффектов ингибиторов натрий-глюкозного ко-транспортера 2 типа

Куручкина О. Н.<sup>1\*</sup>, Коротков Д. А.<sup>2</sup>, Сажина А. С.<sup>1</sup>, Богомолов А. Н.<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Сыктывкарский государственный университет имени Питирима Сорокина, Сыктывкар, Россия

<sup>2</sup>Клинический кардиологический диспансер, Сыктывкар, Россия

<sup>3</sup>Санкт-Петербургский институт биорегуляции и геронтологии, Санкт-Петербург, Россия

В последние годы было показано, что ингибиторы натрий-глюкозного ко-транспортера 2 типа (НГЛТ 2), препараты для лечения сахарного диабета 2 типа, значительно улучшают метаболические показатели и оказывают протективное действие на почки и сердце не только у пациентов с сахарным диабетом 2 типа. Результаты новых исследований указывают на то, что в прогрессировании хронической сердечной недостаточности (ХСН) и хронической болезни почек (ХБП) участвует метаболическое перепрограммирование, заключающееся в ухудшении энергетического обмена в сердце в результате несоответствия между поглощением глюкозы и ее окислением, приводящего к накоплению глюкозо-6-фосфата (G6P), гликогена и активации пентозофосфатного пути. Описанный избыток питательных веществ активирует мишень рапамицина (mTOR) млекопитающих, тем самым способствуя развитию патологического ремоделирования миокарда, и в то же время подавляет сенсоры дефицита питательных веществ SIRT1, AMPK и PGC-1 $\alpha$ , что сопровождается митохондриальной дисфункцией, усилением окислительного стресса и снижением окисления жирных кислот. Аналогичные процессы происходят в проксимальных извитых канальцах почек при ХБП, что приводит к дисфункции почек, альбуминурии и интерстициальному фиброзу. Ингибиторы НГЛТ 2 подавляют реабсорбцию натрия и глюкозы в проксимальных канальцах, что приводит к увеличению экскреции глюкозы с мочой и умеренному осмотическому диурезу и натрийурезу. Дефицит питательных веществ в результате экскреции глюкозы способствует активации AMPK, которая участвует в регуляции биогенеза митохондрий путем стимуляции PGC-1 $\alpha$ , стимулирует катаболический метаболизм и активирует аутофагию, ингибируя mTORC1, что сопровождается противовоспалительным эффектом, снижением окислительного стресса и апоптоза и усилением аутофагии. Указанные процессы сопровождаются снижением артериального давления и уменьшением нагрузки на миокард, с одновременным снижением тонуса симпатической нервной системы. Прием ингибиторов НГЛТ 2 сопровождается нормализацией клубочковой гемодинамики, а также стимуляцией эритропоэза в результате имитации системной гипоксии. Описанные процессы могут служить основой кардиопротективного и нефропротективного эффектов ингибиторов НГЛТ 2.

**Ключевые слова:** хроническая сердечная недостаточность, хроническая болезнь почек, метаболическое перепрограммирование, ингибитор НГЛТ 2, нефропротекция, кардиопротекция.



**Для цитирования:** Куручкина О. Н., Коротков Д. А., Сажина А. С., Богомолов А. Н. Метаболическое перепрограммирование как основа кардио- и нефропротективных эффектов ингибиторов натрий-глюкозного ко-транспортера 2 типа. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2024;20(2):258-264. DOI: 10.20996/1819-6446-2024-3014. EDN UZLIJY

### Metabolic reprogramming as the basis for sodium-glucose co-transporter type 2 inhibitors cardio- and nephroprotective effect

Kurochkina O. N.<sup>1\*</sup>, Korotkov D. A.<sup>2</sup>, Sazhina A. S.<sup>1</sup>, Bogomolov A. N.<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Pitirim Sorokin Syktyvkar State University, Syktyvkar, Russia

<sup>2</sup>Clinical Cardiological Dispensary, Syktyvkar, Russia

<sup>3</sup>St. Petersburg Institute of Bioregulation and Gerontology, St. Petersburg, Russia

In recent years, it has been shown that sodium-glucose co-transporter type 2 inhibitors (SGLT2), drugs for type 2 diabetes mellitus treatment, significantly improve metabolic parameters and have protective effect on the kidneys and heart not only in patients with type 2 diabetes mellitus. New research indicates that the progression of chronic heart failure (CHF) and chronic kidney disease (CKD) involves metabolic reprogramming, which consists of a deterioration in energy metabolism in the heart as a result of a mismatch between glucose uptake and its oxidation, leading to the accumulation of glucose-6-phosphate (G6P), glycogen and activation of the pentose phosphate pathway. This nutrient excess activates the mammalian target of rapamycin (mTOR), thereby promoting pathological myocardial remodeling, and at the same time suppresses the nutrient deficiency sensors SIRT1, AMPK and PGC-1 $\alpha$ , which is accompanied by mitochondrial dysfunction, increased oxidative stress and decreased fatty acid oxidation. Similar processes occur in the proximal convoluted tubules of the kidneys in CKD, leading to renal dysfunction, albuminuria, and interstitial fibrosis. SGLT2 inhibitors inhibit the reabsorption of sodium and glucose in the proximal tubule, which leads to increased urinary glucose excretion and moderate osmotic diuresis and natriuresis. Nutrient deficiency resulting from glucose excretion promotes the activation of AMPK, which is involved in the regulation of mitochondrial biogenesis by stimulating PGC-1 $\alpha$ , stimulates catabolic metabolism and activates autophagy by inhibiting mTORC1, which is accompanied by anti-inflammatory effects, reduced oxidative stress and apoptosis and increased autophagy. These processes are accompanied by a decrease in blood pressure and a decrease in the load on the myocardium, with a simultaneous decrease in the tone of the sympathetic nervous system. Taking SGLT2 inhibitors is accompanied by normalization of tubuloglomerular feedback and a decrease in hyperfiltration, which has a beneficial effect on glomerular hemodynamics, as well as stimulation of erythropoiesis as a result of simulating systemic hypoxia. The described processes may serve as the basis for the cardioprotective and nephroprotective effects of SGLT2 inhibitors.

**Keywords:** chronic heart failure, chronic kidney disease, metabolic reprogramming, SGLT2 inhibitor, nephroprotection, cardioprotection.

**For citation:** Kurochkina O. N., Korotkov D. A., Sazhina A. S., Bogomolov A. N. Metabolic reprogramming as the basis for sodium-glucose co-transporter type 2 inhibitors cardio- and nephroprotective effect. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2024;20(2):258-264. DOI: 10.20996/1819-6446-2024-3014. EDN UZLIJY

## Введение

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) является финалом сердечно-сосудистого континуума, вследствие чего она характеризуется увеличением риска сердечно-сосудистой и общей смерти [1, 2]. В последние десятилетия наблюдается рост новых случаев заболеваний, являющихся причинами ХСН, что привело к увеличению частоты ее встречаемости в популяции: так, по данным исследования ЭПОХА-ХСН, распространенность ХСН в Российской Федерации в течение 20-летнего периода наблюдения увеличивалась с 6,1 до 8,2% [3]. Известным сопутствующим и патогенетически связанным с ХСН заболеванием является хроническая болезнь почек (ХБП); исследования показывают, что у пациентов с ХБП риск возникновения ХСН в три раза выше, чем у пациентов без ХБП, при этом темп прогрессирования ХБП ускоряется по мере снижения функции почек [4, 5]. Терапия, рекомендованная пациентам с симптоматической ХСН и сниженной фракцией выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ), включает в себя ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента или антагонисты рецепторов ангиотензина II или валсартан+сакубитрил, бета-адреноблокаторы, антагонисты альдостерона и ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 типа (НГЛТ 2) в составе комбинированной терапии [6, 7]. Информации о механизмах кардио- и нефропротективного действия ингибиторов НГЛТ2 недостаточно.

Цель статьи — оценка роли метаболического перепрограммирования в обеспечении кардио- и нефропротективных эффектов ингибиторов НГЛТ 2. Проведен несистематический обзор, в который включена 51 статья, опубликованная на русском и английском языках с 2018 г. по 25.01.2024 г. В этом обзоре мы обобщаем информацию о нормальном энергетическом обмене в сердце и почках, и метаболическом перепрограммировании, связанном с ХСН и ХБП, а также кардио- и нефропротективных эффектах ингибиторов НГЛТ 2 при этих заболеваниях, связанных с метаболическим перепрограммированием и путями восприятия питательных веществ.

В недавних крупномасштабных клинических исследованиях было показано, что ингибиторы НГЛТ 2, изначально созданные как противодиабетические препараты, улучшают функцию сердца и почек у пациентов с ХСН, независимо от наличия или отсутствия сахарного диабета 2 типа [8, 9]. Исследование EMPEROR-Preserved включало 5988 пациентов

с ХСН II-IV функциональных классов и ФВ ЛЖ более 40% [10]. В течение 26,2 месяцев случаи сердечно-сосудистой смерти (ССС) или госпитализации наблюдались у 13,8% пациентов в группе эмпаглифлозина и у 17,1% в группе плацебо (отношение рисков [ОР] 0,79;  $p < 0,001$ ), при этом у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и без него эмпаглифлозин снижал количество госпитализаций по поводу ХСН, но не было различий в смертности от сердечно-сосудистых заболеваний. В исследовании DELIVER с участием 6263 пациентов с ХСН и ФВ ЛЖ  $> 40\%$  в течение 2,3 года общее количество событий и тяжесть симптомов были ниже в группе дапаглифлозина, чем в группе плацебо [11]. Так, первичный исход (ухудшение сердечной недостаточности или СССР) возник у 16,4% пациентов в группе дапаглифлозина и у 19,5% в группе плацебо (ОР 0,82;  $p < 0,001$ ); ухудшение ХСН наблюдалось у 11,8% пациентов в группе дапаглифлозина и у 14,5% в группе плацебо (ОР 0,79); СССР произошла у 7,4% пациентов и 8,3%, соответственно (ОР 0,88); эффекты не зависели от статуса сахарного диабета 2 типа и ФВ ЛЖ. У 1151 пациентов с улучшившейся ФВ ЛЖ частота событий была такой же, как и у участников с постоянной ФВ более 40% [12]. Метаанализ, объединивший данные EMPEROR-Preserved и DELIVER, подтвердил снижение комбинированной конечной точки на 20% во всем диапазоне ФВ ЛЖ, в том числе снижение госпитализации по поводу ХСН на 26% [13]. Результаты этих исследований нашли свое отражение в обновлении Европейских клинических рекомендаций по диагностике и лечению ХСН от 2023 года, где было рекомендовано назначение ингибиторов НГЛТ 2 пациентам с умеренно сниженной и сохранной ФВ ЛЖ в целях снижения риска госпитализации по поводу ХСН и снижения СССР [14].

Что касается исследований почечных исходов, то здесь ингибиторы НГЛТ 2 также продемонстрировали свое преимущество. Исследование "Dapagliflozin and the prevention of adverse outcomes in chronic kidney disease" (DAPA-CKD) включало 4304 участника с расчетной скоростью клубочковой фильтрации (СКФ) от 25 до 75 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> и соотношением альбумина и креатинина в моче от 200 до 5000. В течение 2,4 года первичный исход, включавший снижение СКФ не менее 50%, терминальную стадию заболевания почек или смерть от почечных или сердечно-сосудистых причин, произошел у 9,2% участников в группе дапаглифлозина и у 14,5% в группе плацебо (ОР 0,61; 95% доверительный интервал [ДИ] от 0,51

до 0,72;  $p < 0,001$ ). Смерть наступила у 4,7% участников в группе дапаглифлозина и у 6,8% больных в группе плацебо (ОР 0,69; 95% ДИ от 0,53 до 0,88;  $p = 0,004$ ). Исследование было досрочно прекращено из-за его явного "подавляющего эффекта" на снижение достижения первичной конечной точки в группе дапаглифлозина – на 39%. Отношение рисков для совокупности устойчивого снижения расчетной СКФ не менее 50%, терминальной стадии заболевания почек или смерти от почечных причин составило 0,56 (95% ДИ от 0,45 до 0,68;  $P < 0,001$ ), а риск Коэффициент смертности от сердечно-сосудистых причин или госпитализации по поводу сердечной недостаточности составил 0,71 (95% ДИ от 0,55 до 0,92;  $P = 0,009$ ). Эти эффекты были одинаковыми для всех уровней функции почек и альбуминурии, при этом дапаглифлозин был более эффективен у пациентов, не страдающих диабетом, с большим эффектом на первичную конечную точку (ОР [95% ДИ] 0,50 [0,35-0,72]) [15]. В EMPA-KIDNEY было включено 6609 пациентов с ХБП, у которых СКФ составляла от 20 до 45 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, или от 45 до 90 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> с отношением альбумина к креатинину в моче не менее 200 [16]. В течение в среднем 2 года наблюдения прогрессирование заболевания почек или ССС наблюдались у 13,1% пациентов в группе эмпаглифлозина и у 16,9% участников в группе плацебо (ОР 0,72; 95% ДИ от 0,64 до 0,82;  $p < 0,001$ ); результаты не зависели от наличия диабета или уровня СКФ. Частота госпитализаций по любой причине была ниже в группе эмпаглифлозина, чем в группе плацебо (ОР 0,86; 95% ДИ от 0,78 до 0,95;  $p = 0,003$ ), но не наблюдалось различий между группами в отношении госпитализации по поводу сердечной недостаточности или ССС или смерти по любой причине. Терапия эмпаглифлозином привела к более низкому риску прогрессирования ХБП или ССС, чем плацебо (ОР [95% ДИ] = 0,72 [0,64-0,82]); эффект препарата сохранялся у пациентов с тяжелой ХБП (СКФ 20-30 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>), окончательно подтвердив, что даже в этой категории пациентов есть польза от назначения ингибиторов НГЛТ 2 [16]. Недавний метаанализ 13 РКИ с участием 90413 пациентов, выполненный под руководством "Консорциума кардиоренальных исследователей метаанализа ингибиторов НГЛТ 2" (SMART-C) показал, что назначение ингибиторов НГЛТ 2 снижало риск прогрессирования заболевания почек на 37% (ОР 0,63, 95% ДИ 0,58-0,69) у пациентов с диабетом и без него [17]. Ингибиторы НГЛТ 2 снижали риск острого повреждения почек на 23% (0,77, 0,70-0,84), риск ССС или госпитализации по поводу сердечной недостаточности на 23% (0,77, 0,74-0,81); снижали риск ССС (0,86, 0,81-0,92), но незначительно снижали риск несердечно-сосудистой смерти (0,94, 0,88-1,02). Для всех исходов ОР были одинаковыми у пациентов с диабетом и без него и не зависели от исходного среднего значения СКФ. Таким

образом, данные рандомизированных контролируемых исследований подтверждают целесообразность использования ингибиторов НГЛТ 2 для снижения риска прогрессирования заболевания почек и острого повреждения почек у пациентов с ХБП, независимо от статуса диабета, первичного заболевания почек или функции почек, что определяет сдвиг парадигмы в лечении данной категории пациентов.

Впечатляющая клиническая эффективность ингибиторов НГЛТ 2 ставит резонный вопрос, какими механизмами обусловлены неожиданные протективные эффекты, явно выходящие за рамки их сахароснижающего действия, у пациентов с ХСН и ХБП. В этой связи, на наш взгляд, представляет особый интерес новая информация о том, что ингибиторы НГЛТ 2 способствуют перестройке метаболических процессов в сердце и почках в направлении имитации голодания, включающей метаболическое переключение с углеводов на другие энергетические субстраты, а так же регулируют пути восприятия питательных веществ, что может частично объяснить защитные кардиоренальные эффекты ингибиторов НГЛТ 2 [18].

Цель статьи – оценка роли метаболического перепрограммирования в обеспечении кардио- и нефропротективных эффектов ингибиторов НГЛТ 2.

Проведен несистематический обзор, в который включены оригинальные исследования (клинические и экспериментальные) и метаанализы, опубликованные на русском и английском языках с 2018 г. по 25.01.2024 г. Обобщена информация о нормальном энергетическом обмене в сердце и почках, и метаболическом перепрограммировании, связанном с ХСН и ХБП, а также кардио- и нефропротективных эффектах ингибиторов НГЛТ 2 при этих заболеваниях, связанных с метаболическим перепрограммированием и путями восприятия питательных веществ.

## Механизмы действия ингибиторов НГЛТ 2

НГЛТ 2 – высокопроизводительный котранспортер натрия и глюкозы, расположенный проксимальных канальцах почек, ответственный за реабсорбцию более 90% отфильтрованной глюкозы; после реабсорбции глюкоза транспортируется через GLUT на базолатеральной мембране и попадает в кровоток [19].

Известные на сегодняшний день механизмы, лежащие в основе кардиоренальных эффектов ингибиторов НГЛТ 2, многогранны. Исследования показывают, что назначение ингибиторов НГЛТ 2 приводит к опосредованной аденозином дилатации эфферентных артериол даже у пациентов с эффективным ингибированием ренин-ангиотензиновой системы [20]. Ингибиторы НГЛТ 2 подавляют реабсорбцию натрия и глюкозы в проксимальных канальцах, что приводит к увеличению экскреции глюкозы с мочой и умеренному осмотическому диурезу и натрийурезу [21] с последующим снижением артериального давле-

ния и уменьшение сердечной нагрузки, с одновременным снижением тонуса симпатической нервной системы [22]. Прием ингибиторов НГЛТ 2 также сопровождается нормализацией тубулогломерулярной обратной связи и снижением гиперфильтрации [23], что благотворно влияет на клубочковую гемодинамику. Эти препараты обеспечивают имитацию системной гипоксии и стимуляцию эритропоэза [24], оказывают противовоспалительное действие, приводят к снижению окислительного стресса и апоптоза и усилению аутофагии [25]. Прием ингибиторов НГЛТ 2 ассоциируется с улучшением энергетического метаболизма сердца и уменьшением патологического ремоделирования [26].

### Энергетический метаболизм в сердце и почках в норме

Подробное рассмотрение энергетического метаболизма в сердце и почках в норме и перепрограммирование метаболизма при ХСН и ХБП позволяет объяснить органопротективные эффекты ингибиторов НГЛТ 2, в связи с чем этот вопрос заслуживает особого внимания.

В норме в кардиомиоцитах более 95% продукции аденозинтрифосфата (АТФ) обеспечивает окислительное фосфорилирование в митохондриях, а оставшиеся 5% — гликолиз. Основным источником энергии служит бета-окисление жирных кислот (ЖК), обеспечивая от 40% до 60% общего количества АТФ, за которым следует метаболизм углеводов (20–40%) и умеренное использование кетоновых тел или аминокислот с разветвленной цепью (10–15%) [27]. Контролируют пути глюконеогенеза/гликолиза и метаболизма липидов, сенсоры дефицита питательных веществ, включая регулятор "молчащей" информации 1 (silent information regulator 1 — SIRT1). Этот фермент, являясь никотинамид-адениндинуклеотид-зависимой деацетилазой, также способствует поддержанию качества митохондрий посредством воздействия на нижестоящие субстраты [28]. Активация комплекса серин/треониновая киназы — протеинкиназы, активируемой аденозинмонофосфатом (adenosine monophosphate-activated protein kinase — AMPK) в условиях дефицита энергии увеличивает скорость катаболических процессов и снижает скорость анаболических процессов, в том числе ингибируя синтез липидов и холестерина, глюконеогенез, снижая накопление гликогена, что обеспечивает выработку АТФ. Повышение активности AMPK способствует ингибированию комплекса 1 механистической мишени рапамицина (mechanistic target of rapamycin complex 1 — mTORC1) [29]. Регулятором транскрипции липидного метаболизма и функции митохондрий выступает коактиватор-1- $\alpha$  рецептора, активирующего пролифератор пероксисом (Peroxisome proliferator-activated receptor- $\gamma$  coactivator-1- $\alpha$  — PGC-1 $\alpha$ ), кото-

рый может быть активирован вышестоящим SIRT1 посредством деацетилирования или AMPK посредством фосфорилирования [30]. Множественные эффекты PGC-1 $\alpha$  включают стимуляцию биогенеза митохондрий и репликацию митохондриальной ДНК, оптимизацию динамики митохондрий, защиту от окислительного стресса путем активации SIRT3 и стимуляцию окисления ЖК [31].

### Перепрограммирование метаболизма при сердечной недостаточности

При ХСН ухудшается энергетический обмен в сердце, нарушается метаболическая гибкость, ухудшаются функции митохондрий с нарушением окислительного метаболизма, что приводит к состоянию "энергетического голодания" [27]. В этих условиях энергетический субстрат миокарда смещается от окисления ЖК к гликолизу, но усиления гликолиза и ускорения поглощения глюкозы недостаточно для компенсации дефицита энергии [27]. При сердечной недостаточности возникает несоответствие между поглощением глюкозы и ее окислением. Поглощение глюкозы в сердце опосредовано транспортерами глюкозы 1 и 4, после чего происходит ее превращение в глюкозо-6-фосфат (G6P), который может использоваться в гликолизе, преобразоваться в гликоген или активировать пентозофосфатный путь. Активация пентозофосфатного пути может стимулировать синтез нуклеотидов, белков и липидов, необходимых для патологического ремоделирования сердца, а накопление G6P может привести к увеличению синтеза белка за счет активации мишени рапамицина (mTOR) млекопитающих, главного активатора анаболических клеточных процессов, усугубляя патологическое ремоделирование миокарда [32]. При поздних стадиях ХСН миокард все чаще использует кетоновые тела в качестве альтернативного топлива [33]. В то же время при ХСН затрудняется окислительный метаболизм в митохондриях, что приводит к состоянию внутриклеточного избытка питательных веществ. Избыток (G6P), активация пентозофосфатного пути и образования гликогена подавляют сенсоры дефицита питательных веществ, в том числе SIRT1 и AMPK [34], подавляет экспрессию PGC-1 $\alpha$ , что сопровождается митохондриальной дисфункцией, усилением окислительного стресса и снижением окисления ЖК.

### Энергетический обмен почек и репрограммирование обмена веществ при ХБП

После сердца почки являются вторым наиболее метаболически активным органом, которому требуется большое количество АТФ для работы [35]. Было обнаружено, что при диабетической нефропатии

избыток питательных веществ, в частности, глюкозы и аминокислот, способствуют активации mTORC1 в проксимальных извитых канальцах, что приводит к дисфункции почек, альбуминурии и интерстициальному фиброзу [36], в то время как в условиях дефицита питательных веществ активируется AMPK, которая участвует в регуляции биогенеза митохондрий путем стимуляции PGC-1 $\alpha$ , стимулирует катаболический метаболизм и активирует аутофагию, ингибируя mTORC1 [30].

## Кардиоренальная защита при применении ингибиторов НГЛТ 2 на основе метаболического перепрограммирования

Учитывая, что НГЛТ 2 — наиболее важный медиатор реабсорбции глюкозы в проксимальных канальцах, селективное ингибирование НГЛТ 2 индуцирует глюкозурию и увеличивает потерю калорий с мочой примерно до 200–300 ккал в день, что имитирует изменения метаболизма, подобные голоданию [37]. Снижение уровня глюкозы в крови при приеме ингибиторов НГЛТ 2 сопровождается снижением секреции инсулина и повышением уровня глюкагона, а также увеличением продукции эндогенной глюкозы, тем самым снижая риск гипогликемии [38]. Они также улучшают функции  $\beta$ -клеток поджелудочной железы, повышают чувствительность тканей к инсулину и снижают массу тела [38]. На клеточном уровне эффект ингибиторов НГЛТ 2 заключается в уменьшении накопления промежуточных продуктов цикла Кребса и подавлении окислительного стресса, что ассоциируется с уменьшением повреждения клубочков [39]. На модели свиней с ХСН без диабета в группе, получавшей эмпаглитфлозин, наблюдалось снижение утилизации глюкозы миокардом и переключение на утилизацию кетоновых тел, жирных кислот и аминокислот с разветвленной цепью, что улучшало энергетику миокарда [40].

Особо примечательным является тот факт, что ингибиторы НГЛТ 2 вызывают транскрипционную парадигму дефицита питательных веществ, заключающуюся в активации сигнального пути AMPK/SIRT1/PGC-1 $\alpha$  и ингибировании сигнального пути mTOR [41].

Ингибиторы НГЛТ 2 активируют сигнальный путь AMPK/SIRT1/PGC-1 $\alpha$ , тем самым усиливая окисление ЖК, глюконеогенез и кетогенез, что имитирует метаболическое состояние дефицита энергии, подобное голоданию [42, 43]. Что еще более важно, активация сигнального пути AMPK/SIRT1/PGC-1 $\alpha$ , индуцированная ингибированием НГЛТ 2, также улучшает функцию митохондрий, тем самым снижая окислительный стресс, стресс эндоплазматического ретикулума, уровень воспаления и апоптоз [43]. Кроме того, результатом повышения активности пути AMPK/SIRT1/PGC-1 $\alpha$  могут быть и другие плейотроп-

ные кардиопротекторные и нефропротективные эффекты, в частности, усиление процессов аутофагии как в сердце, так и в почках, что опосредует рециркуляцию клеточных компонентов, результатом чего может быть восстановление производства АТФ и снижение окислительного стресса и стресса эндоплазматического ретикулума [44].

В связи с тем, что как ХСН, так и ХБП приводит к развитию анемии у пациентов, особый интерес вызывает тот факт, что активация пути AMPK/SIRT1/PGC-1 $\alpha$  ингибирует вызванное гипоксией накопление фактора, индуцируемого гипоксией HIF-1 $\alpha$  (HIF) в клетках почечных канальцев [45], вследствие чего эти препараты обеспечивают имитацию системной гипоксии и стимуляцию эритропоэза [24]. В исследовании EMPA-REG OUTCOME было постулировано, что у пациентов с сахарным диабетом и сердечно-сосудистыми заболеваниями увеличение гемоглобина и гематокрита после лечения ингибиторами НГЛТ 2 обеспечивает ~50% кардиопротективных эффектов, что обусловлено в том числе эритропоэтическими эффектами [46]. Недавний метаанализ также показал, что эти препараты уменьшают дефицит железа и анемию у больных ХСН и ХБП [47]. Эти эффекты ингибиторов НГЛТ 2 могут быть связаны так же с уменьшением воспаления за счет снижения уровня интерлейкина-6 и усилением аутофагии за счет увеличения SIRT1 [47]. Влияние на гомеостаз железа может быть потенциальным механизмом объяснения преимуществ ингибиторов НГЛТ 2 для сердечно-сосудистых и почечных исходов.

Как было указано ранее, избыточная активация mTORC1 приводит к дисфункции ЛЖ и неблагоприятному ремоделированию сердца [48], а также к дисфункции почек, альбуминурии и интерстициальному фиброзу [36]. Ингибиторы НГЛТ 2 ингибируют сигнальный путь mTOR и тем самым поддерживают окислительно-восстановительный гомеостаз, усиливают аутофагию и подавляют воспаление, что также может частично объяснить кардиоренальные защитные механизмы, индуцированные ингибированием НГЛТ 2 [49, 50]. Сообщалось, что лечение этими препаратами уменьшало связанное с mTORC1 повреждение эпителиальных клеток канальцев у мышей с диабетической нефропатией, восстанавливало уровни АТФ в почках и уменьшило повреждение почек [51].

Таким образом, исследования последних лет показывают, что метаболическое перепрограммирование играет важную роль в прогрессировании ХСН и ХБП. Ингибирование НГЛТ 2 имитирует метаболическую парадигму, подобную голоданию, активируя путь восприятия питательных веществ AMPK/SIRT1/PGC-1 $\alpha$  и подавляя путь mTOR, что приводит к переключению энергетических субстратов от углеводов к ЖК и кетоновым телам, восстановлению уровня АТФ, улучшению функции митохондрий, снижению инсулинорезистентности, уменьшению процессов

воспаления и оксидативного стресса, усилению процессов аутофагии, оказывая тем самым протективное действие на сердечно-сосудистую систему и почки.

## Заключение

Плейотропные кардиопротективные и нефропротективные эффекты ингибиторов НГЛТ 2 были основанием для обсуждения в данном обзоре потенциальных механизмов, выходящих за рамки контроля гипергликемии. Недавние исследования влияния ингибиторов НГЛТ 2 на метаболические процессы предоставили новый взгляд на понимание механизмов органопротективных эффектов этого класса препаратов. Интересно, что ингибиторы НГЛТ 2 могут вызывать метаболическую парадигму, подобную голоданию, включающую метаболическое переключение с углеводов на использование липидов и кетоновых

тел, что активирует пути депривации питательных веществ и способствует поддержанию энергетического гомеостаза. Эти метаболические эффекты могут частично объяснить кардиоренальные защитные механизмы ингибиторов НГЛТ 2.

На сегодняшний день остается недостаточно изученными вопросы протективных свойств ингибиторов НГЛТ 2 у пациентов с ХБП с СКФ 20 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> и менее, а так же роли кетоновых тел и незаменимых аминокислот с разветвленной цепью в метаболизме сердца и почек у пациентов с ХСН. Необходимы дальнейшие исследования для выяснения неоднозначных вопросов относительно метаболических изменений и получения полного представления о влиянии ингибирования НГЛТ 2 на метаболизм и его механизмы.

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

## References / Литература

1. Tsao CW, Lyass A, Enserro D, et al. Temporal Trends in the Incidence of and Mortality Associated with Heart Failure with Preserved and Reduced Ejection Fraction. *JACC Heart Failure*. 2018;6(8):678-685. DOI:10.1016/j.jchf.2018.03.006.
2. Vinogradova NG, Polyakov DS, Fomin IV. Analysis of mortality in patients with heart failure after decompensation during longterm follow-up in specialized medical care and in real clinical practice. *Kardiologiya*. 2020;60(4):91-100 (In Russ.) [Виноградова Н.Г., Поляков Д.С., Фомин И.В. Анализ смертности у пациентов с ХСН после декомпенсации при длительном наблюдении в условиях специализированной медицинской помощи и в реальной клинической практике. *Кардиология*. 2020;60(4):91-100]. DOI:10.18087/cardio.2020.4.n1014.
3. Polyakov DS, Fomin IV, Belenkov YuN, et al. Chronic heart failure in the Russian Federation: what has changed over 20 years of follow-up? Results of the EPOCH-CHF study. *Kardiologiya*. 2021;61(4):4-14 (In Russ.) [Поляков Д.С., Фомин И.В., Беленков Ю.Н. и др. Хроническая сердечная недостаточность в Российской Федерации: что изменилось за 20 лет наблюдения? Результаты исследования ЭПОХА-ХСН. *Кардиология*. 2021;61(4):4-14]. DOI:10.18087/cardio.2021.4.n1628.
4. House AA, Wanner C, Sarnak MJ, et al; Conference Participants. Heart failure in chronic kidney disease: conclusions from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference. *Kidney Int*. 2019;95(6):1304-1317. DOI:10.1016/j.kint.2019.02.022.
5. Kurochkina ON, Kerimova SN, Ismailov ZB, et al. Evaluation of the dynamics of the glomerular filtration rate in patients with chronic kidney disease according to the data of the regional register. *Clinical Nephrology*. 2022;14(2):9-18. (In Russ.) [Курочкина О.Н., Керимова С.Н., Исмаилов З.Б. и др. Оценка динамики скорости клубочковой фильтрации у пациентов с хронической болезнью почек по данным регионального регистра. *Клиническая нефрология*. 2022;14(2):9-18]. DOI:10.18565/nephrology.2022.2.9-18.
6. Kurochkina ON, Baranov AV, Sazhina AS, et al. Modern methods of treating elderly patients with chronic heart failure: a review of the literature. *Pharmateka*. 2023;30(1-2):94-99 (In Russ.) [Курочкина О.Н., Баранов А.В., Сажина А.С. и др. Современные методы лечения пожилых пациентов с хронической сердечной недостаточностью: обзор литературы. *Фарматека*. 2023;30(1-2):94-99]. DOI:10.18565/pharmateka.2023.1-2.94-99.
7. Kurochkina ON, Baranov AV, Sazhina AS, et al. Organizing medical care for patients with chronic heart failure in Russia regions with a low population density. *Profilakticheskaya Meditsina*. 2023;26(5):102-109 (In Russ.) [Курочкина О.Н., Баранов А.В., Сажина А.С. и др. Возможности организации оказания медицинской помощи пациентам с хронической сердечной недостаточностью в регионах России с низкой плотностью населения. *Профилактическая медицина*. 2023;26(5):102-109]. DOI:10.17116/profmed202326051102.
8. 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.
9. Bhatt DL, Szarek M, Steg PG, et al; SOLOIST-WHF Trial Investigators. Sotagliflozin in patients with diabetes and recent worsening heart failure. *N Engl J Med*. 2021;384:117-128. DOI:10.1056/NEJMoa2030183.
10. Anker SD, Butler J, Filippatos G, et al; EMPEROR-Preserved Trial Investigators. Empagliflozin in heart failure with a preserved ejection fraction. *N Engl J Med*. 2021;385(16):1451-1461. DOI:10.1056/NEJMoa2107038.
11. Solomon SD, McMurray JJV, Claggett B, et al; DELIVER Trial Committees and Investigators. Dapagliflozin in heart failure with mildly reduced or preserved ejection fraction. *N Engl J Med*. 2022;387:1089-98. DOI:10.1056/NEJMoa2206286.
12. Vardeny O, Fang JC, Desai AS, et al. Dapagliflozin in heart failure with improved ejection fraction: a prespecified analysis of the DELIVER trial. *Nat Med*. 2022;28:2504-2511. DOI:10.1038/s41591-022-02102-9.
13. Vaduganathan M, Docherty KF, Claggett BL, et al. SGLT-2 inhibitors in patients with heart failure: a comprehensive meta-analysis of five randomised controlled trials. *Lancet*. 2022;400(10354):757-767. DOI:10.1016/S0140-6736(22)01429-5.
14. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al; ESC Scientific Document Group. 2023 Focused Update of the 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2023;44(37):3627-3639. DOI:10.1093/eurheartj/ehad195.
15. Heerspink HJL, Stefánsson BV, Correa-Rotter R, et al; DAPA-CKD Trial Committees and Investigators. Dapagliflozin in patients with chronic kidney disease. *N Engl J Med*. 2020;383(15):1436-1446. DOI:10.1056/NEJMoa2024816.
16. The EMPA-KIDNEY Collaborative Group; Herrington WG, Staplin N, Wanner C. Empagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med*. 2023;388(2):117-127. DOI:10.1056/NEJMoa2204233.
17. Nuffield Department of Population Health Renal Studies Group; SGLT2 inhibitor Meta-Analysis Cardio-Renal Trialists' Consortium. Impact of Diabetes on the Effects of Sodium Glucose Co-Transporter-2 Inhibitors on Kidney Outcomes: Collaborative Meta-Analysis of Large Placebo-Controlled Trials. *Lancet*. 2022;400(10365):1788-1801. DOI:10.1016/S0140-6736(22)02074-8.
18. Packer M. Cardioprotective effects of sirtuin-1 and its downstream effectors: potential role in mediating the heart failure benefits of SGLT2 (sodium-glucose cotransporter 2) inhibitors. *Circ Heart Fail*. 2020;13(9):e007197. DOI:10.1161/CIRCHEARTFAILURE.120.007197.
19. Cowie MR, Fisher M. SGLT2 inhibitors: mechanisms of cardiovascular benefit beyond glycaemic control. *Nat Rev Cardiol*. 2020;17(12):761-772. DOI:10.1038/s41569-020-0406-8.
20. Van Bommel EJM, Muskiet MHA, van Baar MJB, et al. The Renal Hemodynamic Effects of the SGLT2 Inhibitor Dapagliflozin Are Caused by Post-Glomerular Vasodilatation Rather than Pre-Glomerular Vasoconstriction in Metformin-Treated Patients with Type 2 Diabetes in the Randomized, Double-Blind RED Trial. *Kidney Int*. 2020;97:202-212. DOI:10.1016/j.kint.2019.09.013.
21. Vallon V, Verma S. Effects of SGLT2 inhibitors on kidney and cardiovascular function. *Annu Rev Physiol*. 2021;83:503-528. DOI:10.1146/annurev-physiol-031620-095920.
22. Sano M. A new class of drugs for heart failure: SGLT2 inhibitors reduce sympathetic overactivity. *J Cardiol*. 2018;71(5):471-476. DOI:10.1016/j.jcc.2017.12.004.
23. Vallon V, Thomson SC. The tubular hypothesis of nephron filtration and diabetic kidney disease. *Nat Rev Nephrol*. 2020;16(6):317-336. DOI:10.1038/s41581-020-0256-y.

24. Packer M. Mechanisms leading to differential hypoxia-inducible factor signaling in the diabetic kidney: modulation by SGLT2 inhibitors and hypoxia mimetics. *Am J Kidney Dis.* 2021;77(2):280-286. DOI:10.1053/j.ajkd.2020.04.016.
25. Yu YW, Que JQ, Liu S, et al. Sodium-glucose co-transporter-2 inhibitor of dapagliflozin attenuates myocardial ischemia/reperfusion injury by limiting NLRP3 inflammasome activation and modulating autophagy. *Front Cardiovasc Med.* 2022;8:768214. DOI:10.3389/fcvm.2021.768214.
26. Ferrannini E, Mark M, Mayoux E. CV protection in the EMPA-REG OUTCOME trial: a "thrifty substrate" hypothesis. *Diabetes Care.* 2016;39:1108-1114. DOI:10.2337/dc16-0330.
27. Lopaschuk GD, Karwi QG, Tian R, et al. Cardiac energy metabolism in heart failure. *Circ Res.* 2021;128(10):1487-1513. DOI:10.1161/CIRCRESAHA.121.318241.
28. D'Onofrio N, Servillo L, Balestrieri ML. SIRT1 and SIRT6 signaling pathways in cardiovascular disease protection. *Antioxid Redox Signal.* 2018;28(8):711-732. DOI:10.1089/ars.2017.7178.
29. Herzig S, Shaw RJ. AMPK: guardian of metabolism and mitochondrial homeostasis. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2018;19(2):121-135. DOI:10.1038/nrm.2017.95.
30. Fontecha-Barriuso M, Martin-Sanchez D, Martinez-Moreno JM, et al. The role of PGC-1 $\alpha$  and mitochondrial biogenesis in kidney diseases. *Biomolecules.* 2020;10(2):347. DOI:10.3390/biom10020347.
31. Clark AJ, Parikh SM. Targeting energy pathways in kidney disease: the roles of sirtuins, AMPK, and PGC1 $\alpha$ . *Kidney Int.* 2021;99(4):828-840. DOI:10.1016/j.kint.2020.09.037.
32. Davogusto GE, Salazar RL, Vasquez HG, et al. Metabolic remodeling precedes mTORC1-mediated cardiac hypertrophy. *J Mol Cell Cardiol.* 2021;158:115-127. DOI:10.1016/j.yjmcc.2021.05.016.
33. Horton JL, Davidson MT, Kurishima C, et al. The failing heart utilizes 3-hydroxybutyrate as a metabolic stress defense. *JCI Insight.* 2019;4(4):e124079. DOI:10.1172/jci.insight.124079.
34. Xu M, Xue RQ, Lu Y, et al. Choline ameliorates cardiac hypertrophy by regulating metabolic remodelling and UPRmt through SIRT3-AMPK pathway. *Cardiovasc Res.* 2019;115(3):530-45. DOI:10.1093/cvr/cvy217.
35. Holcombe J, Weavers H. Functional-metabolic coupling in distinct renal cell types coordinates organ-wide physiology and delays premature ageing. *Nat Commun.* 2023;14(1):8405. DOI:10.1038/s41467-023-44098-x.
36. Kogot-Levin A, Hinden L, Riahi Y, et al. Proximal tubule mTORC1 is a central player in the pathophysiology of diabetic nephropathy and its correction by SGLT2 Inhibitors. *Cell Rep.* 2020;32(4):107954. DOI:10.1016/j.celrep.2020.107954.
37. Ferrannini G, Hach T, Crowe S, et al. Energy balance after sodium-glucose cotransporter 2 inhibition. *Diabetes Care.* 2015;38(9):1730-1735. DOI:10.2337/dc15-0355.
38. Al Jobori H, Daniele G, Adams J, et al. Empagliflozin treatment is associated with improved  $\beta$ -cell function in type 2 diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab.* 2018;103(4):1402-1407. DOI:10.1210/jc.2017-01838.
39. Tanaka S, Sugiura Y, Saito H, et al. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibition normalizes glucose metabolism and suppresses oxidative stress in the kidneys of diabetic mice. *Kidney Int.* 2018;94(5):912-925. DOI:10.1016/j.kint.2018.04.025.
40. Santos-Gallego CG, Requena-Ibanez JA, San Antonio R, et al. Empagliflozin ameliorates adverse left ventricular remodeling in nondiabetic heart failure by enhancing myocardial energetics. *J Am Coll Cardiol.* 2019;73(15):1931-1944. DOI:10.1016/j.jacc.2019.01.056.
41. Salvatore T, Galiero R, Caturano A, et al. An Overview of the Cardiorenal Protective Mechanisms of SGLT2 Inhibitors. *Int J Mol Sci.* 2022;23(7):3651. DOI:10.3390/ijms23073651.
42. Koyani CN, Plastira I, Sourij H, et al. Empagliflozin protects heart from inflammation and energy depletion via AMPK activation. *Pharmacol Res.* 2020;158:104870. DOI:10.1016/j.phrs.2020.104870.
43. He L, Ma S, Zuo Q, et al. An effective sodium-dependent glucose transporter 2 inhibition, canagliflozin, prevents development of hypertensive heart failure in Dahl salt-sensitive rats. *Front Pharmacol.* 2022;13:856386. DOI:10.3389/fphar.2022.856386.
44. Aragón-Herrera A, Feijóo-Bandín S, Otero Santiago M, et al. Empagliflozin reduces the levels of CD36 and cardiotoxic lipids while improving autophagy in the hearts of Zucker diabetic fatty rats. *Biochem Pharmacol.* 2019;170:113677. DOI:10.1016/j.bcp.2019.113677.
45. Bessho R, Takiyama Y, Takiyama T, et al. Hypoxia-inducible factor-1 $\alpha$  is the therapeutic target of the SGLT2 inhibitor for diabetic nephropathy. *Sci Rep.* 2019;9(1):14754. DOI:10.1038/s41598-019-51343-1.
46. Inzucchi SE, Zinman B, Fitchett D, et al. How does empagliflozin reduce cardiovascular mortality? Insights from a mediation analysis of the EMPA-REG OUTCOME trial. *Diabetes Care.* 2018;41(2):356-363. DOI:10.2337/dc17-1096.
47. Tziastoudi M, Pissas G, Golfinopoulos S, et al. Sodium-Glucose Transporter 2 (HГЛТ 2) Inhibitors and Iron Deficiency in Heart Failure and Chronic Kidney Disease: A Literature Review. *Life (Basel).* 2023;13(12):2338. DOI:10.3390/life13122338.
48. Blackwood EA, Hofmann C, Santo Domingo M, et al. ATF6 regulates cardiac hypertrophy by transcriptional induction of the mTORC1 activator, Rheb. *Circ Res.* 2019;124(1):79-93. DOI:10.1161/CIRCRESAHA.118.313854.
49. Sun X, Han F, Lu Q, et al. Empagliflozin ameliorates obesity-related cardiac dysfunction by regulating sestrin2-mediated AMPK-mTOR Signaling and redox homeostasis in high-fat diet-induced obese mice. *Diabetes.* 2020;69(6):1292-1305. DOI:10.2337/db19-0991.
50. Ren C, Sun K, Zhang Y, et al. Sodium-glucose cotransporter-2 inhibitor empagliflozin ameliorates sunitinib-induced cardiac dysfunction via regulation of AMPK-mTOR signaling pathway-mediated autophagy. *Front Pharmacol.* 2021;12:664181. DOI:10.3389/fphar.2021.664181.
51. Tomita I, Kume S, Sugahara S, et al. SGLT2 Inhibition Mediates Protection from Diabetic Kidney Disease by Promoting Ketone Body-Induced mTORC1 Inhibition. *Cell Metab.* 2020;32(3):404-419.e6. DOI:10.1016/j.cmet.2020.06.020.

Сведения об Авторах/About the Authors

**Куручкина Ольга Николаевна** [Olga N. Kurochkina]

ORCID 0000-0003-1595-7692, SPIN-код: 1444-0909, AuthorID: 623207

**Коротков Дмитрий Александрович** [Dmitry A. Korotkov]

ORCID 0009-0000-4268-3813

**Сажина Анастасия Сергеевна** [Anastasia S. Sazhina]

ORCID 0000-0002-0741-9053, SPIN-код: 9637-7836

**Богомолов Андрей Николаевич** [Andrew N. Bogomolov]

ORCID 0000-0003-0019-0820, SPIN-код: 5336-7666, AuthorID: 812977

# АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ КЛИНИЧЕСКОЙ ФАРМАКОЛОГИИ

## Механизмы кардиотоксичности противоопухолевой терапии ингибиторами иммунных контрольных точек: современные достижения

Хидирова Л. Д.<sup>1,2\*</sup>, Лацвиева А. Е.<sup>1</sup>, Ведерин А. А.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Новосибирский государственный медицинский университет, Новосибирск, Россия

<sup>2</sup>Новосибирский областной клинический кардиологический диспансер, Новосибирск, Россия

Появление ингибиторов иммунных контрольных точек (ИКТ) открыло новые перспективы в иммунотерапии рака. Тем не менее, серьезные, в том числе опасные для жизни состояния, вызванные кардиотоксическими эффектами ИКТ, ставят перед клиническими специалистами ряд препятствий. Нехватка знаний об аспектах патофизиологии кардиоваскулярных нежелательных явлений терапии опухолей ИКТ является одной из причин обращения специалистов онкологического профиля за помощью к кардиологам. В РФ данная проблема является еще более актуальной в связи с тем, что в научной литературе не имеется первичных исследований, которые были бы посвящены детальному разбору вопросов патогенеза кардиоваскулярных нарушений, возникающих в ходе терапии ингибиторами ИКТ. В зарубежной литературе представлены работы, которые рассматривают механизмы развития отдельных осложнений, но число работ, которые бы систематизировали и суммировали описания всех наиболее значимых осложнений терапии ингибиторами ИКТ, невелико. В связи с этим был проведен обзор литературы по применению ингибиторов ИКТ с поиском в библиографических базах данных PubMed, Embase, Web of Science, e-Library, Google Scholar, целью которого стал анализ накопленных данных о механизмах развития осложнений терапии ингибиторами ИКТ; предпочтение отдавалось систематическим обзорам, рандомизированным клиническим исследованиям, которые были бы дополнены отдельными когортными исследованиями и описанием некоторых экспериментов. Таким образом, определено, что кардиотоксичность ингибиторов ИКТ может затрагивать любой отдел сердечно-сосудистой системы, вызывая изменения как воспалительной (миокардит, перикардит, коронарный васкулит), так и невоспалительной этиологии (аритмии, невоспалительная дисфункция левого желудочка, такоубоподобный синдром, коронарный вазоспазм и инфаркт миокарда на фоне атеросклероза). За счет разнообразия клинических проявлений, при относительной редкости, кардиотоксические реакции ингибиторов ИКТ могут создавать трудности при дифференциальной диагностике и лечении пациентов. Понимание же их механизмов повышает возможности специалистов в отношении формирования эффективной стратегии лечения с минимизацией риска осложнений. И хотя в онкологической практике накоплено немало теоретических, экспериментальных и клинико-эмпирических данных о побочных эффектах этого класса противоопухолевых препаратов, кардиотоксичность ингибиторов ИКТ представляет собой проблему, требующую дальнейших исследований.

**Ключевые слова:** кардиотоксичность, ингибиторы иммунных контрольных точек, иммуноопосредованные нежелательные реакции, миокардит, острый коронарный синдром, перикардит, дилатационная кардиомиопатия, синдром такоубо, аритмии.



**Для цитирования:** Хидирова Л. Д., Лацвиева А. Е., Ведерин А. А. Механизмы кардиотоксичности противоопухолевой терапии ингибиторами иммунных контрольных точек: современные достижения. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2024;20(2):265-274. DOI: 10.20996/1819-6446-2024-3022. EDN JNMVKN

### Cardiotoxicity mechanisms of antitumor therapy with immune checkpoint inhibitors: new achievements

Khidirova L. D.<sup>1,2\*</sup>, Latsvieva A. E.<sup>1</sup>, Vederin A. A.<sup>1</sup>

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

<sup>2</sup>Novosibirsk Regional Clinical Cardiology Dispensary, Novosibirsk, Russia

The immune checkpoint inhibitors (ICTs) emergence has opened up new perspectives in cancer immunotherapy. Nevertheless, serious, including life-threatening conditions caused by ICT cardiotoxic effects pose a number of obstacles to clinical specialists. The lack of knowledge about pathophysiology of cardiovascular adverse events in the treatment of ICT tumors is one of the reasons why oncological specialists seek help from cardiologists. Some works consider the mechanisms of individual complications development, but the number of works that would systematize and summarize descriptions of all the most significant ICT inhibitor therapy complications is small. In this regard, a literature review on the use of ICT inhibitors was conducted with a search in PubMed, Embase, Web of Science, e-Library, Google Scholar. The purpose was to analyze the accumulated data on the mechanisms of ICT therapy complications development; Preference was given to systematic reviews, randomized clinical trials, which would be supplemented by separate cohort studies and descriptions of some experiments. Thus, it was determined that the ICT inhibitors cardiotoxicity can affect any part of the cardiovascular system, causing changes in both inflammatory and non-inflammatory etiology. Understanding their mechanisms increases the ability of specialists to form an effective treatment strategy while minimizing the risk of complications. Although a lot of theoretical, experimental and clinical empirical data on the side effects of this class of anticancer drugs have been accumulated in oncological practice, the ICT inhibitors cardiotoxicity is a problem requiring further research.

**Keywords:** cardiotoxicity, immune checkpoint inhibitors, immune-related adverse events, myocarditis, acute coronary syndrome, pericarditis, dilated cardiomyopathy, Takotsubo syndrome, arrhythmias.

**For citation:** Khidirova L. D., Latsvieva A. E., Vederin A. A. Cardiotoxicity mechanisms of antitumor therapy with immune checkpoint inhibitors: new achievements. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2024;20(2):265-274. DOI: 10.20996/1819-6446-2024-3022. EDN JNMVKN

\*Corresponding Author (Автор, ответственный за переписку): h\_ludmila73@mail.ru

Received/Поступила: 20.02.2024

Review received/Рецензия получена: 02.03.2024

Accepted/Принята в печать: 30.04.2024

## Введение

Революционным событием в иммунотерапии онкологических заболеваний стало создание ингибиторов иммунных контрольных точек (ИКТ), которые представляют гуманизированные моноклональные антитела к ингибирующим рецепторам и их лигандам, повышающим эффективность Т-клеточного иммунного ответа. Однако чрезмерная его активация приводит к уникальным побочным эффектам — иммуноопосредованным нежелательным реакциям (иоНР) [1, 2]. В их числе находится и кардиотоксичность, которая встречается достаточно редко, у 1,1-5,0% пациентов, однако смертность достигает от 27 до 50% случаев [3]. Очевидно, что кардиотоксичность ингибиторов ИКТ требует особой клинической настороженности. Понимание основных клинико-диагностических предпосылок кардиотоксических осложнений ингибиторов ИКТ и разработка протоколов ведения таких пациентов, несомненно, должны иметь в своей основе информацию о патогенетических механизмах этих реакций. В этой связи цель данной работы — описание по данным литературы некоторых базовых аспектов кардиотоксических эффектов ингибиторов ИКТ.

## Механизмы действия ингибиторов ИКТ как предпосылки к формированию иммуноопосредованных нежелательных реакций

На сегодняшний день одобрено три класса ингибиторов ИКТ, отличающихся по воздействию на ИКТ [4]:

1) ингибиторы, нацеленные на цитотоксический антиген 4, ассоциированный с Т-лимфоцитами гликопротеина цитотоксических Т-лимфоцитов 4 (CTLA-4), препарат ипилимумаб;

2) ингибиторы, нацеленные на путь программируемой смерти-1 мембранного белка надсемейства иммуноглобулинов (PD-1), препараты ниволумаб, пембролизумаб, цемиплимаб и достарлимаб, а также ингибиторы, нацеленные на его лиганд (PD-L1), препараты атезолизумаб, авелумаб и дурвалумаб;

3) ингибиторы, нацеленные на ген активации лимфоцитов 3 мембранного белка суперсемейства иммуноглобулинов (LAG-3), препарат релатлимаб.

CTLA-4 — белок, экспрессирующийся на поверхности регуляторных (Treg) и других Т-лимфоцитов

после их активации. Он гомологичен CD28, стимулирующему ко-рецептору, необходимому для активации покоящихся Т-лимфоцитов при взаимодействии поверхностного белкового комплекса Т-лимфоцитов — Т-клеточного рецептора (TCR) и специфических пептидов опухоли, представляемых в составе молекулы главного класса гистосовместимости (МНС) антиген-презентирующими клетками (АПК) в лимфоузлах. В отличие от CD28, CTLA-4 передает ко-ингибирующий сигнал, один из механизмов его передачи — конкуренция CTLA-4 с CD28 за связывание с CD80/86 на АПК. Передача ингибирующего сигнала приводит к анергии Т-лимфоцитов, как при взаимодействии непосредственно с АПК, так и опосредованно через Treg, рекрутируемых на фоне длительного воспаления. Это приводит к подавлению противоопухолевого иммунитета на уровне лимфоузлов, дренирующих опухолевые очаги [5]. Ингибирование рецепторов CTLA-4 блокирует эти ингибирующие сигналы и усиливает активацию Т-клеток и противоопухолевый ответ (рис. 1).

PD-L1 — это белок клеток-мишеней, связывающийся с рецепторами PD-1 на Т-клетках CD8, ограничивающий воспаление и предотвращающий повреждение здоровых тканей. PD-1 экспрессируется на активированных Т- и В-лимфоцитах, NK-клетках и макрофагах, причем высокая экспрессия PD-1 наблюдается у "истощенных" Т-лимфоцитов, ранее подвергнутых высокому уровню антигенной стимуляции. PD-L1 экспрессируется на гемопоэтических клетках (например, АПК), а также на клетках различных тканей, в том числе на структурах сердца. Ось PD-1/PD-L1 играет важную роль в поддержании толерантности иммунитета к собственным тканям организма: при активации аутореактивных Т-лимфоцитов экспрессия PD-L1 на АПК и клетках ткани приводит к связыванию PD-L1 с PD-1 и ингибированию сигнала, генерируемого TCR, с последующим апоптозом Т-лимфоцитов. Экспрессия PD-L1 на клетках опухоли и АПК, усиливаемая ИФН-γ и другими цитокинами эффекторных Т-лимфоцитов, предотвращает активацию Т-клеток и позволяет опухоли уклоняться от иммунного ответа [5]. Ингибиторы ИКТ, нацеленные на рецепторы PD-1 или PD-L1, предотвращают ускользание опухоли путем сверхэкспрессии PD-L1, что приводит к цитотоксическому разрушению опухолевых клеток, опосредованному CD8 Т-клетками (см. рис. 1).

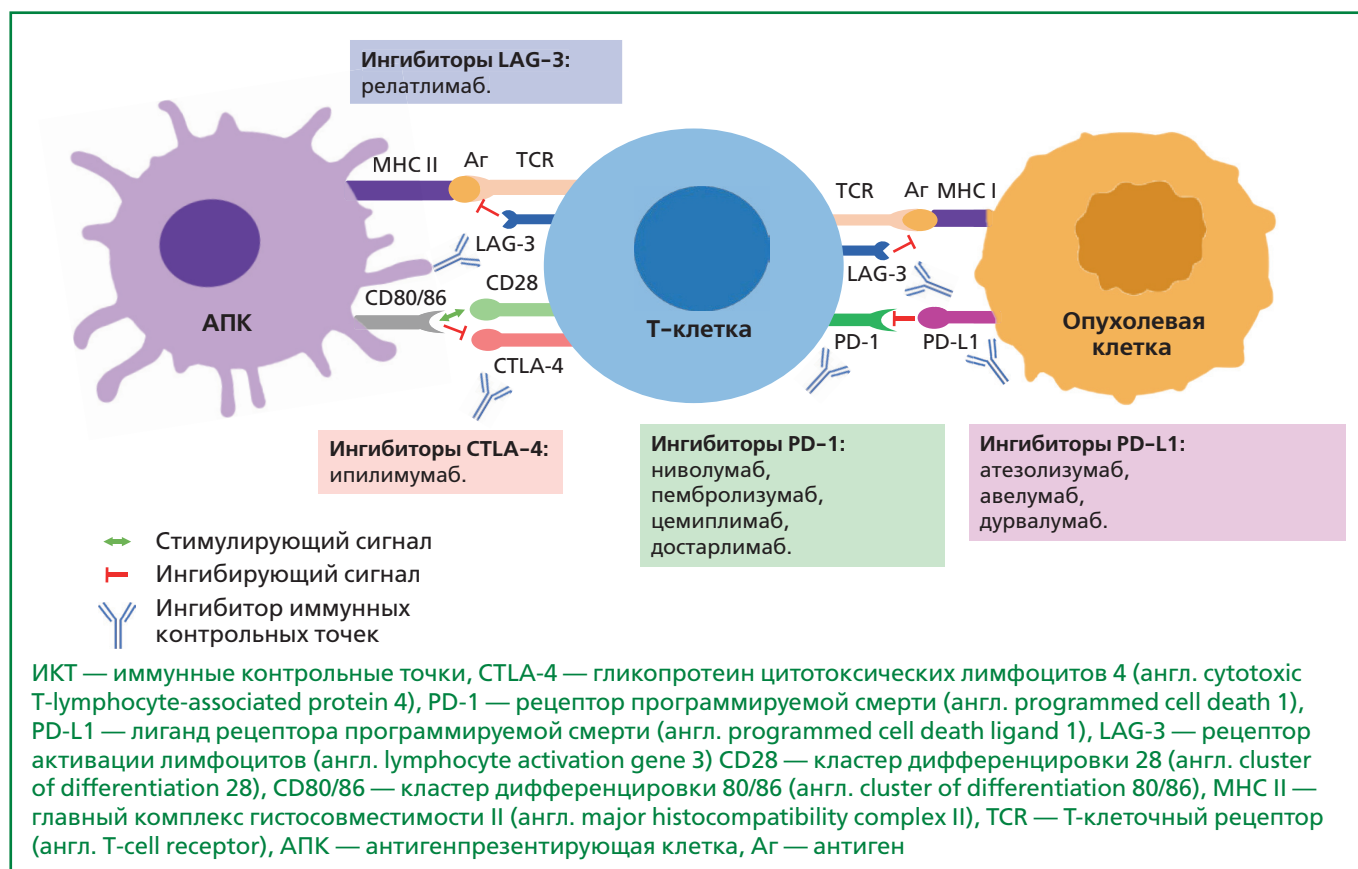


Рисунок 1. Механизм активации Т-клеток и ИКТ как мишени воздействия ингибиторов ИКТ

LAG-3 — ко-ингибирующий белок, уникально присутствующий как на цитотоксических Т-клетках CD8, так и на иммуносупрессивных регуляторных Т-клетках. LAG-3 связывается с комплексом TCR:CD3 на мембране Т-клеток и блокирует передачу сигнала TCR, что прекращает пролиферацию клеток и секрецию цитокинов в ответ на передачу сигналов CD3. Совместное взаимодействие LAG-3 и CD3 в иммунологическом синапсе необходимо для понижения модуляции передачи сигнала TCR. Среди других последствий одновременное взаимодействие LAG-3/TCR с их лигандами ингибирует TCR:CD3-зависимые внутриклеточные потоки кальция. Подобно PD-1, конститутивная экспрессия LAG-3 часто связана с истощением Т-клеток [6]. Ингибирование LAG-3 увеличивает ответ Т-клеток CD8 как прямо, так и косвенно за счет снижения регуляторных механизмов Т-клеток (см. рис. 1), с аддитивными противоопухолевыми эффектами в сочетании с ингибированием PD-1.

Активация Т-клеток начинается с презентации опухолевого антигена АПК из врожденной иммунной системы Т-клеткам через MHC, также необходим второй ко-стимулирующий сигнал от связывания CD80 и CD86 на АПК с CD28 на Т-клетках. Внутриклеточный каскад этих сигналов приводит к дифференцировке покоящихся CD8 Т-клеток в активированные цитотоксические CD8 Т-клетки. Нарушение в функциониро-

вании CTLA-4, LAG-3 и оси PD-1/PD-L1, возникающее в результате применения ингибиторов ИКТ, приводит к нарушению механизмов, поддерживающих периферическую иммунологическую толерантность к здоровым тканям и органам [5].

## Механизмы отдельных осложнений терапии ингибиторами ИКТ

**Миокардит** — наиболее распространенная кардиотоксическая иоНР. Хотя среди всех системных иоНР его встречаемость составляет около 1,14%, летальность при развитии этого осложнения высокая — около 25-50% [7]. В силу клинической актуальности данное осложнение наиболее изучено. Миокардит может сформироваться уже через 2 недели после терапии ингибиторами ИКТ и протекать как бессимптомно с возрастанием уровня сердечных биомаркеров, так и с тяжелыми поражениями сердца, вплоть до молниеносных и опасных для жизни проявлений: кардиогенного шока, сердечной недостаточности, жизнеугрожающих аритмий. Для правильного формирования стратегий диагностики, профилактики и лечения ИКТ-ассоциированного миокардита требуется знание его патогенетических механизмов, имеющих несколько взаимосвязанных аспектов [7].

В фундаментальной основе патогенеза миокардита лежат пути CTLA-4 и PD-1/PD-L1. В норме они играют важную роль в установлении периферической иммунной толерантности к структурам сердца, защищая миокард от повреждений, как аутоиммунного, так и неаутоиммунного характера; например, ось PD-1/PD-L1 выступает механизмом защиты миокарда в случае его ишемического поражения [8]. Блокада путей CTLA-4 и PD-1/PD-L1 в результате терапии таргетными препаратами приводит к Т-клеточной агрессии, что было продемонстрировано в доклинических исследованиях на мышинных моделях. В работе S. C. Wei и соавт. было показано спонтанное развитие миокардита при ингибировании CTLA-4 в эксперименте с применением анти-CTLA-4 препаратов, что связывалось со снижением активности Treg, экспрессирующих CTLA-4, приводящей к усиленной активации кардиореактивных Т-клеток [9]. Также была продемонстрирована роль делеции CTLA-4 в развитии фатальной неконтролируемой лимфопролиферации, диффузного воспаления тканей, включая миокардит, и преждевременной смертности [10].

Экспериментально же вносимые дефекты функционирования оси PD-1/PD-L1 приводили к различным сердечным фенотипам, что гипотетически было связано с особенностями генетического фона. Так у мышей, имеющих аутоиммунный генетический фон или имеющих дефицит других контрольных иммунных точек (LAG-3), была показана статистически значимая связь между потерей экспрессии PD-1 и PD-L1/PD-L2 и развитием летального аутоиммунного миокардита, в отличие от исследований с мышами, имеющих неаутоиммунный генетический фон [9-11]. Это свидетельствует о том, что существуют генетические особенности организма, обеспечивающие избыток механизмов регуляции и компенсирующие потерю PD-1, однако в условиях стимулирования иммунной системы нарушение функционирования оси PD-L1/PD-1 может вносить вклад в развитие миокардита даже в отсутствие аутоиммунного генетического фона [11].

Существуют и другие аспекты патогенеза ИКТ-ассоциированного миокардита. Одна из существующих в настоящее время гипотез предполагает его связь с высоким уровнем цитокиновой активности, вызываемой ингибиторами ИКТ. Цитокины, рекрутирующие иммунные клетки в микроокружение опухоли, являются важными модуляторами иммунного ответа, в том числе они имеют отношение и к ИКТ [12]. Например, ось PD-1/PD-L1 является составной частью цитокин-опосредованной петли отрицательной обратной связи, функционирующей в миокарде: секреция ИФН- $\gamma$  Th1 и цитотоксическими Т-лимфоцитами приводит к повышению активности PD-L1 на эндотелиальных клетках сердца, который в свою очередь приводит к подавлению эффекторных Т-клеток. Выключение PD-1/PD-L1 ведет к усилению продукции ИФН- $\gamma$  и повышению активности Т-клеток,

в том числе, в отношении кардиотоксических эффектов [11, 13]. Кроме того, ингибиторы ИКТ вызывают повышение уровня других цитокинов. Так, в исследовании S. Y. Lim и соавт., было показано, что на фоне терапии ингибиторами ИКТ имеется повышенная экспрессия 11 цитокинов (G-CSF, GM-CSF, факталькин, FGF-2, IFN $\alpha$ 2, IL12p70, IL1 $\alpha$ , IL1 $\beta$ , IL1RA, IL2 и IL13), которая оказалась тесно связана с тяжелыми иоНП [12]. Эти цитокины, обладая мощной провоспалительной активностью, включают стимуляцию рекрутирования Т-клеток, пролиферации, выживания, дифференцировки и эффекторных функций; многие из этих цитокинов (например, IL1 $\alpha$ , IL1 $\beta$ , IL2, IFN $\alpha$ 2 и IL12p70) участвуют в воспалении, лежащем в основе аутоиммунных процессов. Эти цитокины способствуют проникновению ингибиторов ИКТ в органы-мишени, включая миокард, опосредуя их прямой кардиотоксический Т-лимфоцитопосредованный эффект [13].

Другая гипотеза рассматривает развитие кардиотоксичности вследствие нарушения центральной иммунной толерантности к структурам сердца, которое особенно часто наблюдается при применении ингибиторов ИКТ по поводу опухолей тимуса. Нарушение нормального функционирования вилочковой железы вследствие опухолевого поражения приводит к нарушению стимуляции предшественников Т-клеток антигенами сердца (например,  $\alpha$ -миозина с тяжелой цепью) и отрицательного отбора антиген-специфичных Т-клеток миокарда. Впоследствии они созревают в аутореактивные наивные Т-лимфоциты, которые рециркулируют через лимфатические узлы, дренирующие сердце [14]. Нарушение периферической иммунной толерантности, которое возникает при применении ингибиторов ИКТ, может привести к активации сердечных антиген-специфических наивных Т-клеток и их дифференцировке в клоны эффекторных Т-клеток, что дополняет уже имеющееся нарушение в центральной иммунной толерантности к сердцу и в дальнейшем может привести к повреждению миокарда. Это подтверждается тем, что частота развития аутоиммунного миокардита на фоне применения ингибиторов ИКТ выше у пациентов с эпителиальными опухолями тимуса, чем при других опухолях (5-9,1% против 0,06-1%) [15].

В качестве немаловажного антигена, участвующего в развитии аутоиммунного миокардита на фоне применения ингибиторов ИКТ, описан сердечный миозин. В исследовании T. Won и соавт. было показано, что иммунизация миозином или его укороченным пептидом в эксперименте является эффективным методом индуцирования развития аутоиммунного миокардита у различных линий мышей [16]. Была зафиксирована высокая активность субпопуляции миозин-специфических Т-клеток с фенотипом коэкспрессии PD-1, CD44 и CD69, CD44 и CD69, которые являются маркерами активации и имеются на эффекторных, центральных или периферических Т-клетках памяти,

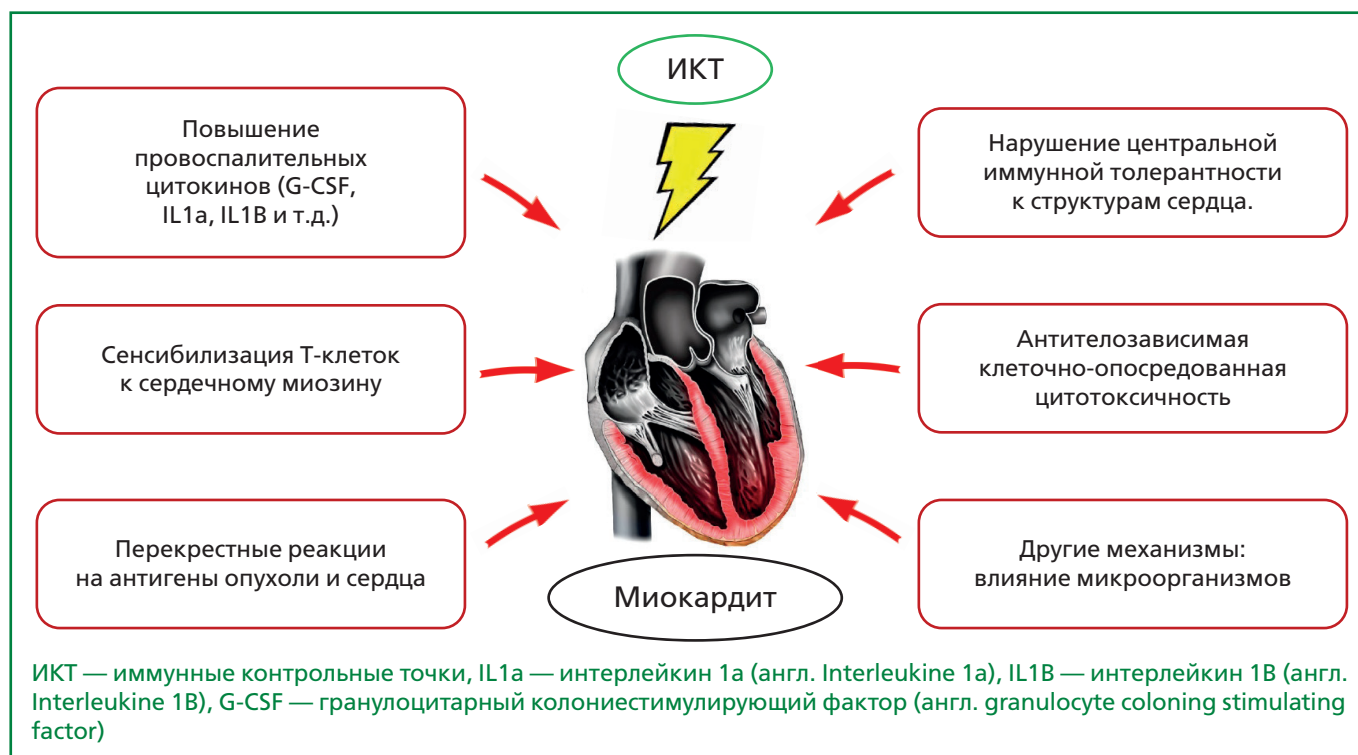


Рисунок 2. Механизмы развития миокардита у онкологических больных, получающих ингибиторы ИКТ

уже подвергавшихся антигенной стимуляции. Вместе с миозином были описаны и другие сердечные антигены, такие как  $\beta 1$ -адренорецептор, мускариновый рецептор M2 и Na-K-АТФаза, распознаваемые ауто-антителами у пациентов с миокардитом и дилатационной кардиомиопатией, что может свидетельствовать об участии нескольких различных аутоиммунных мишеней в патогенезе ИКТ-ассоциированного миокардита [15, 17].

В настоящее время высказывается возможность инфильтрации и повреждения миокарда клоном Т-клеток, нацеленным на гомологичный для опухоли и миокарда антиген. Предположение о наличии молекулярной мимикрии между опухолевыми клетками и сердечной тканью косвенно подтверждается экспансией аналогичных клонов Т-клеток в опухолевой ткани и миокарде, выявленной при генотипировании TCR у пациентов, страдающих ИКТ-ассоциированным миокардитом [16, 17]. Установлено, что в опухолях пациентов, у которых развивался ИКТ-ассоциированный миокардит, наблюдался высокий уровень мышечно-специфических антигенов (десмин, тропонин) [16]. ИКТ, усиливая Т-клеточный ответ, способствуют активации в том числе и таких аутоагрессивных Т-лимфоцитов, обуславливая развитие перекрестной реакции [18].

Имеются предположения о влиянии окружающей среды на возникновение ИКТ-ассоциированного миокардита. В исследовании С. Gil-Cruz и соавт. есть данные о том, что пептидные миметики тяжелой

цепи  $\alpha$ -миозина, полученные из комменсальных видов *Bacteroides*, вызывали прогрессирование ауто-иммунного миокардита вплоть до летального исхода экспериментальной модели на мышах посредством активирования Th17 в кишечнике и CD4+ клеток, экспрессирующих специфичный к тяжелой цепи  $\alpha$ -миозина TCR. При этом антибактериальная терапия предотвращала летальный исход у мышей [19].

Любопытным представляется механизм антителозависимой клеточно-опосредованной цитотоксичности. Предполагается, что ИКТ, взаимодействуя с CTLA-4, FGL1, LAG-3, PD-1 и PD-L1, могут приводить к опосредованному комплементом повреждению тканей. Fc-область моноклональных антител IgG1 связывается с рецепторами на NK-клетках, собственно, и опосредующих антителозависимую цитотоксичность [18]. И хотя большинство моноклональных антител ИКТ представляют собой IgG4, не опосредующие комплемент-зависимой токсичности, некоторые препараты, например, авелумаб (ингибитор PD-L1), представляют собой моноклональное антитело IgG1. Такие ингибиторы ИКТ могут опосредовать уничтожение кардиомиоцитов NK-клетками, поэтому данный механизм кардиотоксичности следует учитывать при выборе препарата [19]. Подробная схема, обобщающая патогенез ИКТ-ассоциированного миокардита, представлена на рис. 2.

**Дилатационная кардиомиопатия (ДК)** — иоНП терапии ингибиторами ИКТ, проявляющаяся дисфункцией и патологическим расширением левого же-

лудочка и чаще всего носящая невоспалительный характер. Относительно механизмов ее возникновения имеется несколько гипотез. Существуют данные, согласно которым ДК, как и любая дисфункция левого желудочка, возникающая при кардиотоксичной противоопухолевой терапии, является прямым следствием опосредованного ингибиторами ИКТ миокардита [9, 20]. С другой стороны, имеются экспериментальные исследования, указывающие на вклад в ее патогенез аутоантител [19]. В исследовании Н. Nishimura и соавт. было показано, что отсутствие PD-1 вызвало аутоиммунную ДК у мышей с нокаутом гена *Pdcd1* и высокими титрами циркулирующих иммуноглобулинов (IgG), отложившихся на поверхности кардиомиоцитов [20]. Последующие эксперименты показали, что аутоантитела вырабатываются против сердечного тропонина I и вызывают сердечную дисфункцию и дилатацию миокарда посредством хронической стимуляции притока ионов кальция в кардиомиоциты [21].

В другом экспериментальном исследовании на мышах, проведенном Т. G. Gergely и соавт. непосредственно с блокаторами пути PD-1, было показано, что данные препараты могут быть причиной ДК левого желудочка у мышей C57BL/6J. Так, фракция выброса левого желудочка у таких мышей на фоне использования ингибиторов PD-1 снижалась, а его структура приобретала патологические изменения [22]. Авторами было выделено несколько механизмов развития дилатации. Во-первых, это мог быть повышенный нитрозативный стресс вследствие образования пероксинитрита, вызывающего сердечную дисфункцию. Пероксинитрит вырабатывается с участием никотинамидадениндинуклеотидфосфоксидазы (НАДФН-оксидазы) и синтазы монооксида азота, продуцирующих активные азотистые формы. Ингибиторы PD-1 усиливают экспрессию Nox2, приводя к повышению активности данных ферментов, что в свою очередь и приводит к нитрозависимому стрессу и кардиомиопатии. Во-вторых, еще одним механизмом развития ДК могло быть повышение экспрессии генов провоспалительных цитокинов в тимусе и селезенке. На фоне использования ингибиторов PD-1 у мышей происходило усиление воспалительной передачи сигналов в тимусе, при этом наиболее заметно увеличивался уровень IL-17 — маркера активности Т-клеток. Примечательно, что блокада IL-17 в эксперименте предотвращала сердечную дисфункцию у мышей, что подтверждает роль данного механизма в развитии ДК [23].

**Острый коронарный синдром** (ОКС) как осложнение терапии ингибиторами ИКТ чаще всего проявляется в виде инфаркта миокарда и реже — нестабильной стенокардией. В настоящее время предложено несколько гипотез, объясняющих патогенез ОКС, первая из них связывает его развитие с атеросклеротическими изменениями коронарных сосудов, вторая — с вазоспастическими эпизодами, третья — с коронарным васкулитом [16].

**Атеросклероз** — состояние, одновременно являющееся как фактором риска развития различных ионных патологий, так и непосредственным осложнением терапии ингибиторами ИКТ. В первом случае атеросклеротическая бляшка — источник воспаления и тромбогенных процессов, вызывающий и усугубляющий таким образом кардиоваскулярную патологию, в частности ОКС. Во втором же происходит изменение метаболизма холестерина на фоне иммунотерапии [24]. В норме PD-1/PD-L1 и CTLA-4 сдерживают образование атеросклероза, ограничивая активность Т-клеток, обладающих проатерогенной активностью. В эксперименте на мышинных моделях было показано, что низкие уровни диады PD-1/PD-L1 связаны с более высоким содержанием коронарных атеросклеротических бляшек [25]. Так у мышей PD-L1/2<sup>-/-</sup>Ldlr<sup>-/-</sup> развивались более крупные атеросклеротические поражения крупных сосудов с обильным количеством CD8<sup>+</sup> Т-клеток и макрофагов. Кроме того, клетки PD-L1/2<sup>-/-</sup>Ldlr<sup>-/-</sup> были более восприимчивы к пролиферации, индуцированной АПК, они имели активированный фенотип и экспрессировали более высокие уровни проатеросклеротических цитокинов Т-лимфоцитов: IFN- $\gamma$  и TNF- $\alpha$ . Эти результаты указывают на критическую роль пути PD-1/PD-L1 в подавлении проатерогенного ответа Т-клеток и атеросклероза путем ограничения активации Т-клеток, зависимой от антигенпредставляющих клеток [25].

Эффекты пути CTLA-4 при атеросклерозе также изучались на модели трансгенных мышей, у которых конститутивная сверхэкспрессия CTLA-4 в Т-клетках уменьшала образование атеросклеротических поражений и накопление внутри бляшек макрофагов и CD4<sup>+</sup> Т-клеток [26]. Антитело-опосредованное ингибирование CTLA-4 Ldlr<sup>-/-</sup> мышей ускоряло прогрессирование атеросклероза, вызывая преимущественно Т-клеточное эндотелиальное воспаление и приводило к 2-кратному увеличению площади бляшек с прогрессирующим, клинически неблагоприятным фенотипом. Аналогичным образом, Т-клеточное воспаление, сосудистая дисфункция и прогрессирование бляшек наблюдались при двойном опосредованном антителами ингибировании CTLA-4 и PD-1 при атеросклерозе у гиперлипидемических мышей (Ldlr<sup>-/-</sup> и ApoE<sup>-/-</sup> мышей) [27].

Таким образом, эти экспериментальные модели атеросклероза показали, что пути PD-1/PD-L1 и CTLA-4 уменьшают воспаление, вызванное Т-клетками, тем самым уменьшая развитие и прогрессирование бляшек. Следовательно, их ингибирование в современных схемах иммунотерапии у онкологических больных может активировать Т-клетки в бляшках и усугублять атеросклероз у этих пациентов. Хотя молекулярные пути развития атеросклероза, связанного с ингибиторами ИКТ, помимо PD-1, PD-L1 и CTLA-4, до конца не изучены, в настоящее время исследуются подходы, нацеленные на новые костимулирующие и коингибирующие ИКТ [28].

Другая четко определенная роль в защите от развития атеросклероза связана с Treg-клетками посредством секреции трансформирующего фактора роста  $\beta$  и IL-10, что способствует развитию противовоспалительного фенотипа макрофагов. Исследования также показали, что Treg-клетки конститутивно экспрессируют CTLA-4, и их количество обратно коррелирует с размером и уязвимостью бляшек человека. Кроме того, бляшки пациентов, получавших ингибиторы ИКТ, содержат субпопуляции Т-клеток с маркерами клеточного истощения (высокие уровни PD-1 и перфорина, а также транскрипционные сигнатуры для PD-1 и LAG-3) и макрофаги с активированными фенотипами, связанными с уязвимостью бляшек [28]. Поскольку истощенные Т-клетки, экспрессирующие PD-1, существуют в атеросклеротических бляшках, это позволяет предположить, что ингибиторы PD-1 могут активировать Т-клетки в бляшках и усугублять атеросклероз.

**Васкулит** — альтернативное гипотетическое объяснение ОКС, ассоциированного с ингибиторами ИКТ, особенно в случаях отсутствия атеросклероза [29]. Стоит отметить, что васкулит при терапии ингибиторами ИКТ может быть системным и затрагивать не только коронарные, но и другие сосуды. Однако клинически наибольшее значение для формирования ОКС имеет коронарогенный процесс. Предполагаемые патогенетические пути васкулита являются общими относительно всех сосудов и включают в себя повышенные уровни ранее существовавших аутоантител, повышение активности Т-клеток против антигенов, которые присутствуют в здоровых тканях (перекрестные реакции), повышенные уровни цитокинов и усиление воспаления, опосредованного компонентом [28, 29]. Высказано предположение, что блокада препаратами PD-L1 в дендритных клетках сосудистой стенки приводит к усилению способности PD-1-позитивных CD4 Т-клеток проникать в стенку сосуда и продуцировать воспалительные цитокины, что приводит к ремоделированию стенки сосуда и его окклюзии. Это способствует беспрепятственному сигналу активации Т-клеток, что создает почву для развития коронарного васкулита [30].

**Вазоспазм коронарных артерий** — более редкое состояние, однако он может служить этиологическим фактором, приводящим к развитию ОКС [31]. Гипотеза о вазоспазме основывается на накопленном клиническом опыте, зафиксированном в публикациях. Так, в исследовании R. Nykl и соавт. сообщалось о спазме коронарных сосудов с транзиторным подъемом сегмента ST, произошедшем на фоне терапии пембролизумабом при лечении бронхогенной аденокарциномы [32]. В описании клинического случая K. Otsu и соавт., был продемонстрирован пациент, получавший ингибитор ИКТ, на фоне приема которого отмечалась ангинозная боль за грудиной в состоянии покоя [33]. Боль купировалась сублингвальным приемом нитроглицерина, стероидов и иммуномодулирующей терапией. Коронарная ангиография

у данного пациента выявила спазм коронарных артерий, который разрешился после интракоронарной инъекции нитроглицерина. При этом у пациента была зафиксирована нормальная эхокардиограмма и не выявлено обструктивной ИБС, что подтверждает связь болевого синдрома с приемом ингибитора ИКТ. В исследовании T. Kumamoto и соавт. была представлена пациентка, принимавшая ниволумаб [34]. У нее не было зафиксировано ангинозных эпизодов в анамнезе, однако на фоне терапии ингибитором ИКТ, появились жалобы на сжимающую, давящую боль за грудиной. При этом боль исчезла вскоре после отмены препарата, что дает основание предполагать прямое влияние ниволумаба на возникновение вазоспастических процессов в коронарном русле.

**Аритмии** — широкий спектр кардиотоксических ионНР на фоне терапии ингибиторами ИКТ. По характеру они весьма разнообразны и включают нарушения автоматизма (например, синусовую брадикардию) и проводимости, (например, полную атриовентрикулярную блокаду), предсердные аритмии (например, фибрилляцию предсердий), желудочковые аритмии (например, тахиаритмию желудочков) и т.д. [34–36].

Патогенез аритмий представлен несколькими гипотезами. Самая популярная из них предполагает связь с прямой цитотоксичностью Т-клеток, активированных ингибиторами ИКТ [37]. Данная гипотеза основана на гистопатологических исследованиях, выявивших очаговую лимфоцитарную инфильтрацию в синоатриальном и атриовентрикулярном узлах на фоне терапии ингибиторами ИКТ [38]. Аналогичным образом, воспаление проводящей системы Гиса-Пуркинье вследствие прямой цитотоксичности Т-клеток или инфильтрации макрофагов может спровоцировать новые нарушения проводимости, включая блокаду ветвей пучка Гиса или, в тяжелых случаях, задержку внутрижелудочковой проводимости с полной атриовентрикулярной блокадой [16]. Само же кардиотоксическое действие Т-клеток связывается с перекрестными иммунными реакциями. Т-клетки идентифицируют гомологичные антигены опухолевых клеток и кардиомиоцитов и инфильтрируют кардиомиоциты, причем как типичные, так и проводящие, обуславливая нарушение проводимости путем воспалительной реакции [38]. В исследовании A. R. Lyon и соавт. было сделано предположение, что нарушения проводимости, в том числе блокады в системе Гиса-Пуркинье, могут быть опосредованы не только Т-клетками, но и активацией локальных макрофагов за счет усиления продукции цитокинов [37].

Другие гипотезы о генезе нарушений проводимости на фоне терапии ингибиторами ИКТ включают ранее существовавшие сердечно-сосудистые заболевания, воспалительно-фибротические процессы в миокарде, генерализованное воспаление без признаков миокардита, невоспалительную кардиотоксичность, провоцирующую дисфункцию левого желудочка (особенно в сочетании с химиотерапией), воспаление метастазов

в миокарде, сопутствующее лечение препаратами, удлиняющими интервал QT [16]. Подчеркивается роль данных факторов у пациентов, получающих лечение анти-PD-1 и анти-PD-L1 препаратами [37], при этом больший эффект анти-PD-1 в отношении аритмий по сравнению анти-CTLA4 был подтвержден в исследовании A. Mascolo и соавт. [39]. Предположительно это связано с тем, что экспрессия PD-1 является конститутивной для миокарда и имеет фундаментальное значение для ауто толерантности, в то время как CTLA-4 имеет большее значение для активности Т-клеток, нежели для прямого предотвращения перекрестных аутоиммунных реакций [26].

**Перикардит** — иоНР, которая часто сопровождается миокардитом, но может возникать и изолированно. При этом перикардит может проявляться как без выпота, так и с ним, повышая риск развития тампонады сердца [32, 40]. Механизмы возникновения перикардита в настоящее время остаются дискуссионными, однако имеются гипотезы, объясняющие его патогенез. Учитывая, что перикардит чаще всего протекает сочетанно с миокардитом, имеются основания полагать, что его возникновение обуславливают механизмы, приводящие к миокардиту [37]. Согласно данной гипотезе, перикард напрямую повреждается Т-клетками, в токсическое повреждение могут вносить вклад цитокины и Т-клеточные лиганды программируемой клеточной гибели, такие как Fas и TRAIL [37]. Подтверждением может стать случай миоперикардита, описанный в работе W. Shalata и соавт. [38].

С другой стороны, существуют гипотезы, предполагающие, что перикардит у пациентов, получающих ингибиторы ИКТ, может быть связан с дополнительной медикаментозной терапией. Согласно исследованию R. K. Paluri и соавт., большинство случаев перикардита на фоне терапии ингибиторами ИКТ связано с наличием рака легких [39]. В свою очередь непропорционально высокая частота перикардита у таких больных объясняется тем, что эти пациенты ранее подвергались лучевой терапии, повреждавшей перикардальные антигены и приводящей к усилению активности Т-клеток и воспалению. Радиация, таким образом, запускает антиген-специфический эндогенный иммунный ответ, при котором потенциально гомологичные с опухолевыми антигенами распознаются Т-клетками, что способствует развитию перикардита [40].

Однако имеются гипотезы, согласно которым кардиотоксичность ингибиторов ИКТ не имеет первичного значения для развития перикардита. Например, потенциальным механизмом перикардита является противоопухолевый ответ на метастатическое поражение перикарда [39]. Согласно исследованиям, этот механизм связан с псевдопрогрессированием микрометастазов в перикарде: после начала лечения обильная Т-клеточная инфильтрация вызывает воспаление и мнимое увеличение размеров опухоли, таким образом, возможно, приводя к перикардальному выпоту [19]. Вторичный характер перикардит

также может иметь при наличии вирусных инфекций или иммуновоспалительных ревматических заболеваний у пациентов, ранее не получавших иммунотерапию. В таком случае блокада ИКТ теоретически также может обострить субклинические проявления уже имеющегося перикардита [40]. Имеются данные и о том, что у некоторых пациентов, ранее перенесших туберкулез, наблюдалась реактивация этого состояния, по-видимому, из-за гиперчувствительности [41].

Некоторые детали о патогенетических механизмах перикардита на фоне терапии ингибиторами ИКТ описываются в работе D. L. Mosca-Hognoti и соавт., где была показана корреляция между перикардитом и полом — мужчины более склонны к кардиотоксическому поражению [42]. Также примечательно, что исследования показывают более выраженную взаимосвязь между заболеванием перикарда и применением терапии анти-PD-1 или анти-PD-L1 по сравнению с терапией анти-CTLA-4 [26]. Исследователи связывают это, в том числе, с высокой активностью популяции макрофагов в перикарде [39]. Работа R. K. Paluri и соавт. подтверждает гипотезу о роли макрофагов, в их исследовании выявлены CD 68+ve клетки в перикардальной жидкости [43].

**Такоубоподобный синдром** (ТПС) — осложнение, проявляющееся острой, часто обратимой апикальной сердечной недостаточностью. В силу его редкости в настоящее время прямая связь между ним и использованием ингибиторов ИКТ остается неопределенной [44]. Причин этому несколько. Во-первых, клинические проявления ТПС могут перекрываться другими формами кардиотоксичности ингибиторов ИКТ (например, миокардитом). Во-вторых, развитие ТПС может быть независимым от терапии опухоли состоянием, обусловленным интенсивным физическим и эмоциональным стрессом у онкологических больных. В-третьих, по данным некоторых исследований имеется ряд стрессоров кардиогенного и некардиогенного происхождения, являющихся потенциальными триггерами ТПС, таких как инфекции, инфузионные реакции, активное курение и сопутствующие сердечно-сосудистые заболевания [45].

Патофизиологические механизмы ИКТ-ассоциированного ТПС остаются в значительной степени неизвестными. Тем не менее, в литературе были представлены различные гипотетические патогенетические механизмы, включающие избыток катехоламинов, коронарный вазоспазм, микрососудистую дисфункцию и активацию определенных сердечных генов [46]. Имеются предположения, что аутореактивные Т-клетки могут перекрестно реагировать с миокардом, вызывая ТПС, ингибиторы ИКТ могут напрямую воздействовать на коронарные артерии, приводя к их спазму, а иммунная блокада может запускать повышенное высвобождение катехоламинов надпочечниками и постганглионарными симпатическими нервами, вызывая тем самым ответ миокарда [47, 48]. Подробная схе-

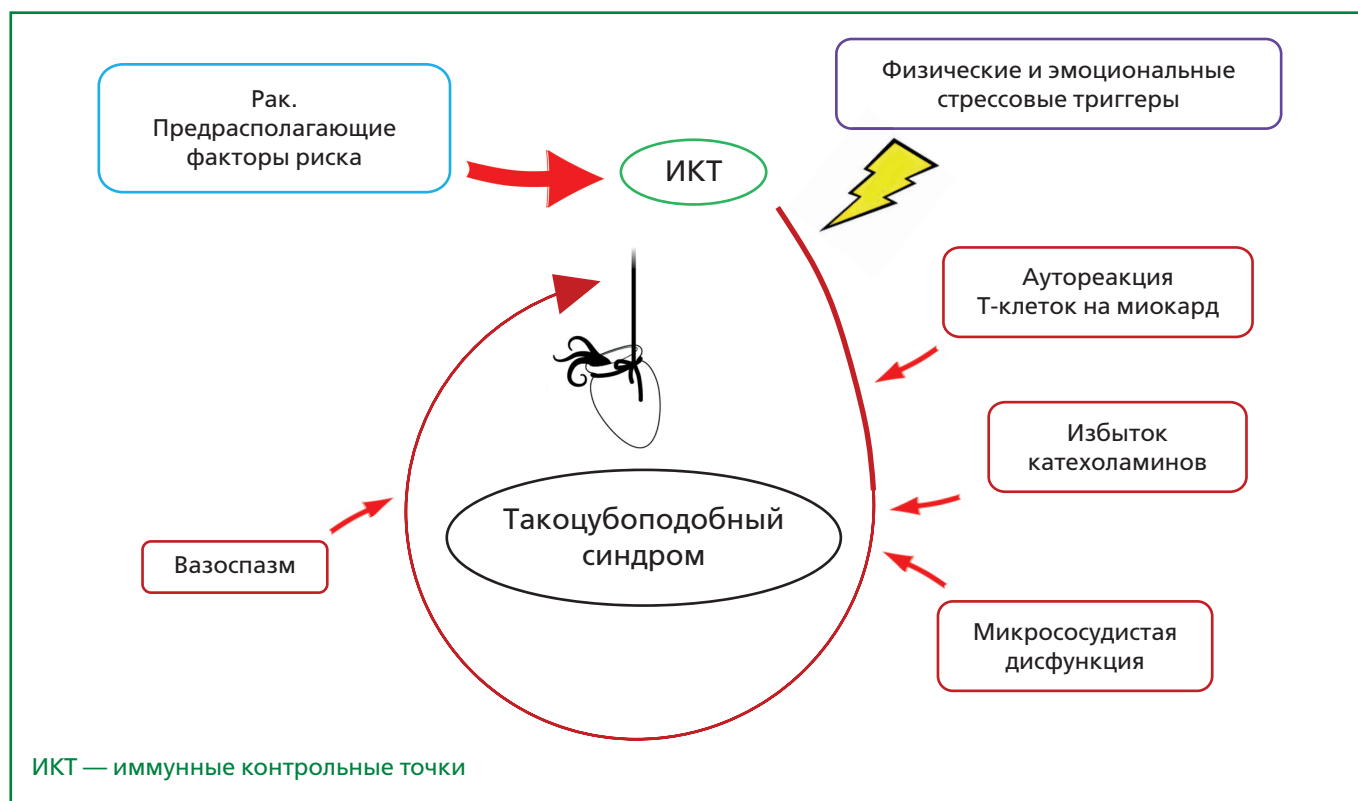


Рисунок 3. Предполагаемые события, приводящие к такоцубоподобному синдрому у онкологических больных, получающих ингибиторы ИКТ

ма, обобщающая предполагаемую серию событий при развитии ТПС, представлена на рис. 3.

## Заключение

Кардиотоксичность ингибиторов ИКТ может затрагивать любой отдел сердца, вызывая изменения как воспалительной (миокардит, перикардит, коронарный васкулит), так и невоспалительной природы (аритмии, невоспалительная дисфункция левого желудочка, такоцубоподобный синдром, коронарный вазоспазм и инфаркт миокарда на фоне атеросклероза). За счет разнообразия клинических проявлений при относительной редкости кардиотоксические

реакции ингибиторов ИКТ могут создавать трудности при дифференциальной диагностике и лечении онкологических пациентов. Понимание их механизмов повышает возможности специалистов по формированию эффективной стратегии лечения этим классом препаратов с минимизацией риска кардиотоксических осложнений. И хотя при изучении патогенеза иммуноопосредованных нежелательных реакций накоплено достаточно много теоретических, экспериментальных и клинико-эмпирических данных, кардиотоксичность ИКТ представляет собой проблему, требующую дальнейших исследований.

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

## References / Литература

1. Lion AR, López-Fernandez T, Coach LS, et al.; ESC Scientific Document Group. 2022 ESC Guidelines on cardio-oncology developed in collaboration with the European Hematology Association (EHA), the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ESTRO) and the International Cardio-Oncology Society (IC-OS). Eur Heart J. 2022; 43(41):4229-4361. DOI:10.1093/eurheartj/ehac244.
2. Hu J, Tian R, Ma Y, et al. Risk of cardiac adverse events in patients treated with immune checkpoint inhibitor regimens: a systematic review and meta-analysis. Front Oncol. 2021;11:645245. DOI:10.3389/fonc.2021.645245.
3. Chhabra N, Kennedy J. A review of cancer immunotherapy toxicity: immune checkpoint inhibitors. J Med Toxicol. 2021;17(4):411-424. DOI:10.1007/s13181-021-00833-8.
4. Tan S, Day D, Nicholls SJ, Segelov E. Immune checkpoint inhibitor therapy in oncology: current uses and future directions: JACC: CardioOncology state-of-the-art review. JACC CardioOncol. 2022;4(5):579-597. DOI:10.1016/j.jaccao.2022.09.004.
5. Franzin R, Netti GS, Spadaccino F, et al. The use of immune checkpoint inhibitors in oncology and the occurrence of AKI: where do we stand? Front Immunol. 2020;11:574271. DOI:10.3389/fimmu.2020.574271.
6. Chocarro L, Blanco E, Zuazo M, et al. Understanding LAG-3 signaling. Int J Mol Sci. 2021;22(10):5282. DOI:10.3390/ijms22105282.
7. Rubio-Infante N, Ramirez-Flores YA, Castillo EC, et al. A systematic review of the mechanisms involved in immune checkpoint inhibitors cardiotoxicity and challenges to improve clinical safety. Front Cell Dev Biol. 2022;10:851032. DOI:10.3389/fcell.2022.851032.
8. Ganesh S, Zhong P, Zhou X. Cardiotoxicity induced by immune checkpoint inhibitor: The complete insight into mechanisms, monitoring, diagnosis,

- and treatment. *Front Cardiovasc Med.* 2022;9:997660. DOI:10.3389/fcvm.2022.997660.
9. Wei SC, Meijers WC, Axelrod ML, et al. A genetic mouse model recapitulates immune checkpoint inhibitor-associated myocarditis and supports a mechanism-based therapeutic intervention. *Cancer Discov.* 2021;11(3):614-625. DOI:10.1158/2159-8290.CD-20-0856.
10. Thuny F, Naidoo J, Neilan TG. Cardiovascular complications of immune checkpoint inhibitors for cancer. *Eur Heart J.* 2022;43(42):4458-4468. DOI:10.1093/eurheartj/ehac456.
11. Moslehi J, Lichtman AH, Sharpe AH, et al. Immune checkpoint inhibitor-associated myocarditis: manifestations and mechanisms. *J Clin Invest.* 2021;131(5):e145186. DOI:10.1172/JCI145186.
12. Gallegos C, Rottmann D, Nguyen VQ, et al. Myocarditis with checkpoint inhibitor immunotherapy: case report of late gadolinium enhancement on cardiac magnetic resonance with pathology correlate. *Eur Heart J Case Rep.* 2019;3(1):yty149. DOI:10.1093/ehjcr/yyt149.
13. Lim SY, Lee JH, Gide TN, et al. Circulating cytokines predict immune-related toxicity in melanoma patients receiving anti-PD-1-based immunotherapy. *Clin Cancer Res.* 2019;25(5):1557-1563. DOI:10.1158/1078-0432.CCR-18-2795.
14. Yin J, Yao Z, Pan J, et al. Immune checkpoint inhibitor-related myocarditis in thymic epithelial tumors: Recent progress and perspectives. *MedComm-Oncology.* 2023;2(2):e31. DOI:10.1002/mog2.31.
15. Won T, Kalinoski HM, Wood MK, et al. Cardiac myosin-specific autoimmune T cells contribute to immune-checkpoint-inhibitor-associated myocarditis. *Cell Rep.* 2022;41(6):111611. DOI:10.1016/j.celrep.2022.111611.
16. Khunger A, Battel L, Wadhawan A, et al. New insights into mechanisms of immune checkpoint inhibitor-induced cardiovascular toxicity. *Curr Oncol Rep.* 2020;22(7):65. DOI:10.1007/s11912-020-00925-8.
17. Michel L, Helfrich I, Hendgen-Cotta UB, et al. Targeting early stages of cardiotoxicity from anti-PD1 immune checkpoint inhibitor therapy. *Eur Heart J.* 2022;43(4):316-329. DOI:10.1093/eurheartj/ehab430.
18. Li X, Peng W, Wu J, et al. Advances in immune checkpoint inhibitors induced-cardiotoxicity. *Front Immunol.* 2023;14:1130438. DOI:10.3389/fimmu.2023.1130438.
19. Gil-Cruz C, Perez-Shibayama C, De Martin A, et al. Microbiota-derived metabolites drive lethal inflammatory cardiomyopathy. *Science.* 2019;366(6467):881-886. DOI:10.1126/science.aav3487.
20. Nishimura H, Okazaki T, Tanaka Y, et al. Autoimmune dilated cardiomyopathy in PD-1 receptor-deficient mice. *Science.* 2001;291(5502):319-322. DOI:10.1126/science.291.5502.319.
21. Okazaki T, Tanaka Y, Nishio R, et al. Autoantibodies against cardiac troponin I are responsible for dilated cardiomyopathy in PD-1-deficient mice. *Nat Med.* 2003;9(12):1477-1483. DOI:10.1038/nm955.
22. Gergely TG, Kucsera D, Tóth VE, et al. Characterization of immune checkpoint inhibitor-induced cardiotoxicity reveals interleukin-17A as a driver of cardiac dysfunction after anti-PD-1 treatment. *Br J Pharmacol.* 2023;180(6):740-761. DOI:10.1111/bph.15984.
23. Khagai I.M., Trunina I.I., Chebotareva T.A., et al. Immune system in development and progression of viral myocardial damage. *Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Pediatrii* (Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics). 2021; 66(3): 27–33 (in Russ.). [Херай И.М., Трунина И.И., Чеботарева Т.А., и др. Роль иммунной системы в развитии и прогрессировании вирусного повреждения миокарда. *Российский вестник перинатологии и педиатрии.* 2021;66(3):27-33]. DOI:10.21508/1027-4065-2021-66-3-27-33.
24. Namitokov A.M., Zaphiraki V.K., Donets E.K., et al. Aggressive course of atherosclerosis in hyperlipoproteinemia (a): a case series. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology.* 2023;19(6):591-596. (In Russ.). [Намиток-ов А.М., Зафираки В.К., Донец Е.К., и др. Агрессивное течение атеросклероза при гиперлипотеинемии (а): серия клинических случаев. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии.* 2023;19(6):591-596]. DOI:10.20996/1819-6446-2023-2873.
25. Bu DX, Tarrío M, Maganto-García E, et al. Impairment of the programmed cell death-1 pathway increases atherosclerotic lesion development and inflammation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2011;31(5):1100-1107. DOI:10.1161/ATVBAHA.111.224709.
26. Poels K, van Leent MM, Reiche ME, et al. Antibody-mediated inhibition of CTLA4 aggravates atherosclerotic plaque inflammation and progression in hyperlipidemic mice. *Cells.* 2020;9(9):1987. DOI:10.3390/cells9091987.
27. Suero-Abreu GA, Zanni MV, Neilan TG. Atherosclerosis with immune checkpoint inhibitor therapy: evidence, diagnosis, and management: *JACC: CardioOncology State-of-the-Art Review.* *JACC CardioOncol.* 2022;4(5):598-615. DOI:10.1016/j.jacc.2022.11.011.
28. Fernandez DM, Rahman AH, Fernandez NF, et al. Single-cell immune landscape of human atherosclerotic plaques. *Nat Med.* 2019;25(10):1576-1588. DOI:10.1038/s41591-019-0590-4.
29. Crout TM, Lennep DS, Kishore S, Majithia V. Systemic vasculitis associated with immune check point inhibition: analysis and review. *Curr Rheumatol Rep.* 2019;21(6):28. DOI:10.1007/s11926-019-0828-7.
30. Zarifa A, Kim JW, Lopez-Mattei J, et al. Cardiac Toxicities Associated with Immune Checkpoints Inhibitors: Mechanisms, Manifestations and Management. *Korean Circ J.* 2021;51(7):579-597. DOI:10.4070/kcj.2021.0089.
31. Nykl R, Fischer O, Vykoupil K, et al. A unique reason for coronary spasm causing temporary ST elevation myocardial infarction (inferior STEMI)—systemic inflammatory response syndrome after use of pembrolizumab. *Arch Med Sci Atheroscler Dis.* 2017;2:e100-e102. DOI:10.5114/amsad.2017.72531.
32. Otsu K, Tajiri K, Sakai S, et al. Vasospastic angina following immune checkpoint blockade. *Eur Heart J.* 2020;41(17):1702. DOI:10.1093/eurheartj/ehz796.
33. Kumamoto T, Kawano H, Kurobe M., et al. Vasospastic Angina: An Immune-related Adverse Event. *Internal Medicine.* 2022;61(13):1983-1986. DOI:10.2169/internalmedicine.8540-21.
34. Fonseca M, Cheng E, Do D, et al. Bradyarrhythmias in Cardio-Oncology. *South Asian J Cancer.* 2021;10(03):195-210. DOI:10.1055/s-0041-1731907.
35. Waliany S, Lee D, Witteles RM, et al. Immune checkpoint inhibitor cardiotoxicity: understanding basic mechanisms and clinical characteristics and finding a cure. *Annu Rev Pharmacol Toxicol.* 2021;61:113-134. DOI:10.1146/annurev-pharmtox-010919-023451.
36. Johnson DB, Balko JM, Compton ML, et al. Fulminant myocarditis with combination immune checkpoint blockade. *N Engl J Med.* 2016;375(18):1749-1755. DOI:10.1056/NEJMoa1609214.
37. Lyon AR, Yousaf N, Battisti NML, et al. Immune checkpoint inhibitors and cardiovascular toxicity. *Lancet Oncol.* 2018;19(9):e447-e458. DOI:10.1016/S1470-2045(18)30457-1.
38. Safi M, Ahmed H, Al-Azab M, et al. PD-1/PDL-1 inhibitors and cardiotoxicity: molecular, etiological and management outlines. *J Adv Res.* 2021;29:45-54. DOI:10.1016/j.jare.2020.09.006.
39. Mascolo A, Sportiello L, Rafaniello C, et al. Do immune checkpoint inhibitors share the same pharmacological feature in the risk of cardiac arrhythmias? *Biomed Pharmacother.* 2023;164:114912. DOI:10.1016/j.biopha.2023.114912.
40. Altan M, Toki MI, Gettinger SN, et al. Immune checkpoint inhibitor-associated pericarditis. *J Thorac Oncol.* 2019;14(6):1102-1108. DOI:10.1016/j.jtho.2019.02.026.
41. Shalata W, Steckbeck R, Abu Salman A, et al. Perimyocarditis Associated with Immune Checkpoint Inhibitors: A Case Report and Review of the Literature. *Medicina (Kaunas).* 2024;60(2):224. DOI:10.3390/medicina60020224.
42. Mocan-Hognogi DL, Trancă S, Farcaș AD, et al. Immune checkpoint inhibitors and the heart. *Front Cardiovasc Med.* 2021;8:726426. DOI:10.3389/fcvm.2021.726426.
43. Paluri RK, Pulipati Y, Regalla DKR. Immune Checkpoint Inhibitors and Their Cardiovascular Adverse Effects. *Oncol Rev.* 2023;17:11456. DOI:10.3389/or.2023.11456.
44. Marchev S, Vekov T. Rational pharmacotherapy in Takotsubo cardiomyopathy. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology.* 2012;8(6):777-780. (In Russ.). [Марчев С., Веков Т. Рациональная фармакотерапия при кардиомиопатии Тако-тубо. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии.* 2012;8(6):777-780]. DOI:10.20996/1819-6446-2012-8-6-777-780.
45. Palaskas N, Morgan J, Daigle T, et al. Targeted cancer therapies with pericardial effusions requiring pericardiocentesis focusing on immune checkpoint inhibitors. *Am J Cardiol.* 2019;123(8):1351-1357. DOI:10.1016/j.amjcard.2019.01.013.
46. Trontzas IP, Vathiotis IA, Kyriakoulis KG, et al; ImmunoTTS Collaborative Group. Takotsubo Cardiomyopathy in Cancer Patients Treated with Immune Checkpoint Inhibitors: A Systematic Review and Meta-Summary of Included Cases. *Cancers (Basel).* 2023;15(9):2637. DOI:10.3390/cancers15092637.
47. Guha A, Dey AK, Miller E, et al. Abstract 12013: Trends in Reported Cardiovascular Disease and Hospitalizations in Cancer Patients-Cardio-oncology Patterns Over 14-year From Two Nationally Representative Datasets. *Circulation.* 2019;140(Suppl 1):A12013.
48. Polizzotti B.D., Arab S., Kuhn B. Intrapericardial delivery of gelfoam enables the targeted delivery of periostine peptide after myocardial infarction by inducing fibrin clot formation. *PLoS One* 2012;7: e36788. DOI:10.1371/journal.pone.0036788.

#### Сведения об Авторах/About the Authors

**Хидирова Людмила Даудовна** [Lyudmila D. Khidirova]

SPIN-код: 7932-6544, ORCID 0000-0002-1250-8798

**Латцьева Анастасия Евгеньевна** [Anastasia E. Latsvieva]

ORCID 0009-0008-9078-5134

**Ведерин Александр Алексеевич** [Alexander V. Vederin]

ORCID 0009-0002-8340-9268



# ЗНАЮ. ВИЖУ. СНИЖАЮ?



Атеросклеротические сердечно-сосудистые заболевания (АССЗ) остаются основной причиной смерти, инвалидизации и расходов на медицинскую помощь в мире<sup>1,2</sup>



Повышенный уровень холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛНП) и его долгосрочное воздействие имеют причинно-следственную связь с развитием АССЗ и сердечно-сосудистых событий (ССС)<sup>3,4,5</sup>



Уровень ХС ЛНП является одним из модифицируемых факторов риска развития АССЗ и СССР<sup>3,4,5</sup>



75% пациентов с АССЗ не достигают целевых уровней ХС ЛНП несмотря на доступность различных видов гиполипидемической терапии<sup>5,6</sup>

## АССЗ без клинических проявлений –

бессимптомное образование атеросклеротических бляшек и скрытое повышение уровня ХС ЛНП

**Повышенный уровень ХС ЛНП выявлен –** увеличение риска развития АССЗ

**Уровень ХС ЛНП выше целевого –** коррекция липидснижающей терапии

**Уровень ХС ЛНП остается выше целевого –** АССЗ прогрессирует

## Достижение целевого уровня ХС ЛНП

**1,4 ммоль/л –** очень высокий СС риск  
**1,8 ммоль/л –** высокий СС риск

Острое СССР

**Начало или интенсификация липидснижающей терапии –** после развития СССР

**Уровень ХС ЛНП выше целевого –** коррекция липидснижающей терапии

Артерия

ХС ЛНП – холестерин липопротеинов низкой плотности, АССЗ – атеросклеротические сердечно-сосудистые заболевания (ИБС, ишемический инсульт или транзиторное нарушение мозгового кровообращения, ишемия нижних конечностей), СССР – сердечно-сосудистое событие.

1. Arnett DK, Blumenthal RS, Albert MA, et al. 2019 ACC/AHA Guideline on the Primary Prevention of Cardiovascular Disease: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. JACC. 2019;74(10):1376-1414. 2. Packard C, Chapman MJ, Sirtori CR, et al. Intensive low-density lipoprotein cholesterol lowering in cardiovascular disease prevention: opportunities and challenges. Heart. 2021;0:1-7. doi:10.1136/heartjnl-2020-318760. 3. Ference BA, Ginsberg HN, Graham N, et al. Impact of Lipids on Cardiovascular Health. J Am Coll Cardiol. 2018;72(10):1141-1156. 4. Kotseva K, De Backer G, De Backer G, et al. Lifestyle and impact on cardiovascular risk factor control in coronary patients across 27 countries: Results from the European Society of Cardiology ESC-EORP EUROASPIRE V registry. European Journal of Preventive Cardiology. 2019;26(8):824-835. 5. Vrablik et al. Lipid-lowering therapy use in primary and secondary care in Central and Eastern Europe: DA VINCI observational study. Atherosclerosis. 2021;334:66-75. 6. Ray K et al. EU-Wide Cross-Sectional Observational Study of Lipid-Modifying Therapy Use in Secondary and Primary Care: the DA VINCI study. European Journal of Preventive Cardiology. 2021;28:1279-1289.

Только для медицинских и фармацевтических работников. Для распространения в местах проведения медицинских или фармацевтических выставок, семинаров, конференций и иных подобных мероприятий. Материал подготовлен при поддержке ООО «Новартис Фарма».