

Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии



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

20(4)

Rational Pharmacotherapy in Cardiology

Научно-практический рецензируемый журнал для кардиологов и терапевтов

2024



Роль системы окситоцина в развитии сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса

Нарушения гемостаза при инфаркте миокарда без обструкции коронарных артерий

Нефропротективная и антикоагулянтная терапия при фибрилляции предсердий и хронической болезни почек

Хронический миокардит у пациентов с фибрилляцией предсердий

Прогнозирование госпитальной летальности при инфаркте миокарда

Оригинальные препараты и дженерики: есть ли различия?

Баксдростат и финеренон при резистентной артериальной гипертензии

Стоит ли ориентироваться на критерии Бирса?

Сервисы поддержки принятия врачебных решений при ведении пациентов с фибрилляцией предсердий

Пристеночный инфекционный эндокардит

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

РФК

амлодипин | лизиноприл | розувастатин



ЭКВАМЕР®



ВРЕМЯ ЖИТЬ!

Достижение
целевого уровня
холестерина

Суточный контроль
артериального
давления

Одна капсула
один раз
в сутки

КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА ЭКВАМЕР®

Регистрационный номер: ЛП-003094 от 07.05.2020. Международное непатентованное наименование: амлодипин + лизиноприл + розувастатин. **Лекарственная форма:** капсулы. **Состав:** Эквамер® в капсулах 5 мг / 10 мг / 10 мг; 5 мг / 10 мг / 20 мг; 10 мг / 20 мг / 10 мг; 10 мг / 20 мг / 20 мг содержащих соответственно амлодипин 5 мг / лизиноприл 10 мг / розувастатин 10 мг, амлодипин 5 мг / лизиноприл 10 мг / розувастатин 20 мг, амлодипин 10 мг / лизиноприл 20 мг / розувастатин 10 мг, амлодипин 10 мг / лизиноприл 20 мг / розувастатин 20 мг. Содержит лактозу в качестве вспомогательного вещества. **Показания к применению:** Эквамер® – комбинированный гипотензивный и гиполипидемический препарат. Показан в качестве заместительной терапии у взрослых пациентов, состояние которых уже адекватно контролируется приемом амлодипина, лизиноприла и розувастатина в тех же дозах, что и в препарате Эквамер®, при лечении артериальной гипертензии и сопутствующей дислипидемии: первичная гиперхолестеринемия (тип IIa по классификации Фредриксона, за исключением семейной гетерозиготной гиперхолестеринемии) или смешанная гиперхолестеринемия (тип IIb по классификации Фредриксона), когда диета и другие немедикаментозные методы (например, физические упражнения, снижение массы тела) оказываются недостаточными; семейная гомозиготная гиперхолестеринемия, когда диета или другая липидснижающая терапия (например, ЛПНП-аферез) недостаточно эффективна; гипертриглицеридемия (тип IV по классификации Фредриксона). **Способ применения и дозы:** Эквамер® можно принимать внутрь по 1 капсуле 1 раз в сутки, независимо от времени приема пищи. Доза препарата подбирается после ранее проведенного титрования доз отдельных компонентов препарата. Пациенты с почечной недостаточностью: Во время терапии препаратом Эквамер® следует контролировать функцию почек, содержание калия и натрия в плазме крови. Пациенты с печеночной недостаточностью: Препарат Эквамер® противопоказан пациентам с заболеваниями печени в активной фазе и пациентам с тяжелыми нарушениями функции печени. Дети и подростки (до 18 лет): Безопасность и эффективность препарата Эквамер® у детей и подростков не установлена. Пожилые пациенты (старше 65 лет): У пожилых пациентов препарат Эквамер® следует применять с осторожностью. **Противопоказания:** повышенная чувствительность к амлодипину или другим производным дигидропиридина, повышенная чувствительность к лизиноприлу или другим ингибиторам АПФ, повышенная чувствительность к розувастатину, повышенная чувствительность к любому из вспомогательных веществ препарата, ангионевротический отек в анамнезе, в том числе и от применения ингибиторов АПФ, наследственный или идиопатический ангионевротический отек, тяжелая артериальная гипотензия (систолическое АД менее 90 мм рт. ст.), обструкция выводного тракта левого желудочка (включая тяжелый аортальный стеноз), гемодинамически нестабильная сердечная недостаточность после острого инфаркта

миокарда, одновременное применение препарата Эквамер® с алискиренсодержащими препаратами у пациентов с сахарным диабетом или почечной недостаточностью (СКФ менее 60 мл/мин/1,73 м²), одновременное применение с ингибиторами нейтральной эндопептидазы (например с препаратами содержащими сакубитрил), нестабильная стенокардия (за исключением стенокардии Принцметала), заболевание печени в активной фазе, включая стойкое повышение активности трансаминаз в сыворотке крови, а также любое повышение активности трансаминаз (более чем в 3 раза по сравнению с верхней границей нормы), тяжелые нарушения функции почек (КК менее 30 мл/мин), миопатия, одновременный прием циклоспорина, предрасположенность к развитию миотоксических осложнений, у женщин: беременность, период грудного вскармливания, отсутствие адекватных методов контрацепции, детский возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены), непереносимость лактозы, дефицит лактазы или глюкозо-галактозная мальабсорбция. Пациенты с печеночной недостаточностью: опыт применения розувастатина у пациентов с баллом выше 9 по шкале Чайлд-Пью отсутствует. Влияние на способность к управлению транспортными средствами и механизмами Данные о влиянии препарата на способность к управлению транспортными средствами и механизмами отсутствуют. В связи с возможным чрезмерным снижением АД, возникновением головокружения, сонливости и подобных побочных явлений следует соблюдать осторожность при выполнении потенциально опасных видов деятельности, требующих особого внимания и быстрых реакций (управление автомобилем и другими транспортными средствами, работа с движущимися механизмами, работа диспетчера и оператора и т.п.). **Побочные действия, ожидающиеся при одновременном применении амлодипина, лизиноприла и розувастатина соответствуют таковым при раздельном приеме компонентов комбинации:** головная боль, головокружение, нарушение сна; астения; усиленное сердцебиение; периферические отеки (лодыжек и стоп), «приливы»; тошнота, боли в животе, запор; выраженное снижение АД; «сухой» кашель; синусит; печеночная недостаточность; нарушение функции почек; миалгия. **С другими возможными побочными явлениями вы можете ознакомиться в полной версии инструкции по применению препарата. Условия хранения:** в защищенном от влаги месте при температуре не выше 25°C. Хранить в недоступном для детей месте. **Срок годности:** 3 года. Не применять по истечении срока годности, указанного на упаковке. **Условия отпуска:** по рецепту. Перед применением необходимо ознакомиться с полной версией инструкции по медицинскому применению препарата.

Информация предназначена для медицинских и фармацевтических работников. Для распространения на научно-практических мероприятиях и конференциях.

Инструкция по медицинскому применению препарата Эквамер от 17.03.2023. ЛП-№(001991)-(PFRU)



ГЕДЕОН РИХТЕР

Здоровье — наша миссия

ООО «ГЕДЕОН РИХТЕР ФАРМА», Россия
119049, Москва, 4-й Добрынинский пер., д. 8
+7 (495) 987-1880, e-mail: GRFarma@g-richter.ru

KEOP/DAE9NB

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, №4 RATIONAL PHARMACOTHERAPY IN CARDIOLOGY 2024; v.20, N 4

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 Journal

Ответственность за достоверность рекламных публикаций несет
рекламодатель

Журнал включен в Перечень рецензируемых научных журналов
и изданий ВАК, K1

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

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

Адрес редакции:

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

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

Editorial office address:

Petroverigsky per. 10, room 330. Moscow 101990

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

Отпечатано:

ООО "Издательство Проспект"

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

Издатель:

ООО "СИЛИЦЕЯ-ПОЛИГРАФ"

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

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

E-mail: vasilyev.rfc@yandex.ru

Директор по маркетингу и продажам

Васильева И.В.

Дизайн, верстка

Звездкина В.Ю.

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 30 сентября 2024 г. Цена свободная.

© РФК, 2005-2024

Главный редактор

Драпкина О.М. (Москва, Россия)

Заместители главного редактора

Марцевич С.Ю. (Москва, Россия)

Шальнова 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)

Задюнченко В.С. (Москва, Россия)

Закирова А.Н. (Уфа, Россия)

Калинина А.М. (Москва, Россия)

Кобалава Ж.Д. (Москва, Россия)

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

Концевая А.В. (Москва, Россия)

Курбанов Р.Д. (Ташкент, Узбекистан)

Кутишенко Н.П. (Москва, Россия)

Лишута А.С. (Москва, Россия)

Лопатин Ю.М. (Волгоград, Россия)

Лукьянов М.М. (Москва, Россия)

Мартынов А.И. (Москва, Россия)

Матюшин Г.В. (Красноярск, Россия)

Метельская В.А. (Москва, Россия)

Митьковская Н.П. (Минск, Беларусь)

Напалков Д.А. (Москва, Россия)

Небиеридзе Д.В. (Москва, Россия)

Олейников В.Э. (Пенза, Россия)

Подзолков В.И. (Москва, Россия)

Пуска П. (Хельсинки, Финляндия)

Раджеш Раджан (Эль-Кувейт, Кувейт)

Савенков М.П. (Москва, Россия)

Смирнова М.И. (Москва, Россия)

Сычев Д.А. (Москва, Россия)

Ткачева О.Н. (Москва, Россия)

Шалаев С.В. (Тюмень, Россия)

Шостак Н.А. (Москва, Россия)

Якусевич В.В. (Ярославль, Россия)

Якушин С.С. (Рязань, Россия)

Научный редактор

Скрипка А.И. (Москва, Россия)

Editor-in-Chief

Drapkina O.M. (Moscow, Russia)

Deputies Editor-in-Chief

Martsevich S.Yu. (Moscow, Russia)

Shalnova S.A. (Moscow, Russia)

Executive Editor

Butina E.K. (Moscow, Russia)

Editorial Board

Anichkov D.A. (Moscow, Russia)

Akhmedzhanov N.M. (Moscow, Russia)

Boytsov S.A. (Moscow, Russia)

Burtsev V.I. (Moscow, Russia)

Vasyuk Yu.A. (Moscow, Russia)

Vardas P. (Heraklion, Greece)

Gilyarevskiy S.R. (Moscow, Russia)

Gorbunov V.M. (Moscow, Russia)

Doshchitsin V.L. (Moscow, Russia)

Ezhov M.V. (Moscow, Russia)

Zadionchenko V.S. (Moscow, Russia)

Zakirova A.N. (Ufa, Russia)

Kalinina A.M. (Moscow, Russia)

Kobalava Z.D. (Moscow, Russia)

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

Kontsevaya A.V. (Moscow, Russia)

Kurbanov R.D. (Tashkent, Uzbekistan)

Kutishenko N.P. (Moscow, Russia)

Lishuta A.S. (Moscow, Russia)

Lopatin Yu.M. (Volgograd, Russia)

Loukianov M.M. (Moscow, Russia)

Martynov A.I. (Moscow, Russia)

Matyushin G.V. (Krasnoyarsk, Russia)

Metelskaya V.A. (Moscow, Russia)

Mitkovskaya N.P. (Minsk, Belarus)

Napalkov D.A. (Moscow, Russia)

Nebieridze D.V. (Moscow, Russia)

Oleynikov V.E. (Penza, Russia)

Podzolkov V.I. (Moscow, Russia)

Puska P. (Helsinki, Finland)

Rajesh Rajan (Kuwait City, Kuwait)

Savenkov M.P. (Moscow, Russia)

Smirnova M.I. (Moscow, Russia)

Sychev D.A. (Moscow, Russia)

Tkacheva O.N. (Moscow, Russia)

Shalaev S.V. (Tyumen, Russia)

Shostak N.A. (Moscow, Russia)

Yakusevich V.V. (Yaroslavl, Russia)

Yakushin S.S. (Ryazan, Russia)

Scientific Editor

Skripka A.I. (Moscow, Russia)

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

СОДЕРЖАНИЕ

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Система окситоцин-окситоциновые рецепторы — новый патогенетический механизм в развитии диабетического фенотипа сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса у женщин
Старченко А. Д., Лискова Ю. В., Стадников А. А. 378

Нарушения в системе гемостаза у пациентов с инфарктом миокарда без обструкции коронарных артерий
Писарюк А. С., Филькова А. А., Тухсанбоев Ё. С., Свидельская Г. С., Игнатова А. А., Пономаренко Е. А., Мартыанов А. А., Тараканова А. А., Мерай И. А., Пантелеев М. А., Свешникова А. Н., Кобалава Ж. Д. 386

Нефропротективная и антикоагулянтная терапия у пациентов с фибрилляцией предсердий и хронической болезнью почек: данные реальной клинической практики
Листратов А. И., Иванов И. И., Зискина Н. К., Ефименко В. В., Жаворонкова А. В., Милякова Е. С., Кудрявцева А. А., Напалков Д. А., Соколова А. А. 401

Частота выявления хронического миокардита у больных с фибрилляцией предсердий по результатам одноцентрового исследования
Арчаков Е. А., Баталов Р. Е., Хлынин М. С., Драгунова М. А., Ситкова Е. С., Эшматов О. Р., Московских Т. В., Усенков С. Ю., Степанов И. В., Афанасьев С. А., Попов С. В. 409

Сравнение качества моделей логистической регрессии и дерева классификации при прогнозировании госпитальной летальности у пациентов старческого возраста с острым инфарктом миокарда без подъема сегмента ST электрокардиограммы
Переверзева К. Г., Якушин С. С., Перегудова Н. Н., Мишутина М. В. 418

Повышение липопротеина (а) как дополнительный фактор недостижения целевых уровней артериального давления и оптимальных значений показателей липидного спектра у пациентов с артериальной гипертензией и мультифокальным атеросклерозом
Веденская С. С., Смоленская О. Г. 426

CONTENTS

ORIGINAL STUDIES

The oxytocin-oxytocin receptors system — a new pathogenetic mechanism in the development of diabetic phenotype of heart failure with preserved ejection fraction in women
Starchenko A. D., Liskova Yu. V., Stadnikov A. A. 378

Coagulation disorders in myocardial infarction with nonobstructive coronary arteries
Pisaryuk A. S., Filkova A. A., Tukhsanboev E. S., Svidelskaya G. S., Ignatova A. A., Ponomarenko E. A., Martyanov A. A., Tarakanova A. A., Meray I. A., Pantelev M. A., Sveshnikova A. N., Kobalava Z. D. 386

Nephroprotective and anticoagulant therapy in patients with atrial fibrillation and chronic kidney disease: real-world data
Listratov A. I., Ivanov I. I., Ziskina N. K., Efimenko V. V., Zhavoronkova A. V., Miliakova E. S., Kudrjavytseva A. A., Napalkov D. A., Sokolova A. A. 401

Prevalence of chronic myocarditis in patients with atrial fibrillation according to the results of a single-center study
Archakov E. A., Batalov R. E., Khlynin M. S., Dragunova M. A., Sitkova E. S., Eshmatov O. R., Moskovskikh T. V., Usenkov S. Yu., Stepanov I. V., Afanasyev S. A., Popov S. V. 409

Comparison of the quality of logistic regression models and a classification tree in predicting hospital mortality in elderly patients with non-ST-elevation myocardial infarction
Pereverzeva K. G., Yakushin S. S., Peregudova N. N., Mishutina M. V. 418

Increased lipoprotein (a) as an additional factor in the failure to achieve target blood pressure levels and lipid spectrum optimal parameters in patients with arterial hypertension and multifocal atherosclerosis
Vedenskaya S. S., Smolenskaya O. G. 426

**СТРАНИЦЫ НАЦИОНАЛЬНОГО ОБЩЕСТВА
ДОКАЗАТЕЛЬНОЙ ФАРМАКОТЕРАПИИ**

Оригинальные и воспроизведенные лекарственные препараты: есть ли различия с точки зрения клинициста?

Марцевич С. Ю., Кутишенко Н. П., Драпкина О. М. 433

Эволюция методов лечения острого инфаркта миокарда с доказанной эффективностью: есть ли повод для оптимизма за последние годы?

Марцевич С. Ю. 444

АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ КЛИНИЧЕСКОЙ ФАРМАКОЛОГИИ

Баксдростат и финеренон: новые ингибиторы гормональной системы альдостеронсинтаза-альдостерон-минералокортикоидный рецептор для лекарственной терапии резистентной артериальной гипертензии

Кузьмин О. Б., Бучнева Н. В., Белянин В. В., Жежа В. В., Столбова М. В. 451

ТОЧКА ЗРЕНИЯ

Стоит ли врачу ориентироваться на критерии Бирса при назначении прямых оральных антикоагулянтов пожилым пациентам?

Воробьева Н. М., Малая И. П., Закиев В. Д., Ткачёва О. Н. 460

Клиническое применение сервисов поддержки принятия врачебных решений при ведении пациентов с фибрилляцией предсердий

Пономаренко А. В., Гаврилко А. Д., Гартунг А. А., Полякова М. С., Оганесян А. А., Бенимецкая К. С., Лосик Д. В., Шалаев С. В. 468

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

БРАНН синдром: клинический случай

Переверзева К. Г., Фомина О. А., Батищева Ю. С., Филиппов Л. В., Якушин С. С. 478

Пристеночный инфекционный эндокардит у пациентки с тетрадой Фалло: клинический случай

Котляр И. Е., Фильчкова А. Е., Ененков Н. В., Сидашова А. С., Кондратьев Д. О., Добрынина Н. В., Васюшкина К. И., Горохова Т. А. 485

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

Original drugs and generics: are there any differences from the clinician's point of view?

Martsevich S. Yu., Kutishenko N. P., Drapkina O. M. 433

The evolution of evidence-based methods of acute myocardial infarction treatment: is there any reason for optimism in recent years?

Martsevich S. Yu. 444

CURRENT QUESTIONS OF CLINICAL PHARMACOLOGY

Baxdrostat and finerenone: new aldosterone synthase-aldosterone-mineralocorticoid receptor hormonal system inhibitors for the drug treatment of resistant arterial hypertension

Kuzmin O. B., Buchneva N. V., Belyanin V. V., Zhezha V. V., Stolbova M. V. 451

POINT OF VIEW

Should a physician use the Beers criteria when prescribing direct oral anticoagulants to elderly patients?

Vorobyeva N. M., Malaya I. P., Zakiev V. D., Tkacheva O. N. 460

Clinical application of clinical decision support systems in the management of patients with atrial fibrillation

Ponomarenko A. V., Gavrilko A. D., Gartung A. A., Poliakova M. S., Oganesyanyan A. A., Benimetskaya K. S., Losik D. V., Shalaev S. V. 468

CLINICAL CASE

BRAHN syndrome: clinical case

Pereverzeva K. G., Fomina O. A., Batishcheva Y. S., Filippov L. V., Yakushin S. S. 478

Mural infectious endocarditis in a patient with tetralogy of Fallot: a clinical case

Kotlyar I. E., Filchkova A. E., Enenkov N. V., Sidashova A. S., Kondratyev D. O., Dobrynina N. V., Vasyushkina K. I., Gorokhova T. A. 485

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Система окситоцин–окситоциновые рецепторы — новый патогенетический механизм в развитии диабетического фенотипа сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса у женщин

Старченко А. Д.^{1*}, Лискова Ю. В.², Стадников А. А.¹

¹Оренбургский государственный медицинский университет Минздрава России, Оренбург, Россия

²Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия

Цель. Определить патогенетическую роль окситоцинергической системы в развитии структурно-функциональных изменений миокарда у женщин с сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса (СНсФВ), ассоциированной с сахарным диабетом 2 типа (СД2Т) (диабетический фенотип (ДФ) СНсФВ).

Материал и методы. В исследование включены 60 женщин в возрасте $67,0 \pm 4,9$ лет с СНсФВ I-IIA стадии, I-III функционального класса (ФК), из них 30 на фоне СД2Т, поступившие для планового аортокоронарного шунтирования (АКШ). СНсФВ развилась вследствие ишемической болезни сердца (ИБС) и артериальной гипертензии (АГ). До АКШ всем пациентам выполнено стандартное обследование, определены уровни N-концевого фрагмента натрийуретического пропептида В-типа (NT-proBNP), окситоцина (Ох) крови, проведено эхокардиографическое исследование (ЭхоКГ) с определением типов ремоделирования миокарда левого желудочка (ЛЖ) и диастолической дисфункции (ДД). Биоптаты миокарда ушка правого предсердия, полученные при проведении АКШ на этапе канюляции полых вен, изучены методами световой микроскопии, морфометрии и иммуногистохимии (с оценкой экспрессии окситоциновых рецепторов (OxR), маркера пролиферации ki-67).

Результаты. По данным ЭхоКГ эксцентрическая гипертрофия ЛЖ ($46,7/36,7\%$ – с/без СД2Т, соответственно) и ДД 2 типа ($47/17\%$ – с/без СД2Т, $p=0,003$) чаще встречались в группе женщин с ДФ СНсФВ по сравнению с пациентками без диабета. Установлена более высокая концентрация NT-proBNP ($480,72 \pm 241,87/434,46 \pm 282,78$ нг/мл, $p=0,06$) и низкая Ох ($102,11 \pm 35,89/320,37 \pm 294,71$ пг/мл, $p=0,002$) в сыворотке крови, а также увеличение числа кардиомиоцитов (КМЦ) с высоким уровнем экспрессии OxR в миокарде ($63,69 \pm 19,47/12,16 \pm 23,09\%$, $p<0,001$) у пациентов с ДФ СНсФВ. Определены отрицательные связи между уровнем Ох крови и диаметром КМЦ ($r=-0,10$, $p=0,020$), площадью их цитоплазмы ($r=-0,16$, $p<0,001$) и площадью ядер ($r=-0,11$, $p=0,015$) независимо от наличия СД2Т. Снижение концентрации Ох в крови у пациенток с ДФ СНсФВ сопровождалось ростом числа КМЦ с высоким уровнем экспрессии OxR ($r=-0,63$, $p<0,001$).

Заключение. Показана существенную роль окситоцинергических сигнальных путей в патогенезе СНсФВ у женщин. ДФ СНсФВ характеризовался более неблагоприятными структурно-функциональными изменениями миокарда, статистически значимым увеличением числа гипертрофированных КМЦ с высоким уровнем экспрессии OxR и снижением Ох в сыворотке крови. Механизмы значимого увеличения содержания Ох в крови у пациентов с СНсФВ без СД2Т и его снижение у пациентов с ДФ СНсФВ, впервые установленные в нашей работе, требуют дальнейшего изучения.

Ключевые слова: сердечная недостаточность, сахарный диабет 2 типа, ремоделирование миокарда, патогенез, окситоцин, окситоциновые рецепторы, женский пол.



Для цитирования: Старченко А. Д., Лискова Ю. В., Стадников А. А. Система окситоцин-окситоциновые рецепторы — новый патогенетический механизм в развитии диабетического фенотипа сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса у женщин. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2024;20(4):378-385. DOI: 10.20996/1819-6446-2024-3078. EDN UDNFZC

The oxytocin-oxytocin receptors system — a new pathogenetic mechanism in the development of diabetic phenotype of heart failure with preserved ejection fraction in women

Starchenko A. D.^{1*}, Liskova Yu. V.², Stadnikov A. A.¹

¹Orenburg State Medical University, Orenburg, Russia

²Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

Aim. To determine the pathogenetic role of the oxytocinergic system in the development of myocardium structural and functional changes in women with heart failure with preserved ejection fraction (HFpEF) associated with type 2 diabetes mellitus (DM2T) (diabetic phenotype of HFpEF).

Material and methods. The study included 60 women aged 67.0 ± 4.9 years with HFpEF stage I-IIA, FC I-III, 30 of them had DM2T who were admitted for elective coronary artery bypass grafting. The development of HFpEF is caused by coronary artery disease (CAD) and arterial hypertension (AH). Prior to surgery, all patients underwent a standard examination, blood levels of NT-proBNP, oxytocin (Ox), echocardiography were determined to find the types of left ventricular (LV) myocardial remodeling and diastolic dysfunction (DD). Myocardium biopsies of the right atrium auricle obtained during coronary bypass surgery were studied by microscopy, morphometry and immunohistochemistry (the expression of oxytocin receptors (OxR), a marker of proliferation ki-67).

Results. According to echocardiography, eccentric LV hypertrophy ($46.7/36.7\%$) and DD type 2 ($47/17\%$, $p=0.003$) prevailed in the group of women with the diabetic phenotype of HFpEF. A higher content of NT-proBNP ($480.72 \pm 241.87/434.46 \pm 282.78$ ng/ml, $p=0.06$) and a lower concentration of Ox ($102.11 \pm 35.89/320.37 \pm 294.71$ pg/ml, $p=0.0016$) in blood serum were established, as well as an increase in the number of cardiomyocytes (CMC) with a high expression level OxR ($63.69 \pm 19.47/12.16 \pm 23.09\%$, $p=0.000$) in patients with the diabetic phenotype of HFpEF. Negative associations were determined between the blood level of Ox and the CMC diameter ($r=-0.10$, $p=0.020$), the area of their cytoplasm ($r=-0.16$, $p=0.000$) and the area of the nuclei ($r=-0.11$, $p=0.015$).

in patients of both groups. A decrease in Ox concentration in the blood of patients with diabetic phenotype of HFpEF was accompanied by an increase in the number of CMCs with a high level of OxR expression ($r=-0.63$, $p=0.000$).

Conclusion. The study has shown the important involvement of oxytocinergic signaling pathways in the HFpEF pathogenesis. HFpEF associated with DM2T in women was characterized by more unfavorable structural and functional changes in the myocardium, a significant increase in the number of hypertrophied CMCs with a high level of OxR expression and Ox decrease in blood serum. The mechanisms of the first-established significant increase in the content of Ox in the blood of patients with HFpEF without diabetes and its significant decrease in patients with diabetic phenotype of HFpEF leading to more pronounced structural and functional changes in the myocardium, require further study.

Keywords: heart failure, type 2 diabetes mellitus, cardiac remodeling, pathogenesis, oxytocin, oxytocin receptors, female.

For citation: Starchenko A. D., Liskova Yu. V., Stadnikov A. A. The oxytocin-oxytocin receptors system – a new pathogenetic mechanism in the development of diabetic phenotype of heart failure with preserved ejection fraction in women. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2024;20(4):378-385. DOI: 10.20996/1819-6446-2024-3078. EDN UDNFZC

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

Received/Поступила: 08.07.2024

Review received/Рецензия получена: 13.07.2024

Accepted/Принята в печать: 02.09.2024

Введение

Существуют фундаментальные гендерные различия в анатомии, физиологии и функции сердца с момента его формирования и на протяжении всей жизни, на клеточном и молекулярном уровне, обусловленные как половыми гормонами, так и хромосомным генотипом клеток [1]. По мнению ряда авторов, снижение уровня эстрогенов в постменопаузе способствует развитию коронарной микрососудистой дисфункции [2] и превалированию в нарушении диастолической функции сердца у женщин [3]. S. Meyer и соавт. и другие исследователи продемонстрировали зависимость от пола прогностическую ценность N-концевого фрагмента натрийуретического пропептида В-типа (NT-proBNP), синдекана, галектина 3 и т.д. [4]. Продолжаются дискуссии о половых различиях в эффективности многих кардиопротективных препаратов для лечения сердечно-сосудистой патологии [5]. По данным S. Barth и соавт., половые гормоны воздействуют на нейромедиаторные системы, в том числе на окситоцинергические сигнальные пути, влияя на скорость высвобождения окситоцина (Ox), активность и плотность его рецепторов [6].

Пол – один из ведущих факторов, определяющих фенотип пациентов с сердечной недостаточностью (СН) [7]. Известно, что сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса (СНсФВ) наиболее распространена в женской субпопуляции и чаще ассоциирована с артериальной гипертензией (АГ), ожирением и сахарным диабетом (СД), характеризующимися системной эндотелиопатией и повышенным провоспалительным статусом [8]. Диабетическая кардиомиопатия у женщин приводит к значимо большему риску развития ишемической болезни сердца (ИБС) и СН, чем у мужчин [9]. С этих позиций актуальным является изучение новых патофизиологических механизмов при диабетическом фенотипе (ДФ) СНсФВ у женщин, к которым можно отнести оксито-

цинергическую систему, ранее продемонстрировавшую важную роль при различной кардиометаболической патологии [10, 11].

Цель исследования – определить патогенетическую роль окситоцинергической системы в развитии структурно-функциональных изменений миокарда у женщин с ДФ СНсФВ.

Материал и методы

В исследование включены 60 женщин в возрасте $67,0 \pm 4,9$ лет с СНсФВ I-IIA стадии, I-III ФК и многососудистым поражением коронарных сосудов атеросклеротического генеза, поступивших в кардиохирургическое отделение ГАУЗ "ООКБ им. В.И. Войнова" для проведения планового аортокоронарного шунтирования (АКШ) в период с февраля 2021 г. по декабрь 2022 г. Критерии включения: женский пол, возраст от 45 до 75 лет, СНсФВ, I-III ФК (симптомы+признаки ХСН; уровень NT-proBNP > 125 пг/мл; эхокардиографические показатели: ФВ $\geq 50\%$, наличие структурных изменений сердца – увеличение левого предсердия и/или гипертрофия левого желудочка (ЛЖ); диастолическая дисфункция на фоне ИБС, стенокардии напряжения III-IV ФК, АГ с/без сахарного диабета 2 типа (СД2Т); наличие показаний для выполнения планового АКШ (многососудистое поражение с критическими стенозами коронарных артерий) и подписание добровольного информированного согласия до начала исследования. Критерии исключения: первичные кардиомиопатии, врожденные пороки сердца, инфекционный эндокардит, острые воспалительные заболевания и хронические заболевания в стадии обострения, тяжелая почечная и печеночная недостаточность, значимые поражения опорно-двигательного аппарата, онкологические заболевания любой локализации и болезни крови, хронический алкоголизм и психические расстройства;

нарушение гликемии натощак, нарушение толерантности к глюкозе, СД 1 типа и вторичный СД, нейропатическая и нейроишемическая форма синдрома диабетической стопы, отказ от участия в исследовании.

Исследование одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО ОрГМУ Минздрава России (протокол №256 от 25.09.2020г.). Все пациенты подписали добровольное информированное согласие.

Больные СНсФВ были разделены на 2 группы: 1-я группа – женщины с СНсФВ (n=30), 2-я группа – женщины с СНсФВ в сочетании с СД2Т (n=30). Помимо стандартного лабораторно-инструментального обследования у пациентов определяли содержание уровня окситоцина (Cloud-Clone Corp., КНР) и NT-proBNP (Вектор-Бест, Россия) в плазме крови методом иммуноферментного анализа. ЭхоКГ проводили за день до оперативного лечения на аппарате ACUSON Sequoia (Германия) с оценкой объемных и линейных размеров сердца, фракции выброса (ФВ) ЛЖ [12]. На основании полученных данных определены типы ремоделирования миокарда ЛЖ [12] и нарушения диастолической функции сердца [13].

Биоптаты миокарда ушка правого предсердия (УПП), полученные во время выполнения АКШ на этапе канюляции полых вен, после стандартной гистологической обработки были изучены методами световой микроскопии, морфометрии [14] и иммуногистохимического исследования с использованием программы "ImageJ 1,48v" (США). Уровень экспрессии ki-67 (Affinity Biosciences, КНР) определяли, как отношение числа иммунопозитивных (окрашивание ядра) сердечных миоцитов к общему числу клеток, выраженное в %. Экспрессию окситоциновых рецепторов (OxR) (Cloud-Clone Corp., КНР) оценивали полуквантитативным методом: (-) – нет иммунопозитивных клеток; (+) – легкая экспрессия (1-5 кардиомиоцитов (КМЦ)); (++) – умеренная экспрессия (более 5 КМЦ); (+++) – высокая экспрессия (почти все КМЦ позитивны) под микроскопом МХ-300Т MikroOptix (тринокулярный) (Австрия). Объем выборки для морфометрии и ИГХ-анализа составлял не менее 20 полей зрения для каждого наблюдения.

Все пациенты получали лечение СН [13], СД2Т [15] и другой сопутствующей патологии в соответствии с современными клиническими рекомендациями.

Статистический анализ данных проводили с использованием программы Statistica 12.0 (Statsoft, США). Нормальность распределения признаков оценивали с помощью критерия Шапиро-Уилка (при числе данных >50) и критерия Колмогорова-Смиронова (при числе данных <50). Количественные данные представлены в виде среднего (M) и стандартного отклонения (SD) (при нормальном распределении) или медианы (Me) и межквартильного интервала (Q1;Q3) (при отсутствии нормального распределения). Качественные переменные представлены в виде относительных долей (%). Статистическую зна-

чимось различий количественных данных определяли по U-критерию Манна-Уитни (при распределении, отличном от нормального) и по t-критерию Стьюдента (в случае нормального распределения), качественных данных – с использованием χ^2 Пирсона. Изучение взаимосвязи между отдельными количественными показателями проводили путем расчета коэффициента корреляции Спирмена. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Ведущими причинами развития СНсФВ у женщин были АГ и ИБС (табл. 1). У больных с СД2Т определялась тенденция к более тяжелому течению СН и статистически значимо высокая коморбидная нагрузка ($p=0,015$). При этом наличие СД у пациенток с СН существенно не влияло на большинство стандартных лабораторных показателей.

Наиболее часто используемые препараты у женщин обеих групп – блокаторы рецепторов ангиотензина II (65%) и бета-блокаторы (83,3%). Среди гипогликемической терапии ведущие позиции занимали бигуаниды (90%) и препараты сульфонилмочевины (56,7%), препараты из группы глифлозинов получали 13,3% пациентов.

Обнаружена тенденция к увеличению уровня NT-proBNP у женщин с СД2Т в сравнении с пациентами без СД ($p=0,06$) (см. табл. 1). При этом для Ox показано значимое снижение концентрации

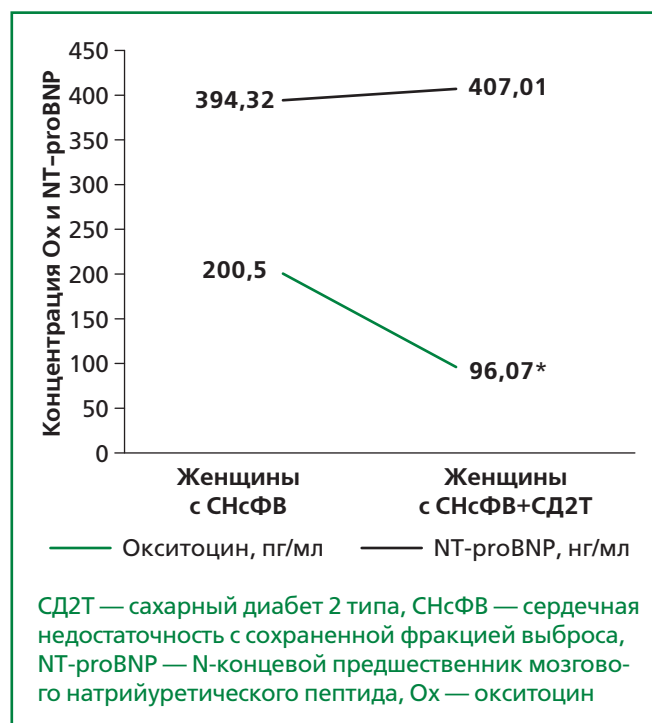


Рисунок 1. Содержание Ox и NT-proBNP в сыворотке крови исследуемых пациенток

Таблица 1. Клинико-лабораторные данные пациенток

Параметр	СНсФВ+СД2Т (n=30)	СНсФВ (n=30)
Возраст, лет	68 [63;71]	67,5 [65;70]
АГ: 3 степени, n (%)	30 (100)	30 (100)
ИБС: ФК II, n (%)	4 (13,3)	5 (16,7)
ФК III, n (%)	26 (86,7)	25 (83,3)
ИМ + повторный, n (%)	18 (60) + 2 (6,7)	13 (43,3) + 0
ХСН: I стадия, n (%)	4 (13,3)	7 (23,3)
IIA стадия, n (%)	26 (86,7)	23 (76,7)
ХСН: ФК II, n (%)	18 (60,0)	21 (70,0)
ФК III, n (%)	12 (40,0)	9 (30,0)
Длительность СД2Т, лет	8 [6;10]	0
Продолжительность постменопаузы, лет	18 [13;23]	17,5 [15;21]
ИМТ, кг/м ²	31,2 [27,5;34,7]	31,2 [27,5;34,7]
ИК Charlson	7 [6;8]*	6 [4;7]
ШОКС, балл	5,9±1,4	4,9±1,1
Мин. опросник, балл	37,6±11,8	37,1±14,8
ТШХ, м	329,6±50,9	301,8±65,2
Лабораторные показатели		
Глюкоза, ммоль/л	9,8 [7,1;11,7]*	5,15 [4,8;5,5]
НвА _{1с} , %	7,12 [6,3;8,17]	-
ОХС, ммоль/л	3,9 [3,1;4,7]	4,01 [3,6;5,2]
ТАГ, ммоль/л	1,5 [1,2;2,19]	1,64 [1,2;2,0]
ХС ЛНП, ммоль/л	1,75 [1,3;2,2]	2,03 [1,5;3,14]
ХС ЛВП, ммоль/л	1,1 [0,9;1,2]	1,0 [0,9;1,17]
NT-proBNP, нг/мл	407,01 [313,03;577,1]	394,32 [307,69;513,7]
Окситоцин, пг/мл	96,1 [84,4;111,1]*	200,5 [186,4;303,7]
ЭхоКГ данные		
МЖП, мм	12,5±1,6	12,3±2,2
ЗСЛЖ, мм	9,7±1,5	9,4±1,4
ММЛЖ, г	191,7±61,4	195,2±65,2
ФВ ЛЖ, %	58,2±5,5	61,3±9,7
КДО ЛЖ, мл	102,4±31,4	109,3±37,6
КСО ЛЖ, мл	42,4±14,4	42,8±23,9
КДР ЛЖ, мм	46,1±6,01	47,8±5,95
КСР ЛЖ, мм	31,97±4,9	31,9±6,3
УО, мл	60,1±19,7	66,2±20,6
ЛП, мм	39,5±4,7	37,03±4,1
Объем ЛП, мм	67,6±17,98	65,1±17,2
ПЖ, мм	27,5±3,4	28,7±2,4
ПП1, мм	41,0±3,97	39,7±4,6
ПП2, мм	50,2±5,6	48,4±5,8
Типы ремоделирования миокарда ЛЖ		
Нормальная геометрия, n (%)	8 (26,7)	8 (26,7)
Концентрическое ремоделирование, n (%)	4 (13,3)	8 (26,7)
Концентрическая гипертрофия, n (%)	4 (13,3)	3 (10,0)
Эксцентрическая гипертрофия, n (%)	14 (46,7)	11 (36,7)
Типы ДД		
ДД 1-й тип, n (%)	14 (46,7)*	25 (83,3)
ДД 2-й тип, n (%)	16 (53,3)*	5 (16,7)
<p>Данные представлены в Ме [Q1; Q3], или M±SD, если не указано иное. * – p<0,05 различия между женщинами с/без СД 2 типа. АГ – артериальная гипертензия, ДД – диастолическая дисфункция, ЗСЛЖ – задняя стенка левого желудочка, ИБС – ишемическая болезнь сердца, ИК – индекс коморбидности, ИМ – инфаркт миокарда, ИМТ – индекс массы тела, КДО – конечно-диастолический объем, КДР – конечно-диастолический размер, КСО – конечно-систолический объем, КСР – конечно-систолический размер, ЛП – левое предсердие, ХС ЛВП – холестерин липопротеинов высокой плотности, ХС ЛНП – холестерин липопротеинов низкой плотности, ММЛЖ – масса миокарда левого желудочка, МЖП – межжелудочковая перегородка, ОХС – общий холестерин, ПЖ – правый желудочек, ПП – правое предсердие, СД2Т – сахарный диабет 2-го типа, СНсФВ – сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса, ТАГ – триацилглицериды, ТШХ – тест с 6-минутной ходьбой, УО – ударный объем, ФВ – фракция выброса, ФК – функциональный класс, ХСН – хроническая сердечная недостаточность, ШОКС – шкала оценки клинического состояния, НвА1С – гликированный гемоглобин, NT-proBNP – N-концевой предшественник мозгового натрийуретического пептида.</p>		

Таблица 2. Морфологические и иммуногистохимические показатели миокарда УПП пациенток с СНсФВ

Параметр	СНсФВ+СД2Т (n=30)	СНсФВ (n=30)	p
d КМЦ, мкм	12,84 [11,25;15,52]*	12,38 [10,32;14,9]	0,013
d ядер КМЦ, мкм	5,17 [4,44;6,2]	5,02 [3,95;6,2]	0,118
S ядер КМЦ, мкм ²	30,76 [24,32;40,88]*	29,8 [20,43;40,47]	0,018
S цитоплазмы, мкм ²	173,98 [145,76;246,0]*	161,3 [118,36;212,56]	0,001
ОП КМЦ, %	40,0 [30,91;45,45]	41,82 [36,36;48,18]	0,150
ОП стромы, %	50,91 [44,55;60,0]	51,25 [43,64;58,18]	0,327
ПСО (ОП кмц/ОП стромы)	0,75 [0,49;1,03]*	0,85 [0,64;1,04]	0,048
Ki-67, %	2,17 [1,08;3,41]	2,2 [1,11;3,26]	0,707
ОxR, легкая экспрессия, %	0,0 [0,0;8,3]*	33,3 [12,5;60,0]	<0,001
ОxR, умеренная экспрессия, %	27,8 [18,2;37,5]*	50,0 [33,3;66,7]	<0,001
ОxR, высокая экспрессия, %	65,0 [44,4;80,0]*	0,0 [0,0;0,0]	<0,001

Данные представлены как Ме [Q1;Q3]. УПП – ушко правого предсердия, КМЦ – кардиомиоцит, ОП – объемная плотность, ПСО – паренхиматозно-стромальное отношение, СД2Т – сахарный диабет 2 типа, СНсФВ – сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса, d – диаметр, OxR – окситоциновый рецептор, S – площадь

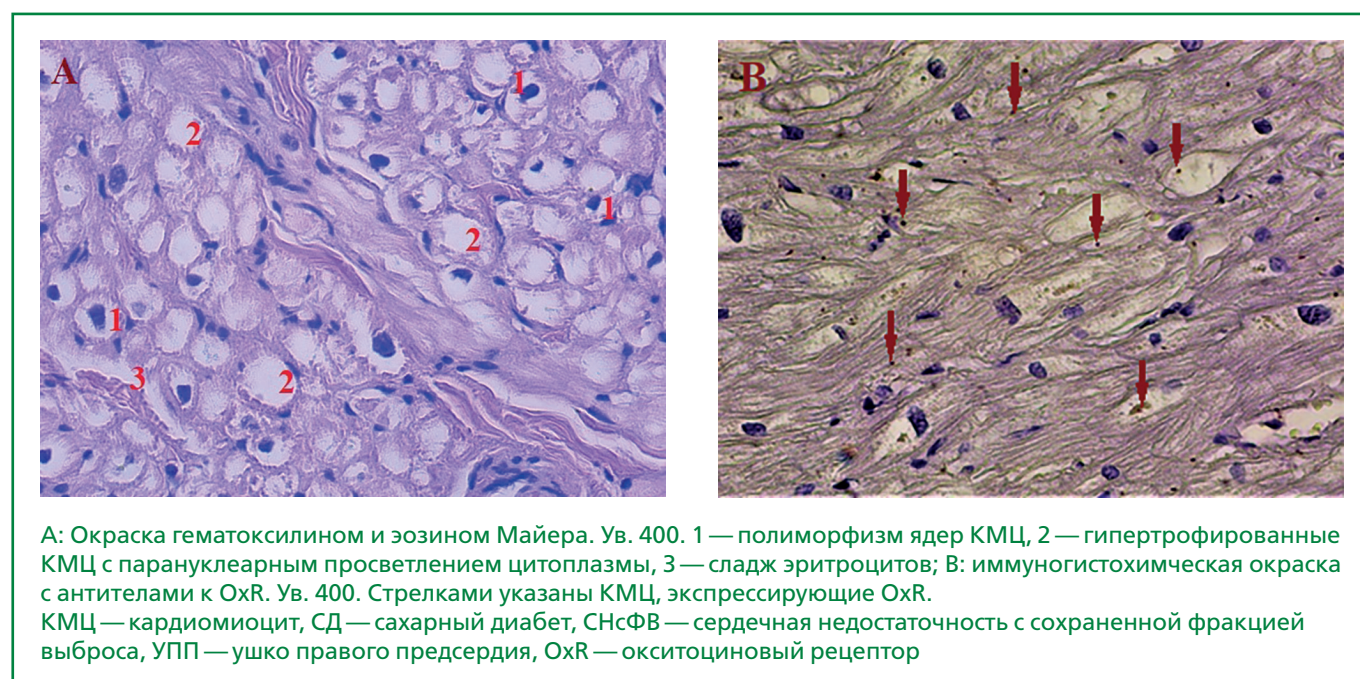


Рисунок 2. Миокард УПП женщины с СНсФВ, ассоциированной с СД 2 типа

($p=0,002$) в условиях СН и хронической гипергликемии (рис. 1). Вместе с тем увеличение концентрации глюкозы сопровождалось снижением содержания Ox крови не только в группе с ДФ СНсФВ ($r=-0,54$, $p=0,002$), но и в общей группе женщин с СНсФВ ($r=-0,80$, $p<0,001$).

Статистически значимые различия эхокардиографических показателей в исследуемых группах пациенток с СНсФВ не обнаружены. Однако наблюдалась тенденция к увеличению толщины межжелудочковой перегородки (МЖП), задней стенки ЛЖ (ЗСЛЖ) и массы миокарда ЛЖ (ММЛЖ) в группе с СД2Т. При ДФ СН статистически значимо чаще встречался 2-й тип диастолической дисфункции (ДД) ($p=0,003$), а в группе без СД – 1-й тип ($p=0,003$). Преобладающим типом ремоделирования миокарда

ЛЖ у пациенток с ДФ СНсФВ была эксцентрическая гипертрофия.

Обнаружены положительные корреляционные связи Ox с толщиной МЖП ($r=0,479$, $p=0,017$), ЗСЛЖ ($r=0,443$, $p=0,030$), индексом ММЛЖ ($r=0,401$, $p=0,030$), распространенностью эксцентрического ремоделирования ($r=0,440$, $p=0,015$) и отрицательные корреляционные связи – с нормальной геометрией сердца ($r=-0,440$, $p=0,016$) у женщин с СН, ассоциированной с СД2Т.

Комплексное гистологическое исследование миокарда биоптатов УПП женщин с СНсФВ выявило ряд структурно-функциональных изменений (табл. 2). При ДФ СН в миокарде преобладали гипертрофированные КМЦ, характеризующиеся увеличением диаметра клеток, площади их ядер и цитоплазмы в отличие от жен-

щин без СД. Выявлялись участки атрофированных, безъядерных и КМЦ с парануклеарным просветлением цитоплазмы. Значимые нарушения наблюдались в сосудах микроциркуляторного русла: утолщение стенок артериол и венул, переполнение их форменными элементами крови, участки сладжа эритроцитов (рис. 2). При этом отмечалась тенденция к увеличению стромальных компонентов и снижению числа функционирующих КМЦ, о чем свидетельствует статистически значимое снижение паренхиматозно-стромального отношения у пациенток с ДФ СН (см. табл. 2).

При корреляционном анализе взаимосвязей уровня Ох и структурно-функциональных показателей миокарда УПП выявлена значимая отрицательная корреляционная связь умеренной силы Ох с диаметром КМЦ ($r=-0,10$, $p=0,020$), площадью ядер ($r=-0,11$, $p=0,015$) и площадью их цитоплазмы ($r=-0,16$, $p<0,001$) в общей группе женщин с СН.

При проведении иммуногистохимического анализа не обнаружены статистически значимые различия числа ki-67-позитивных КМЦ в биоптатах УПП в исследуемых группах (см. табл. 2). Вместе с тем, наблюдалась положительная динамика в экспрессии ki-67 в КМЦ, сопровождавшаяся снижением объемной плотности стромы ($r=-0,30$, $p=0,048$) и увеличением паренхиматозно-стромального отношения ($r=0,31$, $p=0,035$) в группе без СД и увеличением площади ядер КМЦ ($r=0,22$, $p=0,030$) в группе с СД2Т. В свою очередь, уровень экспрессии ОхR статистически значимо различался в условиях гипергликемии. У пациенток с СД2Т преобладали КМЦ с высоким уровнем экспрессии рецепторов к Ох ($p<0,001$), у больных с СНсФВ без диабета – КМЦ с низкой ($p<0,001$) и умеренной ($p<0,001$) экспрессией ОхR. Обнаружены положительные корреляционные связи Ох в плазме крови и числа КМЦ с легкой ($r=0,48$, $p<0,001$) и умеренной ($r=0,50$, $p<0,001$) экспрессией ОхR. Содержание Ох отрицательно коррелировало с числом КМЦ с высоким уровнем экспрессии ОхR ($r=-0,63$, $p<0,001$) женщин с ДФ СНсФВ.

Обсуждение

Накапливаются данные о том, что женщины и мужчины имеют разные фенотипы СН с уникальными для каждого пола факторами риска, эпидемиологией, прогнозом и эффективностью терапии [4]. Многие исследователи считают СНсФВ женским фенотипом, особенно, ее самую частую и неблагоприятную кардиометаболическую форму [7]. Известно, что при СД2Т в 2 раза чаще встречается СН, а 30-40% пациентов с СН страдают СД, что представляет собой порочный круг, тесные патогенетические взаимосвязи которого являются предметом активных исследований [8]. В метаанализе 47 когортных исследований, включавших более 12 миллионов человек, СД 1 типа и СД2Т были связаны с 47% и 9% большим дополни-

тельным риском развития СН у женщин, чем у мужчин [16]. Причины половых различий в риске СН, связанной с диабетом, остаются неясными.

В представленном исследовании изучен особый женский субфенотип СНсФВ, развившийся на фоне АГ, ИБС и СД2Т. Пациентки с СД имели более тяжелое течение СНсФВ и более высокий уровень NT-proBNP, что согласуется с данными других работ [8]. Известно, что у пациентов с СН без СД натрийуретические пептиды (НУП) представляют большую прогностическую точность в отношении сердечно-сосудистой смертности и декомпенсации СН [13]. К. Venomag и соавт. отмечают, что хотя пороговые значения НУП не различаются в актуальных клинических рекомендациях в зависимости от пола в общей популяции СН, увеличение концентрации NT-proBNP приводит к более высокому риску смертности вследствие СНсФВ у женщин, но не у мужчин [17]. Представляется, что более высокий уровень NT-proBNP при СНсФВ, ассоциированной с СД2Т, служит у пациенток с диабетической кардиомиопатией дополнительным неблагоприятным фактором, влияющим на ремоделирование миокарда и тяжесть заболевания. Это подтверждает более высокую долю эксцентрической гипертрофии ЛЖ, а также выраженного нарушения диастолической функции сердца среди женщин с ДФ СНсФВ. Вместе с тем, по литературным данным для фенотипа СНсФВ преобладающим типом реорганизации миокарда является концентрическое ремоделирование [13]. Предполагается, что разнонаправленность результатов по распределению типов ремоделирования в исследованиях можно объяснить, как особенностью критериев включения пациентов, вариабельностью инструментальных методов, так и неоднородностью, лежащей в основе патофизиологии самого синдрома СНсФВ, и половыми различиями, которые редко учитываются при изучении СН. Характер ремоделирования миокарда у пациенток в представленном исследовании, вероятно, также связан с изучением клинически более тяжелой когорты СНсФВ, нуждающейся в плановой АКШ по поводу критического стеноза коронарных артерий.

Поиск общих патофизиологических сигнальных путей, объединяющих СНсФВ и СД2Т, привел к исследованию окситоцинергической системы, имеющей плейотропный протективный потенциал при различной кардиометаболической патологии [10, 11]. Важность Ох в регуляции сердечно-сосудистой системы связана с открытием его локального синтеза в сердце и наличие ОхR на КМЦ и эндотелии сосудов [11]. Роль Ох в метаболизме глюкозы, синтезе инсулина в поджелудочной железе и регуляции массы тела предполагает его участие в патофизиологии СД, что продемонстрировано как в экспериментальных моделях, так и некоторых клинических исследованиях [10]. В ряде работ показано, что окситоцинергическая система и НУП тесно взаимодействуют между собой, контролируя сосудистый гомеостаз и участвуя в кардиопротекции через центральные и периферические механизмы [18].

В проведенном исследовании впервые установлено, что ДФ СНсФВ у женщин характеризовался более низкой концентрацией Ох и высоким уровнем NT-proBNP в плазме крови. Данный факт, вероятно, обусловлен повышенным расходом Ох при СД и истощением центральных и локальных резервов его синтеза в условиях хронической гипергликемии и длительного "вялотекущего" воспаления. Известно, что рост концентрации глюкозы крови стимулирует выработку Ох, выступающего в роли регулятора ее метаболизма с целью устранения энергетического дисбаланса, формирующегося в миокарде при СД. С одной стороны, это происходит в результате повышения чувствительности β -клеток поджелудочной железы к инсулину [10], а с другой, за счет активного поглощения глюкозы непосредственно сердечными миоцитами через активацию PI3-киназного пути, независимого от инсулина [18].

Снижение кардиопротективных эффектов Ох на фоне истощения резервов его синтеза при СД приводит к прогрессированию гипертрофии КМЦ, наблюдающейся, по данным морфометрии миокарда, у обследованных пациенток и, соответственно, к существенным изменениям геометрии сердца по результатам ЭхоКГ. Выраженное ремоделирование миокарда при ДФ СНсФВ на молекулярном уровне может быть обусловлено снижением активности сигнальной системы циклического гуанозинмонофосфата, активируемой НУП и оксидом азота (NO). Кроме того, поддерживаемое СД хроническое субклиническое воспаление, вероятно, запускает развитие эндотелиальной дисфункции (снижение синтеза NO и увеличение активных форм кислорода), что также приводит к снижению активности гуанилатциклазы и протеинкиназы G [19]. По данным литературы известна антигипертрофическая роль Ох [18], как через паракринные механизмы путем повышения секреции НУП, NO, циклического гуанозинмонофосфата, так и аутокринно через прямое влияние на ОхR КМЦ [18]. Данный факт подтверждается тем, что снижение уровня Ох в крови с одновременным ростом экспрессии его рецепторов в КМЦ, сопровождается неблагоприятными структурно-функциональными изменениями в миокарде у исследуемых пациентов [18].

Отсутствие статистически значимого снижения числа функционирующих КМЦ у обследованных пациенток с ДФ СНсФВ может быть обусловлено тем, что КМЦ у женщин имеют меньшую склонность к апоптозу [20] и некрозу [21], соответственно, миокард обладает большей устойчивостью к их потере в условиях повреждения [22]. Известно, что Ох способен увеличивать регенераторный потенциал сердца при СН [23]. По мнению А. Р. Beltrami и соавт., именно сохранение пролиферативного потенциала сердца помогает не потерять пул функционирующих КМЦ при ишемии и гипоксии [24].

Увеличение объемной плотности соединительнотканых компонентов и нарушения в микроциркуля-

торном русле в миокарде УПП приводит к прогрессированию его фиброза у больных с ДФ СНсФВ. Одной из причин фиброзирования миокарда может быть накопление конечных продуктов гликозилирования, вызывающих деформацию молекул коллагена и повышающих его объем в миокарде. Другой пол-специфической причиной может выступать снижение кардиопротективной роли эстрогенов в постменопаузе у женщин с СН [2, 25]. Гипоэстрогения [25] и хроническая гипергликемия [8], вероятно, приводят к дисфункции ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, увеличивая синтез ангиотензина II и альдостерона, поддерживая провоспалительные процессы, что способствует активации фибробластов, коронарной микрососудистой дисфункции и росту компенсаторной гипертрофии КМЦ [26]. В свою очередь, гипертрофия, нарушающая растяжимость КМЦ, и фиброз повышают жесткость миокарда, приводя к снижению его релаксации и нарушению диастолической функции сердца [20, 25]. Этот факт также объясняет преобладание ДД 2 типа у пациенток с ДФ СНсФВ в представленном исследовании.

Таким образом, в настоящей работе впервые продемонстрировано отрицательное влияние снижения уровня Ох на ремоделирование миокарда как на органном, так и на клеточном уровне при ДФ СНсФВ у женщин.

Ограничения исследования

Ограничения данного исследования – одноцентровый характер и небольшое количество наблюдений.

Заключение

ДФ СНсФВ у женщин, развивающийся на фоне ИБС и АГ, характеризуется более неблагоприятными структурно-функциональными изменениями миокарда, статистически значимо низким уровнем Ох сыворотки крови и высоким уровнем экспрессии ОхR в КМЦ. Полученные данные свидетельствуют о важной роли окситоцинергической системы в ремоделировании миокарда при женском фенотипе СНсФВ, ассоциированной с СД2Т. Результаты представленного исследования позволяют рассматривать Ох в качестве возможного перспективного средства активации адаптивной кардиопротекции в женской когорте с ДФ СНсФВ. Вероятно, дальнейшие исследования смогут определить роль Ох в диагностике и лечении СН.

Отношения и Деятельность. Нет.

Relationships and Activities. None.

Финансирование: Исследование выполнено при поддержке Оренбургского государственного медицинского университета.

Funding: The study was carried out with the support of Orenburg State Medical University.

References / Литература

1. Conlon FL, Arnold AP. Sex chromosome mechanisms in cardiac development and disease. *Nat Cardiovasc Res.* 2023;2(4):340-50. DOI:10.1038/s44161-023-00256-4.
2. Barton M, Meyer MR. Heart failure with preserved ejection fraction in women: new clues to causes and treatment. *JACC Basic Transl Sci.* 2020;5(3):296-9. DOI:10.1016/j.jacbs.2020.02.001.
3. Sabbatini AR, Kararigas G. Menopause-related estrogen decrease and the pathogenesis of HFpEF: JACC review topic of the week. *J Am Coll Cardiol.* 2020;75(9):1074-82. DOI:10.1016/j.jacc.2019.12.049.
4. Meyer S, van der Meer P, van Deursen VM, et al. Neurohormonal and clinical sex differences in heart failure. *Eur Heart J.* 2013;34(32):2538-47. DOI:10.1093/eurheartj/ehv152.
5. Rosano GM, Lewis B, Agewall S, et al. Gender differences in the effect of cardiovascular drugs: a position document of the Working Group on Pharmacology and Drug Therapy of the ESC. *Eur Heart J.* 2015;36(40):2677-80. DOI:10.1093/eurheartj/ehv161.
6. Barth C, Villringer A, Sacher J. Sex hormones affect neurotransmitters and shape the adult female brain during hormonal transition periods. *Front Neurosci.* 2015;9:37. DOI:10.3389/fnins.2015.00037.
7. Kawai A, Nagatomo Y, Yukino-Iwashita M, et al. Sex Differences in Cardiac and Clinical Phenotypes and Their Relation to Outcomes in Patients with Heart Failure. *J Pers Med.* 2024;14(2):201. DOI:10.3390/jpm14020201.
8. Dunlay SM, Givertz MM, Aguilar D, et al; American Heart Association Heart Failure and Transplantation Committee of the Council on Clinical Cardiology; Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; Heart Failure Society of America. Type 2 diabetes mellitus and heart failure, a scientific statement from the American Heart Association and the Heart Failure Society of America: This statement does not represent an update of the 2017 ACC/AHA/HFSA heart failure guideline update. *Circulation.* 2019;140(7):294-324. DOI:10.1161/CIR.0000000000000691.
9. Jia G, Whaley-Connell A, Sowers JR. Diabetic cardiomyopathy: a hyperglycaemia- and insulin-resistance-induced heart disease. *Diabetologia.* 2018;61(1):21-28. DOI:10.1007/s00125-017-4390-4.
10. Ding C, Leow MK, Magkos F. Oxytocin in metabolic homeostasis: implications for obesity and diabetes management. *Obes Rev.* 2019;20(1):22-40. DOI:10.1111/obr.12757.
11. Jankowski M, Broderick TL, Gutkowska J. The role of oxytocin in cardiovascular protection. *Front Psychol.* 2020;11:516048. DOI:10.3389/fpsyg.2020.02139.
12. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, et al. Recommendations for Cardiac Chamber Quantification by Echocardiography in Adults: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr.* 2015;28(1):1-39.e14. DOI:10.1016/j.echo.2014.10.003.
13. Tereshchenko SN, Galyavich AS, Uskach TM, et al. Chronic heart failure. Clinical guidelines 2020. *Russian Journal of Cardiology.* 2020;11:311-74 (In Russ.) [Терещенко С.Н., Галявич А.С., Ускач Т.М. и др. Хроническая сердечная недостаточность. Клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал. 2020;11:311-74]. DOI:10.15829/1560-4071-2020-4083.
14. Avtandilov GG. Medical morphometry. M.: Medicina, 1990 (In Russ.) [Автандилов Г.Г. Медицинская морфометрия. М.: Медицина, 1990].
15. Dedov I, Shestakov MV, Majorov AI, et al. Diabetes mellitus type 2 in adults. *Diabetes mellitus.* 2020;23(25):4-102 (In Russ.) [Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю. и др. Сахарный диабет 2 типа у взрослых. Сахарный диабет. 2020;23(25):4-102]. DOI:10.14341/DM12507.
16. Ohkuma T, Komorita Y, Peters SAE, Woodward M. Diabetes as a risk factor for heart failure in women and men: a systematic review and meta-analysis of 47 cohorts including 12 million individuals. *Diabetologia.* 2019;62(9):1550-60. DOI:10.1007/s00125-019-4926-x.
17. Benomar K, Espiard S, Loyer C, et al. Hormones natriurétiques et syndrome métabolique: mise au point. *Presse Med.* 2018;47(2):116-24 (In French) [Benomar K, Espiard S, Loyer C, et al. Atrial natriuretic hormones and metabolic syndrome: recent advances. *Presse Med.* 2018;47(2):116-24]. DOI:10.1016/j.jlpm.2017.12.002.
18. Jankowski M, Broderick TL, Gutkowska J. Oxytocin and cardioprotection in diabetes and obesity. *BMC Endocr Disord.* 2016;16(1):34. DOI:10.1186/s12902-016-0110-1.
19. Paulus WJ, Zile MR. From systemic inflammation to myocardial fibrosis: the heart failure with preserved ejection fraction paradigm revisited. *Circ Res.* 2021;128(10):1451-67. DOI:10.1161/circresaha.121.318159.
20. Kajstura J, Gurusamy N, Ogórek B, et al. Myocyte turnover in the aging human heart. *Circ Res.* 2010;107(11):1374-86. DOI:10.1161/CIRCRESAHA.110.231498.
21. Dunlay SM, Roger VL. Gender differences in the pathophysiology, clinical presentation, and outcomes of ischemic heart failure. *Curr Heart Fail Rep.* 2012;9(4):267-76. DOI:10.1007/s11897-012-0107-7.
22. Biondi-Zoccai G, Abate A, Bussani R, et al. Reduced post-infarction myocardial apoptosis in women: a clue to their different clinical course? *Heart.* 2005;91(1):99-101. DOI:10.1136/hrt.2003.018754.
23. Starchenko AD, Liskova YuV, Stadnikov AA, Myasnikova AA. Evaluation of the effect of oxytocin on structural and functional changes of the myocardium in experimental heart failure. *Journal of Anatomy and Histopathology.* 2024;13(2):54-62 (In Russ.) [Старченко А.Д., Лискова Ю.В., Стадников А.А., Мясникова А.А. Оценка влияния окситоцина на структурно-функциональные изменения миокарда при экспериментальной сердечной недостаточности. *Журнал анатомии и гистопатологии.* 2024;13(2):54-62]. DOI:10.18499/2225-7357-2024-13-2-54-62.
24. Beltrami AP, Urbanek K, Kajstura J, et al. Evidence that human cardiac myocytes divide after myocardial infarction. *N Engl J Med.* 2011;344(23):1750-7. DOI:10.1056/NEJM200106073442303.
25. Redfield MM, Jacobsen SJ, Borlaug BA, et al. Age- and gender-related ventricular-vascular stiffening: a community-based study. *Circulation.* 2005;112(15):2254-62. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.105.541078.
26. Kraus D, Jäger J, Meier B, et al. Aldosterone inhibits uncoupling protein-1, induces insulin resistance, and stimulates proinflammatory adipokines in adipocytes. *Horm Metab Res.* 2005;37(7):455-9. DOI:10.1055/s-2005-870240.

Сведения об Авторах/About the Authors

Старченко Анастасия Дмитриевна [Anastasiya D. Starchenko]
eLibrary SPIN 6229-6808, ORCID 0000-0002-7892-1841

Лискова Юлия Владимировна [Yulia V. Liskova]
eLibrary SPIN 9068-0918, ORCID 0000-0001-6271-8841

Стадников Александр Абрамович [Alexander A. Stadnikov]
eLibrary SPIN 7678-7721, ORCID 0000-0001-6786-5074

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Нарушения в системе гемостаза у пациентов с инфарктом миокарда без обструкции коронарных артерий

Писарюк А. С.^{1,2*}, Филькова А. А.^{3,4,5}, Тухсанбоев Ё. С.^{1,2}, Свидельская Г. С.^{3,5,6}, Игнатова А. А.³, Пономаренко Е. А.³, Мартянов А. А.^{3,5}, Тараканова А. А.^{3,5}, Мерай И. А.^{1,2}, Пантелеев М. А.^{3,5,6}, Свешникова А. Н.^{3,5,6}, Кобалава Ж. Д.^{1,2}

¹Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы, Медицинский институт, Москва, Россия

²Университетская клиническая больница имени В. В. Виноградова (филиал) ФГАОУ ВО "Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы", Москва, Россия

³Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия

⁴Национальный исследовательский ядерный университет "МИФИ", Москва, Россия

⁵Центр теоретических проблем физико-химической фармакологии Российской академии наук, Москва, Россия

⁶Московский государственный университет имени М. В. Ломоносова, Москва, Россия

Цель. Изучить состояние тромбоцитарного и плазменного звеньев гемостаза у пациентов с инфарктом миокарда без обструкции коронарных артерий (ИМБОКА).

Материал и методы. В исследование включены 42 пациента с инфарктом миокарда без подъема сегмента ST на ЭКГ: ИМБОКА (n = 24) и инфарктом миокарда с обструкцией коронарных артерий (ИМОКА) (n = 18). Оценивали способность тромбоцитов к агрегации в ответ на активацию (на агрегометрах Solar 2110 и LASCA), функциональную активность тромбоцитов, кальциевую сигнализацию. Плазменное звено гемостаза дополнительно оценивали глобальным тестом свертывания крови "Тромбодинамика". В качестве контрольной группы для тестов были набраны здоровые добровольцы.

Результаты. При анализе способности тромбоцитов образовывать агрегаты методом агрегометрии было обнаружено, что тромбоциты у пациентов в группе ИМБОКА значительно хуже образуют агрегаты при стимуляции аденозиндифосфатом в различных концентрациях относительно группы пациентов с ИМОКА, однако при стимуляции тромбоцитов коллагеном данный эффект был обратным. Методом проточной цитометрии по протоколу теста функциональной активности тромбоцитов было выявлено, что в обеих группах был значимо увеличен размер тромбоцита после активации, снижена гранулярность тромбоцитов, как в покое, так и при активации, значимо снижено количество прокоагулянтных фосфатидилсерин-положительных тромбоцитов, а также снижен выброс плотных гранул после активации. В тесте исследования кальциевой сигнализации было выявлено ослабление высвобождения кальция в ответ на аденозиндифосфат в группе пациентов с ИМБОКА относительно группы пациентов с ИМОКА. При изучении плазменного звена как по данным рутинных тестов, так и по результатам теста "Тромбодинамика" значимых различий между группами, а также отклонений от референсных значений выявлено не было.

Заключение. Активность тромбоцитов по данным большинства тестов значимо не различалась между группами ИМБОКА и ИМОКА, однако в группе ИМБОКА по данным некоторых тестов активность тромбоцитов была ниже, чем в группе ИМОКА. При изучении плазменного звена гемостаза в обеих группах регистрировалась нормокоагуляция.

Ключевые слова: инфаркт миокарда без обструкции коронарных артерий, гемостаз, функциональная активность тромбоцитов, агрегация тромбоцитов, коагуляция, интегральные тесты оценки гемостаза, тромбодинамика.



Для цитирования: Писарюк А. С., Филькова А. А., Тухсанбоев Ё. С., Свидельская Г. С., Игнатова А. А., Пономаренко Е. А., Мартянов А. А., Тараканова А. А., Мерай И. А., Пантелеев М. А., Свешникова А. Н., Кобалава Ж. Д. Нарушения в системе гемостаза у пациентов с инфарктом миокарда без обструкции коронарных артерий. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2024;20(4):386-400. DOI: 10.20996/1819-6446-2024-3065. EDN VJLJLAP

Coagulation disorders in myocardial infarction with nonobstructive coronary arteries

Pisaryuk A. S.^{1,2*}, Filkova A. A.^{3,4,5}, Tukhsanboev E. S.^{1,2}, Svidelskaya G. S.^{3,5,6}, Ignatova A. A.³, Ponomarenko E. A.³, Martyanov A. A.^{3,5}, Tarakanova A. A.^{3,5}, Meray I. A.^{1,2}, Panteleev M. A.^{3,5,6}, Sveshnikova A. N.^{3,5,6}, Kobalava Z. D.^{1,2}

¹RUDN University, Moscow, Russia

²V.V. Vinogradov University Clinical Hospital, Moscow, Russia

³Dmitry Rogachev National Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Moscow, Russia

⁴National Research Nuclear University MEPhI, Moscow, Russia

⁵Center for Theoretical Problems of Physico-Chemical Pharmacology of the Russian Academy of Sciences (CTP PCP RAS), Moscow, Russia

⁶Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia

Aim. To investigate the state of the platelet and plasma components of hemostasis in patients with myocardial infarction with non-obstructive coronary arteries (MINOCA).

Material and methods. The study included 42 patients with non-ST-segment elevation myocardial infarction (NSTEMI): MINOCA (n=24) and MI-CAD (n=18). Platelet aggregation ability in response to activation was evaluated using Solar AP2110 and LASCA aggregometers. Platelet functional activity and calcium signaling

were assessed using flow cytometry methods. The plasma component of hemostasis, in addition to routine coagulation tests was evaluated using the global coagulation test "Thrombodynamics". The control groups for tests consisted of healthy volunteers.

Results. When analyzing the ability of platelets to form aggregates by the aggregometry tests, it was found that platelets in the MINOCA group formed aggregates significantly worse upon ADP stimulation at various concentrations compared to the MI-CAD group. However, when platelets were stimulated with collagen, the opposite effect was observed: in the MI-CAD group, there was a noticeable decrease in aggregate formation in terms of light scattering amplitude compared to the MINOCA group. Flow cytometry using the functional platelet activity test protocol revealed that both groups showed a significantly increased platelet size after activation, reduced platelet granularity) both at rest and upon activation, significantly decreased number of procoagulant phosphatidylserine-positive platelets, and reduced dense granule release upon activation compared to healthy volunteers. The calcium signaling test showed a weakened calcium release in response to ADP in the MINOCA group compared to the MI-CAD group. In the study of the plasma component, no significant differences between the groups or deviations were found according to both routine tests and the "Thrombodynamics" test.

Conclusion. Platelet activity did not differ significantly between the MINOCA and MI-CAD groups; however, in the MINOCA group, platelet activity was lower in some tests compared to the MI-CAD group. In the study of the plasma hemostasis component, normocoagulation was recorded in both groups.

Key words: myocardial infarction with non-obstructive coronary arteries, hemostasis, platelet functional activity, platelet aggregation, coagulation, integral hemostasis assessment tests, thrombodynamics.

For citation: Pisaryuk A. S., Filkova A. A., Tukhsanboev E. S., Svidelskaya G. S., Ignatova A. A., Ponomarenko E. A., Martyanov A. A., Tarakanova A. A., Meray I. A., Pantelev M. A., Sveshnikova A. N., Kobalava Z. D. Coagulation disorders in myocardial infarction with nonobstructive coronary arteries. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2024;20(4):386-400. DOI: 10.20996/1819-6446-2024-3065. EDN VJLJAP

*Corresponding Author (Автор, ответственный за переписку): pisaryuk _ as@pfur.ru

Received/Поступила: 23.05.2024

Review received/Рецензия получена: 03.07.2024

Accepted/Принята в печать: 02.09.2024

Введение

Независимо от механизма развития инфаркта миокарда (ИМ), на любом этапе патогенеза вовлечена система гемостаза. Доподлинно неизвестно, существуют ли различия в состоянии системы гемостаза у пациентов с ИМ с обструкцией коронарных артерий (ИМОКА) и без. В литературе встречаются противоречивые данные: в некоторых исследованиях различия не обнаружены [1], другие сообщают о повышенной протромботической активности у группы пациентов с ИМ без обструкции коронарных артерий (ИМБОКА) [2-4]. Более того, анализ регистров показал, что в этой группе пациентов частота случаев тромбофилии выше, чем у пациентов с ИМОКА, и составляет от 14 до 19% [5, 6]. Эти данные часто используют для продвижения гипотезы о ведущей роли гемостаза в патогенезе развития "истинного" ИМБОКА. Кроме того, есть сведения об ассоциации "гиперреактивных" тромбоцитов [7] с патогенезом развития сердечно-сосудистых событий [8-16], но исследований, посвященных особенностям тромбоцитарного звена в этой группе пациентов, не было. Понимание состояния системы гемостаза у пациентов с ИМБОКА могут повлиять на будущие направления клинических исследований антитромботической терапии в этой группе.

Цель исследования — изучение состояния тромбоцитарного и плазменного звеньев гемостаза у пациентов с ИМБОКА.

Материал и методы

Проспективное исследование выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice), принципами Хельсинкской декларации и одобрено локальным этическим комитетом Медицинского института Российского университета дружбы народов имени Патриса Лумумбы (протокол № 6 от 17.03.2022). Все пациенты, последовательно поступающие и включенные в исследование в 2022-2023 гг, подписали добровольное информированное согласие. Критерии включения: соответствие четвертому универсальному определению ИМ; необструктивное поражение коронарного русла (стенозы <50%) [17]. Критерии исключения: постоянный прием антикоагулянтной терапии, выявленный "неишемический" паттерн по данным магнитно-резонансной томографии (МРТ) сердца с использованием позднего усиления гадолинием (миокардит, синдром такоцубо и др.), повышение тропонина, связанное с некоронарным повреждением миокарда (сердечная недостаточность, болезни легких, хроническая болезнь почек и др.). Всем включенным пациентам было выполнено рутинное обследование: проведена коронарная ангиография по стандартной методике, эхокардиографическое исследование с помощью ультразвуковой системы VIVID E9 (GE Healthcare); лабораторное обследование включало в себя клинический анализ крови с оценкой гематокрита, исследование уров-

Таблица 1. Индукторы тромбообразования в тесте агрегометрия на приборе Solar AP 2110

1.	АДФ 1 мкмоль/л (1 мкМ). БТП предварительно рекальцифицирована добавлением CaCl ₂ до концентрации 2 ммоль/л (2 мМ).
2.	АДФ 2 мкмоль/л (2 мкМ). БТП предварительно рекальцифицирована добавлением CaCl ₂ до концентрации 2 ммоль/л (2 мМ).
3.	АДФ 3 мкмоль/л (3 мкМ). БТП предварительно рекальцифицирована добавлением CaCl ₂ до концентрации 2 ммоль/л (2 мМ).
4.	АДФ 5 мкмоль/л (5 мкМ).
5.	АДФ 20 мкмоль/л (20 мкМ).
6.	TRAPs 10 мкмоль/л (10 мкМ) + ARC-69931MX. БТП предварительно рекальцифицирована добавлением CaCl ₂ до концентрации 2 ммоль/л (2 мМ).
7.	TRAPs 10 мкмоль/л (10 мкМ) + ARC-69931MX.
8.	Адреналин 200 нмоль/л (200 нМ) + серотонин 20 мкмоль/л (20 мкМ). БТП предварительно рекальцифицирована добавлением CaCl ₂ до концентрации 2 ммоль/л (2 мМ).
9.	Арахидоновая кислота 1 ммоль/л (1 мМ).
10.	Арахидоновая кислота 1 ммоль/л (1 мМ). БТП предварительно рекальцифицирована добавлением CaCl ₂ до концентрации 2 ммоль/л (2 мМ).
11.	Коллаген 1 мкг/мл. БТП предварительно рекальцифицирована добавлением CaCl ₂ до концентрации 2 ммоль/л (2 мМ).
TRAPs – thrombin receptor activating peptides (пептиды, активирующие рецептор тромбина), АДФ – аденозиндифосфат, БТП – богатая тромбоцитами плазма.	

ня эритроцитов, уровня тромбоцитов, ширины распределения тромбоцитов по объему, оценку тромбокрита, среднего объема тромбоцитов в крови, определение международного нормализованного отношения, активированного частичного тромбопластинового времени, D-димера, тропонина I, креатинина, скорости клубочковой фильтрации, уровня липидов, трансминаз. Для исследования гемостаза образцы крови брали при поступлении до введения антикоагулянта и ингибитора P2Y₁₂-рецепторов. Использовали вакуумные пробирки с одним из антикоагулянтов: гирудином, цитратом натрия, литий-гепарином. Пациенты в основной группе (ИМБОКА) и в группе сравнения (ИМОКА) были подобраны таким образом, чтобы не было выраженных различий по клинико-анамнестическим характеристикам и сопутствующей терапии, для исключения влияния других факторов на состояние системы гемостаза. В качестве контрольной группы для тестов были набраны здоровые добровольцы (n=72 для теста функциональной активности тромбоцитов, n=16 для теста оценки кальциевой сигнализации, n=12 для агрегометрии, n=53 для теста тромбодинамики), которые не переносили никаких респираторных заболеваний и не принимали никаких лекарственных препаратов минимум за 2 недели до исследования, были сопоставимы по полу и возрасту с основными группами и подписали добровольное информированное согласие.

Агрегометрия

Для исследования агрегации тромбоцитов из цельной крови, взятой в пробирки с цитратом натрия, выделяли богатую тромбоцитами плазму (БТП) при помощи центрифугирования 200 г 5 минут. Агрегацию тромбоцитов наблюдали методом световой трансмиссионной (турбидометрической) агрегометрии (СТА) на приборе Solar AP 2110. Регистрацию образования агрегатов из тромбоцитов вели при рав-

номерном перемешивании 250 мкл БТП магнитным якорем со скоростью 800 оборотов в минуту. Тромбоциты активировали различными концентрациями аденозиндифосфата (АДФ) (1-20 мкмоль/л), либо добавлением смеси серотонина (20 мкмоль/л) и адреналина (200 нмоль/л), либо пептидом, активирующим рецептор тромбина PAR-1 (TRAP-6 – 10 мкмоль/л) в присутствии ингибитора рецептора к АДФ P2Y₁₂ – ARC-69931MX, либо арахидоновой кислотой в концентрации 1 ммоль/л, коллагеном в концентрации 1 мкг/мл (полный протокол агрегометрии представлен в табл. 1). В качестве референсного образца с полным светопропусканием использовали плазму, обедненную тромбоцитами (центрифугирование цельной крови проводили на скорости 2000 г в течение 15 мин). Хлорид кальция до финальной концентрации 2 мМ добавляли в суспензию тромбоцитов перед измерениями, в которых указано наличие ионов кальция. Рекальцификацию проводили для более физиологичного исследования агрегации тромбоцитов, а также наблюдения обратимой агрегации тромбоцитов [17] (произвольного развала агрегатов после их формирования в присутствии ионов кальция в среде), что позволило оценить "индекс необратимости", параметр, показывающий, какая доля тромбоцитов осталась в агрегате после его формирования в ответ на добавление активатора. Для предотвращения наблюдения работы плазменного звена перед рекальцификацией суспензии тромбоцитов в неё добавлялся гирудин в концентрации 10 ед/мкл. Сигнал регистрировали каждую секунду.

Лазерный анализатор частиц LaSca-TMF для анализа лазерного рассеяния

Образование диагрегатов тромбоцитов наблюдали на приборе LASCA (BioMedSystems Ltd., Санкт-Петербург, Россия). Для получения БТП кровь с цитратом натрия центрифугировали при 100 г в течение 5 мин. После центрифугирования БТП оставляли при

Таблица 2. Характеристика пациентов (n=42)

Параметр	ИМБОКА (n=24)	ИМОКА (n=18)	p-value
Клинико-демографические данные			
Пол м/ж, n (%)	9/15 (37,5/62,5)	12/6 (66,7/33,3)	0,061
Возраст на момент госпитализации, лет (Me [IQR])	58,5 [53,5-65,0]	67,0 [58,0-70,0]	0,111
ИМТ, кг/м ² (Me [IQR])	27,7 [24,0-30,65]	26,8 [25,2-29,2]	0,939
Гипертоническая болезнь, n (%)	22 (91,7)	18 (100,0)	0,209
Курение, n (%)	4 (16,7)	4 (22,2)	0,650
Сахарный диабет, n (%)	3 (12,5)	6 (33,3)	0,103
ХСН, n (%)	6 (25,0)	8 (44,4)	0,186
ХБП, n (%)	1 (4,2)	3 (16,7)	0,099
Заболевание периферических артерий, n (%)	0 (0,0)	2 (11,1)	0,094
Инфаркт головного мозга/ТИА в анамнезе, n (%)	0 (0,0)	1 (5,5)	0,243
ХОБЛ, n (%)	0 (0,0)	2 (11,1)	0,094
Язвенная болезнь желудка и 12пк, n (%)	2 (8,3)	1 (5,5)	0,729
Гемодинамические данные			
Систолическое артериальное давление, мм рт.ст. (Me [IQR])	133,5 [127,5-150,5]	136,0 [115,0-165,0]	0,829
Диастолическое артериальное давление, мм рт.ст. (Me [IQR])	83,0 [76-88]	75,5 [66,0-87,0]	0,120
Частота сердечных сокращений, уд в мин (Me [IQR])	75,0 [69,5-87,5]	80,0 [70,0-84,0]	0,859
Лабораторные данные			
Лейкоциты, 10 ⁹ /л (Me [IQR])	7,0 [5,9-9,3]	8,7 [7,3-9,6]	0,082
Гемоглобин, г/л (Me [IQR])	141,5 [129,5-149,5]	136,0 [125,0-150,0]	0,380
Тромбоциты, 10 ¹² /л (Me [IQR])	227,5 [199,5-260,0]	210,0 [182,0-230,0]	0,269
С-реактивный белок, мг/л (Me [IQR])	4,8 [2,3-7,6]	21,2 [12,8-23,9]	0,009
Тропонин при поступлении, нг/мл (Me [IQR])	0,102 [0,039-0,760]	0,127 [0,026-0,195]	0,712
Тропонин в динамике через 6 часов, нг/мл (Me [IQR])	0,136 [0,074-1,265]	0,376 [0,144-1,199]	0,134
Холестерин, ммоль/л (Me [IQR])	5,7 [4,9-7,4]	5,4 [3,8-6,5]	0,208
ЛПНП, ммоль/л (Me [IQR])	3,1 [2,6-4,6]	3,0 [2,1-4,2]	0,492
Глюкоза, ммоль/л (Me [IQR])	5,7 [5,3-6,0]	7,1 [6,2-13,5]	<0,001
Креатинин, мкмоль/л (Me [IQR])	79,1 [69,1-89,5]	98,4 [85,7-117,0]	<0,001
СКФ при поступлении, мл/мин/1,73 м ² (Me [IQR])	80,7 [64,3-95,8]	58,3 [44,6-73,8]	0,012
Медикаментозная терапия			
АСК, n (%)	24 (100,0)	18 (100,0)	
Оральные антикоагулянты, n (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	
Бета-блокаторы, n (%)	21 (95,4)	17 (94,4)	0,834
иАПФ, n (%)	21 (95,4)	18 (100,0)	0,360
АМКР, n (%)	0 (0,0)	3 (16,7)	0,070
Липидснижающие препараты (статины), n (%)	24 (100,0)	18 (100,0)	
Инотропная терапия, n (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	
Диуретики, n (%)	7 (29,1)	8 (44,4)	0,307
Инструментальные данные			
ФВ левого желудочка, % (Me [IQR])	58,0 [55,0-60,5]	50,0 [42,0-54,0]	<0,001
Наличие зон НЛС, %	1 (4,5)	11 (61,1)	<0,001
СДЛА, мм рт.ст. (Me [IQR])	27,0 [25,0-30,0]	26,5 [25,0-31,0]	0,908
<p>АСК – ацетилсалициловая кислота, АМКР – антагонисты минералокортикоидных рецепторов, иАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, ИМ – инфаркт миокарда, ИМБОКА – инфаркт миокарда без обструкции коронарных артерий, ИМОКА – инфаркт миокарда с обструкцией коронарных артерий, ИМТ – индекс массы тела, КШ – коронарное шунтирование, ЛПНП – липопротеиды низкой плотности, НЛС – нарушение локальной сократимости, СДЛА – систолическое давление в легочной артерии, СКФ – скорость клубочковой фильтрации, ТИА – транзиторная ишемическая атака, УЗИ – ультразвуковое исследование, ФВ – фракция выброса, ХБП – хроническая болезнь почек, ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких, ХСН – хроническая сердечная недостаточность, ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство.</p>			

комнатной температуре в течение 30 мин. Для всех измерений малоуглового рассеяния БТП разбавляли до концентрации 10 000 тромбоцитов/мкл в модифицированном буфере HEPES (140 mM NaCl, 10 mM HEPES, 2 mM KCl, 1 mM MgCl₂, 2 mM CaCl₂, 5 mM глюкозы, pH 7,4, все реагенты произведены Sigma-Aldrich, Сент-Луис, Миссури, США). Тромбоциты

стимулировали 800 нМ АДФ (Sigma-Aldrich, Сент-Луис, Миссури, США) или 0,4 мкг/мл коллагена (Технология Стандарт, Россия). Исследования агрегации проводили на лазерном анализаторе LaSca-T (BioMedSystems Ltd., Санкт-Петербург, Россия), адаптированном для изучения физиологии клеток [18]. Интенсивность рассеянного света под углами 1

и 12 градусов непрерывно измеряли при температуре в кювете 23°C и перемешивании 1200 об/мин. Для всех расчетов использовали программное обеспечение LaSca_32 (BioMedSystems Ltd., Санкт-Петербург, Россия).

Функциональная активность тромбоцитов (ФАТ)

Функциональный ответ тромбоцитов анализировали с использованием проточной цитометрии на приборе NovoCyte (ACEA Biosciences, США) по протоколу, описанному А.А. Игнатовой и соавт. [19]. 20 мкл крови, взятой в пробирки с цитратом натрия, разбавляли 1:20 в буфере Тирода (150 мМ NaCl, 2,7 мМ KCl, 1 мМ MgCl₂, 0,4 мМ Na₂HPO₄, 20 мМ HEPES, 5 мМ глюкозы, 0,5% альбумина из бычьей сыворотки, pH 7,4). Тромбоциты загружали мепакрином (10 мкМ) в течение 30 мин при 37°C. Для активации тромбоцитов в разбавленную кровь добавляли смесь коллаген-подобного пептида (CRP) (10 мкг/мл), пептида, активирующего рецептор тромбина PAR-1 (TRAP-6, 12,5 мкМ) и 2,5 мМ CaCl₂. Активацию проводили в течение 10 мин. В неактивированные образцы добавляли соответствующее количество буфера с 2,5 мМ CaCl₂. Окрашивание тромбоцитов проводили антителами против Р-селектина (CD62P-Alexa647), против гликопротеина IIb/IIIa (CD61-PE), активированного состояния гликопротеина IIb/IIIa (PAC1-FITC), против гликопротеина Ib (CD42b-PE). Для оценки прокоагулянтной активности тромбоцитов (фосфатидилсерин-положительных) использовали Аннексин V, меченный флуорофором Alexa647. Смесь антител добавляли к активированным и неактивированным образцам на 10 мин, затем образцы разбавляли до объема 180 мкл буфера с CaCl₂ и анализировали на проточном цитометре Novocyte.

Кальциевая сигнализация

Функциональный ответ тромбоцитов (связывание фибриногена, мобилизация кальция, экспозиция фосфатидилсерина) анализировали с использованием проточной цитометрии на приборе BD FACS Canto II (BD Biosciences, США). Для измерения уровня кальция во внутриклеточных депо, гирудинированную цельную кровь инкубировали с 2 мкМ Fura-red в присутствии 1 U/мл апиразы в течение 35 мин при 37°C. После осаждения эритроцитов полученную богатую лейкоцитами плазму (БЛП) разбавляли в буфере Тирода с кальцием до конечной концентрации 1000 тромбоцитов/мкл и оставляли в покое на 30 мин. 100 мкг/мл Alexa-488 меченного человеческого фибриногена добавляли за 2 мин до загрузки образца в поточный цитометр BD FACS Canto II. Образцы анализировали в непрерывном режиме согласно протоколу, описанному в работе [20].

Тромбодинамика

Исследование проводили с использованием анализатора "Регистратор тромбодинамики Т-2" и набора для тромбодинамического анализа (LLC НемаСог, Москва, Россия): 120 мкл бедной тромбоцитами плазмы крови переносили в пробирку,

содержащую ингибитор кукурузного трипсина (СТИ), и инкубировали в течение 3 мин при 37°C, затем переносили в пробирку, содержащую ацетат кальция. Рециркулированную плазму помещали в камеру. В плазму погружали вставку с иммобилизованным тканевым фактором. Рост сгустка, начинающийся с поверхности, покрытой тканевым фактором, отслеживали с помощью рассеянного света с использованием цифровой камеры в течение 60 мин. Изображения сгустков использовали для определения их размера, который измеряли как расстояние от края активатора до точки, где интенсивность рассеянного света была половиной максимальной интенсивности рассеянного света сгустка на активаторе. Скорости роста сгустка определяли как угловые коэффициенты зависимости размера сгустка от времени в интервале от 2 до 6 мин после начала образования сгустка (начальная скорость, Vi) и от 15 до 25 мин (устойчивая скорость, Vst).

МРТ сердца

Исследование проводили на магнитно-резонансном томографе с полем 3 Тесла (Magnetom Via, Siemens Healthliners, ФРГ) с использованием стандартного протокола МРТ сердца, включавшего в себя кино-последовательности, T1- и T2-картирование, позднее усиление гадолинием. МРТ сердца с кардиосинхронизацией и с внутривенным контрастированием препаратами гадолиния (гадобутрол ("Гадовист", Bayer, ФРГ) 1 ммоль/мл в дозировке 0,15 мл/кг веса тела пациента) проводили в течение 1-й недели госпитализации. Анализ изображений выполняли с помощью программы CV142 (Circle, Канада).

Статистический анализ

Математическую и статистическую обработку полученных данных проводили с использованием пакетов прикладного программного обеспечения Stata/MP 13.0 (для Windows 64-bit), Prism (GraphPad, США) и Excel 2016 (Microsoft, США).

Для описания количественных переменных использовали среднее арифметическое значение (M) и стандартное отклонение среднего значения (SD) (для параметрических данных) или медиану (Me) и интерквартильный размах [IQR] (для непараметрических данных). С целью оценки нормальности распределения применяли тест Колмогорова-Смирнова, Skewness тест. Значимость различий между двумя группами по количественным переменным оценивали при помощи U-критерия Мана-Уитни (для непараметрических данных) и t-тест Стьюдента (для параметрических данных). Качественные переменные описывали абсолютными (n) и относительными (%) значениями. Для определения значимости различий качественных показателей использовали критерии хи-квадрат (χ^2) и точный критерий Фишера. Статистическую значимость определяли при значении двустороннего $p < 0,05$.

Таблица 3. Уровень тромбоцитов и морфологические характеристики тромбоцитов (n=42)

Параметр	ИМБОКА (n=24)	ИМОКА (n=18)	p-value
Тромбоциты, $10^{12}/л$ (Me [IQR])	227,5 [199,5-260,0]	210,0 [182,0-230,0]	0,269
PDW, % (Me [IQR])	16,4 [16,1-16,9]	16,7 [16,4-17,2]	0,226
PCT, % (Me [IQR])	20,7 [16,7-25,4]	19,3 [15,5-23,3]	0,593
MPV, фл (Me [IQR])	9,7 [8,7-10,4]	9,1 [8,2-10,5]	0,423

ИМБОКА – инфаркт миокарда без обструкции коронарных артерий, ИМОКА – инфаркт миокарда с обструкцией коронарных артерий, PDW – ширина распределения тромбоцитов по объему, PCT – тромбокрит (общий объем тромбоцитов в крови), MPV – средний объем тромбоцитов в крови

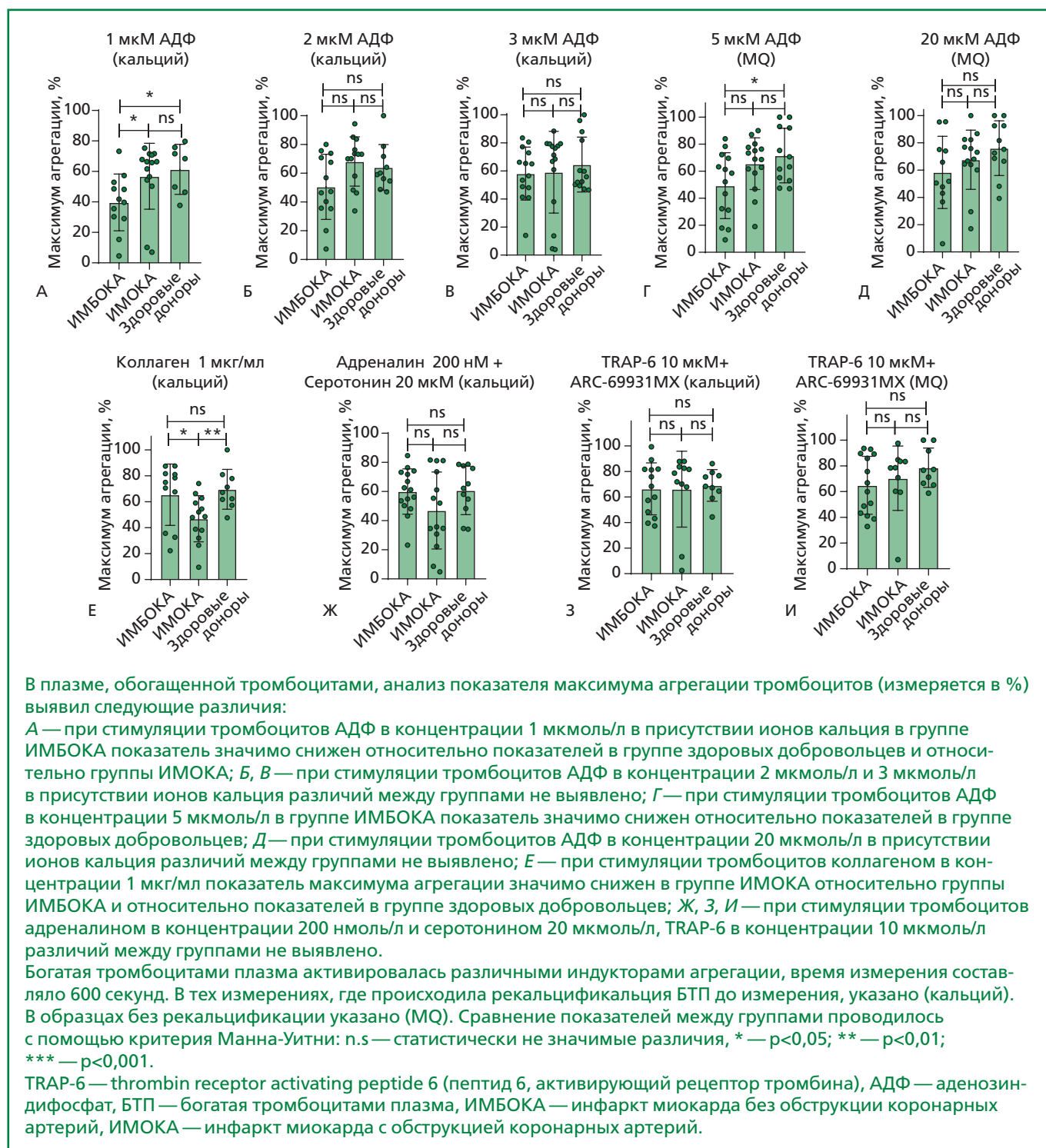


Рисунок 1. Световая трансмиссионная агрегометрия на агрегометре Solar AP 2110. Максимум агрегации тромбоцитов

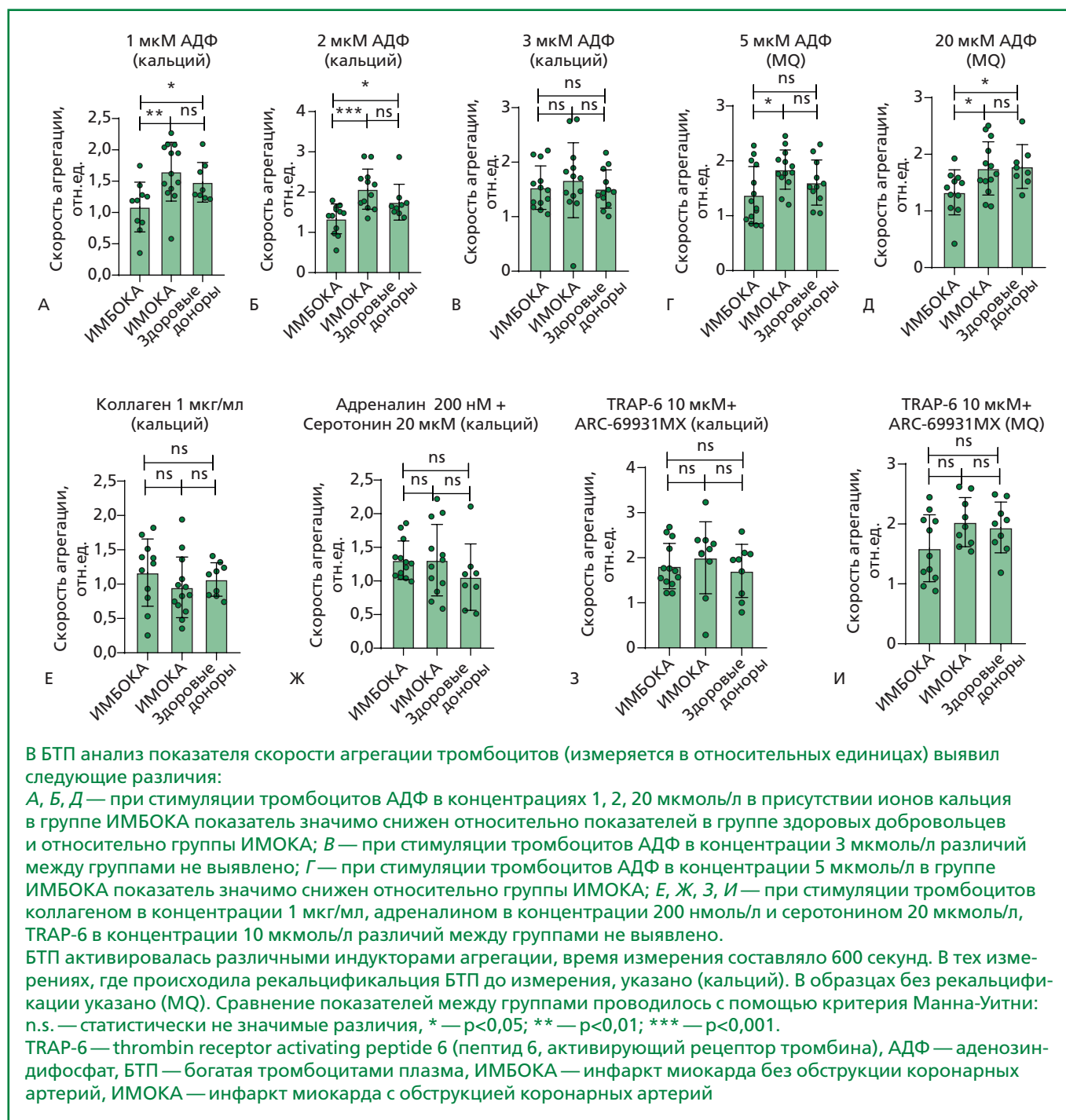


Рисунок 2. Световая трансмиссионная агрегометрия на агрегометре Solar AP 2110. Скорость агрегации тромбоцитов

Результаты

В исследование включены 42 пациента с ИМ без подъема сегмента ST (24 пациента в основной группе и 18 пациентов в группе контроля). Медиана возраста пациентов в группах ИМБОКА и ИМОКА составила 58,5 [53,5; 65,0] лет и 67,0 [58,0; 70,0] лет, соответственно, без значимых различий. Основные клинико-anamнестические характеристики пациентов представлены в табл. 2.

Отмечены значимые различия концентраций глюкозы, креатинина, С-реактивного белка и больший объем поражения миокарда по данным эхокардиографии у пациентов с ИМОКА, остальные лабораторные и гемодинамические параметры значимо не различались.

При анализе тромбоцитарного звена рутинными методами было получено, что количество тромбоцитов, средний объем тромбоцитов, ширина распределения тромбоцитов по объему и тромбоцит

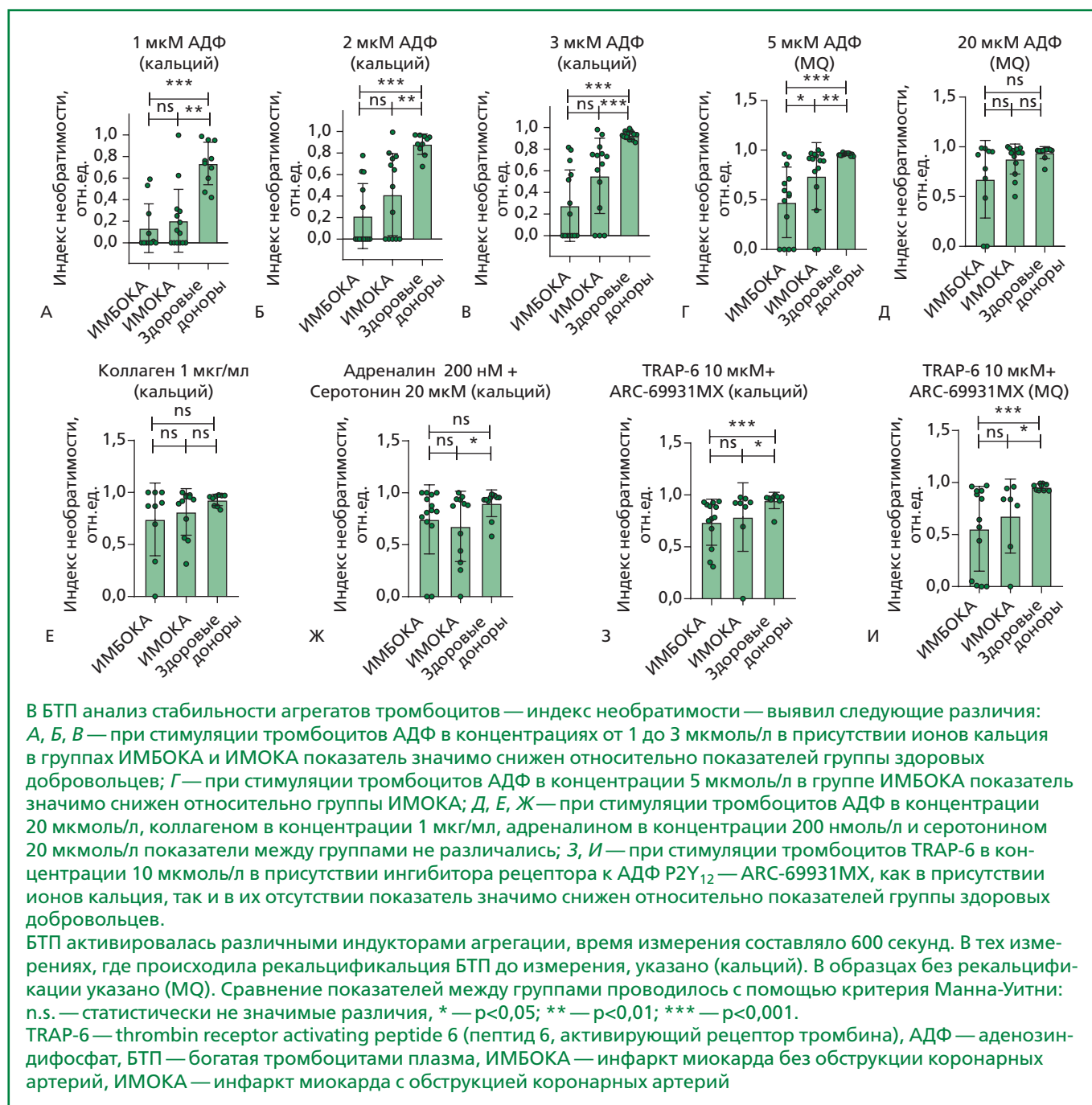


Рисунок 3. Световая трансмиссионная агрегометрия на агрегометре Solar AP 2110. Индекс необратимости

в группах не различались. Показатели представлены в табл. 3.

При выполнении СТА было получено, что по показателю максимума агрегации тромбоцитов и показателю скорости агрегации тромбоцитов у пациентов в группе ИМБОКА значимо снижено образование агрегатов тромбоцитов при стимуляции АДФ в различных концентрациях относительно группы пациентов с ИМОКА (рис. 1, 2). В то же время по показателю максимума агрегации тромбоцитов в группе пациентов с ИМОКА при стимуляции тромбоцитов коллагеном значимо снижено образование агрега-

тов относительно пациентов в группе ИМБОКА (снижено образование как крупных агрегатов по данным Solar 2110, так и малых агрегатов по данным LASCA) (рис. 1, 4). В обеих группах (ИМБОКА и ИМОКА) индекс необратимости агрегации тромбоцитов в ответ на стимуляцию различными концентрациями АДФ и стимуляцию TRAP-6 (активатор рецептора PAR-1) снижен относительно референсных значений, следовательно, агрегаты менее стабильны (рис. 3).

При выполнении проточной цитометрии по протоколу теста ФАТ (в покое и после активации тромбоцитов CRP и TRAP-6) было выявлено, что в группе

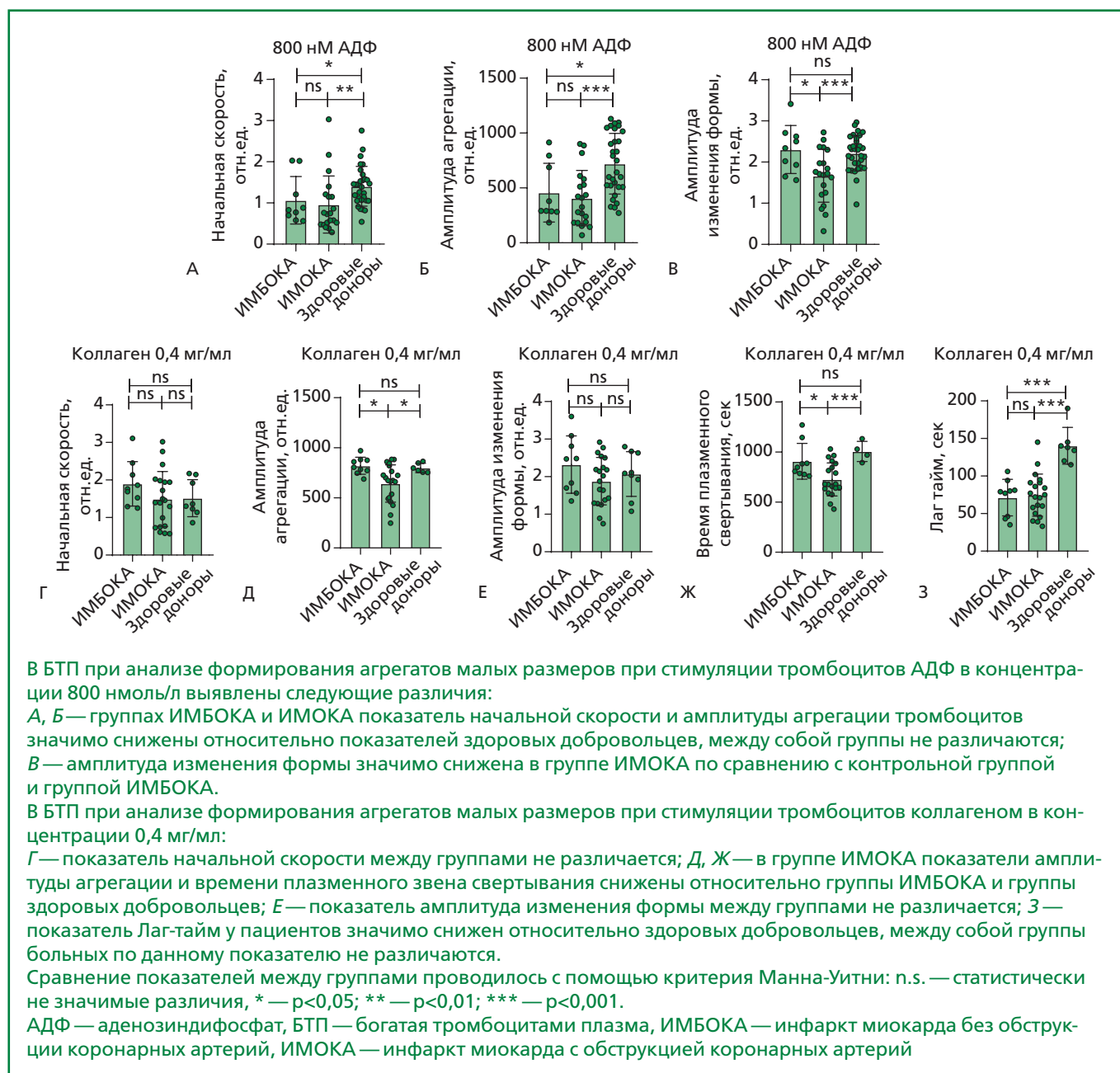


Рисунок 4. Световая трансмиссионная агрегометрия на агрегометре LASCA.

пациентов с ИМБОКА значительно снижен уровень гликопротеина Ib после активации (адгезия к повреждению через фактор Виллебранда) по сравнению с группы ИМОКА. Кроме того, в обеих группах значительно увеличен размер и гранулярность тромбоцита после активации, значительно снижено количество фосфатидилсерин-положительных (прокоагулянтных) тромбоцитов и выброс плотных гранул после активации относительно контрольной группы. У группы ИМОКА снижен р-селектин (выброс альфа-гранул), как в покое, так и при активации относительно группы здоровых добровольцев (рис. 5).

При исследовании кальциевой сигнализации внутри тромбоцита в ответ на стимул (кинетика актива-

ции тромбоцита в течение 10 минут после добавления активаторов АДФ, CRP либо TRAP-6) было выявлено, что высвобождение кальция в ответ на АДФ в группе ИМОКА более выражено, чем в группе ИМБОКА (рис. 6).

При анализе данных рутинных показателей системы гемостаза выявлено, что у пациентов в группе ИМБОКА определяется статистически значимо более низкий уровень международного нормализованного отношения ($p = 0,032$). По остальным показателям, включая активированное частичное тромбопластиновое время и D-димер различий выявлено не было. Показатели системы гемостаза представлены в табл. 4.

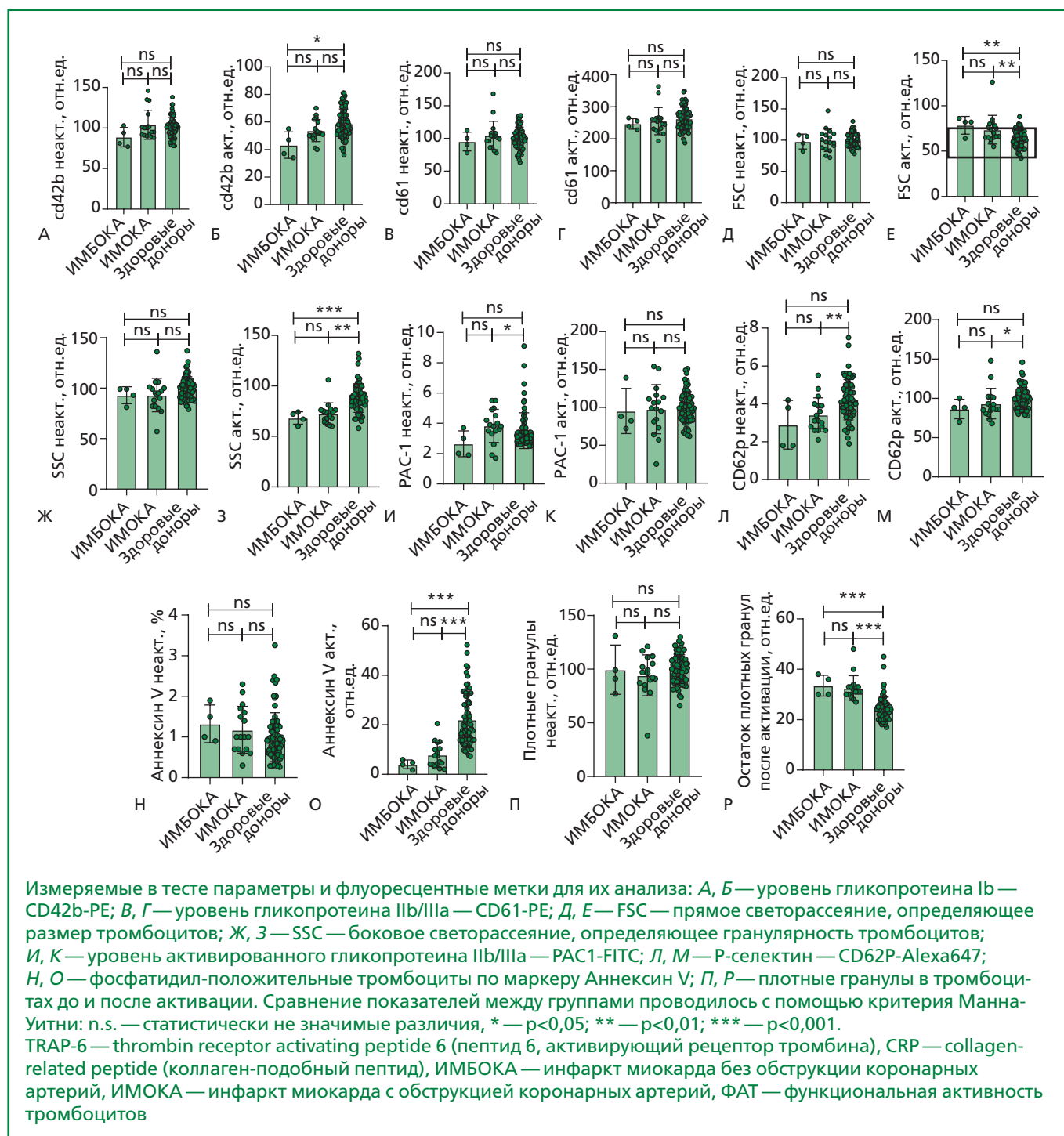


Рисунок 5. Протоочная цитометрия на цитофлуориметре NovoCyte по протоколу теста ФАТ (в покое и после активации тромбоцитов CRP и TRAP-6)

При анализе данных интегрального теста свертывания с помощью регистратора "Тромбодинамика" было получено, что у пациентов в группах ИМБОКА и ИМОКА значимо снижены размер сгустка и скорости (начальная и стационарная), у группы ИМОКА значимо увеличено время образования сгустка, при этом плотность сгустка в группе пациентов с ИМБОКА была ниже. Однако данные значения не выходили за

границы референсных значений, и у всех пациентов регистрировалась нормокоагуляция (рис. 7).

Обсуждение

Существует гипотеза, что тромбоцитарно-эритроцитарный сгусток может быть причиной разви-

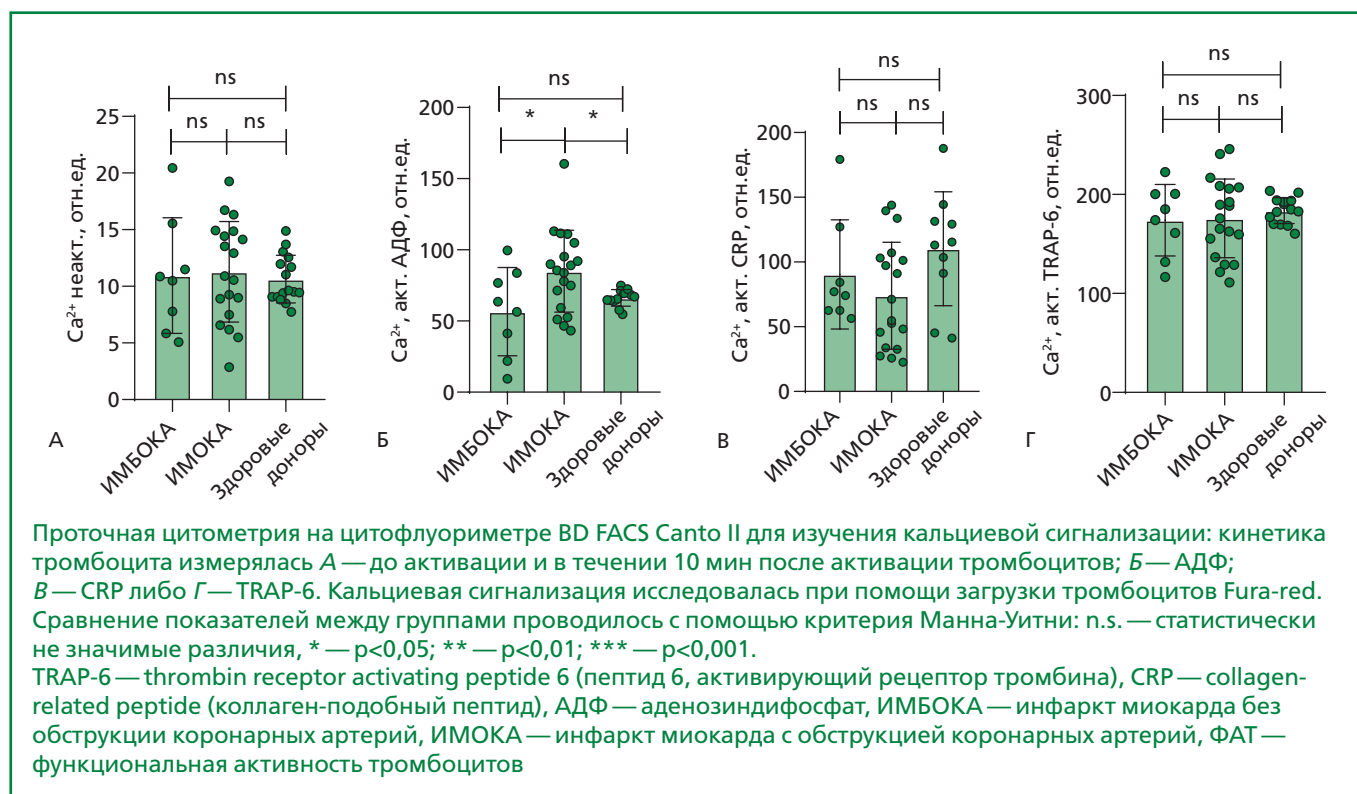


Рисунок 6. Проточная цитометрия на цитофлуориметре BD FACS Canto II для изучения кальциевой сигнализации: кинетика тромбоцита в течении 10 мин после активации тромбоцитов АДФ, CRP либо TRAP-6

Таблица 4. Показатели системы гемостаза (n=42)

Параметр	ИМБОКА (n=24)	ИМОКА (n=18)	p-value
АЧТВ, с (Me [IQR])	26,9 [25,5-29,8]	27,5 [22,5-30,3]	0,799
ПВ, с (Me [IQR])	11,7 [11,3-12,0]	12,2 [11,7-13,1]	0,037
МНО (Me [IQR])	1,0 [0,9-1,1]	1,1 [1,0-1,2]	0,032
D-димер, нг/мл (Me [IQR])	156,5 [126-210]	113,5 [33-626]	0,572

АЧТВ — активированное частичное тромбопластиновое время, ИМБОКА — инфаркт миокарда без обструкции коронарных артерий, ИМОКА — инфаркт миокарда с обструкцией коронарных артерий, МНО — международное нормализованное отношение, ПВ — протромбиновое время.

тия ИМБОКА, описаны случаи ИМБОКА у пациентов с тромбоцитозом [21]. В проведенном исследовании у пациентов в группе ИМБОКА по сравнению с пациентами в группе ИМОКА различий по количеству тромбоцитов выявлено не было, при этом в работе Д.А. Воробьевой и соавт. [4] был выявлен более высокий уровень тромбоцитов у пациентов с ИМБОКА на 2-е и 4-е сутки острого ИМ ($p=0,046$ и $p=0,01$). Тромбокрит и рутинные морфологические характеристики тромбоцитов (средний объем тромбоцитов, ширина распределения тромбоцитов по объему) в группах не различались и ранее не были изучены. Исследование функции тромбоцитов с данным набором исследований (СТА, ФАТ и оценка кальциевой сигнализации) ранее не проводилось в группе пациентов с ИМБОКА. По данным исследования М.К. Puurunen и соавт. с применением метода СТА (в популяции Framingham Heart Study) выяв-

лено, что на фоне стимуляции АДФ в концентрации 1,0 мкмоль/л повышенная агрегация тромбоцитов значимо ассоциировалась с развитием ишемического инсульта (относительный риск (RR) 1,68 [95% доверительный интервал (ДИ) 1,13-2,50], $p=0,011$) [22]. В проведенном исследовании по данным СТА был получен профиль тромбоцитов со сниженным образованием агрегатов по сравнению с контрольной группой, который можно было бы объяснить тем, что у пациентов было ингибирование вторичной активации тромбоцитов ацетилсалициловой кислотой: все пациенты получили на догоспитальном этапе нагрузочную дозу 250 мг, так как были доставлены в стационар с направительным диагнозом "острый коронарный синдром". При этом также были выявлены межгрупповые различия: при стимуляции рецепторов P2Y₁ и P2Y₁₂ (активатором АДФ в различных концентрациях) в группе ИМБОКА ответ был ниже, чем

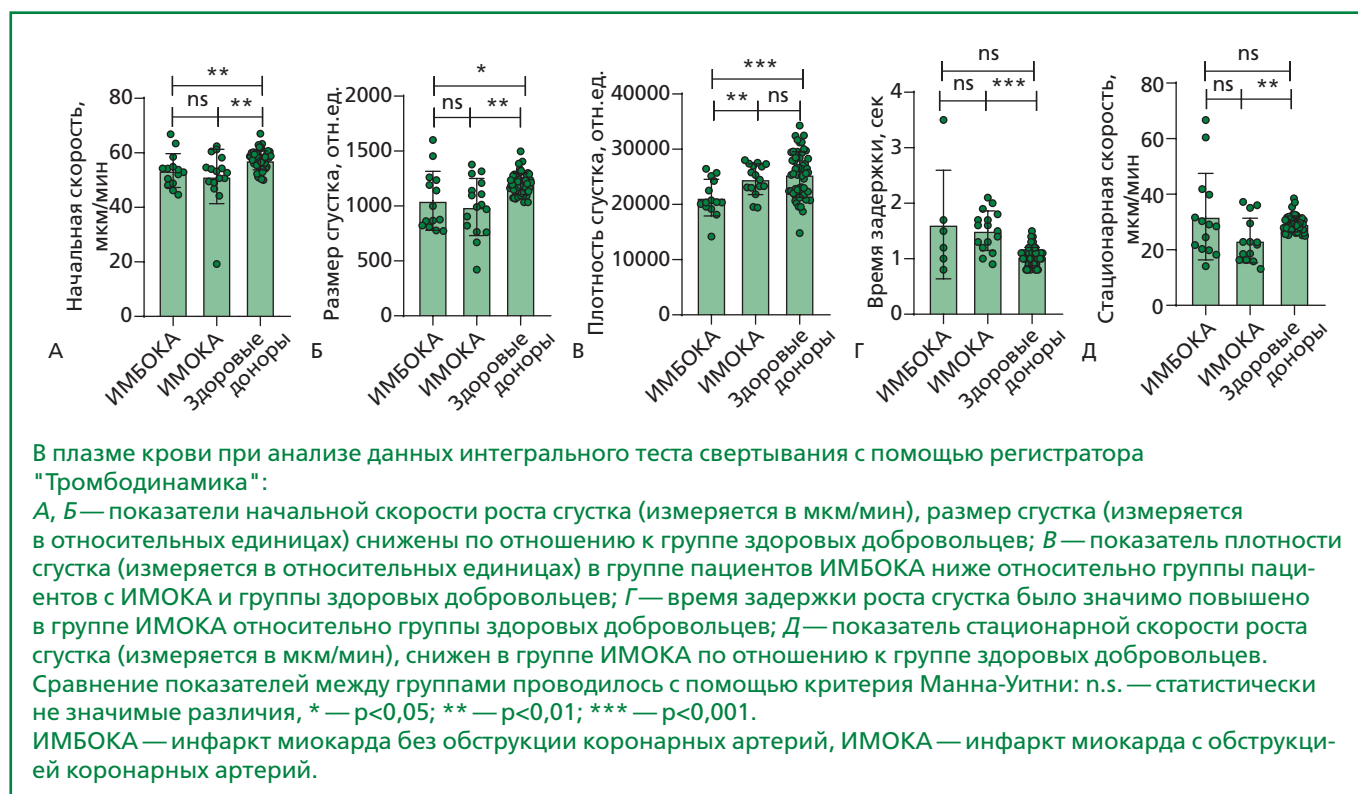


Рисунок 7. Тромбодинамика.

в группе ИМОКА, а при стимуляции коллагеном (рецепторы адгезии гликопротеин IIb/IIIa и гликопротеиновый рецептор VI) ответ, был ниже в группе ИМОКА. Таким образом, в группе пациентов с ИМБОКА агрегация была снижена относительно группы ИМОКА, на фоне стимуляции АДФ как в исследовании [22], что потенциально определяет худший прогноз и частоту сердечно-сосудистых событий у пациентов с обструктивным атеросклерозом коронарных артерий. В исследовании A. Lee и соавт. [23] активность тромбоцитов оценивали по поверхностной экспрессии P-селектина, PAC-1 и тромбоцитарно-моноцитарных агрегатов с помощью проточной цитометрии у пациентов с ИМБОКА и ИМОКА: количество тромбоцитарно-моноцитарных агрегатов было значительно выше и в группе пациентов ИМБОКА ($M \pm SD, 27,3 \pm 2,6$), и в группе пациентов с ИМОКА ($29,7 \pm 3$) по сравнению с контрольной группой ($19 \pm 1,4$, $p = 0,027$ и $p = 0,005$, соответственно). Количество тромбоцитарно-моноцитарных агрегатов при поступлении значимо коррелировало с показателями психологического стресса ($R = 0,412$, $p = 0,009$) и со временем снижалось в группе пациентов с ИМОКА ($p = 0,006$), а у женщин в группе пациентов с ИМБОКА оставалось повышенным ($p = 0,49$). В этом же исследовании значимых различий в других маркерах активности тромбоцитов (P-селектин и PAC-1) между группами ИМБОКА, ИМОКА и группой контроля выявлено не было. Авторы сделали заключение, что тромбоцитарно-моноцитарные

агрегаты повышаются остро как в группе пациентов ИМБОКА, так и в группе пациентов с ИМОКА и связаны с психологическим стрессом, однако повышение тромбоцитарно-моноцитарных агрегатов сохраняется в течение длительного времени только в группе пациентов ИМБОКА, но не ИМОКА [23]. Перекрестное взаимодействие между тромбоцитами и моноцитами является важнейшим механизмом, связывающим тромбоз и воспаление. Таким образом, полученные результаты указывают на потенциальное различие в патофизиологии ИМБОКА и ИМОКА. В настоящем исследовании увеличении размера тромбоцита после активации, снижение P-селектина, как в покое, так и после активации, снижение количества прокоагулянтных фосфатидилсерин-положительных тромбоцитов и выброс плотных гранул после активации в обеих группах не различались. Высвобождение кальция в ответ на АДФ в группе ИМБОКА было менее выражено, чем в группе ИМОКА, то есть по отношению к группе ИМОКА активность тромбоцитов в группе ИМБОКА была снижена. Все эти данные, а также показатели ФАТ указывают на фенотип "усталых" (exhausted) тромбоцитов у пациентов с ИМБОКА, что свидетельствует об их подактикации в кровотоке и снижении нормальной функциональной активности [7].

В качестве одной из возможных причин ИМБОКА в предыдущих исследованиях и обзорах постулировалось наличие тромбофилии, приводящие к повышенной склонности к внутрисосудистому образо-

ванию тромбов [24, 25]. В исследовании S. Maiwald и соавт. в группах ИМБОКА и ИМОКА состояние системы гемостаза изучалось интегральным тестом оценки гемостаза – тестом генерации тромбина, было показано, что результаты данного теста были схожи в группе ИМБОКА и ИМОКА и были значимо выше, чем в контрольной группе. Несмотря на то, что интерпретация результатов исследования была затруднена небольшим размером выборки, тем не менее это было первое исследование, где было показаны особенности состояния гемостаза у таких пациентов [26]. В исследовании S. Pasupathy и соавт. также изучался гемостаз в группах ИМБОКА и ИМОКА при помощи теста генерации тромбина, было показано отсутствие различий по основным показателям теста (включая эндогенный тромбиновый потенциал, пик образования тромбина, время задержки роста сгустка, время до образования пика и индекс скорости) между группами, было также показано отсутствие различий в частоте обнаружения врожденных и приобретенных тромбофилий и значений D-димера [1]. В проведенном исследовании впервые был использован другой интегральный тест для оценки гемостаза – тест "Тромбодинамика". Показано, что в обеих группах (ИМБОКА и ИМОКА) значимо снижены размеры сгустка, скорость его образования (как начальная, так и стационарная), при этом в группе пациентов с ИМБОКА плотность сгустка ниже относительно группы ИМОКА. Тем не менее, полученные значения не выходили за пределы референсных интервалов, таким образом, у всех пациентов регистрировалась нормокоагуляция. Потенциальным объяснением такого результата может быть то, что у пациентов с ИМБОКА происходит небольшой разрыв атеросклеротической бляшки, который не выявляется по данным коронарной ангиографии, и он может быть причиной атеротромбоза, приводящего к обструкции коронарной артерии. Такие нарушения практически невозможно обнаружить по данным интегральных тестов оценки гемостаза (теста генерации тромбина, "Тромбодинамика"). Потенциальная роль такого механизма развития ИМБОКА была описана в исследовании H. R. Reynolds и соавт., где у 16 из 42 пациентов, которым выполнялось внутрисосудистое ультразвуковое исследование во время коронароангиографии, был выявлен разрыв бляшки [27].

Повышенный уровень фибриногена в плазме крови вне зависимости от причины может вызывать состояние гиперкоагуляции, которое влияет на степень и продолжительность формирования тромба при атеротромбозе, есть данные о том, что уровень фибриногена может быть связан с риском развития ИМ [28]. В исследовании S. Pasupathy и соавт. [1] было выявлено незначительное повышение фибриногена в группе ИМБОКА и ИМОКА, при этом различий между группами в уровне D-димера в этом же исследовании выявлено не было, хотя известно, что D-димер свидетельствует о продолжающемся образовании и ли-

зисе тромба и о том, что у пациентов с ИМ повышена фибринолитическая активность в течение нескольких недель. В исследовании Д. А. Воробьевой и соавт. положительный D-димер определялся у 4 (25%) пациентов с ИМБОКА и не определялся в группе ИМОКА ($p=0,020$) [4]. В данном исследовании значимых различий по уровню D-димера выявлено не было.

Ограничения исследования

Ограничениями данного исследования является относительно небольшой размер выборки, однако рассчитать размер выборки для данной популяции было сложно из-за того, что исследований особенностей тромбоцитарного звена изучаемыми методами и интегрального теста оценки гемостаза с использованием регистратора "Тромбодинамика" у пациентов с ИМБОКА ранее не проводилось и доля ожидаемого количества событий неизвестна. Другое ограничение исследования – включались пациенты с выявленным ишемическим паттерном по данным МРТ сердца и без выявленных изменений по данным МРТ сердца, исключались только пациенты с неишемическим паттерном. В группе пациентов, у которых не было выявлено изменений по данным МРТ сердца (неклассифицированный ИМБОКА) дальнейшее интракоронарное обследование для выявления точной причины развития ИМБОКА не проводилось, что также могло повлиять на результаты исследования. Еще одним ограничением изучения состояния тромбоцитарного звена является тот факт, что пациенты получили нагрузочную дозу ацетилсалициловой кислоты на догоспитальном этапе, что также могло повлиять на результаты исследования, однако изучение состояния гемостаза у пациентов с острым коронарным синдромом не должно быть причиной несвоевременного назначения антитромбоцитарных препаратов в связи с высокой вероятностью развития осложнений и неэтично. Кроме того, группа сравнения (пациенты с ИМОКА) также получала нагрузочную дозу и интерес представляли возможные выявленные различия между группами.

Заключение

Таким образом, глобальное состояние системы гемостаза и рутинные маркеры коагуляции в данном исследовании не различались между пациентами в группах ИМОКА и ИМБОКА, и незначительно отличались от показателей в группе здоровых добровольцев, что подтвердило результаты прошлых исследований о том, что разница в анатомии коронарных артерий и степень атеросклеротического поражения существенно не влияют на плазменное звено системы гемостаза, а выдвинутая ранее гипотеза о протромботическом состоянии системы гемостаза у пациентов с ИМБОКА неубедительна и вряд ли может повлиять на клиническую практику. Вместе с тем установлено, что активность тромбоцитов в группе пациен-

тов с ИМОКА выше, с ИМБОКА. В связи с полученными данными представляется рациональной стратегия двойной антитромбоцитарной терапии с клопидогрелом (без мощных ингибиторов P2Y₁₂ рецепторов тромбоцитов), однако данная гипотеза требует подтверждения в рандомизированных клинических исследованиях.

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

Финансирование: Работа выполнена при поддержке гранта Российского научного фонда (проект

№ 24-15-00387) с использованием биоматериала человека, собранного и сохраняемого в рамках научной программы. Оборудование для сбора, хранения и транспортировки биоматериала человека, оборудование для обследования пациентов приобретено за счет средств Программы стратегического академического лидерства РУДН.

Funding: The study was performed with the support of Grant from the Russian Science Foundation (project No. 24-15-00387). Equipment for the collection, storage and transportation of human biomaterial, equipment for the study of patients, was supported by the RUDN University Strategic Academic Leadership Program.

References / Литература

1. Pasupathy S, Rodgers S, Tavella R, et al. Risk of Thrombosis in Patients Presenting with Myocardial Infarction with Nonobstructive Coronary Arteries (MINOCA). *TH Open*. 2018;2(2):e167-72. DOI:10.1055/s-0038-1645875.
2. Fedorova SB, Kulagina IV, Ryabov VV. Hemostatic Gene Polymorphisms in Acute Coronary Syndrome with Nonobstructive Coronary Atherosclerosis. *Kardiologiya*. 2019;59(10):14-22. (In Russ.) [Федорова С.Б., Кулагина И.В., Рябов В.В. Полиморфизмы генов факторов системы гемостаза у пациентов с невыраженными изменениями коронарных артерий при остром коронарном синдроме. *Кардиология*. 2019;59(10):14-22]. DOI:10.18087/cardi.2019.10.2680.
3. Ryabov VV, Gombioeva SB, Lugacheva YuD, et al. Unfavorable variants of folate metabolism genes in patients with acute coronary syndrome in non-obstructive coronary atherosclerosis. *Russian Journal of Cardiology*. 2018;23(10):33-42. (In Russ.) [Рябов В.В., Гомбоева С.Б., Лугачева Ю.Д. и др. Неблагоприятные варианты генов метаболизма фолатов у пациентов с острым коронарным синдромом при неструктуривном коронарном атеросклерозе. *Российский кардиологический журнал*. 2018;23(10):33-42]. DOI:10.15829/1560-4071-2018-10-33-42.
4. Vorobieva DA, Lugacheva YuG, Kapilevich NA, Ryabov VV. Comparative analysis of prothrombotic activity in patients with myocardial infarction with and without obstructive coronary artery disease. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(2):3939. (In Russ.) [Воробьева Д.А., Лугачева Ю.Г., Капилевич Н.А., Рябов В.В. Сравнительный анализ протромботической активности у пациентов с инфарктом миокарда при неструктуривном и обструктивном поражении коронарных артерий. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(2):3939]. DOI:10.15829/1560-4071-2021-3939.
5. Pasupathy S, Air T, Dreyer RP, et al. Systematic review of patients presenting with suspected myocardial infarction and nonobstructive coronary arteries. *Circulation*. 2015;131(10):861-70. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.114.011201.
6. Da Costa A, Tardy B, Haouchette K, et al. Long-term prognosis of patients with myocardial infarction and normal coronary angiography: impact of inherited coagulation disorders. *Thromb Haemost*. 2004;91(2):388-93. DOI:10.1160/TH03-07-0442.
7. Kobalava Zh.D., Pisaryuk A.S., Filkova A.A. et al. Platelet phenotypes and practical aspects of platelet function testing in cardiology. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2023;19(6):614-28 (In Russ.) [Кобалава Ж.Д., Писарюк А.С., Филькова А.А., и др. Фенотипы тромбоцитов и практические аспекты методов тестирования функции тромбоцитов в кардиологии. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2023;19(6):614-628]. DOI:10.20996/1819-6446-2023-2981.
8. Gurbel PA, Antonino MJ, Bliden KP, et al. Platelet reactivity to adenosine diphosphate and long-term ischemic event occurrence following percutaneous coronary intervention: a potential antiplatelet therapeutic target. *Platelets*. 2008;19(8):595-604. DOI:10.1080/09537100802351065.
9. Price MJ, Endemann S, Gollapudi RR, et al. Prognostic significance of post-clopidogrel platelet reactivity assessed by a point-of-care assay on thrombotic events after drug-eluting stent implantation. *Eur Heart J*. 2008;29(8):992-1000. DOI:10.1093/eurheartj/ehn046.
10. Frere C, Cuisset T, Quilici J, et al. ADP-induced platelet aggregation and platelet reactivity index VASP are good predictive markers for clinical outcomes in non-ST elevation acute coronary syndrome. *Thromb Haemost*. 2007;98(4):838-43.
11. Blindt R, Stellbrink K, de Taeye A, et al. The significance of vasodilator-stimulated phosphoprotein for risk stratification of stent thrombosis. *Thromb Haemost*. 2007;98(6):1329-34.
12. Cuisset T, Frere C, Quilici J, et al. High post-treatment platelet reactivity is associated with a high incidence of myonecrosis after stenting for non-ST elevation acute coronary syndromes. *Thromb Haemost*. 2007;97(2):282-287.
13. Marcucci R, Gori AM, Paniccà R, et al. Cardiovascular death and nonfatal myocardial infarction in acute coronary syndrome patients receiving coronary stenting predicted by residual platelet reactivity to ADP detected by a point-of-care assay: a 12-month follow-up. *Circulation*. 2009;119(2):237-342. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.108.812636.
14. Sibbing D, Braun S, Morath T, et al. Platelet reactivity after clopidogrel treatment assessed with point-of-care analysis and early drug-eluting stent thrombosis. *J Am Coll Cardiol*. 2009;53(10):849-56. DOI:10.1016/j.jacc.2008.11.030.
15. Cuisset T, Frere C, Quilici J, et al. Predictive values of post-treatment adenosine diphosphate-induced aggregation and vasodilator-stimulated phosphoprotein index for stent thrombosis after acute coronary syndrome in clopidogrel-treated patients. *Am J Cardiol*. 2009;104(8):1078-82. DOI:10.1016/j.amjcard.2009.06.007.
16. Breet NJ, Van Werkum JW, Bouman HJ, et al. Comparison of platelet function tests in predicting clinical outcome in patients undergoing coronary stent implantation. *JAMA*. 2010;303(8):754-62. DOI:10.1001/jama.2010.181.
17. Collet JP, Thiele H, Barbato E, et al; ESC Scientific Document Group. 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J*. 2021;42(14):1289-1367. doi:10.1093/eurheartj/ehaa575.
18. Filkova AA, Panteleev MA, Sveshnikova AN. Reversible platelet aggregation in the presence of calcium ions: mechanisms and potential value. *Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology*. 2019;18(3):120-9 (In Russ.) [Филькова А.А., Пантелеев М.А., Свешникова А.Н. Обратимая агрегация тромбоцитов в присутствии ионов кальция: механизмы и потенциальная значимость. *Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии*. 2019;18(3):120-9]. DOI:10.24287/1726-1708-2019-18-3-120-129.
19. Mindukshev I, Gambaryan S, Kehr L, et al. Low angle light scattering analysis: a novel quantitative method for functional characterization of human and murine platelet receptors. *Clin Chem Lab Med*. 2012;50(7):1253-62. DOI:10.1515/CCLM.2011.817.
20. Ignatova AA, Ponomarenko EA, Polokhov DM, et al. Flow cytometry for pediatric platelets. *Platelets*. 2019;30(4):428-37. DOI:10.1080/09537104.2018.1513473.
21. Ovsyannikova GS, Fedorova DV, Tesakov IP, et al. Platelet functional abnormalities and clinical presentation in pediatric patients with germline RUNX1, ANKRD26, and ETV6 mutations. *Haematologica*. 2022;107(10):2511-16. DOI:10.3324/haematol.2022.281340.
22. Alonge S, Accone L, Toscano E, Mortara A. MINOCA in a young patient with elevated platelet count [abstract]. *Eur Heart J Suppl*. 2021;23:suab140.004. DOI:10.1093/eurheartj/suab140.004.
23. Puurunen MK, Hwang SJ, Larson MG, et al. ADP Platelet Hyperreactivity Predicts Cardiovascular Disease in the FHS (Framingham Heart Study). *J Am Heart Assoc*. 2018;7(5):e008522. DOI:10.1161/JAHA.118.008522.
24. Lee A, Barrett T, Spruill T, et al. Platelet-Monocyte Aggregates Correlate With Psychological Stress and Are Increased in Women With Myocardial Infarction With Non-Obstructive Coronary Artery Disease (MINOCA): Findings From the American Heart Association Go Red for Women Strategically Focused Research Network [abstract]. *Circulation*. 2019;140 Suppl 1:A14829.
25. Kardasz I, De Caterina R. Myocardial infarction with normal coronary arteries: a conundrum with multiple aetiologies and variable prognosis: an update. *J Intern Med*. 2007;261(04):330-48. DOI:10.1111/j.1365-2796.2007.01788.x.
26. Maiwald S, Oey RC, Sivapalaratnam S, et al. Abnormal hemostatic parameters in patients with myocardial infarction but angiographically normal coronary arteries [letter]. *Int J Cardiol*. 2014;174(3):734-5. DOI:10.1016/j.ijcard.2014.04.099.
27. Reynolds HR, Srichai MB, Iqbal SN, et al. Mechanisms of myocardial infarction in women without angiographically obstructive coronary artery disease. *Circulation*. 2011;124(13):1414-25. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.111.026542.
28. Wilhelmsen L, Svärdsudd K, Korsan-Bengtson K, et al. Fibrinogen as a risk factor for stroke and myocardial infarction. *N Engl J Med*. 1984;311(08):501-5. DOI:10.1056/NEJM198408233110804.

Сведения об Авторах/About the Authors

Писарюк Александра Сергеевна [Alexandra S. Pisaryuk]

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

Филькова Александра Андреевна [Alexandra A. Filkova]

eLibrary SPIN 9020-2140, ORCID 0000-0002-0448-3981

Тухсанбоев Ёкубджон Сулаймонович [Ekubdzhon S. Tukhsanboev]

eLibrary SPIN 6041-5740, ORCID 0009-0001-2409-7797

Свидельская Галина Сергеевна [Galina S. Svidelskaya]

eLibrary SPIN 8419-2740, ORCID 0000-0001-9744-9629

Игнатова Анастасия Александровна [Anastasia A. Ignatova]

eLibrary SPIN 3738-6826, ORCID 0000-0002-5217-3937

Пономаренко Евгения Александровна [Evgeniya A. Ponomarenko]

eLibrary SPIN 9079-6719, ORCID 0000-0002-8697-7570

Мартыанов Алексей Александрович [Alexey A. Martyanov]

ORCID 0000-0003-0211-6325

Тараканова Анастасия Алексеевна [Anastasia A. Tarakanova]

ORCID 0009-0007-8746-0614

Мерай Имад Ахмадович [Imad A. Meray]

eLibrary SPIN 4477-7559, ORCID 0000-0001-6818-8845

Пантелеев Михаил Александрович [Mikhail A. Panteleev]

eLibrary SPIN 4701-6344, ORCID 0000-0002-8128-7757

Свешникова Анастасия Никитична [Anastasia N. Sveshnikova]

eLibrary SPIN 7893-4627, ORCID 0000-0003-4720-7319

Кобалава Жанна Давидовна [Zhanna D. Kobalava]

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

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Нефропротективная и антикоагулянтная терапия у пациентов с фибрилляцией предсердий и хронической болезнью почек: данные реальной клинической практики

Листратов А. И.^{1*}, Иванов И. И.², Зискина Н. К.¹, Ефименко В. В.¹, Жаворонкова А. В.¹, Милякова Е. С.¹, Кудрявцева А. А.¹, Напалков Д. А.¹, Соколова А. А.¹

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

²ГКБ № 52 Департамента здравоохранения города Москвы, Москва, Россия

Цель. Оценить соответствие нефропротективной и антикоагулянтной терапии у пациентов с фибрилляцией предсердий (ФП) и хронической болезнью почек (ХБП) современным клиническим рекомендациям.

Материал и методы. В исследование были включены пациенты с ХБП в сочетании с ФП или синусовым ритмом. Ретроспективно оценивали клинические характеристики, а также применение ингибиторов ренин-ангиотензиновой системы (иРАС), статинов, ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2 типа (иНГЛТ-2), варфарина и прямых оральных антикоагулянтов (ПОАК).

Результаты. В исследование включены 464 пациента (в возрасте 66-80 лет), которые были разделены на две подгруппы – с ФП и синусовым ритмом. Пациенты из подгруппы с ФП (n=210, 45,3%) были статистически значимо старше (75 vs 72 лет, p=0,001), чаще страдали сахарным диабетом 2 типа (СД2) (28,6% vs 20,5%, p=0,042), ишемической болезнью сердца (ИБС) (40,5% vs 30,7%, p=0,028) и хронической сердечной недостаточностью (ХСН) (57,6% vs 22,8%, p<0,001). Средняя расчетная скорость клубочковой фильтрации (рСКФ) по формуле Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) была ниже (46 vs 51 мл/мин/1,73 м², p<0,001) у пациентов с ФП по сравнению с группой без ФП. Ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (иАПФ) были назначены в 127 случаях (27,4%), блокаторы рецепторов ангиотензина II (БРА) – в 227 (49%), ангиотензиновых рецепторов и неприлизина ингибитор (АРНИ) – в 33 (7,1%), статины – 362 (78%), иНГЛТ-2 – 63 (13,6%), прямые оральные антикоагулянты (ПОАК) – 203 (43,8%) и варфарин – в 10 случаях (2,2%). У пациентов, которым были назначены иНГЛТ-2, рСКФ по формуле CKD-EPI была статистически значимо ниже (47 против 49 мл/мин/1,73 м², p=0,043). У больных СД2 иНГЛТ-2 назначались в 33,9% случаев, у пациентов с хронической сердечной недостаточностью со сниженной фракцией выброса (ХСНнФВ) – в 68,4% случаев. 196 (93,3%) пациентам с ФП были назначены ПОАК, в 10 (4,8%) случаях – варфарин.

Заключение. Большинство пациентов с ХБП получают нефропротективную терапию иРАС и статинами в соответствии с современными рекомендациями KDIGO. Значительная часть пациентов с ХСНнФВ получает иНГЛТ-2, однако лишь треть пациентов с СД2 и ХБП получали терапию иНГЛТ-2.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, хроническая болезнь почек, нефропротективная терапия, антикоагулянты, ингибиторы натрий-глюкозного транспортера 2 типа, ингибиторы ренин-ангиотензиновой системы, хроническая сердечная недостаточность со сниженной фракцией выброса, сахарный диабет 2 типа.



Для цитирования: Листратов А. И., Иванов И. И., Зискина Н. К., Ефименко В. В., Жаворонкова А. В., Милякова Е. С., Кудрявцева А. А., Напалков Д. А., Соколова А. А. Нефропротективная и антикоагулянтная терапия у пациентов с фибрилляцией предсердий и хронической болезнью почек: данные реальной клинической практики. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2024;20(4):401-408. DOI: 10.20996/1819-6446-2024-3066. EDN CVMZEC

Nephroprotective and anticoagulant therapy in patients with atrial fibrillation and chronic kidney disease: real-world data

Listratov A. I.^{1*}, Ivanov I. I.², Ziskina N. K.¹, Efimenko V. V.¹, Zhavoronkova A. V.¹, Miliakova E. S.¹, Kudryavtseva A. A.¹, Napalkov D. A.¹, Sokolova A. A.¹

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

²City Clinical Hospital № 52, Moscow, Russia

Aim. To assess the compliance of nephroprotective and anticoagulant therapy in patients with atrial fibrillation (AF) and chronic kidney disease (CKD) with modern clinical guidelines.

Material and methods. The study included patients with CKD in combination with AF and in sinus rhythm. Clinical characteristics were retrospectively assessed, as were the use of renin-angiotensin system inhibitors (RASi), statins, sodium-glucose transporter type 2 inhibitors (SGLT-2i) and oral anticoagulants (OAC).

Results. A total of 464 patients (aged 66-80 years) were divided retrospectively in two subgroups – with and without AF. AF was detected in 210 (45.3%) patients. Patients from the subgroup with AF were significantly older (75 vs 72 years, p=0.001), more often had type 2 diabetes mellitus (T2DM) (28.6% vs 20.5%, p=0.042), coronary artery disease (CAD) (40.5% vs 30.7%, p=0.028) and chronic heart failure (CHF). (57.6% vs 22.8%, p<0.001). Mean estimated glomerular filtration rate (eGFR) according to Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) equation was lower (46 vs 51 ml/min/1.73 m², p<0.001) in patients with AF compared with the group without AF. ACE inhibitors (ACEi) were prescribed in 127 cases (27.4%), angiotensin II receptor blockers (ARBs) – in 227 (49%), angiotensin receptor neprilysin inhibitor (ARNI) – 33 (7.1%), statins – 362 (78%), SGLT2i – 63 (13.6%), direct oral anticoagulants (DOACs) – 203 (43.8%) and warfarin – in 10 cases (2.2%). In those patients in whom SGLT2i was prescribed, eGFR according to the CKD-EPI equation was significantly lower (47 vs 49 ml/min/1.73 m², p=0.043). In patients with T2DM, SGLT-2i-2 was prescribed in 33.9% of cases, in patients with chronic heart failure with reduced ejection fraction (ChRFrEF) – in 68.4% of cases. In 196 patients with AF, DOACs were prescribed, in 10 cases – warfarin.

Conclusion. Most patients with CKD receive nephroprotective therapy with RASi and statins according to current KDIGO guidelines. A significant proportion of patients with CHF/rEF receive SGLT-2i, but only a third of patients with T2DM and CKD received SGLT-2i therapy.

Keywords: atrial fibrillation, chronic kidney disease, nephroprotective therapy, anticoagulants, sodium-glucose transporter type 2 inhibitors, renin-angiotensin system inhibitors, chronic heart failure with reduced ejection fraction, type 2 diabetes mellitus.

For citation: Listratov A. I., Ivanov I. I., Ziskina N. K., Efimenko V. V., Zhavoronkova A. V., Miliakova E. S., Kudrjavitseva A. A., Napalkov D. A., Sokolova A. A. Nephroprotective and anticoagulant therapy in patients with atrial fibrillation and chronic kidney disease: real-world data. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2024;20(4):401-408. DOI: 10.20996/1819-6446-2024-3066. EDN CVMZEC

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

Received/Поступила: 03.06.2024

Review received/Рецензия получена: 14.06.2024

Accepted/Принята в печать: 09.09.2024

Введение

Хроническая болезнь почек (ХБП) определяется как нарушение структуры или функции почек, сохраняющиеся в течение минимум 3 месяцев и имеющие последствия для здоровья [1]. ХБП считается одной из наиболее важных глобальных проблем здравоохранения. Поскольку ХБП увеличивает сердечно-сосудистый риск и приводит к терминальной стадии заболевания почек, она напрямую способствует увеличению глобального бремени заболеваемости и смертности. Практикующие врачи должны стремиться к поддержанию нормального функционирования почек [2]. Стандартное лечение ХБП – контроль артериального давления, снижение альбуминурии с помощью ингибиторов ренин-ангиотензиновой системы (иРАС), включающих в себя ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) и блокаторы рецепторов ангиотензина II (БРА), а также контроль избыточной массы тела.

Согласно клиническому руководству *Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO)*, терапию иАПФ или БРА рекомендуется начинать у пациентов с ХБП и выраженной альбуминурией (G1–G4, A3) без сахарного диабета 2 типа (СД2). Больным СД2 терапию иАПФ или БРА рекомендуется начинать при альбуминурии от умеренной до тяжелой степени выраженности (G1–G4, A2 и A3) [1]. иРАС следует использовать в максимально переносимых дозах, поскольку доказанные нефропротективные эффекты были достигнуты в исследованиях с использованием этих доз [1].

Больные СД2 могут составлять более половины пациентов с ХБП. Новые гипогликемические препараты, такие как ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 типа (иНГЛТ-2), снижают уровень гликированного гемоглобина и продемонстрировали положительное влияние на почечные и сердечно-сосудистые исходы в крупных клинических исследованиях с участием пациентов с СД2 [3-5]. Польза для почек и сердечно-сосудистой системы не связана с гипогликемическим эффектом иНГЛТ-2. Таким образом, в руководстве KDIGO 2022 рекомендуется

использовать иНГЛТ-2 у всех пациентов с СД2 и ХБП (на основании альбуминурии или низкой расчетной скорости клубочковой фильтрации (рСКФ) без альбуминурии) с рСКФ не менее 20 мл/мин/1,73 м² (уровень 1А) [6].

Одно из важнейших коморбидных состояний при ХБП – фибрилляция предсердий (ФП). ФП и ХБП имеют ряд общих факторов риска, и распространенность этих заболеваний прогрессивно увеличивается [7]. Эти два состояния часто сосуществуют: у 20% пациентов с ХБП наблюдаются симптомы ФП, тогда как около 50% пациентов с ФП имеют нарушения функции почек разной степени [8]. Пациенты с сочетанием ФП и ХБП имеют повышенный риск инсульта, сердечно-сосудистых заболеваний и смертности от всех причин по сравнению с пациентами только с одним из данных заболеваний.

Таким образом, цель нашего исследования – оценить соответствие нефропротективной и антикоагулянтной терапии у пациентов с ФП и ХБП современным клиническим рекомендациям.

Материал и методы

Проведено ретроспективное одноцентровое исследование по оценке нефропротективной терапии у пациентов с ФП и без нее. В исследовании приняли участие пациенты, госпитализированные в клинику факультетской терапии им. В. Н. Виноградова Сеченовского университета в период с января 2022 года по декабрь 2022 года. Исследование было одобрено локальным этическим комитетом (протокол №22-22 от 03.11.2022 года). Подписания информированного добровольного согласия не требовалось.

Участники исследования

Проанализированы истории болезни всех пациентов, поступивших в кардиологическое отделение Сеченовского университета. В исследование были включены все пациенты с диагнозом ХБП, подтвержденным снижением уровня рСКФ в предыдущие 3 и более месяцев (рСКФ 15-59 мл/мин/1,73 м²). В исследование не включались пациенты, находящиеся на

Таблица 1. Демографическая и клиническая характеристика пациентов

Параметр	Все пациенты (n=464)	Пациенты с ФП (n=210)	Пациенты без ФП (n=254)	p
Возраст, лет, Ме [Q1-Q3]	73 [66; 80]	75 [69; 81]	72 [65; 79]	0,001
Женский пол, n (%)	307 (66,2)	130 (61,9)	177 (69,7)	0,078
Курение, n (%)	27 (5,8)	9 (4,3)	18 (7,1)	0,02
Употребление алкоголя, n (%)	2 (0,4)	0	2 (0,8)	0,5
Индекс массы тела, кг/м ² , Ме [Q1-Q3]	29 [26; 33]	29,4 [26; 33,4]	29 [25,3; 32,6]	0,217
Избыточная масса тела, n (%)	132 (28,4)	56 (26,7)	76 (29,9)	0,439
Ожирение I степени, n (%)	114 (24,6)	58 (27,6)	56 (22)	0,165
Ожирение II степени, n (%)	31 (6,7)	15 (7,1)	16 (6,3)	0,717
Ожирение III степени, n (%)	17 (3,7)	7 (3,3)	10 (3,9)	0,73
СД 2, n (%)	112 (24,1)	60 (28,6)	52 (20,5)	0,042
АГ, n (%)	440 (94,8)	196 (93,3)	244 (96,1)	0,186
ИБС, n (%)	163 (35,1)	85 (40,5)	78 (30,7)	0,042
ХСН, n (%)	179 (38,6)	121 (57,6)	58 (22,8)	<0,001
Онкологическое заболевание в анамнезе, n (%)	109 (23,5)	53 (25,2)	56 (22)	0,42
ХБП С3А, n (%)	309 (66,6)	119 (56,7)	190 (74,8)	<0,001
ХБП С3В, n (%)	140 (30,2)	84 (40)	56 (22)	<0,001
ХБП С4, n (%)	13 (2,8)	7 (3,3)	6 (2,4)	0,581
ХБП С5, n (%)	2 (0,4)	0	2 (0,8)	0,503
рСКФ по CKD-EPI, мл/мин/1,73 м ² , Ме [Q1-Q3]	49 [42; 55]	46 [40; 53]	51 [45; 55]	<0,001
Балл по шкале CHA ₂ DS ₂ -VASc, Ме [Q1-Q3]	5 [3; 6]	5 [3; 6]	4 [3; 5]	<0,001
Риск инсульта по шкале CHA₂DS₂-VASc				
Низкий (0 баллов для мужчин, 1 балл для женщин), n (%)	3 (0,6)	2 (1)	1 (0,4)	0,592
Умеренный (1 балл для мужчин, 2 балла для женщин), n (%)	35 (7,5)	9 (4,3)	26 (10,2)	0,016
Высокий (2 балла для мужчин, 3 балла для женщин), n (%)	426 (91,8)	199 (94,8)	227 (89,4)	0,035
Балл по шкале HAS-BLED, Ме [Q1-Q3]	1 [1; 2]	1 [1; 2]	1 [1; 2]	<0,001
Риск кровотечения по шкале HAS-BLED				
Низкий (<3 баллов), n (%)	432 (93,1)	187 (89)	245 (96,5)	0,002
Высокий (≥3 баллов), n (%)	31 (6,7)	22 (10,5)	9 (3,5)	0,003
АГ – артериальная гипертензия, ИБС – ишемическая болезнь сердца, рСКФ – расчетная скорость клубочковой фильтрации, СД 2 – сахарный диабет 2 типа, ФП – фибрилляция предсердий, ХБП – хроническая болезнь почек, ХСН – хроническая сердечная недостаточность				

диализе. Критериями невключения также являлись: декомпенсированный сахарный диабет (гликированный гемоглобин, >10%), трансплантация почки, фоновая иммуносупрессивная терапия, гемобластозы, заболевания соединительной ткани, первичный или вторичный антифосфолипидный синдром, беременность и кормление грудью. Были проанализированы демографические, клинические и лабораторные данные пациентов, включая возраст, пол, индекс массы тела, тип ФП, данные анамнеза и сопутствующие заболевания. Функцию почек оценивали с использованием формулы Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI). Кроме того, была проанализирована медикаментозная терапия данных пациентов: назначение иАПФ/БРА, статинов, иНГЛТ-2 и прямых оральных антикоагулянтов (ПОАК). Риски тромбоемболических осложнений и кровотечений оценивали по шкалам CHA₂DS₂-VASc и HAS-BLED [9, 10].

Статистический анализ

Статистическая обработка выполнена в программе SPSS Statistics версии 26.0 с использованием двусторонних критериев с уровнем значимости 0,05. Категориальные переменные описывались с использо-

ванием абсолютных и относительных частот, различия оценивались с помощью точного критерия Фишера или критерия χ^2 . Количественные переменные описывались как среднее \pm стандартное отклонение (SD) для параметров с нормальным распределением или как медиана с межквартильным размахом Q1-Q3 для параметров с распределением, отличным от нормального. При сравнении нескольких групп использовался *post-hoc* анализ с поправкой на множественность Бенджамини-Хохберга.

Результаты

Характеристика пациентов

Проанализированы 1833 истории болезни. В исследование были включены 464 пациента (66,2% женщин) с ХБП (табл. 1). ХБП была вынесена в клинический диагноз в 64,4% случаев. Наиболее значимыми сопутствующими заболеваниями были АГ (94,8%) и ишемическая болезнь сердца (ИБС) – 35,1%. У значительного числа пациентов наблюдалась ФП – 210 пациентов (45,3%).

Таблица 2. Назначенная лекарственной терапии

Группа препаратов	Все пациенты (n=464)
иАПФ, n (%)	127 (27,4)
БРА, n (%)	227 (49)
АРНИ, n (%)	33 (7,1)
Статины, n (%)	362 (78)
иНГЛТ-2, n (%)	63 (13,6)

АРНИ – ангиотензиновых рецепторов и неприлизина ингибитор, БРА – блокаторы рецепторов ангиотензина, иАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, иНГЛТ-2 – ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 типа

Оценка по шкале CHA₂DS₂-VASc проводилась у пациентов с ФП и с синусовым ритмом. Медиана по шкале CHA₂DS₂-VASc у пациентов, включенных в исследование, составила 5 баллов [3;6].

Медиана рСКФ по формуле СКD-EPI составила 49 мл/мин/1,73 м². У большинства пациентов наблюдалась ХБП С3А.

Гендерные различия в клинических характеристиках

У мужчин статистически значимо чаще, чем у женщин наблюдались ИБС (51,6% vs 26,7%, p<0,001) и хроническая сердечная недостаточность (ХСН) – (52,2% vs 31,6%, p<0,001), а также ХБП С3В (36,3% vs 27%, p=0,040). ФП также наблюдалась чаще у мужчин, чем у женщин (51% vs 42,3%, p=0,078), однако эта разница не была статистически значимой.

Подгруппы пациентов с ХБП с ФП и без ФП

При сравнении подгрупп пациентов с ФП и синусовым ритмом (см. табл. 1) следует отметить, что пациенты с ФП были статистически значимо старше (75 vs 72 лет, p=0,001), чаще имели СД2 (28,6 vs 20,5%, p=0,042), ИБС (40,5 vs 30,7%, p=0,028) и ХСН (57,6% vs 22,8%, p<0,001). Оценка по шкале CHA₂DS₂-VASc была статистически значимо выше у пациентов с ФП, чем с синусовым ритмом (5 vs 4, p<0,001). Кроме того, у пациентов с ФП был более высокий риск инсульта (оценка по шкале CHA₂DS₂-VASc ≥2 для мужчин и ≥3 для женщин) (94,8% vs 89,4%, p=0,035). Высокий риск кровотечения по шкале HAS-BLED (≥3 баллов) статистически значимо чаще встречался у пациентов с ФП (10,5% vs 3,5%). Медиана рСКФ по формуле СКD-EPI была ниже (46 vs 51 мл/мин/1,73 м², p<0,001) у пациентов с ФП по сравнению с группой без ФП. Кроме того, ХБП С3А статистически значимо чаще встречалась у пациентов без ФП (74,4% vs 56,2%, p<0,001), тогда как ХБП С3В чаще встречалась у пациентов с ФП (40% vs 22%, p<0,001). Также проанализирована рСКФ в зависимости от формы ФП: у пациентов с впервые выявленной ФП, пароксизмальной и персистирующей, и у пациентов с длительно персистирующей и постоянной ФП. рСКФ у пациентов с пароксизмальной ФП статистически значимо не отличалась от пациентов с постоянной ФП (47 против 45 мл/мин/1,73 м², p=0,17).

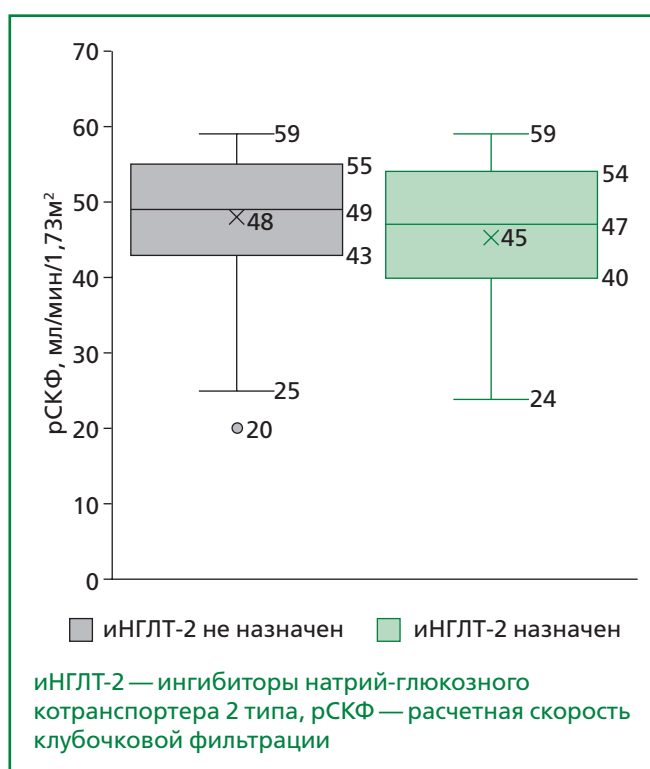


Рисунок 1. рСКФ в зависимости от назначения иНГЛТ-2

Структура назначенной лекарственной терапии

Оценивалось назначение таких препаратов, как иРАС, статины, иНГЛТ-2, ПОАК и варфарин (табл. 2).

иАПФ были назначены в 127 (27,4%) случаях, при этом наиболее часто назначаемым иАПФ был лизиноприл – у 49 пациентов (38,6%). иАПФ в максимальной суточной дозировке были назначены в 19 случаях (15%). БРА были назначены 227 (49%) пациентам, лозартан, как наиболее популярный в этом классе – 148 (65,2%) пациентам. БРА в максимальной суточной дозе были назначены у 100 (44,1%) пациентов. ангиотензиновых рецепторов и неприлизина ингибитор (АРНИ) был назначен 33 (7,1%) пациентам.

Статины получали 362 (78%) больных. Аторвастатин был назначен 279 (77,1%) пациентам, розувастатин – 79 (21,8%) и другие статины – 4 (1,1%) пациентам.

Дапаглифлозин применялся в 56 (88,9%) случаях, эмпаглифлозин – в 7 (11,1%). Следует отметить, что у больных СД2 иНГЛТ-2 назначались в 33,9%, у больных с хронической сердечной недостаточностью со сниженной фракцией выброса (ХСНнФВ) препараты этой группы назначались в 68,4% случаев. У тех пациентов, которым был назначен иНГЛТ-2, рСКФ по формуле СКD-EPI была статистически значимо ниже (47 против 49 мл/мин/1,73 м², p=0,043) (рис. 1).

Необходимо отметить, что вынесение ХБП в клинический диагноз не влияло на назначение нефропротективной терапии.

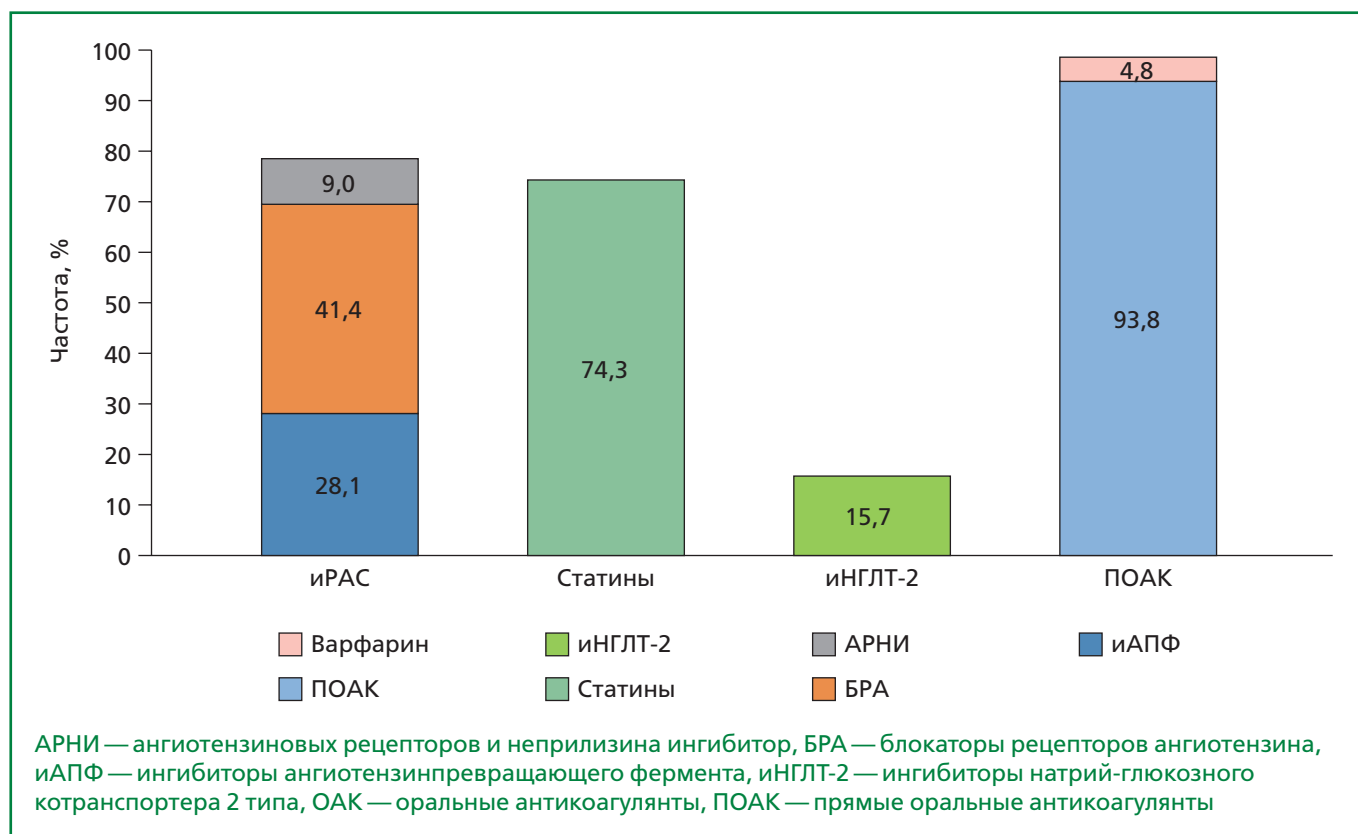


Рисунок 2. Структура нефропротективной терапии у пациентов с ФП

Гендерные различия в назначении препаратов

Мужчинам по сравнению с женщинами статистически значимо чаще назначались АРНИ (21,1% vs 4,6%, $p=0,003$), иНГЛТ-2 (25,5% vs 7,5%, $p<0,001$) и ПОАК (50,3% vs 40,4%, $p=0,031$).

Структура нефропротективной терапии у больных с ФП

Назначение иАПФ, статинов, иНГЛТ-2 оценивалось отдельно в подгруппе пациентов с ФП (рис. 2). БРА назначались значительно реже пациентам с ФП по сравнению с пациентами без ФП (41,4% vs 55,3%, $p=0,003$).

Структура антикоагулянтной терапии

В большинстве случаев показанием к антикоагулянтной терапии была ФП (206 случаев, 96,7%). В 196 случаях были назначены ПОАК, в 10 случаях — варфарин. Следует отметить, что 4 пациентам с ФП не была назначена антикоагулянтная терапия. В 1 случае оценка по шкале CHA₂DS₂-VASc составила 0 баллов, у 2 пациентов ФП возникла во время кардиохирургического вмешательства в анамнезе и не рецидивировала, у 1 пациента произошло массивное кровотечение, и было решено выполнить окклюзию ушка левого предсердия и прекратить антикоагулянтную терапию. При отсутствии ФП антикоагулянты назначались при тромбозе глубоких вен (ТГВ), внутрисердечном тромбозе и антифосфолипидном синдроме (7 случаев, 3,3%).

Таблица 3. Антикоагулянтная терапия

Препарат	Все пациенты (n=213)
Апиксабан 2,5 мг 2 раз/сут, n (%)	29 (13,6)
Апиксабан 5 мг 2 раз/сут, n (%)	58 (27,2)
Ривароксабан 15 мг 1 раз/сут, n (%)	20 (9,4)
Ривароксабан 20 мг 1 раз/сут, n (%)	44 (20,7)
Дабигатран 110 мг 2 раз/сут, n (%)	28 (13,1)
Дабигатран 150 мг 2 раз/сут, n (%)	24 (11,3)
Варфарин (МНО 2,0-3,0), n (%)	10 (4,7)
МНО — международное нормализованное отношение	

Среди ПОАК чаще всего назначали апиксабан в дозе 5 мг 2 раза в сутки (27,2%) (табл. 3). Кроме того, 44 (20,7%) пациентам был назначен ривароксабан в дозе 20 мг 1 раз в сутки. Стандартную дозу ПОАК назначали 126 пациентам (62,1%), сниженную дозу — 77 пациентам (37,9%). Доля пациентов, получавших стандартные и сниженные дозы каждого ПОАК, составила 46,2% vs 53,8% для дабигатрана, 68,8% vs 31,2% для ривароксабана, 66,7% vs 33,3% для апиксабана. Неадекватно сниженные дозировки были назначены у 18 пациентов (8,7% от общего числа пациентов, получавших антикоагулянты по поводу ФП).

Также проанализировано назначение антикоагулянтной терапии в зависимости от уровня рСКФ.

Таблица 4. Антикоагулянтная терапия в зависимости от стадии ХБП

Препарат	ХБП С3А ¹ (n=119)	ХБП С3В ² (n=86)	ХБП С4 ³ (n=8)	p
Апиксабан 2,5 мг 2 раз/сут, n (%)	7 (5,9)	18 (20,9)	4 (50,0)	<0,001 p 1-2 =0,002, p1-3 <0,001
Апиксабан 5 мг 2 раз/сут, n (%)	34 (28,6)	21 (24,4)	3 (37,5)	0,682
Ривароксабан 15 мг 1 раз/сут, n (%)	5 (4,2)	14 (16,3)	1 (12,5)	0,016 p 1-2 =0,010
Ривароксабан 20 мг 1 раз/сут, n (%)	38 (31,9)	6 (7,0)	0	<0,001 p 1-2 <0,001
Дабигатран 110 мг 2 раз/сут, n (%)	13 (10,9)	15 (17,4)	0	0,208
Дабигатран 150 мг 2 раз/сут, n (%)	17 (14,3)	7 (8,1)	0	0,195
Варфарин (МНО 2,0-3,0), n (%)	5 (4,2)	5 (5,8)	0	0,828

ХБП – хроническая болезнь почек, МНО – международное нормализованное отношение

Стадия ХБП статистически значимо влияла на назначенную дозу ПОАК. Апиксабан в сниженной дозе (2,5 мг 2 раз/сут.) статистически значимо чаще назначался в группах ХБП С3В ($p < 0,002$) и ХБП С4 ($p < 0,001$) по сравнению с ХБП С3А. Сниженная доза ривароксабана (15 мг 1 раз/сут.) статистически значимо чаще назначалась пациентам с ХБП С3В по сравнению с ХБП С3А ($p < 0,01$). Назначение полной дозы ривароксабана (20 мг 1 раз/сут.) также статистически значимо зависело от тяжести ХБП. Пациенты с ХБП С3А чаще принимали данную дозу по сравнению с ХБП С3В ($p < 0,001$) (табл. 4).

Обсуждение

Проблема ХБП чрезвычайно актуальна как во всем мире, так и в России. При наличии сердечно-сосудистых заболеваний частота снижения функции почек достигает 26% [11]. В проведенной работе в популяции пациентов, госпитализированных в кардиологическое отделение, частота ХБП аналогична данным литературы [11] и составляет 25,3%. Нефропротективная терапия является краеугольным камнем ведения пациентов с ХБП как с ФП, так и с синусовым ритмом. В представленном исследовании проанализированы клинические характеристики, а также медикаментозная терапия в данной когорте пациентов. Следует отметить, что ХБП была вынесена в клинический диагноз в 64,4% историй болезни. Е. В. Кудина и соавт. в аналогичной работе приводит значение частоты формулировки данного диагноза в 77% случаев [12]. В проведенном исследовании этот показатель несколько ниже, что, возможно, связано с большим размером изученной нами выборки.

Наиболее важными коморбидными состояниями, помимо ФП, были АГ (94,8% пациентов), ХСН (38,6%), ИБС (35,1%) и СД2 (24,1% пациентов), что сопоставимо с данными, полученными М. А. Дружиловым и соавт. в недавнем исследовании клинических характеристик пациентов с ФП и ХБП [13]. Интересно, что в представленном исследовании

частота ФП выше, чем приводится в литературе [8]. Возможно, это связано с тем, что в кардиологическое отделение, в связи с организационными причинами, чаще госпитализируются пациенты аритмологического профиля.

Пациенты с ФП были старше, чаще имели СД2, ИБС, ХСН и более выраженные нарушения функции почек. Наличие коморбидных состояний привело к повышенному риску развития инсульта, что отражается в баллах по шкале CHA₂DS₂-VASc. Следует отметить, что мужчины по сравнению с женщинами статистически значимо чаще страдали ИБС, ХСН и ХБП С3В, что подтверждается данными литературы [14, 15]. ФП также чаще встречалась у мужчин, но эта разница не была статистически значимой.

Согласно клиническим рекомендациям, пациенты с ХБП должны получать нефропротективную терапию иАПФ/БРА и статинами [1]. Более того, иНГЛТ-2 следует назначать всем пациентам с СД2 и ХБП. Несмотря на это, реальные данные могут отличаться от того, что можно ожидать при строгом следовании клиническим рекомендациям. Тем не менее, почти три четверти наших пациентов получали терапию иРАС, что соответствует результату в 80,4%, полученному в одном из аналогичных исследований [12]. Тот факт, что значительное количество пациентов получают терапию иРАС, свидетельствует о соблюдении рекомендаций и о том, что практикующие врачи уделяют внимание вопросу нефропротекции. Однако необходимо отметить, что лишь некоторая часть пациентов получали иРАС в максимальной дозировке: иАПФ – в 15% случаев, БРА – в 44,1%. В исследовании А. Р. Maggioni и соавт. [16], посвященном изучению соответствия лекарственной терапии пациентов с ХСН Европейским рекомендациям [17], также подчеркивается, что число пациентов, которым назначаются надлежащие дозы препаратов, далеко от оптимального. В процитированной работе целевые дозировки иАПФ назначались в 29,3% случаях, БРА – в 24,1% случаев [16]. Применение таких "неадекватно сниженных доз" может быть связано с неопытностью врачей, развитием нежела-

тельных явлений, сопутствующими заболеваниями, способствующими полипрагмазии и ограничивающих возможности необходимого титрования дозы. Однако исходя из данных регистров, предполагается, что диапазон доз, используемых в настоящее время в практике, соответствующим образом отражает потребности пациента и переносимость препарата в текущей клинической ситуации [16].

Учитывая тот факт, что иНГЛТ-2 недавно вошли в клиническую практику в качестве препаратов первой линии терапии ХСНФВ, назначение этих препаратов у 68,4% пациентов также отражает тенденцию следования рекомендациям с точки зрения адекватности нефропротективной терапии. В то же время, в группе больных СД2 и ХБП мы вправе ожидать более активное назначение препаратов этой группы. После публикации Clinical Practice Guideline 2022 от KDIGO ожидается увеличение числа пациентов с ФП и ХБП, которые будут получать иНГЛТ-2.

Следует отметить, что большинство пациентов принимали статины. Учитывая, что в исследование были включены пациенты со сниженной функцией почек, большинству пациентов был назначен аторвастатин.

Аналогичные тенденции в назначении нефропротективной терапии наблюдались и в подгруппе больных с ФП. Почти половина пациентов (41,4%) в этой подгруппе получали БРА, 28,1% – иАПФ, АРНИ – 9% пациентов. Три четверти пациентов с ФП получали статины.

Реальные данные отражают меняющиеся тенденции в антикоагулянтной терапии. По данным представленного исследования, подавляющее большинство (96,7%) пациентов с ФП получали ПОАК, и лишь немногие пациенты принимали варфарин. Пациенты с ХБП С3А чаще получали ривароксабан по 20 мг 1 раз/сут, с ХБП С3В – аписаксан по 5 мг 2 раз/сут. Данные показатели отличаются от тех, что приводят в своей работе М. И. Чашкина и соавт. [18]. Согласно результатам этого исследования, среди больных с СКФ <45 мл/мин/1,73 м², антикоагулянты назначены 89% пациентов, ПОАК были назначены в 53%, больным с ХБП С3В чаще назначался ривароксабан 15 мг 1 раз/сут. Увеличение частоты назначения антикоагулянтов, в том числе за счет ПОАК, вероятно, связано с тем, что в приведенном исследовании анализировались данные за 2016-2017 гг. на большей выборке пациентов и изучались пациенты с более выраженным снижением функции почек, чем в представленной работе.

Согласно метаанализу, включавшему 128 406 пациентов, неадекватную дозировку ПОАК получали 32% пациентов с ФП и ХБП [19]. В проведен-

ном исследовании этот показатель значительно ниже (8,7%), что, по-видимому, можно связать с относительно небольшим объемом выборки.

Кроме того, ряд пациентов получали ПОАК при отсутствии ФП. Основаниями для назначения антикоагулянтов были ТГВ, внутрисердечный тромбоз и антифосфолипидный синдром. Несмотря на то, что пациентам с этими патологиями (кроме ТГВ) ПОАК назначались off-label, это отражает тенденцию к расширению показаний к их назначению.

Гендерные различия по частоте назначения АРНИ, иНГЛТ-2 и ПОАК наиболее вероятно носят случайный характер.

Ограничения исследования

Проведенное исследование имело ряд ограничений. Проводился ретроспективный анализ. Кроме того, было недостаточно данных о контроле артериального давления в зависимости от различной антигипертензивной терапии. Ограничением данной работы также является отсутствие данных об уровне альбуминурии.

Заключение

В представленном исследовании получены данные реальной клинической практики о нефропротективной и антикоагулянтной терапии у пациентов с ХБП с ФП и синусовым ритмом. Большинство пациентов получали нефропротективную терапию иРАС и статинами, хотя число таких пациентов могло быть выше. Недостаточно высокой была частота применения иРАС в максимальных дозах (оптимальный выбор в ряде конкретных клинических ситуаций), в силу большого количества причин. Значительная доля пациентов с ХСНФВ находилась на терапии иНГЛТ-2, однако не более чем у трети пациентов с СД2 и ХБП был назначен данный класс препаратов. Результаты проведенного исследования могут быть использованы для понимания того, в каких направлениях можно улучшить нефропротективную терапию в реальной практике у пациентов с ФП.

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

Финансирование. Работа выполнена при поддержке Первого Московского медицинского университета им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

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

References / Литература

1. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2024 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Int.* 2024;105(4S):S117-S314. DOI:10.1016/j.kint.2023.10.018.
2. Kliger AS, Brosius FC; Diabetic Kidney Disease Task Force of the American Society of Nephrology. Preserving Kidney Function Instead of Replacing It. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2020;15(1):129-31. DOI:10.2215/CJN.07820719.
3. Wanner C, Inzucchi SE, Lachin JM, et al; EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin and Progression of Kidney Disease in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2016;375(4):323-34. DOI:10.1056/NEJMoa1515920.
4. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, et al; CANVAS Program Collaborative Group. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2017;377(7):644-57. DOI:10.1056/NEJMoa1611925.
5. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, et al; DECLARE-TIMI 58 Investigators. Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2019;380(4):347-57. DOI:10.1056/NEJMoa1812389.
6. Navaneethan SD, Zoungas S, Caramori ML, et al. Diabetes Management in Chronic Kidney Disease: Synopsis of the KDIGO 2022 Clinical Practice Guideline Update. *Ann Intern Med.* 2023;176(3):381-7. DOI:10.7326/M22-2904.
7. Potpara TS, Ferro CJ, Lip GYH. Use of oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation and renal dysfunction. *Nat Rev Nephrol.* 2018;14(5):337-51. DOI:10.1038/nrneph.2018.19.
8. Boriani G, Savelieva I, Dan GA, et al; Document reviewers. Chronic kidney disease in patients with cardiac rhythm disturbances or implantable electrical devices: clinical significance and implications for decision making—a position paper of the European Heart Rhythm Association endorsed by the Heart Rhythm Society and the Asia Pacific Heart Rhythm Society. *Europace.* 2015;17(8):1169-96. DOI:10.1093/europace/euv202.
9. Lip GY, Nieuwlaat R, Pisters R, et al. Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk factor-based approach: the euro heart survey on atrial fibrillation. *Chest.* 2010;137(2):263-272. DOI:10.1378/chest.09-1584.
10. Pisters R, Lane DA, Nieuwlaat R, et al. A novel user-friendly score (HAS-BLED) to assess 1-year risk of major bleeding in patients with atrial fibrillation: the Euro Heart Survey. *Chest.* 2010;138(5):1093-100. DOI:10.1378/chest.10-0134.
11. Clinical recommendations. Chronic kidney disease (CKD). *Nephrology (Saint-Petersburg).* 2021;25(5):10-82 (In Russ.) [Клинические рекомендации. Хроническая болезнь почек (ХБП). *Нефрология.* 2021;25(5):10-82]. DOI:10.24884/1561-6274-2021-25-5-10-82.
12. Kudina EV, Skvortsov RA, Larina VN, et al. Elderly with chronic kidney disease in outpatient treatment: risk factors and prevention pathways. *Russian Journal of Geriatric Medicine.* 2021;(1):53-9 (In Russ.) [Кудина Е.В., Скворцов Р.А., Ларина В.Н., и др. Пожилой пациент с хронической болезнью почек на амбулаторном приеме: факторы риска и пути профилактики. *Российский журнал гериатрической медицины.* 2021;(1):53-9]. DOI:10.37586/2686-8636-1-2021-53-59.
13. Druzhilov MA, Kuznetsova TYu, Druzhilova OYu, et al. Atrial fibrillation and chronic kidney disease: main clinical characteristics of patients in selected subjects of the Russian Federation. *Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2023;22(4):3544 (In Russ.) [Дружилов М.А., Кузнецова Т.Ю., Дружилова О.Ю. и др. Фибрилляция предсердий и хроническая болезнь почек: основные клинические характеристики пациентов в отдельных субъектах Российской Федерации. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2023;22(4):3544]. DOI:10.15829/1728-8800-2023-3544.
14. Gheisari F, Emami M, Raesi Shahraki H, et al. The Role of Gender in the Importance of Risk Factors for Coronary Artery Disease. *Cardiol Res Pract.* 2020;2020:6527820. DOI:10.1155/2020/6527820.
15. Azad N, Kathiravelu A, Minoosepeher S, et al. Gender differences in the etiology of heart failure: A systematic review. *J Geriatr Cardiol.* 2011;8(1):15-23. DOI:10.3724/SPJ.1263.2011.00015.
16. Maggioni AP, Anker SD, Dahlström U, et al; Heart Failure Association of the ESC. Are hospitalized or ambulatory patients with heart failure treated in accordance with European Society of Cardiology guidelines? Evidence from 12,440 patients of the ESC Heart Failure Long-Term Registry. *Eur J Heart Fail.* 2013;15(10):1173-84. DOI:10.1093/eurjhf/hft134.
17. McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD, et al. ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur J Heart Fail.* 2012;14(8):803-69. DOI:10.1093/eurjhf/hfs105.
18. Chashkina MI, Kozlovskaya NL, Andreev DA, et al. Prevalence of Advanced Chronic Kidney Disease in Patients with Nonvalvular Atrial Fibrillation Hospitalized in Cardiology Departments. *Kardiologiya.* 2020;60(2):41-6 (In Russ.) [Чашкина М.И., Козловская Н.Л., Андреев Д.А. и др. Распространенность хронической болезни почек поздних стадий у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий, госпитализированных в кардиологические отделения. *Кардиология.* 2020;60(2):41-6]. DOI:10.18087/cardio.2020.2.n823.
19. Emanuel S, Kaba RA, Delanerolle G, et al. Correct dosing, adherence and persistence of DOACs in atrial fibrillation and chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *Open Heart.* 2023;10(2):e002340. DOI:10.1136/openhrt-2023-002340.

Сведения об Авторах/About the Authors

Листратов Александр Иванович [Alexander I. Listratov]
eLibrary SPIN 1357-7122, ORCID 0000-0002-0401-1132

Иванов Илья Игоревич [Ilya I. Ivanov]
ORCID 0000-0003-3438-069X

Зискина Надежда Константиновна [Nadezhda K. Ziskina]
ORCID 0009-0002-9057-7649

Ефименко Валерия Викторовна [Valeria V. Efimenko]
ORCID 0009-0006-5222-5035

Жаворонкова Анна Валерьевна [Anna V. Zhavoronkova]
ORCID 0009-0002-5326-1821

Милякова Екатерина Сергеевна [Ekaterina S. Miliakova]
ORCID 0009-0000-7047-8243

Кудрявцева Анна Александровна [Anna A. Kudryavtseva]
eLibrary SPIN 7378-4788, ORCID 0000-0003-0160-6015

Напалков Дмитрий Александрович [Dmitry A. Napalkov]
eLibrary SPIN 2894-5010, ORCID 0000-0001-6241-2711

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

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Частота выявления хронического миокардита у больных с фибрилляцией предсердий по результатам одноцентрового исследования

Арчаков Е. А.*, Баталов Р. Е., Хлынин М. С., Драгунова М. А., Ситкова Е. С., Эшматов О. Р., Московских Т. В., Усенков С. Ю., Степанов И. В., Афанасьев С. А., Попов С. В.

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

Цель. Оценить частоту выявления хронического миокардита у пациентов с фибрилляцией предсердий (ФП).

Материал и методы. В исследование было включено 145 пациентов (мужчины – 118 (81,4%), медиана возраста 45 (38; 50) лет. Большинство пациентов имели пароксизмальную форму ФП (60 (41,4%)), чуть меньше – персистирующую – 55 (37,9%), длительно персистирующую имели 30 (20,7%) больных. Всем пациентам проведена радиочастотная абляция ФП и эндомиокардиальная биопсия (ЭМБ) с последующими гистологическим и иммуногистохимическим исследованиями (ИГХ). Морфологическую верификацию миокардита проводили в соответствии с модифицированными Всемирной федерацией сердца Далласскими критериями.

Результаты. Признаки хронического миокардита выявлены у 64 больных (44,1%). Медиана возраста пациентов с миокардитом составила 44 (36,5;49) года, без миокардита – 46 (38;51) лет. У мужчин миокардит выявлен в 50 случаях (42%), у женщин – в 14 (51,9%). При пароксизмальной ФП миокардит обнаружен у 25 больных (41,7%), при персистирующей – у 23 (41,8%), при длительно персистирующей – у 16 (53,3%). Группы с хроническим миокардитом и без оказались сопоставимы при сравнении по основным эхокардиографическим показателям. Регрессионный анализ не показал значимого влияния данных факторов на вероятность обнаружения хронического миокардита у пациентов с ФП. У пациентов до 30 лет не обнаруживалось признаков воспаления без наличия фиброза миокарда, тогда как максимальная стадия фиброзирования встречалась у больных от 31 до 40 лет. Стадия фиброза не зависела от пола. Чаще других в биоптатах выявлялось сочетание энтеровируса и вируса герпеса 6 типа. У пациентов старше 51 года в биоптатах в основном отсутствовала экспрессия какого-либо вируса при ИГХ.

Заключение. Хронический миокардит у больных с ФП статистически значимо чаще выявлялся у более молодых пациентов (до 50 лет включительно), причем чаще встречался у женщин, а также при наличии длительно персистирующей формы ФП вне зависимости от пола. Обнаружение признаков фиброза миокарда более характерно для больных молодого возраста с максимальной стадией в возрасте от 31 до 40 лет.

Ключевые слова: хронический вирусный миокардит, диагностика миокардита, возрастные особенности миокардита, фибрилляция предсердий, эндомиокардиальная биопсия, фиброз миокарда, экспрессия вирусов, иммуногистохимическое исследование.



Для цитирования: Арчаков Е. А., Баталов Р. Е., Хлынин М. С., Драгунова М. А., Ситкова Е. С., Эшматов О. Р., Московских Т. В., Усенков С. Ю., Степанов И. В., Афанасьев С. А., Попов С. В. Частота выявления хронического миокардита у больных с фибрилляцией предсердий по результатам одноцентрового исследования. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2024;20(4):409-417. DOI: 10.20996/1819-6446-2024-3048. EDN BSBTV

Prevalence of chronic myocarditis in patients with atrial fibrillation according to the results of a single-center study

Archakov E.A.*, Batalov R.E., Khlynin M.S., Dragunova M.A., Sitkova E.S., Eshmatov O.R., Moskovskikh T.V., Usenkov S.Yu., Stepanov I.V., Afanasyev S.A., Popov S.V.

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

Aim. To assess the incidence of chronic myocarditis in patients with atrial fibrillation.

Material and methods. The study included 145 patients. The majority of patients were male – 118 (81.4%). The median age was 45 (38; 50) years. Most had paroxysmal AF – 60 (41.4%), slightly fewer had persistent AF – 55 (37.9%), 30 (20.7%) patients had long-term persistent AF. All patients underwent radiofrequency ablation of AF and endomyocardial biopsy (EMB) with subsequent histological and immunohistochemical studies (IHC). Morphological verification of myocarditis was performed in accordance with the Dallas criteria modified by the World Heart Federation.

Results. Signs of chronic myocarditis were identified in 64 patients (44.1%). The median age of patients with myocarditis was 44 (36.5;49) years, without myocarditis – 46 (38;51) years. In men, myocarditis was detected in 50 cases (42%), in women – in 14 (51.9%). In paroxysmal AF, myocarditis was detected in 25 patients (41.7%), in persistent AF – in 23 (41.8%), and in long-term persistent AF – in 16 (53.3%). The groups with and without chronic myocarditis were comparable when compared based on the main echocardiographic parameters. Regression analysis did not show a significant influence of these factors on the probability of detecting chronic myocarditis in patients with AF. In patients under 30 years of age, there were no signs of inflammation without the presence of myocardial fibrosis, while the maximum stage of fibrosis occurred in patients from 31 to 40 years of age. The stage of fibrosis did not depend on gender. More often than others, a combination of enterovirus and herpes virus type 6 was detected in biopsy specimens. In patients over 51 years of age, biopsies generally did not express any virus on immunohistochemical studies.

Conclusion. Chronic myocarditis in patients with AF was significantly more often detected in younger patients (up to 50 years inclusive), and was more common in women, as well as in the presence of a long-term persistent form of AF, regardless of gender. Detection of myocardial fibrosis signs is more typical for young patients with the maximum stage at the age of 31 to 40 years.

Keywords: chronic viral myocarditis, myocarditis diagnostics, age-related features of myocarditis, atrial fibrillation, endomyocardial biopsy, myocardial fibrosis, virus expression, immunohistochemical study.

For citation: Archakov E. A., Batalov R. E., Khlynin M. S., Dragunova M. A., Sitkova E. S., Eshmatov O. R., Moskovskikh T. V., Usenkov S. Yu., Stepanov I. V., Afanasyev S. A., Popov S. V. Prevalence of chronic myocarditis in patients with atrial fibrillation according to the results of a single-center study. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2024;20(4):409-417. DOI: 10.20996/1819-6446-2024-3048. EDN BSBCTV

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

Received/Поступила: 15.04.2024

Review received/Рецензия получена: 27.04.2024

Accepted/Принята в печать: 23.09.2024

Введение

Миокардит — воспалительное заболевание миокарда, связанное с развитием дисфункции сердца [1]. Известны проявления острого миокардита с развитием выраженной сердечной недостаточности, внезапным снижением фракции выброса (ФВ) с соответствующей клинической картиной. Эти проявления заставляют клиницистов проводить интенсивную диагностику и лечение этого патологического процесса. Хронический миокардит протекает более скрытно, не вызывая стремительную отрицательную динамику и быстрых значимых нарушений функции сердца, однако со временем приводит к тем же негативным последствиям [2, 3]. В современных рекомендациях по диагностике воспалительных изменений сердца указано о необходимости проведения эндомикардиальной биопсии (ЭМБ) (золотого стандарта для выявления миокардита), чаще в случаях, когда наступили выраженные нарушения функции сердца (снижение ФВ, развитие сердечной недостаточности, возникновение жизнеугрожающих желудочковых тахикардий) [4]. В клинической практике часто встречаются пациенты с предсердными нарушениями ритма сердца (фибрилляция и трепетание предсердий, предсердные тахикардии), у которых, на первый взгляд, нет очевидной причины аритмий и отсутствуют выраженные признаки сердечной недостаточности со снижением ФВ. Эти больные, возможно, не менее остро нуждаются в выполнении ЭМБ для установки диагноза, проведении, как минимум, патогенетической терапии и оценки влияния воспаления на течение заболевания. Несмотря на это, широкого применения ЭМБ у пациентов с предсердными тахикардиями не получила, в связи с чем велика вероятность несвоевременной диагностики основного инфекционно-воспалительного заболевания миокарда, прогрессирования фиброзных изменений сердца и, соответственно, безуспешных попыток катетерного лечения. Вероятно, проблема связана с отсутствием крупных популяционных исследований с прижизненной диагностикой миокардита у больных с предсердными нарушениями ритма сердца.

Цель данного исследования — оценить частоту выявления хронического миокардита у пациентов с фибрилляцией предсердий (ФП).

Материал и методы

Дизайн исследования

Исследование было проведено в соответствии с Хельсинкской декларацией после одобрения соответствующими комитетами по этике и регулирующими органами и после подписания информированного согласия всеми участниками (протокол этического комитета научно-исследовательского института кардиологии Томского НИМЦ № 208 от 20.01.2021 г.). Проведено проспективное одноцентровое пилотное исследование. Дизайн исследования: включение пациентов согласно критериям, клиническое обследование, выполнение процедуры аблации (радиочастотная аблация фибрилляции предсердий в объеме изоляции устьев легочных вен), сразу же после аблации выполнение ЭМБ из правого желудочка с последующей диагностикой признаков воспаления, деление больных на 2 группы в зависимости от выявленных критериев миокардита, сравнение групп.

Популяция пациентов

Под наблюдением находились 152 пациента с симптомной идиопатической пароксизмальной, персистирующей и длительно персистирующей формами ФП. Критерии включения: возраст более 18 лет, идиопатическая ФП, резистентная к антиаритмическим препаратам классов I-IV, ранее процедура аблации ФП не проводилась, передне-задний размер левого предсердия <5,5 см. Не было исключений по анатомии легочных вен или истории ФП/трепетания предсердий. В анамнезе у больных отсутствовала связь дебюта аритмии сердца с перенесенными накануне инфекционно-воспалительными заболеваниями, а так же отсутствовали сведения о перенесенном остром миокардите. В выборке отсутствовали пациенты с артериальной гипертензией, сахарным диабетом, ишемической болезнью сердца, ожирением 3 ст. и другими заболеваниями, которые

могли бы оказать влияние на появление, прогрессирование ФП. Обязательным условием до госпитализации и оперативного лечения было выполнение диагностической коронарографии. Пациенты с наличием атеросклеротического поражения коронарных артерий не включались в исследование. Во время госпитализации диагноз устанавливался на основании жалоб, анамнеза и объективных исследований. Всем больным до оперативного лечения проведены: общеклинический, биохимический анализ крови, определение уровня гормонов щитовидной железы, регистрация электрокардиограммы, суточное мониторирование электрокардиограммы и артериального давления. Для оценки морфо-функциональных показателей сердца выполнено эхокардиографическое исследование сердца (аппарат Philips HD15, Нидерланды), оценивали размеры отделов сердца и ФВ левого желудочка по методу Симпсона. После исключения с помощью данных методов диагностики основных заболеваний, которые чаще всего служат причинами ФП (гипертоническая болезнь, ишемическая болезнь сердца, заболевания щитовидной железы, врожденные и приобретенные клапанные пороки сердца, структурные генетические заболевания сердца (гипертрофическая, дилатационная кардиомиопатия), перенесенная острая ревматическая лихорадка), пациент включался в исследование.

Процедура аблации и взятия ЭМБ

Больным проведено интервенционное лечение ФП. До вмешательства проводилась чреспищеводная эхокардиография (для исключения тромбоза полостей сердца), антикоагулянтная терапия. Для радиочастотной антральной изоляции легочных вен во всех случаях использовалась система CARTO (Biosense Webster, Калифорния, США). Контроль изоляции осуществлялся циркулярным катетером Lasso (Biosense Webster, Калифорния, США). При аблации использовали индекс аблации (AI) (Biosense Webster, Калифорния, США). При необходимости синусовый ритм восстанавливали электрической кардиоверсией. Непосредственно после аблации под рентгенологическим контролем выполнена ЭМБ из верхушки, межжелудочковой перегородки и выносящего тракта правого желудочка с помощью биопсийных щипцов BIPAL (Cordis Corporation, East Bridgewater, NJ, США). Полученные образцы маркировали соответствующим образом и фиксировали в 10% забуференном нейтральном формалине.

Гистологическое и иммуногистохимическое исследование

Окрашивание парафиновых срезов проводилось гематоксилином и эозином и по Ван Гизону. У больных старше 45 лет для исключения кардиального амилоидоза выполнялась гистохимическая окраска Конго красным. Гистологические препараты исследовали на светооптическом уровне (микроскоп AxioImager M2, Zeiss). Для морфологической верификации миокардита использовали Далласские

критерии, модифицированные Всемирной федерацией сердца [1]. Во всех случаях оценивали активность воспаления (Grading) и выраженность фиброза (Staging), которую определяли с учетом полуколичественных гистологических критериев С. Basso и соавт. [1] для оценки морфологических изменений при воспалительной кардиомиопатии с учетом консенсуса Европейского общества кардиологов по диагностике и лечению миокардитов [5, 6]. Для оценки площади интерстициального фиброза по отношению к площади среза миокарда применялась программа обработки и анализа изображения Zeiss Efficient Navigation – ZEN (Carl Zeiss, Германия).

С целью определения иммунофенотипа инфильтрирующих воспалительных клеток (CD3, CD45RO, CD68) в каждом фрагменте миокарда выполнялось иммуногистохимическое исследование (ИГХ) и выявление экспрессии антигенов кардиотропных вирусов. Были применены следующие антитела: мышинные моноклональные антитела к CD3 (Clone LN10, Leica, Германия), мышинные моноклональные антитела к CD45RO (Clone UCHL1, Leica, Германия), мышинные моноклональные антитела к CD68 (Clone 514H12, Leica, Германия), мышинные моноклональные антитела к парвовирусу B19 (Clone R92F6, Cell Marque, США), кроличьи поликлональные антитела к белку VP-1 энтеровирусов (Invitrogen, США), кроличьи поликлональные антитела к вирусу герпеса 2 типа (Cell Marque, США), кроличьи поликлональные антитела к вирусу простого герпеса 1 типа (Cell Marque, США), мышинные моноклональные антитела к аденовирусу (Clone 20/11 & 2/6, Cell Marque, США), мышинные моноклональные антитела к цитомегаловирусам (Clones DDG9 + CCH2, DBS, США) и кроличьи моноклональные антитела к вирусу Эпштейна-Барр (Clone MRQ-47, Cell Marque, США). ИГХ окрашивание проводили с использованием автоматизированного иммуностейнера Leica BOND-MAX (Leica Microsystems GmbH, Германия) в соответствии со стандартным протоколом с использованием набора Bond Polymer Refine Detection Kit DC9800 (Leica Microsystems GmbH, Германия). Экспрессия маркеров клеток воспалительного инфильтрата оценивалась путем подсчета числа позитивно окрашенных клеточных элементов в 1 мм² при увеличении ×400. Экспрессия вирусных антигенов оценивалась по наличию и выраженности позитивного окрашивания в различных клеточных структурах биоптата (кардиомиоциты, эндотелий капилляров, эндокард, клетки стромы и воспалительного инфильтрата).

При гистологическом исследовании биоптатов оценивалась выраженность фиброза в баллах согласно данным С. Basso с соавт. [1]. Для стадирования фиброза учитывали следующие показатели: интерстициальный/заместительный фиброз: отсутствует – 0 баллов, от 10 до 20% – 1, от 20 до 40% – 2, более 40% – 3; субэндокардиальный фиброз: отсутствует – 0, имеется – 1; эндокардиальный

Таблица 1. Клиническая характеристика пациентов с фибрилляцией предсердий

Параметр	Выявлен миокардит (n=64)	Не выявлен миокардит (n=81)	P
Демографические показатели			
Возраст, лет	44 (36,5;49)	46 (38;51)	0,89
Мужской пол, n (%)	50 (78,1)	68 (83,9)	0,37
Форма ФП			
Пароксизмальная, n (%)	25 (39)	35 (43,2)	0,74
Персистирующая, n (%)	23 (35,9)	32 (39,5)	0,76
Длительно-персистирующая, n (%)	16 (25)	14 (17,3)	0,35
Показатели Эхо-КГ			
ФВ (В), %	65 (58,5;69)	64 (60;67)	0,89
ПЖ, мм	24 (23;26)	24 (21;25)	0,87
ЛП, мм	42 (38,5;44,5)	42 (38;45)	0,28
МЖП, мм	10 (9;11)	10 (9;11)	0,41
ЗСЛЖ, мм	10 (9;10)	10 (9;10)	0,81
КСО, мл	39 (32;50)	41 (35;49)	0,97
КДО, мл	115 (99;125)	112 (103;127)	0,41
КДР, мм	50 (48;54)	50 (48;52,5)	0,52
КСР, мм	32 (30;36)	32 (30;35)	0,97
Антиаритмическая терапия			
Класс I, n (%)	34 (53,1)	44 (54,3)	0,93
Класс III, n (%)	26 (40,6)	32 (39,5)	0,92

Данные представлены Ме (25%;75%), для категориальных показателей n (%). ФП – фибрилляция предсердий, Эхо-КГ – эхокардиография, ФВ(В) – фракция выброса в В-режиме, ПЖ – правый желудочек, ЛП – левое предсердие, МЖП – межжелудочковая перегородка, ЗСЛЖ – задняя стенка левого желудочка, КСО – конечный систолический объем, КДО – конечный диастолический объем, КДР – конечный диастолический размер, КСР – конечный систолический размер

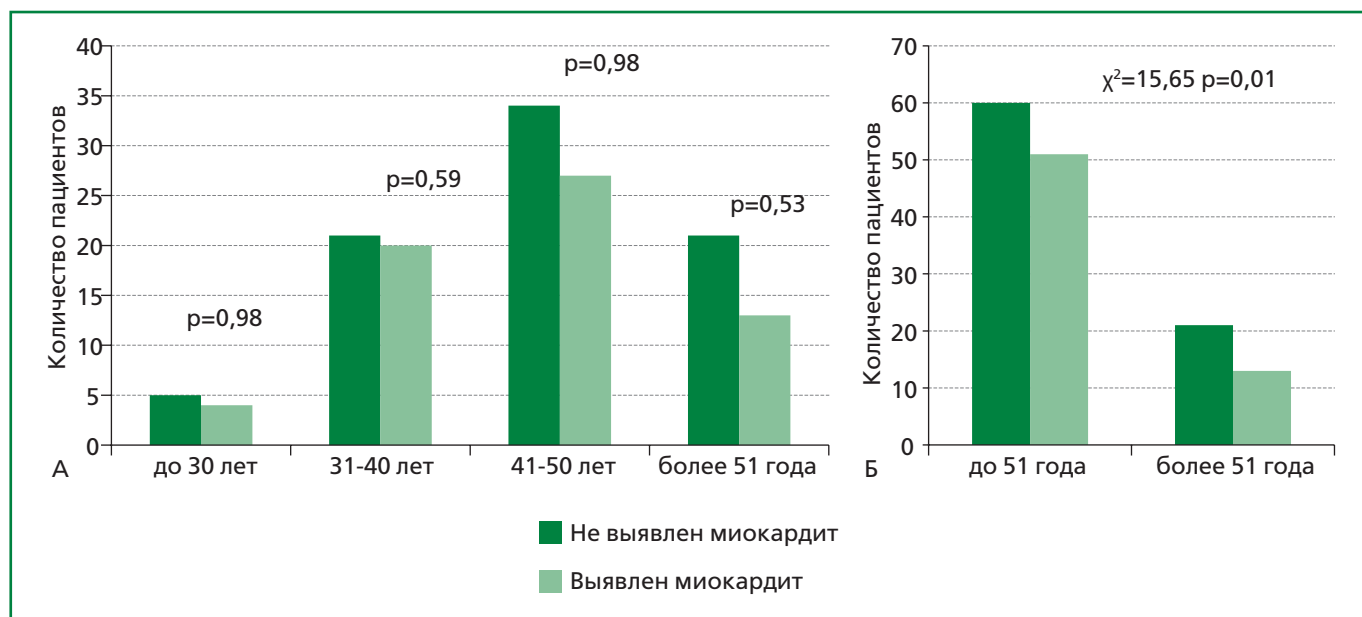


Рисунок 1. Распространенность миокардита у пациентов с фибрилляцией предсердий в разных возрастных группах. А — деление на четыре возраста, Б — деление на две возрастные группы

фиброэластоз: отсутствует – 0, имеется – 1; максимальный бал – 5 [1].

При выписке из стационара у всех пациентов имелся синусовый ритм. После процедуры всем пациентам назначались антиаритмические и антикоагулянтные препараты в течение трех месяцев. Клиническое наблюдение пациентов на данном этапе исследования

не предполагалось. Результаты ЭМБ и ИГХ незамедлительно предоставлялись пациентам с соответствующими рекомендациями к выполнению.

Статистический анализ

Для выполнения статистического анализа применяли программы Statistica версии 10.0 и MedCalc версии 18.9.1. Соответствие нормальному закону распре-

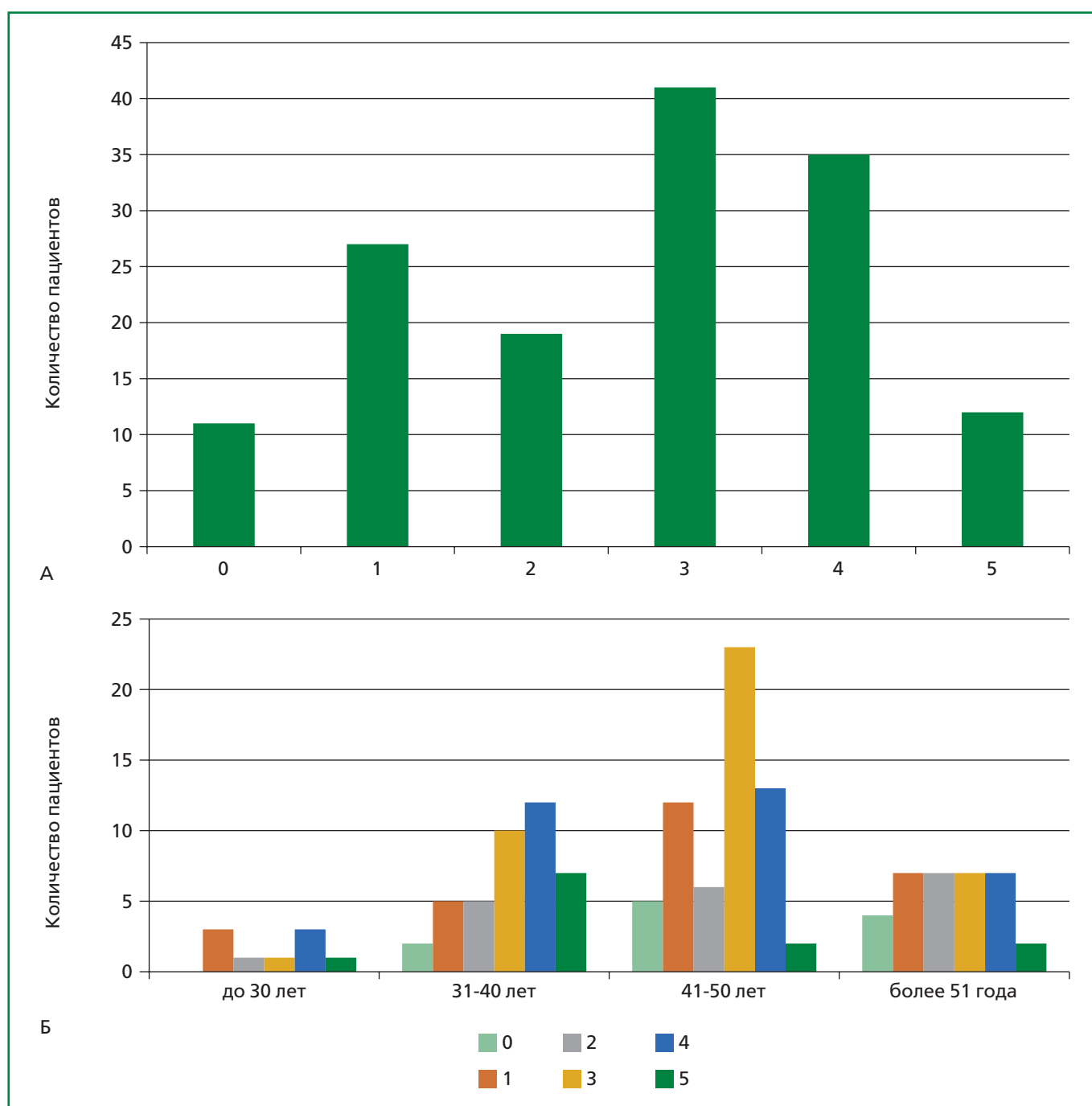


Рисунок 2. А. Частота встречаемости разной стадии фиброза у больных с миокардитом Б. Встречаемость разных стадий фиброза миокарда в зависимости от возраста (0-5 стадии фиброза)

ления количественных данных проверено с помощью критерия Шапиро-Уилка. Показатели, не соответствующие нормальному закону распределения, сравнивали с помощью критерия Манна-Уитни или теста Краскела-Уоллиса. Результаты представляли в виде медианы и интерквартильного размаха. Силу линейной взаимосвязи между количественными показателями оценивали с помощью коэффициента ранговой корреляции Спирмена. Связь между качественными данными определяли с помощью χ^2 Пирсона или двустороннего точного теста Фишера. Результаты регрес-

сионного анализа были представлены в виде отношения шансов с 95% доверительным интервалом (ДИ). Различия считали значимыми при уровне $p < 0,05$.

Результаты

Из 152 пациентов, ЭМБ проведена у 145 пациентов (остальные пациенты от проведения ЭМБ отказались), из них 118 (81,4%) мужчин. Медиана возраста составила 45 (38; 50) лет. По форме ФП:

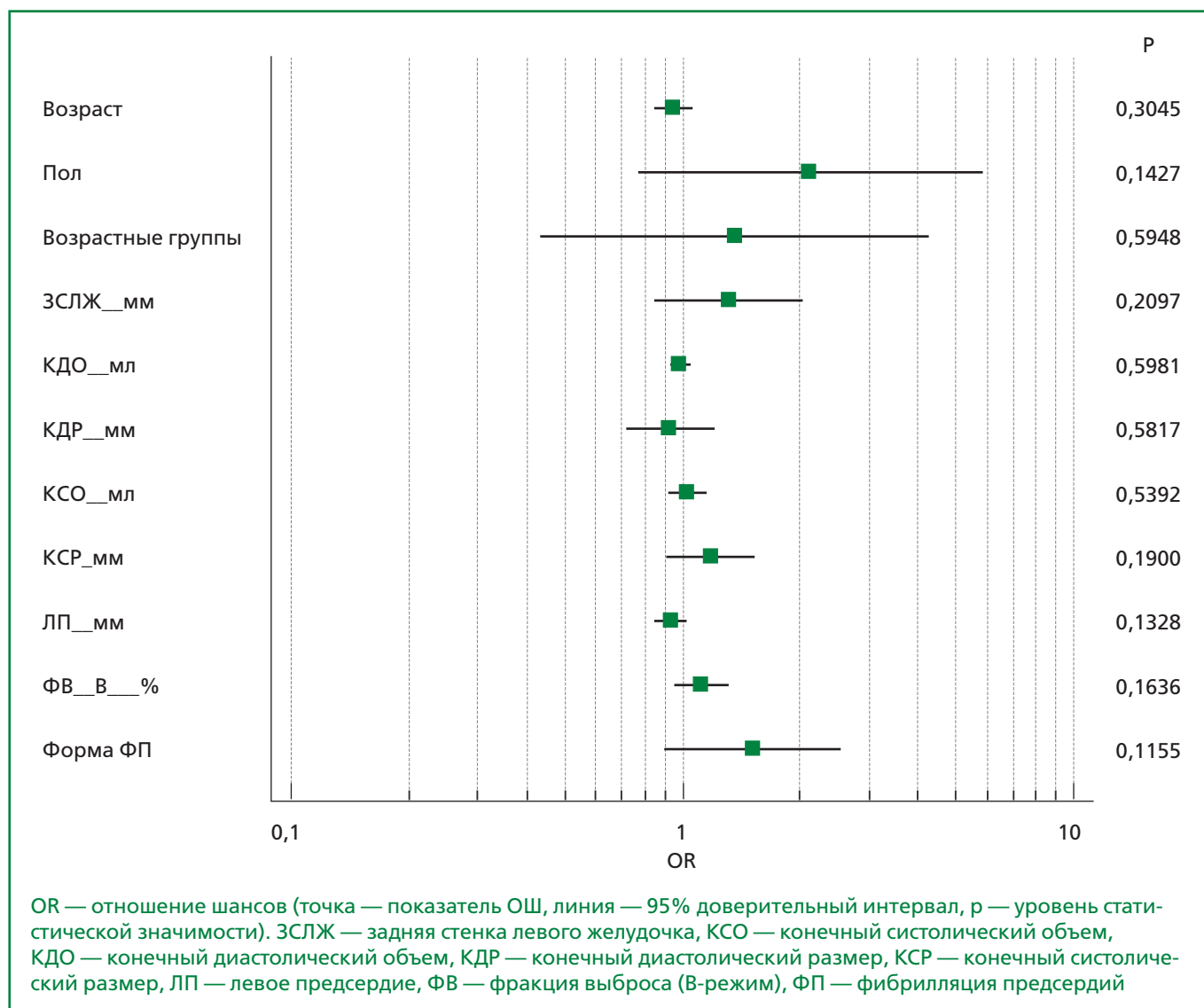


Рисунок 3. Оценка влияния демографических и клиничко-инструментальных факторов на вероятность обнаружения миокардита

60 (41,4%) — больных с пароксизмальной, 55 (37,9%) — с персистирующей и 30 (20,7%) — с длительно персистирующей.

По результатам ЭМБ признаки хронического лимфоцитарного миокардита выявлены у 64 больных (44,1%). Большинство больных имели хронический миокардит (различной степени активности от G1 до G4), что проявлялось не только в обнаружении >14 лимфоцитов и моноцитов/макрофагов на 1 мм², но и наличии невыраженного некроза кардиомиоцитов и иногда вовлечении эндокарда (тромбоз и воспаление). Клинические данные групп представлены в табл. 1.

Группы были сопоставимы по клиническим характеристикам, включая одинаковое распределение пациентов по форме ФП. В обеих группах преобладали пациенты мужского пола.

Для лучшего понимания распределения встречаемости хронического миокардита все пациенты были разделены на возрастные группы.

Статистически значимых различий выявленного миокардита в возрастных группах не было. В первых трех группах миокардит встречался примерно в половине случаев (рис. 1А). В старшей группе встречаемость миокардита была наименьшей. Вероятность выявления хронического миокардита статистически значимо выше у больных до 50 лет включительно (рис. 1Б).

Проанализирована вероятность выявления миокардита у больных в зависимости от пола. У мужчин хронический миокардит выявлен в 50 случаях (42%), у женщин — в 14 (51,9%) (различие статистически не значимо, p=0,31).

При пароксизмальной ФП миокардит обнаружен у 25 больных (41,7%), при персистирующей —

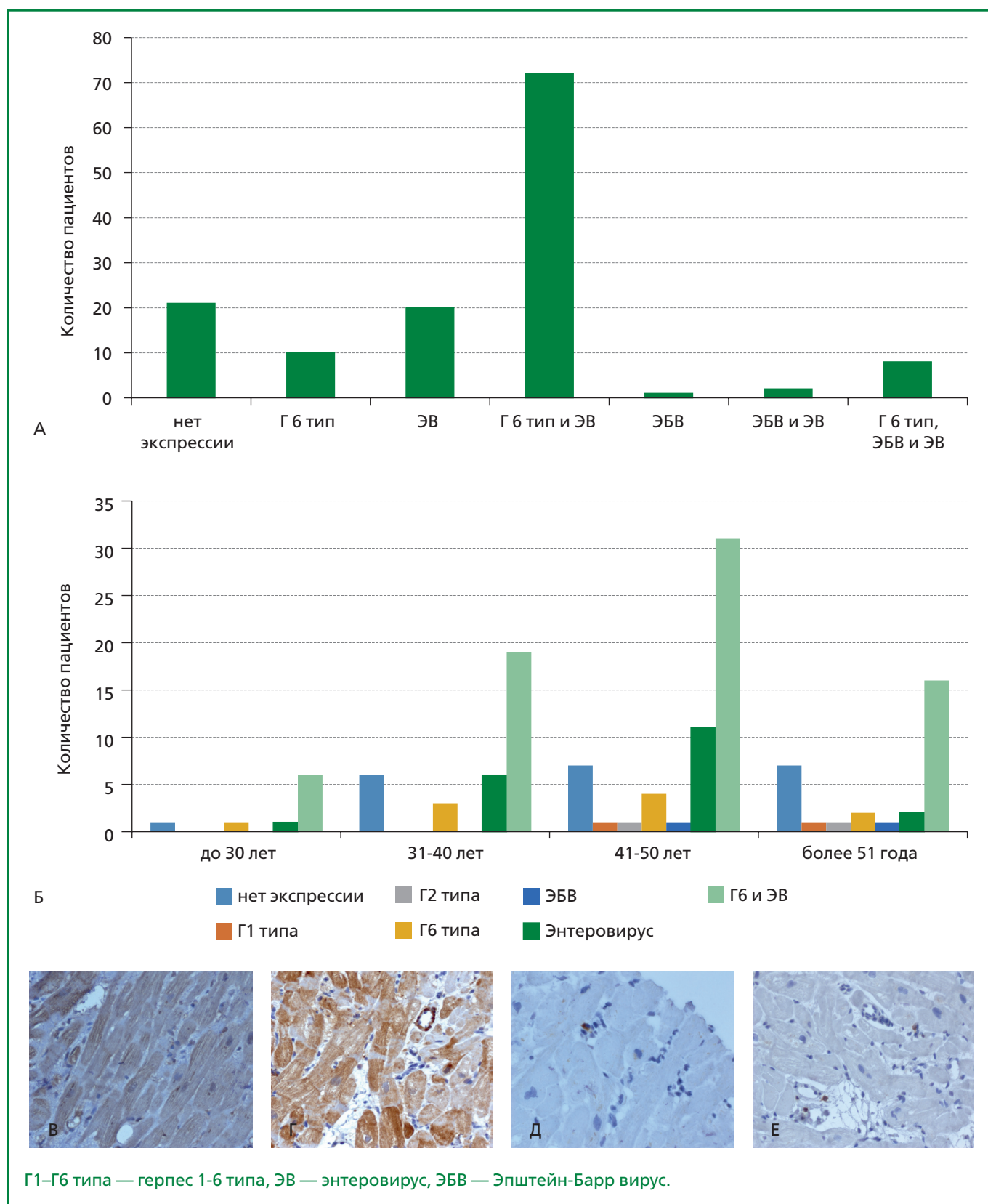


Рисунок 4. А — Наиболее часто встречаемая экспрессия антигенов вирусов в исследуемых образцах. Б — Экспрессия генов по возрастным группам. В — Иммуногистохимическая реакция с антителами к энтеровирусу. Отмечается позитивное окрашивание цитоплазмы кардиомиоцитов. Увеличение x400. Г — Иммуногистохимическая реакция с антителами к энтеровирусу. Отмечается позитивное окрашивание цитоплазмы кардиомиоцитов, эндотелиоцитов капилляра. Увеличение x400. Д — Иммуногистохимическая реакция с антителами к герпес вирусу 6 типа. Отмечается позитивное окрашивание цитоплазмы макрофагов. Увеличение x400. Е — Иммуногистохимическая реакция с антителами к CD3. Увеличение x400.

у 23 (41,8%), при длительно персистирующей – у 16 (53,3%). Таким образом, вероятность выявления хронического миокардита у больных с более тяжелой длительно персистирующей формой ФП выше, чем при других.

При гистологическом исследовании образцов ЭМБ оценивали выраженность фиброза в баллах. В исследуемой выборке преобладали больные с 3 и 4 стадией фиброза (рис. 2А). В 11 случаях в биоптатах признаков фиброза не обнаружено.

Не выявлено ни одного пациента до 30 лет без фиброза миокарда. Наиболее часто в возрастной группе от 31 до 40 лет встречались максимальная 5 стадия, а также часто 3 и 4 стадии фиброза (рис. 2Б). Стадия фиброза не зависела от пола.

Проведена оценка влияния различных факторов на вероятность выявления хронического миокардита (рис. 3), значимые факторы не обнаружены.

По результатам ИГХ выявлена экспрессия антигенов следующих вирусов: наиболее часто встречалось сочетание герпеса 6 типа и энтеровируса – в 72 образцах (49,7%), реже – энтеровирус – 20 (13,8%), еще реже герпес 6 типа – 10 (6,9%), сочетание вирусов герпеса 6 типа, Эпштейн-Барр и энтеровируса документировано в 8 случаях (5,5%). Значительно реже обнаруживалась экспрессия антигенов вирусов герпеса 1 типа – 1 (0,7%), 2 типа – 1 (0,7%), парвовируса – 1 (0,7%). Исследовались и другие антигены – аденовируса, цитомегаловируса, однако выявить их не удалось. У 21 пациента (14,5%) при явных признаках хронического миокардита, экспрессии каких-либо из исследуемых антигенов вирусов не было обнаружено, что может быть связано с невирусными причинами, такими как аутоиммунные, либо с наличием у данных больных более редких вирусов, которые не были включены в диагностическую ИГХ панель (рис. 4).

Выявлено, что в первой и второй возрастных группах экспрессия вирусов менее разнообразна, чем в старшей возрастной группе. Так, в возрасте до 40 лет не было выявлено антигенов вируса герпеса 1-го и 2-го типов, Эпштейн-Барр вируса, тогда как у пациентов старше 41 года они встречались. Во всех возрастных группах преобладали пациенты с сочетанием экспрессии вирусов герпеса 6 типа и энтеровируса.

Обсуждение

Вирусный миокардит остается серьезной проблемой в современной кардиологии и подчеркивает необходимость изучения разных подходов к более точной диагностике и поиску инновационных направлений в лечении. Современные клинические рекомендации по миокардиту основываются на крупных регистровых исследованиях, выполненных по результатам аутопсии большого количества пациентов с различной патологией [4]. Так, например, в одном из самых крупных регистров в Финляндии, V. Kytö и соавт. изучили влияние пола и возраста на возникнове-

ние миокардита [7]. По их данным, миокардит чаще встречался у мужчин (76,61%; 95% ДИ от 75,11% до 78,05%), чем у женщин (23,39%; 95% ДИ от 21,95% до 24,89%, $p < 0,0001$). Молодые мужчины (16-20 лет) особенно подвержены риску развития миокардита, тогда как женщины чаще всего заболевают в постменопаузальном возрасте (56-60 лет).

В другом крупном исследовании, G. Passarino и соавт. проанализировали данные 17162 аутопсий [8]. Миокардит по гистологическим Далласским критериям был обнаружен в 91 случае. Заболевание чаще встречалось у пациентов от 20 до 39 лет, без различий между мужчинами и женщинами.

Анализ результатов посмертных исследований позволил выявить значимую клиническую проблему – прижизненную гиподиагностику миокардита, особенно хронического. Одним из решений может являться более широкое применение ЭМБ в клинической практике или поиск новых способов прижизненного обнаружения воспаления миокарда [9-11]. Для этого существует потребность в большем количестве исследований, направленных на расширение и уточнение показаний для ЭМБ.

В представленной работе проанализирована частота встречаемости хронического миокардита у пациентов с ФП. Необходимо отметить, что в большинстве случаев в анамнезе у больных отсутствовала связь дебюта аритмии сердца с перенесенными накануне инфекционно-воспалительными заболеваниями и обнаружение миокардита было "случайной находкой". Согласно полученным данным, существует тенденция большей частоты встречаемости хронического миокардита у женщин (51,9% против 42% у мужчин). Кроме того, статистически значимо чаще миокардит обнаруживается в возрасте до 51 года. В этом аспекте наши данные оказались сопоставимы с результатами процитированных исследований [7, 8]. Ответ на вопрос, почему активный воспалительный процесс, запущенный вирусной инфекцией, чаще встречается в более молодом возрасте, вероятно, скрыт в механизмах иммунного ответа. Установлено, что клеточная устойчивость к вирусным инфекциям является одной из реакций врожденного иммунитета. В нескольких исследованиях показано, что в молодом возрасте продукция провоспалительных цитокинов более активна, чем в пожилом, наблюдается более выраженный процесс воспаления в миокарде [12-14], а также развитие фиброзных изменений. Максимальная стадия фиброза наблюдалась у пациентов до 50 лет, со снижением показателя в старшем возрасте. У больных до 30 лет, при наличии миокардита, фиброз наблюдался в 100% случаев.

По данным литературы, наиболее частыми причинами лимфоцитарного миокардита служат: аденовирус, энтеровирус, цитомегаловирус, вирус Эпштейн-Барра, вирус гепатита С, вирусы простого герпеса 1 и 2, вирус герпеса человека 6, вирусы гриппа А и В, парвовирус В19 и риновирус [14]. В проведенном ис-

следовании было проанализировано большинство из перечисленных возбудителей. В некоторых случаях вирус не был идентифицирован с помощью использованного набора антител, что может быть связано либо с наличием другого вируса, либо с его элиминацией на момент исследования. В исследованной выборке преобладали пациенты с сочетанием экспрессии вирусов герпеса 6 типа и энтеровируса. Отмечено, что у больных в возрасте до 40 лет не было выявлено антигенов вируса герпеса 1-го и 2-го типов, Эпштейн-Барр вируса, в то время как в старших группах эти вирусы встречались. Интерпретация полученных данных в настоящий момент представляет затруднения и требует дополнительных исследований в этой области.

Ограничения исследования

Проведено одноцентровое проспективное исследование, в которое было включено небольшое количество пациентов (n=145). В исследовании проводилась ЭМБ из правого желудочка. Однако, согласно некоторым работам, проведенным ранее, было показано, что миокардит в желудочках сердца совпадает с миокардитом предсердий [6]. Идентификации вирусов в нашем случае проводилось только с помощью ИГХ исследования,

молекулярно-генетические методы не применялись. Также к ограничениям можно отнести и невозможность установления причины отсутствия экспрессии антигенов вирусов у больных миокардитом. Кроме того, не оценивалось влияние лечения миокардита.

Заключение

Признаки хронического миокардита у больных с ФП статистически значимо чаще выявлялись у пациентов в возрасте до 51 года. Чаще хронический миокардит обнаруживается у женщин и при длительно персистирующей форме ФП, вне зависимости от пола. У более молодых пациентов с хроническим миокардитом чаще всего встречается фиброз миокарда, максимальная стадия фиброза характерна для больных от 31 до 40 лет. У пациентов старше 51 года в биоптатах чаще других отсутствовала экспрессия какого-либо вируса при ИГХ исследовании.

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

References / Литература

1. Basso C, Calabrese F, Angelini A, et al. Classification and histological, immunohistochemical, and molecular diagnosis of inflammatory myocardial disease. *Heart Fail Rev.* 2013;18(6):673-81. DOI:10.1007/s10741-012-9355-6.
2. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, et al; American College of Cardiology Foundation; American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol.* 2013;62(16):e147-239. DOI:10.1016/j.jacc.2013.05.019.
3. Paleev NR, Paleev FN, Sanina NP, et al. Heart failure in myocarditis and the role of immune mechanisms in its development. *RMJ.* 2014;22(12):878-82 (In Russ.) [Палеев Н.Р., Палеев Ф.Н., Санина Н.П. и др. Сердечная недостаточность при миокардитах и роль иммунных механизмов в ее развитии. *РМЖ.* 2014;22(12):878-82].
4. Arutyunov GP, Paleev FN, Moiseeva OM, et al. 2020 Clinical practice guidelines for Myocarditis in adults. *Russian Journal of Cardiology.* 2021;26(11):4790. (In Russ.) [Арутюнов Г.П., Палеев Ф.Н., Моисеева О.М. и др. Миокардиты у взрослых. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал.* 2021;26(11):4790. DOI:10.15829/1560-4071-2021-4790.
5. Caforio AL, Pankuweit S, Arbustini E, et al; European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. Current state of knowledge on aetiology, diagnosis, management, and therapy of myocarditis: a position statement of the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur Heart J.* 2013;34(33):2636-48. DOI:10.1093/eurheartj/ehz210.
6. Mitrofanova LB, Orshanskaya V, Ho SY, Platonov PG. Histological evidence of inflammatory reaction associated with fibrosis in the atrial and ventricular walls in a case-control study of patients with history of atrial fibrillation. *Europace.* 2016;18(suppl 4):iv156-62. DOI:10.1093/eurpace/euw361.
7. Kytö V, Sipilä J, Rautava P. The effects of gender and age on occurrence of clinically suspected myocarditis in adulthood. *Heart.* 2013;99(22):1681-4. DOI:10.1136/heartjnl-2013-304449.
8. Passarino G, Burlo P, Ciccone G, et al. Prevalence of myocarditis at autopsy in Turin, Italy. *Arch Pathol Lab Med.* 1997;121(6):619-22.
9. Puntmann VO, Voigt T, Chen Z, et al. Native T1 mapping in differentiation of normal myocardium from diffuse disease in hypertrophic and dilated cardiomyopathy. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2013;6(4):47584. DOI:10.1016/j.jcmg.2012.08.019.
10. Voigt A, Elgeti T, Durmus T, et al. Cardiac magnetic resonance imaging in dilated cardiomyopathy in adults — towards identification of myocardial inflammation. *Eur Radiol.* 2011;21(5):925-35. DOI:10.1007/s00330-010-1985-2.
11. Friedrich MG, Sechtem U, Schulz-Menger J, et al; International Consensus Group on Cardiovascular Magnetic Resonance in Myocarditis. Cardiovascular magnetic resonance in myocarditis: A JACC White Paper. *J Am Coll Cardiol.* 2009;53(17):147587. DOI:10.1016/j.jacc.2009.02.007.
12. Jatzak B, Leszek J, Siemieniec I, et al. Age- and disease-related innate immunity of human leukocytes ex vivo. *Exp Gerontol.* 2012;47(1):8-13. DOI:10.1016/j.exger.2011.09.010.
13. Dunham CL, Frank JA. Ultrasound Pressure-Dependent Cytokine and Immune Cell Response Lost in Aged Muscle. *Ultrasound Med Biol.* 2024;50(4):494-501. DOI:10.1016/j.ultrasmedbio.2023.12.009.
14. Mejias NH, Martinez CC, Stephens ME, de Rivero Vaccari JP. Contribution of the inflammasome to inflammaging. *J Inflamm (Lond).* 2018;15:23. DOI:10.1186/s12950-018-0198-3.

Сведения об Авторах/About the Authors

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

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

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

Драгунова Марина Александровна [Marina A. Dragunova]
eLibrary SPIN 8613-8706, ORCID 0000-0002-7264-9904

Ситкова Екатерина Сергеевна [Ekaterina S. Sitkova]
eLibrary SPIN 3731-5403, ORCID 0000-0002-0988-3642

Эшматов Отабек Рахимжанович [Otabek R. Eshmatov]
eLibrary SPIN 2662-8130, ORCID 0000-0003-4075-052X

Московских Татьяна Валерьевна [Tatyana V. Moskovskikh]
eLibrary SPIN 5299-7810, ORCID 0000-0002-8689-8493

Усенков Станислав Юрьевич [Stanislav U. Usenkov]
eLibrary SPIN 5753-0242, ORCID 0000-0001-9553-9647

Степанов Иван Вадимович [Ivan V. Stepanov]
eLibrary SPIN 5930-3160, ORCID 0000-0002-8543-6027

Афанасьев Сергей Александрович [Sergey A. Afanasyev]
eLibrary SPIN 7625-0960, ORCID 0000-0001-6066-3998

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

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Сравнение качества моделей логистической регрессии и дерева классификации при прогнозировании госпитальной летальности у пациентов старческого возраста с острым инфарктом миокарда без подъема сегмента ST электрокардиограммы

Переверзева К. Г. *, Якушин С. С., Перегудова Н. Н., Мишутина М. В.

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

Цель. С помощью метода CHAID (Chi Squared Automatic Interaction Detection) разработать дерево классификации для прогнозирования госпитальной летальности у больных с инфарктом миокарда без подъема сегмента ST электрокардиограммы (ИМбпST) в возрасте 75 лет и старше и сравнить качество построенной модели с моделью логистической регрессии.

Материал и методы. Проведен ретроспективный анализ данных историй болезни 119 последовательно включенных пациентов в возрасте ≥ 75 лет, госпитализированных в кардиологический стационар в связи с ИМбпST в 2020-2021 гг. Построение прогностической модели вероятности летального исхода выполнялось при помощи метода логистической регрессии. Для оценки влияния различных предикторов, влияющих на вероятность летального исхода за период госпитализации у пациентов с ИМбпST, было разработано дерево классификации методом CHAID. Для проведения сравнения качества моделей логистической регрессии и дерева классификации оценивались площади под ROC-кривой и доверительные интервалы (ДИ).

Результаты. При построении бинарной логистической регрессии было установлено, что факторами, увеличивающими госпитальную летальность, служили кардиогенный шок (КШ) – отношение шансов (ОШ) 47,55; 4,00-589,16; $p=0,002$, впервые возникший пароксизм фибрилляции предсердий – ОШ 6,45; 1,39-30,42; $p=0,018$, число баллов по шкале GRACE – на каждое повышение на 1 балл – ОШ 1,03; 1,00-1,05; $p=0,046$. Похожие данные были получены и при анализе дерева классификации: у пациентов с КШ прогнозируемая летальность составляла 91,7%. Вероятность неблагоприятного исхода на основании построенного дерева классификации была выше, чем в среднем в анализируемой выборке у лиц без КШ, атриовентрикулярной блокады 2-3 степени, отека легких, но с блокадой правой ножки пучка Гиса на электрокардиограмме (25,0%) и у лиц без КШ и атриовентрикулярной блокады 2-3 степени, но с отеком легких и зубцом Q на электрокардиограмме (50,0%). Оба метода прогнозирования госпитальной летальности применимы у больных с ИМбпST. Статистически значимых различий в качестве обеих построенных моделей не получено – разность площадей под ROC-кривыми составила $0,043 \pm 0,268$ с 95% ДИ -0,055-0,141, $p=0,387$.

Заключение. Обе разработанные модели могут быть применимы для определения вероятности смерти в стационаре у пациентов с ИМбпST. В настоящее время начат и продолжается набор пациентов в проспективное исследование аналогичного дизайна, в ходе которого запланирована валидация построенных моделей прогнозирования.

Ключевые слова: инфаркт миокарда без подъема сегмента ST, старческий возраст, 75 лет и старше, кардиогенный шок, фибрилляция предсердий, атриовентрикулярные блокады 2-3 степени, блокада правой ножки пучка Гиса, отек легких, госпитальная летальность.



Для цитирования: Переверзева К. Г., Якушин С. С., Перегудова Н. Н., Мишутина М. В. Сравнение качества моделей логистической регрессии и дерева классификации при прогнозировании госпитальной летальности у пациентов старческого возраста с острым инфарктом миокарда без подъема сегмента ST электрокардиограммы. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2024;20(4):418-425. DOI: 10.20996/1819-6446-2024-3029. EDN QOHDFE

Comparison of the quality of logistic regression models and a classification tree in predicting hospital mortality in elderly patients with non-ST-elevation myocardial infarction

Pereverzeva K. G. *, Yakushin S. S., Peregudova N. N., Mishutina M. V.
Pavlov Ryazan State Medical University, Ryazan, Russia

Aim. Using the CHAID (Chi Squared Automatic Interaction Detection) method to develop a classification tree for predicting hospital mortality in patients with non-ST-elevation myocardial infarction (non-STEMI) aged 75 years and older and compare the quality of the constructed model with the logistic regression model.

Material and methods. A retrospective analysis of the case histories of 119 sequentially enrolled patients aged ≥ 75 years who were hospitalized in a cardiology department due to non-STEMI in 2020-2021 was carried out. The construction of a predictive model of probability of dying was carried out using the logistic regression method. To assess the impact of various predictors affecting the probability of dying during the of hospitalization period in patients with non-STEMI, a classification tree was developed using the CHAID method. To compare the quality of logistic regression models and the classification tree, the areas under the ROC curve and confidence intervals were estimated.

Results. Based on the construction of a binary logistic regression, it was found that the factors increasing hospital mortality were cardiogenic shock (CS): odds ratio (OR) 47.55; 4.00-589.16; $p=0.002$; new-onset atrial fibrillation: OR 6.45; 1.39-30.42; $p=0.018$; and the number of points on the GRACE scale: for each increase by 1 point: OR 1.03; 1.00-1.05; $p=0.046$. Similar data were obtained when analyzing the classification tree: in patients with CS, the predicted mortality was 91.7%. The probability of an unfavorable outcome based on the constructed classification tree was higher than the average in the analyzed sample in persons without CS, 2-3 degree atrioventricular blocks, and pulmonary edema, but with right bundle branch block on the electrocardiogram (25.0%) and in persons without CS and atrioventricular blockages of 2-3 degrees, but with pulmonary edema and a Q wave on the electrocardiogram (50.0%). Both methods of predicting hospital mortality are applicable. There were no statistically significant differences in the quality of both constructed models; the difference in the areas under the ROC curves was 0.043 ± 0.268 with a 95% confidence interval of -0.055-0.141, $p=0.387$.

Conclusion. Both developed methods can be used to determine the probability of dying in a hospital. Currently, the recruitment of patients into a prospective study of a similar design has begun and is continuing, during which validation of the constructed forecasting models is planned.

Keywords: non-ST-elevation myocardial infarction, senile age, 75 years and older, cardiogenic shock, atrial fibrillation, 2-3 degree atrioventricular block, right bundle branch block, pulmonary edema, hospital mortality.

For citation: Pereverzeva K. G., Yakushin S. S., Peregodova N. N., Mishutina M. V. Comparison of the quality of logistic regression models and a classification tree in predicting hospital mortality in elderly patients with non-ST-elevation myocardial infarction. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2024;20(4):418-425. DOI: 10.20996/1819-6446-2024-3029. EDN QOHDFE

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

Received/Поступила: 04.03.2024

Review received/Рецензия получена: 21.03.2024

Accepted/Принята в печать: 26.09.2024

Введение

Самое грозное проявление ишемической болезни сердца — инфаркт миокарда (ИМ) [1, 2], смертность от которого, несмотря на внедрение высокоэффективных методов реперфузии и вторичной профилактики, остается на высоком уровне [3, 4]. Медицинская помощь пациентам с острым коронарным синдромом осуществляется в соответствии с клиническими рекомендациями "Острый ИМ с подъемом сегмента ST электрокардиограммы" (ИМпST) 2020 г [1] и "Острый коронарный синдром без подъема сегмента ST электрокардиограммы" (ОКСбпST) 2020 г [2], в которых указано, что "рутинная стратификация риска с помощью шкал у пациентов с ИМ с подъемом сегмента ST в период госпитализации не рекомендуется" [1], а для пациентов с ОКСбпST "для стратификации риска неблагоприятного исхода рекомендуется использовать валидированные индексы и шкалы" [2]. При этом в качестве шкалы для оценки прогноза рекомендовано использовать GRACE, число баллов по которой, наряду с другими факторами риска, определяет временные промежутки проведения коронароангиографии с намерением выполнить чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ) [2]. Несомненным плюсом шкалы GRACE является то, что в нее в качестве фактора риска включен возраст пациента [5]. Однако, для пациентов в возрасте 75 лет и старше это означает, что они автоматически получают 75-100 баллов по шкале GRACE (в возрасте 75-79 лет — 75 баллов, 80-89 лет — 91 балл, в 90 и более лет — 100 баллов) и, в подавляющем большинстве случаев, в силу возраста относятся к категории высокого риска неблагоприятного исхода. Отнесение пациентов 75 лет и старше к категории умеренного и низкого риска неблагоприятного исхода возможно только при отсутствии признаков острой сердечной недостаточности, оптимальных показателях систолического артериального давления, частоты сердечных сокращений, уровней креатинина сыворотки крови и сердечного тропонина, либо при значениях этих

показателей, имеющих по шкале GRACE "вес" ноль баллов, например, систолическое артериальное давление ≥ 200 мм рт.ст., частота сердечных сокращений ≤ 50 уд./мин. В связи с этим при ранжировании пациентов с ОКСбпST в возрасте 75 лет и старше по шкале GRACE, число баллов по ней в отдельных случаях не отражает тяжесть состояния пациента, обусловленную ОКСбпST.

Неточность определения риска неблагоприятного исхода приобретает особую важность у ослабленных и коморбидных пациентов, пациентов с многососудистым поражением коронарных артерий и наличием хронических окклюзий коронарных артерий, для которых проведение реваскуляризации миокарда в сроки, превышающие 2-24 часа, может быть более безопасным с позиций прогноза, нежели проведение вмешательства в первые сутки после поступления.

В этой связи представляется целесообразной разработка новых шкал и прогностических моделей, уточняющих риски неблагоприятного исхода у пациентов с ОКСбпST в возрасте 75 лет и старше. При этом поиск предикторов для возможных новых шкал и моделей и разработка самих шкал и моделей, окончательная валидация которых должна осуществляться в рандомизированных контролируемых исследованиях, могут и, вероятно, должны осуществляться на основании ретро- и проспективных регистровых исследований, позволяющих осуществлять сплошное включение пациентов, а в случае проспективного исследования и оценивать вклад скрининговых методов диагностики старческой астении в прогноз [6].

Вместе с тем при разработке шкал и моделей для последующей валидации необходимо учитывать и оценивать их исходное качество. В зависимости от метода показателями эффективности модели могут быть такие, как чувствительность, специфичность, точность (accuracy/precision), F-мера, AUROC (с-индекс), критерий Акаике, среднеквадратическая ошибка [7, 8].

Цель исследования — с помощью метода CHAID (Chi Squared Automatic Interaction Detection) разрабо-

тать дерево классификации для прогнозирования госпитальной летальности у больных с инфарктом миокарда без подъема сегмента ST электрокардиограммы (ИМбпST) в возрасте 75 лет и старше и сравнить качество построенной модели с моделью логистической регрессии.

Материал и методы

Проведен ретроспективный анализ данных историй болезни 119 последовательно включенных пациентов в возрасте ≥ 75 лет, госпитализированных в кардиологический стационар в связи с ИМбпST в 2020-2021 гг. Средний возраст пациентов – $82,4 \pm 4,8$ года, мужчин – 35 (29,4%). Критериев исключения в данном исследовании не предусмотрено. Исследование одобрено локальным этическим комитетом вуза 06.12.2021 протокол №6. Отдельная форма информированного согласия для участия в исследовании не подписывалась. Считалось достаточным подписание формы информированного согласия на обследование и лечение в условиях клинического лечебно-профилактического учреждения, тип исследования – ретроспективный.

Выделены 2 группы пациентов, первую из которых составили 20 (16,8%) пациентов, умерших в период госпитализации в стационаре, вторую – 99 (83,2%) выживших пациентов. Медиана времени наступления летального исхода составила 2,0 [0,8;5,5] дня.

Статистический анализ

Статистический анализ проводился с использованием программ StatTech v. 4.0.4 (ООО "Статтех", Россия) и IBM SPSS Statistics v.26 (IBM Corporation, США). Соответствие нормальному распределению количественных показателей оценивали с помощью критериев Шапиро-Уилка и Колмогорова-Смирнова. Количественные показатели, описывали с помощью среднего значения и стандартного отклонения в виде $M \pm SD$ при нормальном распределении и с помощью медианы и нижнего и верхнего квартилей в виде $Me [Q1; Q3]$ при распределении, отличном от нормального. Категориальные данные описывали с указанием абсолютных значений и частот. Сравнение двух групп по количественному показателю при нормальном распределении проводилось с помощью t-критерия Уэлча, а при распределении, отличном от нормального – с помощью U-критерия Манна-Уитни. Сравнение двух и более групп по качественному признаку выполнялось с помощью критерия хи-квадрат Пирсона (при $n > 10$) или точного критерия Фишера (при $n \leq 10$).

Построение прогностической модели вероятности летального исхода выполняли при помощи метода логистической регрессии. Мерой определенности, указывающей на ту часть дисперсии, которая может быть объяснена с помощью логистической регрессии, служил коэффициент R^2 Найджелкерка.

Для оценки влияния различных предикторов, связанных с вероятностью летального исхода за период госпитализации у пациентов с ИМбпST, было разработано дерево классификации методом CHAID. Смертельный исход был включен в качестве зависимой переменной, а все остальные анализируемые параметры (пол, возраст, индекс массы тела, наличие у пациента гипертонической болезни, ишемической болезни сердца и ИМ в анамнезе, стентирования и ангиопластики коронарных артерий в анамнезе, хронической сердечной недостаточности и хронической болезни почек в анамнезе, сахарного диабета, перенесенного инсульта, хронической обструктивной болезни легких и бронхиальной астмы, диагностированной ранее анемии, онкозаболевания, новой коронавирусной инфекции (COVID-19) в текущую госпитализацию; глубина и локализация ИМ, его рецидивирующее течение, стентирование и ангиопластика коронарных артерий в текущую госпитализацию, тромбоз стента, класс по Killip, нарушения ритма и проводимости: фибрилляция желудочков, желудочковая и наджелудочковая тахикардия, желудочковая и наджелудочковая экстрасистолия, впервые возникший эпизод фибрилляции предсердий (ФП), атриовентрикулярные блокады; уровень гемоглобина, лейкоцитов, МВ-фракции креатинфосфокиназы, тропонина, глюкозы, креатинина (в первые сутки госпитализации), показатели липидного спектра; фракция выброса левого желудочка, измеренная по Тейхольцу; степень поражения коронарных артерий, число баллов по шкале GRACE) использовались в качестве независимых переменных. Максимальная глубина дерева составила 4, с минимальными 10 случаями в родительском узле и минимальным 5 случаям в дочернем узле.

Для оценки диагностической значимости количественных признаков при прогнозировании определенного исхода, применяли метод анализа ROC (receiver operating characteristic)-кривых. Разделяющее значение количественного признака определяли как значение с наивысшим индексом Юдена.

Для проведения сравнения качества моделей логистической регрессии и дерева классификации оценивали площади под ROC-кривой и доверительные интервалы (ДИ).

Показатели, частота определения которых хотя бы в одной из групп пациентов составляла менее 80%, в модели прогнозирования не включались.

Различия считались значимыми при $p < 0,05$.

Выбор двух методов статистического анализа обусловлен тем, что каждый из них имеет ряд преимуществ и ряд ограничений [9]. В данной работе объединение данных прогностических моделей не проводилось. Обе модели были сохранены как обучающие для последующих работ, так как в настоящее время начат и продолжается набор пациентов в проспективное исследование аналогичного дизайна и заверша-

Таблица 1. Основные клинико-anamнестические характеристики в группах выживших и умерших

Показатель	Выжившие (n=99)	Умершие (n=20)	p
ИМТ, кг/м ² , Ме [Q1; Q3]	27,9 [24,3; 30,1]	24,3 [23,0; 27,8]	0,017*
ИБС в анамнезе, n (%)	84 (84,8)	18 (90,0)	0,548
ИМ в анамнезе, n (%)	42 (42,4)	10 (50,0)	0,533
ЧКВ анамнезе, n (%)	12 (12,1)	2 (10,0)	0,121
Гипертоническая болезнь, n (%)	99 (100,0)	20 (100,0)	-
ХСН в анамнезе**, n (%)	98 (99,0)	18 (90,0)	0,073
ХБП**, n (%)	22 (22,2)	4 (20,0)	0,826
Сахарный диабет, n (%)	37 (37,4)	4 (20,0)	0,136
ХОБЛ, n (%)	5 (5,1)	0 (0)	0,588
Бронхиальная астма, n (%)	2 (2,0)	2 (10,0)	0,131
Анемия в диагнозе, n (%)	17 (17,2)	6 (30,0)	0,185
Инсульт в анамнезе, n (%)	16 (16,2)	2 (10,0)	0,483
Онкологическое заболевание, n (%)	8 (8,1)	2 (10,0)	0,675
COVID-19 в текущую госпитализацию, n (%)	10 (10,1)	0 (0)	0,209
Q-ИМ, n (%)#	61 (61,6)	18 (90,0)	0,010*
не-Q-ИМ, n (%)#	38 (38,4)	2 (10,0)	0,010*
Рецидив ИМ, n (%)	3 (3,0)	2 (10,0)	0,196
Тромбоз стента, n (%)	1 (1,0)	1 (5,0)	0,309
ЧКВ***, n (%)	32 (32,3)	9 (45,0)	0,277

* – указаны статистически значимые различия;
** – статистически значимых различий в частоте стадий получено не было;
– статистически значимых различий в локализации ИМ получено не было;
*** – статистически значимых различий в частоте ЧКВ ствола левой коронарной артерии, передней межжелудочковой артерии, правой коронарной артерии, огибающей артерии, диагональной ветви, ветви тупого края и задне-боковой ветви получено не было.
ИМТ – индекс массы тела, ИБС – ишемическая болезнь сердца, ИМ – инфаркт миокарда, ХСН – хроническая сердечная недостаточность, ХБП – хроническая болезнь почек, ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких, ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство

Таблица 2. Частота развития осложнений ИМ в группах выживших и умерших

Показатель	Выжившие (n=99)	Умершие (n=20)	P
Killip I, n (%)	48 (48,5)	3 (15,0)	0,006
Killip II, n (%)	39 (39,4)	4 (20,0)	0,13
Killip III, n (%)	11 (11,1)	2 (10,0)	1,0
Кардиогенный шок, n (%)	1 (1,0)	11 (55,0)	<0,001
Отек легких (в т.ч. у лиц с кардиогенным шоком), n (%)	12 (12,1)	8 (40,0)	<0,002
Фибрилляция желудочков, n (%)	1 (1,0)	1 (5,0)	0,309
Желудочковая тахикардия, n (%)	2 (2,1)	1 (5,0)	0,426
Желудочковая экстрасистолия, n (%)	9 (9,1)	3 (5,0)	1,0
Фибрилляция предсердий (впервые), n (%)	11 (11,1)	8 (40,0)	0,001
АВ блокады 2-3 степени, n (%)	3 (3,0)	3 (15,0)	0,059
АВ блокады 2-3 степени, потребовавшие временной электрокардиостимуляции, n (%)	1 (1,0)	1 (5,0)	0,309
Наджелудочковая тахикардия, n (%)	1 (1,0)	0 (0,0)	1,0
Наджелудочковая экстрасистолия, n (%)	5 (5,1)	1 (5,0)	1,0
Блокада левой ножки пучка Гиса, n (%)	8 (8,1)	2 (10,0)	0,675
Блокада правой ножки пучка Гиса, n (%)	8 (8,1)	1 (5,0)	0,117

АВ блокады – атриовентрикулярные блокады

ется набор пациентов в ретроспективное исследование аналогичного дизайна.

Результаты

Госпитальная летальность среди включенных больных составила 16,8%. Средний возраст выписанных пациентов – 82,3±4,7 года, умерших –

83,0±5,8 года, p=0,288. Среди выписанных пациентов женщин было 70 (70,7%), среди умерших – 14 (70,0%), p=0,95.

Основные клинико-anamнестические характеристики обеих групп пациентов представлены в табл. 1. Анализируемые группы различались только по ИМТ – для выживших этот показатель составлял 27,9 [24,3; 30,1] кг/м², а для умерших – 24,3 [23,0; 27,8] кг/м², p=0,017 и глубине ИМ: не-Q-ИМ встречался

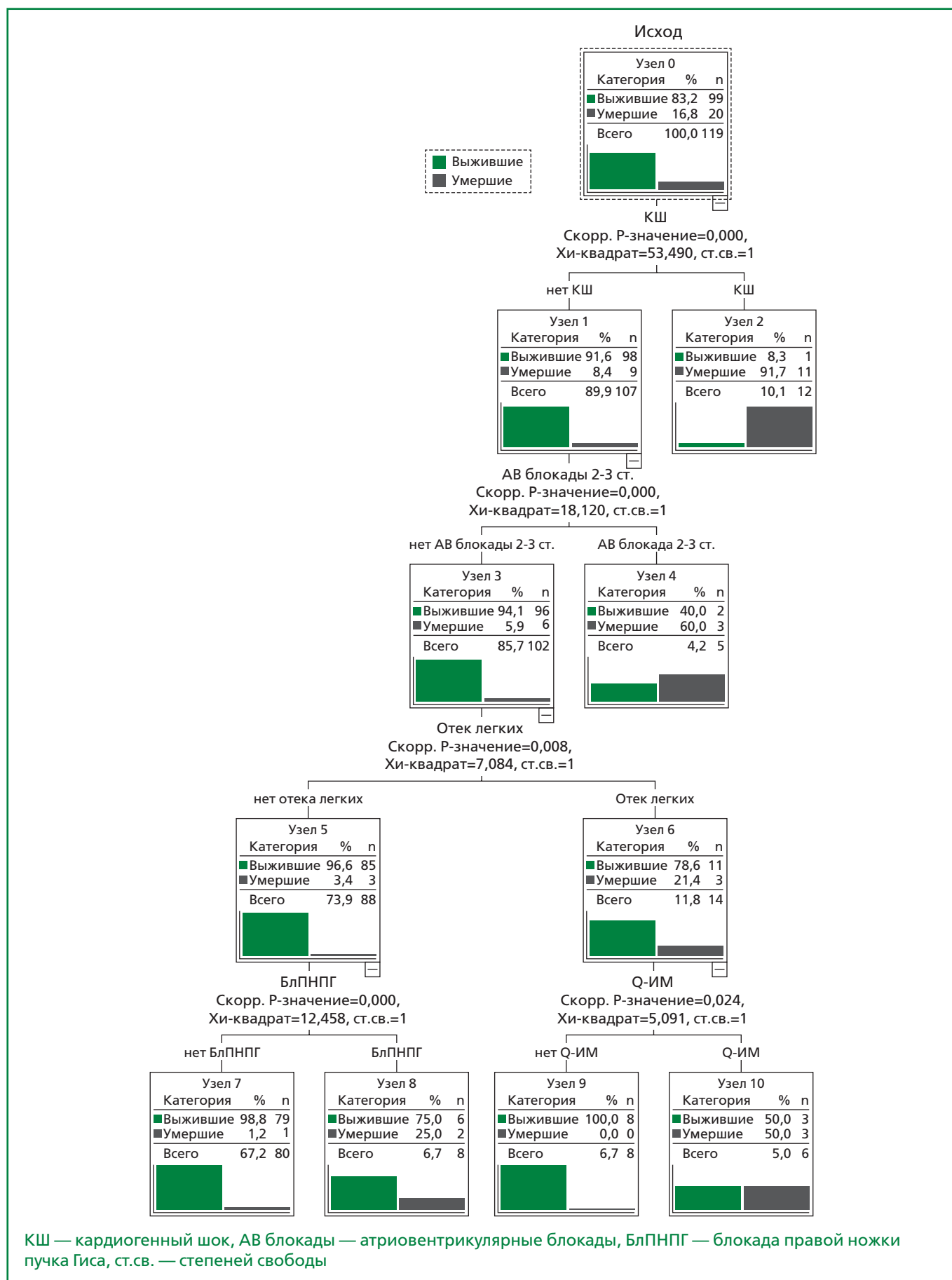


Рисунок 1. Дерево классификации для прогнозирования вероятности смерти в стационаре

Таблица 3. Характеристики связи предикторов модели с вероятностью смерти в стационаре

Предикторы	Скорректированное ОШ; 95% ДИ	p
Кардиогенный шок	47,550; 4,001-589,162	0,002
ФП впервые	6,449; 1,389-30,418	0,018
GRACE	1,026; 1,000-1,053	0,046

ФП – фибрилляция предсердий, ОШ – отношение шансов, ДИ – доверительный интервал; значение свободного члена = -7,993.

у выживших пациентов статистически значимо чаще, чем у умерших – 38,4% vs 10,0%, $p=0,010$.

При анализе данных лабораторных исследований было выявлено, что группы выживших и умерших пациентов по уровням гемоглобина, лейкоцитов, МВ-фракции креатинфосфокиназы, тропонина, креатинина (в первые сутки госпитализации), всех показателей липидного спектра статистически значимо не различались. Не было различий между анализируемыми группами по данным эхокардиографии и коронароангиографии.

Группы умерших и выживших пациентов статистически значимо различались по числу баллов по шкале GRACE: в группе выживших среднее значение составило – 182 ± 28 балла, в группе умерших – 230 ± 28 баллов, $p < 0,001$.

Среди умерших пациентов наблюдалась бóльшая частота осложнений ИМ (табл. 2): острой сердечной недостаточности и впервые возникшей ФП.

Для прогнозирования смертельного исхода за период госпитализации было разработано дерево классификации, построенное с помощью метода CHAID: было получено 6 терминальных узлов характеристики которых представлены на рис. 1.

Согласно представленным данным, при отсутствии кардиогенного шока (КШ), атриовентрикулярной (АВ)-блокады 2-3 степени, отека легких и не-Q-ИМ прогнозировалась летальность 0%. При отсутствии КШ, АВ-блокады 2-3 степени, отека легких и блокады правой ножки пучка Гиса (БлПНПГ) на электрокардиограмме (ЭКГ) ожидаемая летальность составляла 1,3%.

Наличие отека легких при Q-ИМ и отсутствие КШ, АВ-блокады 2-3 степени, увеличивало прогнозируемую летальность до 50%, наличие АВ-блокады 2-3 степени при отсутствии КШ – до 60,0%, а при наличии КШ – до 91,7%.

При оценке зависимости вероятности смерти в стационаре у больных с ИМбпСТ от предсказанной вероятности, полученной на основании построенного дерева классификации, с помощью ROC-анализа была получена следующая кривая (рис. 2). Площадь под ROC-кривой, составила $0,952 \pm 0,029$ с 95% ДИ 0,895-1,00. Полученная модель была статистически значимой ($p < 0,001$).

Пороговое значение для предсказанной вероятности в точке cut-off, которому соответствовало наивысшее значение индекса Юдена, составило 0,131. Госпитальная смерть прогнозировалась при предсказанной вероятности выше данной величины или рав-

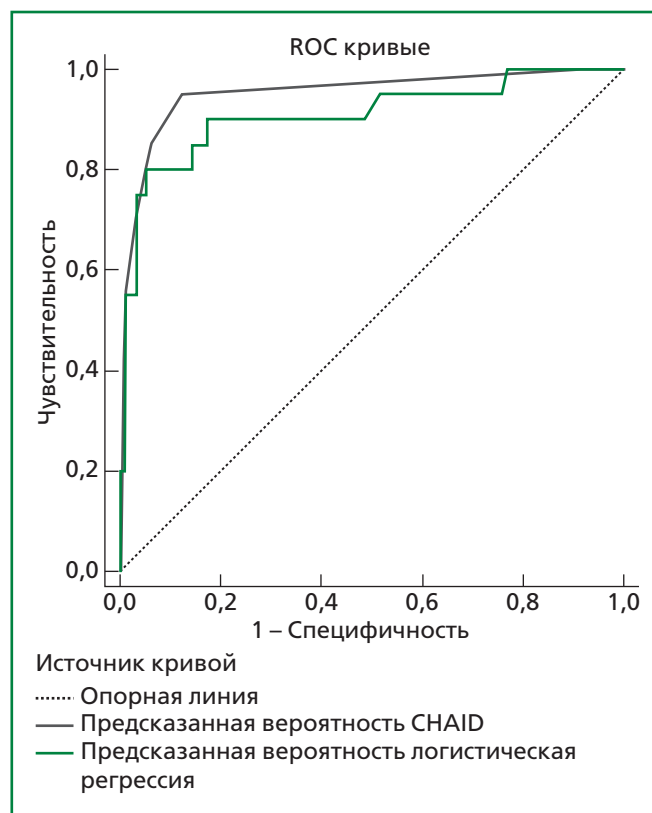


Рисунок 2. ROC-кривая для предсказанной вероятности, полученной на основе дерева классификации, построенного методом CHAID и ROC-кривая для логистической функции P

ном ей. Чувствительность и специфичность модели составили 95,0% и 87,9%, соответственно.

Методом бинарной логистической регрессии была разработана прогностическая модель для определения вероятности смерти в стационаре в зависимости от ИМТ, глубины ИМ, наличия отека легких, КШ, впервые возникшего пароксизма ФП, АВ-блокады 2-3 степени, БлПНПГ и числа баллов по шкале GRACE.

Полученная регрессионная модель является статистически значимой ($p < 0,001$). Исходя из значения коэффициента детерминации Найджелкерка, модель объясняет 60,4% наблюдаемой дисперсии показателя "госпитальная летальность". Характеристики связи предикторов модели с вероятностью смерти в стационаре представлены в табл. 3.

При оценке зависимости вероятности смерти в стационаре от значения логистической функции P с по-

мощью ROC-анализа была получена следующая кривая (см. рис. 2). Площадь под ROC-кривой составила $0,909 \pm 0,045$ с 95% ДИ 0,821-0,997. Полученная модель была статистически значимой ($p < 0,001$).

Пороговое значение логистической функции Р в точке cut-off, которому соответствовало наивысшее значение индекса Юдена, составило 0,116. Госпитальная смерть прогнозировалась при значении логистической функции Р выше данной величины или равном ей. Чувствительность и специфичность модели составили 85,0% и 85,9%, соответственно.

На рисунке 2 представлено сравнение площадей под ROC-кривыми вероятности смерти в стационаре, определенными методом CHAID и методом бинарной логистической регрессии.

При этом разность площадей под ROC-кривыми составила $0,043 \pm 0,268$ с 95% ДИ -0,055-0,141. Полученная разница была статистически незначимой ($p = 0,387$).

Обсуждение

В проведенном исследовании на основании построения модели бинарной логистической регрессии было установлено, что факторами, увеличивающими госпитальную летальность у больных с ИМбпST, служили КШ – отношение шансов (ОШ) 47,55; 4,00-589,16; $p = 0,002$, впервые возникший пароксизм ФП – ОШ 6,45; 1,39-30,42; $p = 0,018$, число баллов по шкале GRACE – на каждое повышение на 1 балл – ОШ 1,03; 1,00-1,05; $p = 0,046$.

Похожие данные были получены и при анализе дерева классификации: у пациентов с КШ у больных с ИМбпST прогнозируемая летальность составляла 91,7%. При заданных параметрах дерева классификации впервые возникший пароксизм ФП и число баллов по шкале GRACE в построенную прогнозную модель не включились. При этом вероятность неблагоприятного исхода на основании построенного дерева классификации была выше, чем в среднем в анализируемой выборке, у лиц без КШ, АВ-блокады 2-3 степени, отека легких, но с БлПНПГ на ЭКГ (25,0%) и у лиц без КШ и АВ-блокады 2-3 степени, но с отеком легких и зубцом Q на ЭКГ (50,0%).

Оба метода прогнозирования госпитальной летальности применимы у больных с ИМбпST. Статистически значимых различий в качестве обеих построенных моделей не получено – разность площадей под ROC-кривыми составила $0,043 \pm 0,268$ с 95% ДИ -0,055-0,141, $p = 0,387$. Для подтверждения этого факта в настоящее время запланировано и проводится проспективное исследование аналогичного дизайна. Пациенты, включаемые в это исследование, представляют внешнюю валидационную выборку для описываемых моделей. Также завершается набор в ретроспективное исследование аналогичного дизайна, пациенты, включаемые в него,

представляют для разработанных моделей тестовую выборку пациентов.

Примечательно, что наряду с такими факторами риска смертельного исхода, как КШ, отек легких, число баллов по шкале GRACE и АВ-блокада 2-3 степени, вероятность неблагоприятного исхода в проведенном исследовании увеличивали наличие БлПНПГ и впервые возникший пароксизм ФП.

Прогностическая роль БлПНПГ при ИМпST была изучена рядом авторов. Н. Basit и соавт. установили, что БлПНПГ у пациентов с ИМпST является предиктором неблагоприятного прогноза: у таких пациентов чаще возникает острая сердечная недостаточность и они имеют более высокие показатели госпитальной летальности [10]. Аналогичные данные в отношении внутрибольничной смерти у пациентов с ИМпST и персистирующей БлПНПГ, подвергнутых ЧКВ, были получены и N. Amdouni и соавт. [11]. Связь БлПНПГ с общей смертностью, внутрибольничной смертностью и смертностью в отдаленном периоде у пациентов с острым ИМ была показана и в метаанализе, проведенном L. Xiang и соавт. [12]. Вместе с тем прогностическая роль БлПНПГ при ИМбST, особенно у пациентов старческого возраста, изучена недостаточно.

Одним из частых осложнений острого ИМ является впервые возникшая ФП (частота 6-21%) [13, 14], при этом в настоящее время нет однозначных данных о связи ее с краткосрочными исходами (за исключением геморрагических осложнений). В частности, в исследовании G. Lip и соавт. впервые возникшая ФП, развившаяся после проведения ЧКВ у пациентов с ИМпST, не была ассоциирована со смертностью в период госпитализации, а развившаяся на фоне ОКСбпST была независимо ассоциирована со смертностью [14, 15]. Возможно, решающее значение в связи ФП с прогнозом имеет время ее возникновения. Но данный факт подтверждается не всеми авторами [16]. Интересна точка зрения Г.С. Галютдинова и соавт., которые сообщают о том, что "если допустить, что впервые возникшая ФП не оказывает прогностического влияния, то ее можно рассматривать как маркер тяжести течения ОКС и острой сердечно-сосудистой недостаточности" [14].

Ограничения исследования

Исследование носило ретроспективный характер. Показатели, частота определения которых хотя бы в одной из групп пациентов составляла менее 80%, в модели прогнозирования не включались. Отсутствующие данные встречались только у пациентов, которые скончались в первые часы после госпитализации, в связи с чем исключение из моделей прогнозирования показателей с частотой определения менее 80% могло повлиять на полученные результаты. Исследование было ограничено небольшой выборкой пациентов ($n = 119$). Диагнозы ОКСбпST, Q-ИМ и не-Q-ИМ были установлены лечащим врачом во время нахождения пациента в стационаре.

Заключение

В связи с необходимостью более точной оценки риска неблагоприятного исхода, обусловленного ИМбпST, у пациентов в возрасте 75 лет и старше, а также особенностями шкалы GRACE, которая не всегда отражает тяжесть состояния, обусловленную ОКСбпST, в данной категории пациентов, была проведена сравнительная оценка применения двух методов статистического анализа, результаты которых могут быть полезны при разработке новых шкал.

На основании построения бинарной логистической регрессии была разработана прогностическая модель для определения вероятности смерти в стационаре и установлено, что факторами, увеличивающими госпитальную летальность, являлись: КШ (ОШ 47,55; 4,00-589,16; $p=0,002$), впервые возникший пароксизм ФП (ОШ 6,45; 1,39-30,42; $p=0,018$), число баллов по шкале GRACE (на каждое повышение на 1 балл – ОШ 1,03; 1,00-1,05; $p=0,046$).

References / Литература

1. Russian Society of Cardiology. 2020 Clinical practice guidelines for Acute ST-segment elevation myocardial infarction. Russian Journal of Cardiology. 2020;25(11):4103 (In Russ.) [Российское кардиологическое общество. Острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST электрокардиограммы. Клинические рекомендации 2020. Российский Кардиологический Журнал. 2020;25(11):4103]. DOI:10.15829/29/1560-4071-2020-4103.
2. Barbarash OL, Duplyakov DV, Zateichikov DA, et al. 2020 Clinical practice guidelines for Acute coronary syndrome without ST segment elevation 2020. Russian Journal of Cardiology. 2021;26(4):4449 (In Russ.) [Барбараш О.Л., Дупляков Д.В., Затеишиков Д.А. и др. Острый коронарный синдром без подъема сегмента ST электрокардиограммы. Клинические рекомендации 2020. Российский Кардиологический Журнал. 2021;26(4):4449]. DOI:10.15829/1560-4071-2021-4449.
3. Oleynik BA, Starodubov VI, Evdakov VA, Abzalilova LR. Association of mortality rates and availability of emergency and specialized, including high-tech, medical services for acute coronary syndrome in the Russian Federation. Russian Journal of Cardiology. 2023;28(9):5514 (In Russ.) [Олейник Б.А., Стародубов В.И., Евдаков В.А. и др. Ассоциации показателей летальности и доступности скорой и специализированной, в том числе высокотехнологичной, медицинской помощи при остром коронарном синдроме в Российской Федерации. Российский кардиологический журнал. 2023;28(9):5514]. DOI:10.15829/1560-4071-2023-5514.
4. Boytsov SA, Alekyan BG, Shakhnovich RM, Ganyukov VI. What is changing in the treatment of acute coronary syndrome in the Russian Federation? Rational Pharmacotherapy in Cardiology. 2022;18(6):703-9 (In Russ.) [Бойцов С.А., Алякян Б.Г., Шахнович Р.М., Ганюков В.И. Что меняется в лечении острого коронарного синдрома в Российской Федерации? Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2022;18(6):703-9]. DOI:10.20996/1819-6446-2022-12-14.
5. Granger CB, Goldberg RJ, Dabbous O, et al; Global Registry of Acute Coronary Events Investigators. Predictors of hospital mortality in the global registry of acute coronary events. Arch Intern Med. 2003;163(19):2345-53. DOI:10.1001/archinte.163.19.2345.
6. Anand A, Cudmore S, Robertson S, et al. Frailty assessment and risk prediction by GRACE score in older patients with acute myocardial infarction. BMC Geriatr. 2020;20(1):102. DOI:10.1186/s12877-020-1500-9.
7. de Hond AAH, Leeuwenberg AM, Hooft L, et al. Guidelines and quality criteria for artificial intelligence-based prediction models in healthcare: a scoping review. NPJ Digit Med. 2022;5(1):2. DOI:10.1038/s41746-021-00549-7.
8. Luchinin AS. Prognostic Models in Medicine. Clinical oncohematology. 2023; 16(1):27-36 (In Russ.) [Лучинин А.С. Прогностические модели в медицине. Клиническая онкогематология. 2023;16(1):27-36]. DOI:10.21320/2500-2139-2023-16-1-27-36.
9. Gruzdev AV. Predictive modeling in IBM SPSS Statistics and R: The method of decision trees. M.: DMK Press; 2016 (In Russ.) [Груздев А.В. Прогностное моделирование в IBM SPSS Statistics и R: Метод деревьев решений. М.: ДМК Пресс; 2016].
10. Basit H, Kahn A, Zaidi S, et al. A Case of ST-Elevation Myocardial Infarction With Right Bundle Branch Block, an Ominous Sign of Critical Coronary Occlusion. Cureus. 2022;14(1):e21216. DOI:10.7759/cureus.21216.
11. Amdouni N, Chamtoury I, Ben Abdallah A, et al. Incidence and in-hospital outcomes of right bundle branch block in patients with ST elevation myocardial infarction undergoing primary angioplasty. Arch Cardiovasc Dis Suppl/ 2022;14(1):14. DOI:10.1016/j.acvdsp.2021.09.026.
12. Xiang L, Zhong A, You T, et al. Prognostic Significance of Right Bundle Branch Block for Patients with Acute Myocardial Infarction: A Systematic Review and Meta-Analysis. Med Sci Monit. 2016;22:998-1004. DOI:10.12659/msm.895687.
13. Schmitt J, Duray G, Gersh BJ, Hohnloser SH. Atrial fibrillation in acute myocardial infarction: a systematic review of the incidence, clinical features and prognostic implications. Eur Heart J. 2009;30(9):1038-45. DOI:10.1093/eurheartj/ehn579.
14. Galjautdinov GS, Gorelkin IV, Ibragimova KR, Sadriev RR. New-onset atrial fibrillation in settings of acute coronary syndrome. Current issues. Rational Pharmacotherapy in Cardiology. 2018;14(3):451-7 (In Russ.) [Галаятдинов Г.С., Горелкин И.В., Ибрагимова К.Р., Садриев Р.Р. Впервые возникшая фибрилляция предсердий в условиях острого коронарного синдрома. Актуальные вопросы. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2018;14(3):451-7]. DOI:10.20996/1819-6446-2018-14-3-451-457.
15. Lip GY, Nieuwlaar R, Pisters R, et al. Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk factor-based approach: the euro heart survey on atrial fibrillation. Chest. 2010;137(2):263-72. DOI:10.1378/chest.09-1584.
16. Consuegra-Sánchez L, Melgarejo-Moreno A, Galcerá-Tomás J, et al. Short- and long-term prognosis of previous and new-onset atrial fibrillation in ST-segment elevation acute myocardial infarction. Rev Esp Cardiol (Engl Ed). 2015;68(1):31-8. DOI:10.1016/j.rec.2014.03.017.

Сведения об Авторах/About the Authors

Переверзева Кристина Геннадьевна [Kristina G. Pereverzeva]
eLibrary SPIN 4995-1465, ORCID 0000-0001-6141-8994

Якушин Сергей Степанович [Sergey S. Yakushin]
eLibrary SPIN 7726-7198, ORCID 0000-0002-1394-3791

Перегудова Наталья Николаевна [Natalia N. Peregudova]
eLibrary SPIN 6639-0651, ORCID 0000-0001-6177-1405

Мишутина Мария Владимировна [Mariia V. Mishutina]
ORCID 0009-0001-1168-1556

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Повышение липопротеина (а) как дополнительный фактор недостижения целевых уровней артериального давления и оптимальных значений показателей липидного спектра у пациентов с артериальной гипертензией и мультифокальным атеросклерозом

Веденская С. С.* , Смоленская О. Г.

Уральский государственный медицинский университет Минздрава России, Екатеринбург, Россия

Цель. Установить частоту достижения целевых уровней артериального давления (АД) и показателей липидного спектра (ЛС) у пациентов с артериальной гипертензией (АГ) и мультифокальным атеросклеротическим поражением (МФАП) при нормальном и повышенном уровне липопротеина (а) Лп(а) в реальной клинической практике.

Материал и методы. В исследование включены 110 больных АГ и МФАП, медиана возраста 59,0 (51,0; 64,3) лет. В зависимости от уровня Лп(а) пациенты были распределены на 2 группы: группа 1 – 72 пациента (65,5%), уровень Лп(а) составил ≤ 50 мг/дл (13,2 (3,7; 21,1)), группа 2 – 38 пациентов (34,5%) уровень Лп(а) был > 50 мг/дл (89,5 (62,5; 110,0)). Диагноз МФАП включал в себя поражение двух и более артериальных бассейнов по данным ультразвукового дуплексного сканирования артерий каротидного бассейна, брюшной аорты и артерий нижних конечностей. Пациенты обеих групп получали антигипертензивную, липидснижающую терапию и антиагрегантную терапию.

Результаты. У пациентов групп 1 и 2 уровни АД и частота использования антигипертензивной терапии были сопоставимы. В обеих группах большинство пациентов применяли свободную комбинацию антигипертензивных препаратов, фиксированную комбинацию использовали только треть больных. В большинстве случаев пациенты обеих групп не достигали целевых уровней АД (63,9% – группа 1, 55,3% – группа 2), несмотря на то, что средние цифры АД были относительно невысокими (132;83 мм рт.ст. в каждой группе). Контроль ЛС был также неудовлетворительным в обеих группах независимо от уровня Лп(а). Однако, все показатели ЛС были значимо хуже в группе 2, несмотря на сопоставимую гиполипидемическую терапию, которая чаще включала монотерапию статинами. Комбинированная терапия гиполипидемическими препаратами использовалась у пациентов 1 и 2 группы только в 20,8% и 10,5%, соответственно. Показатели субклинического воспаления (высокочувствительный С-реактивный белок и интерлейкин-6) не различались между группами и не выходили за пределы референсных значений.

Заключение. Повышенный уровень Лп(а) у пациентов с МФАП может сопровождаться нарушениями ЛС и повышением АД. В связи с отсутствием эффективной Лп(а) снижающей терапии профилактика сердечно-сосудистых событий у таких пациентов должна быть сосредоточена на достижении целевых уровней ЛС и АД. Использование фиксированных комбинаций, включающих антигипертензивные и гиполипидемические препараты, может приводить к улучшению приверженности терапии, повышению контроля АД и ЛС.

Ключевые слова: мультифокальный атеросклероз, артериальная гипертензия, липиды, липопротеин (а), факторы риска, антигипертензивная терапия, гиполипидемическая терапия, фиксированная комбинация.



Для цитирования: Веденская С. С., Смоленская О. Г. Повышение липопротеина (а) как дополнительный фактор недостижения целевых уровней артериального давления и оптимальных значений показателей липидного спектра у пациентов с артериальной гипертензией и мультифокальным атеросклерозом. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2024;20(4):426-432. DOI: 10.20996/1819-6446-2024-3081. EDN ZOMCRH

Increased lipoprotein (a) as an additional factor in the failure to achieve target blood pressure levels and lipid spectrum optimal parameters in patients with arterial hypertension and multifocal atherosclerosis

Vedenskaya S. S.* , Smolenskaya O. G.

Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia

Aim. To establish the frequency of achieving target of blood pressure (BP) levels and lipid spectrum parameters (LS) in patients with arterial hypertension (AH) and multifocal atherosclerotic lesion (MFAL) with normal and elevated levels of lipoprotein (a) (Lp(a)) in real clinical practice.

Material and methods. The study included 110 patients with AH and MFAL, median age was 59.0 (51.0; 64.3) years. Depending on the level of Lp(a), all patients were divided into 2 groups: group 1 – 72 patients (65.5%), Lp(a) level was ≤ 50 mg/dl (13.2 (3.7; 21.1)), group 2 – 38 patients (34.5%) Lp(a) level was > 50 mg/dl (89.5 (62.5; 110.0)). The diagnosis of MFAL included damage to two or more arterial basins according to carotid artery, abdominal aorta and lower extremities arteries duplex scan. Patients of both groups received antihypertensive, lipid-lowering, and antiplatelet therapy.

Results. Patients in groups 1 and 2 showed similar blood pressure levels and frequency of antihypertensive therapy use. In both groups, the majority of patients were on a free combination of antihypertensive drugs, only a third of patients used a fixed combination. In most cases, patients of both groups did not reach the target blood pressure levels (63.9% – group 1, 55.3% – group 2), despite the fact that the average blood pressure figures were relatively low (132;83 mmHg in each group). Drug control was also unsatisfactory in both groups, regardless of the level of Lp(a). However, all drug indicators were significantly worse in group 2, despite comparable lipid-lowering therapy, which more often included statin monotherapy. Combination therapy with lipid-lowering drugs was used in patients of groups 1 and 2 only in 20.8% and 10.5%, respectively. Parameters of low-grade inflammation high-sensitivity C-reactive protein and interleukin-6 did not differ between the groups and did not exceed the reference values.

Conclusion. An increased level of Lp(a) may be accompanied by drug disorders and increased BP in patients with MFAL. Due to the lack of effective Lp(a) reducing therapy, the prevention of cardiovascular events in such patients should focus on BP and lipid spectrum correction. The use of fixed combinations, including antihypertensive and lipid-lowering drugs, can lead to improved adherence to therapy, increased BP and LS control.

Keywords: multifocal atherosclerosis, arterial hypertension, lipids, lipoprotein (a), risk factors, antihypertensive therapy, lipid-lowering therapy, fixed combination.

For citation: Vedenskaya S.S., Smolenskaya O.G. Increased lipoprotein (a) as an additional factor in the failure to achieve target blood pressure levels and lipid spectrum optimal parameters in patients with arterial hypertension and multifocal atherosclerosis. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2024;20(4):426-432. DOI: 10.20996/1819-6446-2024-3081. EDN ZOMCRH

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

Received/Поступила: 12.07.2024

Review received/Рецензия получена: 25.07.2024

Accepted/Принята в печать: 23.09.2024

Введение

Мультифокальный атеросклероз, определяемый как поражение артерий двух и более бассейнов, встречается по данным разных авторов у 30-70% пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями и у 15-30% пациентов с высоким риском сердечно-сосудистых событий [1, 2]. Такие факторы риска, как курение, артериальная гипертензия (АГ), дислипидемия и сахарный диабет тесно связаны с мультифокальным атеросклеротическим поражением (МФАП) [3]. У пациентов с МФАП описаны и другие маркеры неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, в частности повышение липопротеин(а) (Лп(а)). Установлено, что Лп(а) обладает провоспалительным, проатерогенным, протромботическим и антифибринолитическим потенциалом и способствует прогрессированию атеросклероза [4]. Недавний анализ данных UK Biobank определил, что Лп(а) примерно в 6 раз более атерогенен, чем холестерин липопротеинов низкой плотности (ХС-ЛНП), в расчете на одну частицу [5]. По данным некоторых авторов была установлена связь между уровнем Лп(а) и ухудшением течения МФАП [6]. Повышенные концентрации Лп(а) в плазме связаны с высоким риском атеросклероза коронарных, сонных и бедренных артерий [7]. В ряде работ отмечена связь между АГ и Лп(а): у 30% пациентов с АГ наблюдаются повышенные уровни Лп(а) [8]. Одним из механизмов повышения артериального давления (АД) при высокой концентрации Лп(а) является жесткость сосудистой стенки. Избыток Лп(а) приводит к повышенной экспрессии молекул адгезии эндотелиальными клетками, таких как Е-селектин, [9] и индуцирует выработку интерлейкина-6 в моноцитах, что в свою очередь увеличивает жесткость сосудистой стенки [10]. Лп(а) через такие механизмы, как дислипидемия и воспаление, приводит к повышению риска сердечно-сосудистых осложнений [11].

Существует линейная взаимосвязь риска неблагоприятных исходов с увеличением уровня Лп(а), который становится клинически значимым выше

50 мг/дл [12]. Некоторые исследования показали, что ассоциация между повышенным уровнем Лп(а) и риском сердечно-сосудистых осложнений сохранялась даже у пациентов, достигших целевых уровней ХС-ЛНП [13]. Эти исследования подтверждают гипотезу о том, что генетически обусловленное повышение уровня Лп(а) играет ключевую роль в определении "остаточного сердечно-сосудистого риска". В то же время в других работах было установлено, что риск рецидива инсульта, связанный с высоким уровнем Лп(а), снижается при контролируемых показателях липидного спектра (ЛС) [14]. Ввиду того, что добиться значительного снижения Лп(а) в настоящее время путем медикаментозного воздействия практически невозможно, контроль традиционных факторов риска (дислипидемия, АГ) у пациентов с МФАП, особенно с повышенным уровнем Лп(а), представляет одно из важнейших направлений для снижения риска сердечно-сосудистых осложнений.

Цель исследования — определить частоту достижения целевых уровней артериального АД и показателей ЛС у пациентов с АГ и МФАП при нормальном и повышенном уровне Лп(а) в реальной клинической практике.

Материал и методы

Проведено исследование случай-контроль. Скрининг для выявления МФАП проведен 572 пациентам в возрасте 40-70 лет, имеющих контролируруемую АГ. В результате сформирована группа пациентов (n=210), у которых было подтверждено МФАП. Из них в исследование включены 110 пациентов с АГ I-II стадии (медиана возраста 59,0 (51,0; 64,3) лет). Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании. Исследование одобрено этическим комитетом УГМУ (протокол от 19.11.2021 № 10).

Критерии невключения в исследование: пациенты с симптомным атеросклеротическим заболеванием (ишемическая болезнь сердца и/или заболевания

Таблица 1. Дозы антигипертензивных и гиполипидемических препаратов

Препарат	Группа 1 (n=72)	Группа 2 (n=38)
Эналаприл, мг	11 (6,25;17,5)	12,5 (10;17,5)
Периндоприл, мг	8 (5;10)	6 (2,5;10)
Лозартан, мг	63 (25;100)	58 (50;100)
Амлодипин, мг	7 (5;10)	8 (3,75;10)
Лерканидипин, мг	13 (10;17,5)	13 (10;17,5)
Индапамид, мг	2 (1,5;2,5)	2 (1,5;2,5)
Бисопролол, мг	4 (2,5;5)	4 (2,5;5)
Метопролол, мг	28 (15,6;43,8)	31 (25;43,8)
Розувастатин, мг	10 (10;10)	12 (6,25;10)
Аторвастатин, мг	19 (10;20)	19 (10;20)
Питавастатин, мг	2 (2;2)	2 (2;2)

Данные представлены в виде Ме (25%; 75%), мг – миллиграмм

сосудов нижних конечностей), наличие сахарного диабета, фибрилляции предсердий, геморрагического и ишемического инсульта в анамнезе. Также не включали пациентов с другими тяжелыми и декомпенсированными заболеваниями сердца, печени и почек, тяжелым и декомпенсированным течением эндокринных заболеваний, аутоиммунными заболеваниями, психическими заболеваниями, соматическими заболеваниями в острой стадии. Диагноз АГ устанавливали согласно клиническим рекомендациям Российского кардиологического общества (РКО, 2020), если офисное систолическое АД было ≥ 140 мм рт.ст. и/или офисное диастолическое АД ≥ 90 мм рт.ст., или пациент принимал антигипертензивную терапию [15]. В качестве критериев эффективности антигипертензивной терапии выступала динамика офисного АД. Лечение считали эффективным, если по данным офисных измерений пациенты достигали целевых цифр АД (130/80 мм рт.ст. и ниже) [15]. Диагноз МФАП включал в себя поражение двух и более артериальных бассейнов по данным ультразвукового дуплексного сканирования артерий каротидного бассейна, брюшной аорты и артерий нижних конечностей [16]. В исследование включались пациенты с МФАП с гемодинамически незначимыми стенозами (25-49%). Факт наличия дислипидемии регистрировали на основании клинических рекомендаций РКО (2023) [17]. Анализ ЛС включал определение общего холестерина (ОХС), ХС-ЛНП, холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС-ЛВП) и триглицеридов. Для пациентов, включенных в исследование и соответствующих категории высокого риска [17], применяли целевой уровень ХС-ЛНП $< 1,8$ ммоль/л. Уровень Лп(а) определяли иммунохемилюминесцентным методом с помощью автоматизированной модульной платформы Roche Cobas 8000 с биохимическим модулем с702, Roche Diagnostics, Швейцария (аналитическая чувствительность тест-системы: 0,83 мг/дл).

В зависимости от уровня Лп(а) все пациенты были распределены на 2 группы: у 72 пациентов (65,5%) уровень Лп(а) составил ≤ 50 мг/дл (группа 1), у 38

пациентов (34,5%) Лп(а) был выше 50 мг/дл (группа 2). Пациенты обеих групп получали антигипертензивную терапию (блокаторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы: эналаприл – 10-20 мг, периндоприл – 2,5-10 мг, лозартан – 25-100 мг), дигидропиридиновые блокаторы кальциевых каналов: амлодипин – 5-10 мг, лерканидипин – 10-20 мг), тиазидоподобные диуретики: индапамид – 0,625-2,5 мг, бета-блокаторы: бисопролол – 2,5-10 мг, метопролол – 12,5-50 мг) как в монотерапии, так и в комбинации. В качестве липидснижающей терапии у пациентов обеих групп использовалась терапия статинами: высокоинтенсивная (розувастатин 20-40 мг, аторвастатин 40-80 мг) и умеренной интенсивности (розувастатин 5-10 мг, аторвастатин 10-20 мг, питавастатин 2-4 мг) в монотерапии и комбинации гиполипидемических препаратов с эзетимибом 10 мг. Медианы доз препаратов у пациентов группы 1 и 2 представлены в табл. 1.

Статистический анализ полученных результатов был проведен с помощью программы IBM SPSS Statistics 27.0.1.0 версии. Данные после проверки на нормальность распределения представлены как медиана (Ме) и межквартильный диапазон (25%;75%). Для парного сравнения независимых выборок использовали U-критерий Манна-Уитни для количественных переменных и Хи-квадрат Пирсона для качественных переменных. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Результаты

Для всех 110 пациентов медианный уровень Лп(а) составил 22,3 (4,8;64,1) мг/дл, в диапазоне от 0,9 до 145,8 мг/дл. Основные клинические характеристики пациентов представлены в табл. 2. Группы больных по основным клиническим характеристикам значимо не различались.

Проведена сравнительная оценка показателей АД и принимаемой антигипертензивной терапии в зависимости от уровня Лп(а) у пациентов с МФАП

Таблица 2. Клиническая характеристика пациентов

Показатель	Группа 1 (n=72)	Группа 2 (n=38)	P
Возраст (лет)	58 (51;64,8)	57,4 (51,8;64,3)	0,76
Пол (м/ж, n (%))	18 (25)/54 (75)	10 (26,3)/28 (73,7)	0,88
Курение, n (%)	14 (19,4)	7 (18,4)	0,89
ИМТ (кг/м ²)	28,8 (24,9;31,9)	28,9 (25,9;31,9)	0,89
ЧСС, уд./мин.	71,1 (68;76)	73,6 (68;79,3)	0,14

Данные представлены в виде Ме (25%; 75%). ИМТ – индекс массы тела, ЧСС – частота сердечных сокращений.

Таблица 3. Показатели АД и антигипертензивная терапия

Параметр	Группа 1 (n=72)	Группа 2 (n=38)	P
Длительность АГ (годы)	12,7 (5;17,8)	10,5 (3;12,8)	0,28
Достижение целевого АД, n (%)	26 (36,1)	17 (44,7)	0,38
Систолическое АД, мм рт.ст.	132 (120;140)	132 (120;140)	0,84
Диастолическое АД, мм рт.ст.	83 (80;90)	83 (75;90)	0,99

Антигипертензивная терапия

Блокаторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, n (%)	64 (88,9)	38 (100)	0,03
Антагонисты кальция, n (%)	23 (31,9)	9 (23,7)	0,36
Диуретики, n (%)	37 (51,4)	21 (55,3)	0,69
Бета-блокаторы, n (%)	20 (27,8)	17 (44,7)	0,07
Монотерапия, n (%)	21 (29,2)	7 (18,4)	0,22
Свободная комбинация антигипертензивных препаратов, n (%)	29 (40,3)	21 (55,3)	0,13
Фиксированная комбинация антигипертензивных препаратов, n (%)	22 (30,6)	11 (28,9)	0,86

Данные представлены в виде Ме (25%; 75%). АД – артериальное давление.

Таблица 4. Показатели липидного спектра и гиполипидемическая терапия

Параметр	Группа 1 (n=72)	Группа 2 (n=38)	P
ОХС, ммоль/л	5,3 (4,3;5,9)	6,1 (5,4;7)	<0,01
ХС ЛНП, ммоль/л	3,2 (2,4;4)	4,1 (3,4;4,8)	<0,01
ХС ЛВП, ммоль/л	1,6 (1,3;1,9)	1,4 (1,2;1,7)	<0,01
ТГ, ммоль/л	1,5 (0,9;1,6)	1,6 (1,1;1,9)	0,34
Лп(а), мг/дл	13,2 (3,7;21,1)	89,5 (62,5;110)	0,01
Контроль целевого уровня ХС-ЛНП, n (%)	13 (18,1)	2 (5,3)	0,06

Гиполипидемическая терапия

Монотерапия статинами, n (%)	57 (79,2)	34 (89,5)	0,17
Комбинация статин+эзетимиб, n (%)	15 (20,8)	4 (10,5)	0,17
Высокоинтенсивная терапия статинами, n (%)	5 (6,9)	3 (7,9)	0,86

Данные представлены в виде Ме (25%; 75%). Лп(а) – липопротеин (а), ОХС – общий холестерин, ХС-ЛНП – холестерин липопротеидов низкой плотности, ХС-ЛВП – холестерин липопротеидов высокой плотности, ТГ – триглицериды

(табл. 3). Не обнаружено значимых различий между группами относительно длительности АГ и достижения целевых уровней АД. Как в группе 1, так и в группе 2 значительная часть пациентов не достигла целевых уровней АД несмотря на то, что средние цифры АД были относительно невысокими. Пациенты получали лечение блокаторами ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), диуретиками, бета-блокаторами и антагонистами кальциевых каналов (АК) с одинаковой частотой за исключением блокаторов РААС, которые чаще принимали пациенты группы 2. В обеих группах большинство пациентов находились на свободной комбинации антигипертензивных препаратов, фиксированную комбинацию использовали только треть больных. Заслуживает

внимания достаточно большая доля пациентов группы 1 и 2 на монотерапии (29,2% и 18,4%, соответственно), несмотря на то, что все пациенты с МФАП относятся к категории высокого риска.

Особенности липидного спектра у пациентов с МФАП в зависимости от уровня Лп(а) представлены в табл. 4. Среднее значение Лп(а) составило 13,2 (3,7;21,1) мг/дл и 89,5 (62,5;110) мг/дл для пациентов группы 1 и 2, соответственно ($p < 0,001$). Уровни ОХС, ХС-ЛНП в группе 2 были значительно выше, а ХС-ЛВП значительно ниже в сравнении с пациентами группы 1 ($p < 0,001$). Не было выявлено существенной статистической разницы в уровнях триглицеридов ($p = 0,34$) между группами. Большинство пациентов не достигали целевых уров-

ней ХС-ЛНП, однако в группе 2 таких пациентов было больше. Монотерапия статинами преобладала в обеих группах, а частота высокоинтенсивной терапии статинами не превышала 8%. Одновременно целевых уровней АД и ХС-ЛНП достигли только 10 пациентов (11%).

При анализе уровня высокочувствительного С-реактивного белка (вЧСРБ) не выявлено разницы между группами (3,03 (0,98;4,2)) мг/л и (3,26 (1,7;4,7)) мг/л соответственно ($p=0,58$). Наблюдалась статистически незначимая тенденция к более высокому уровню интерлейкина-6 у пациентов группы 2 (10 (1,5;8,9)) пг/мл и (17,7 (1,7;32,9)) пг/мл, соответственно ($p=0,08$).

Обсуждение

Контроль факторов риска у пациентов с МФАП остается крайне неудовлетворительным. Так, в исследовании G. Escudero-Sánchez и соавт. [18] только 15% пациентов с атеросклеротическим сердечно-сосудистым заболеванием достигали оптимального контроля всех основных факторов риска (АГ, глюкоза, липиды, курение). В представленном исследовании целевых уровней ЛС и АД одновременно достигли только 10 человек (11%). Хорошо известно, что Лп(а) является независимым фактором риска атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний, включая ишемическую болезнь сердца [19] и инсульт [20]. Однако взаимосвязь Лп(а) с отдельными факторами риска остается неоднозначной. Некоторые авторы наблюдали одновременное увеличение Лп(а) и повышенный уровень АД [21]. В настоящем исследовании не выявлено различий уровня АД у пациентов групп 1 и 2, что согласуется с другими работами, в которых также не были обнаружены взаимосвязи между уровнем Лп(а) и АГ [22]. Полученные результаты свидетельствуют о том, что большинство пациентов обеих групп не достигали целевого уровня АД, несмотря на прием двух- и трехкомпонентной схемы терапии, что согласуется с результатами других исследователей [23]. Плохой контроль АД в сочетании с повышенным уровнем Лп(а) может приводить к более высокому риску сердечно-сосудистых осложнений, поэтому таким пациентам особенно необходима интенсификация антигипертензивной терапии. В реальной клинической практике в качестве терапевтической стратегии у исследуемых пациентов чаще использовалась свободная комбинация антигипертензивных препаратов. Что касается отдельных классов препаратов, диуретики занимали второе место по частоте назначения после блокаторов РААС, хотя с точки зрения патогенетических взаимодействий у пациентов с МФАП и АГ более предпочтительны блокаторы кальциевых каналов [24].

У пациентов с уровнем Лп(а) >50 мг/дл, получающих гиполипидемическую терапию, наблюда-

ются более выраженные изменения в ЛС по сравнению с группой 1, что соответствует другим исследованиям. Так, у пациентов с ИБС, повышенные уровни Лп(а) также препятствовали достижению целевых показателей ХС-ЛНП [25]. В одной работе было продемонстрировано, что риск, связанный с повышенным уровнем Лп(а), снижается у пациентов с уровнем ХС-ЛНП <100 мг/дл (2,6 ммоль/л) [26]. Однако другие авторы считают, что повышенный уровень Лп(а) увеличивает риск повторных сердечно-сосудистых событий, несмотря на оптимальное снижение ХС-ЛНП при терапии статинами [27]. Частота достижения целевого уровня ХС-ЛНП у пациентов группы 1 и 2 составила 18,1% и 5,3%, соответственно. Другие исследователи также показали неудовлетворительный контроль липидных параметров в сочетании с повышенным уровнем Лп(а), в частности у пациентов с семейной гиперхолестеринемией [28]. В представленном исследовании монотерапия статинами была самой частой у пациентов обеих групп, среди препаратов наиболее распространенным был розувастатин (58,2%), при этом комбинации гиполипидемических препаратов (20,8% и 10,5% у пациентов группы 1 и 2, соответственно) и высокоинтенсивная терапия статинами (6,9% и 7,9% у пациентов группы 1 и 2 соответственно) применялись крайне редко, что соответствует данным М. В. Ежова и соавт. [29]. Таким образом, в реальной клинической практике достижение целевых уровней АД и ХС-ЛНП у пациентов с АГ и МФАП остается малоуспешным. Вероятно, ненастойчивое лечение гиперлипидемии привело к тому, что показатели ЛС в группе 2 были хуже, т.е. генетически обусловленное повышение Лп(а) может сочетаться с неудовлетворительными результатами гиполипидемической терапии, которая у этих пациентов должна быть более интенсивной по сравнению с группой 1. Уровень вЧСРБ и интерлейкина-6 в нашем исследовании не различался между группами, что согласуется с данными других авторов [30].

Таким образом, среди пациентов с АГ и МФАП, которые относятся к категории высокого и очень высокого риска сердечно-сосудистых осложнений, могут быть пациенты с повышенным уровнем Лп(а), представляющие особую группу риска неблагоприятных событий. Безусловно, учитывая тот факт, что Лп(а) играет существенную роль в развитии сердечно-сосудистых событий как самостоятельно, так и "через призму" традиционных факторов риска, и в настоящее время в арсенале препаратов для лечения и профилактики атеросклероза не имеется специфических лекарственных средств, направленных на снижение уровня Лп(а), необходима тщательная коррекция общепринятых факторов риска. Новые препараты, такие как РНК-таргетная терапия, уже находятся на завершающих стадиях клинических исследований [31]. В ожидании результатов этих исследований те-

рапевтическая стратегия у пациентов с высоким уровнем Лп(а) должна быть сосредоточена на снижении сердечно-сосудистого риска за счет контроля уровней ХС-ЛНП и показателей АД. В представленном исследовании целевые цифры АД были достигнуты только у 36,1-44,7% пациентов, большинство из которых находились на свободной комбинации препаратов. Однако, согласно действующим клиническим рекомендациям, пациентам высокого риска рекомендована комбинация лекарственных препаратов, предпочтительней в одной таблетке с целью лучшего краткосрочного и долгосрочного контроля АД, и улучшения приверженности пациентов. В этой связи особый интерес у данной категории пациентов представляет современная комбинация АК (амлодипина) и ингибитора ангиотензинпревращающего фермента (лизиноприла). Лизиноприл снижает АД, периферическое сосудистое сопротивление, а также преднагрузку и постнагрузку без изменения ЧСС [32]. Амлодипин обладает длительным антигипертензивным действием, является метаболически нейтральным, демонстрирует антиатеросклеротический эффект [33]. Хорошая безопасность и переносимость, а также выраженный антигипертензивный эффект компонентов фиксированной комбинации амлодипин/лизиноприл может повысить качество лечения больных с АГ и МФАП и увеличить приверженность пациентов терапии. В проведенном исследовании низкая частота достижения целевых уровней ХС-ЛНП в обеих группах могла быть связана не только с применением недостаточной дозы статина, но и с несоблюдением режима приема препарата. В этом аспекте добавление гиполипидемического препарата к антигипертензивной терапии в одной таблетке может позволить улучшить приверженность лечению и показатели липидного спектра больных. Препарат Эквамер® (Гедеон Рихтер, Венгрия) представляет собой комбинацию амлодипин+лизиноприл+розувастатин. В исследовании С.В. Недогоды и соавт. использование Эквамера® привело к достижению целевого уровня АД у 7 из 10 пациентов, а снижение уровня ОХС и ХС-ЛНП составило 29,4% и 38,1%, соответственно [34]. Кроме того, отмечено положительное влияние комбинации на углеводный обмен и уровень адипокинов. В исследовании "ФЕНОТИП-АГ", в котором принимали участие пациенты высокого и очень высокого риска, Эквамер® эффективно контролировал АД и улучшал показатели липидного обмена [35]. Низкая частота побочных эффектов и хорошая переносимость лечения сопровождалась высокой приверженностью пациентов лечению. Перевод больных со свободной комбинации на терапию Эквамер® в исследовании "АлРОЗА" позволил снизить сердечно-сосудистый риск за счет нормализации АД и ЛС у пациентов

с дислипидемией и умеренным субклиническим атеросклеротическим поражением [36]. Показано, что приверженность антигипертензивным препаратам выше, чем гиполипидемическим, поскольку пациенты не ощущают эффект от приема статинов [37]. В связи с этим сочетание в одной таблетке антигипертензивных препаратов со статинами (Эквамер®) у большинства пациентов с МФАП и неконтролируемыми факторами риска представляется рациональным. Наличие в составе капсулы 20 мг розувастатина позволяет использовать препарат в режиме высокоинтенсивной терапии статином. В случае недостижения целевых уровней ХС-ЛНП при приеме дозы розувастатина 20 мг, возможна дальнейшая титрация дозы статина путем отдельного добавления розувастатина к терапии или применение других гиполипидемических препаратов в комбинации.

Ограничения исследования

Ограничением данного исследования является ретроспективный характер исследования, что не позволяет исключить влияние неучтенных внешних факторов.

Заключение

В проведенном исследовании представлены больные АГ и МФАП в реальной клинической практике, относящиеся к группе высокого сердечно-сосудистого риска и нуждающиеся в интенсивной медикаментозной терапии, что осуществляется далеко не во всех случаях.

У ряда больных выявляется повышение уровня Лп(а), что сочетается с более частым недостижением целевых показателей ХС-ЛНП и АД. В связи с этим профилактика сердечно-сосудистых осложнений должна быть направлена на коррекцию модифицируемых факторов риска в силу отсутствия эффективных методов лечения Лп(а). Использование фиксированных комбинаций антигипертензивных и гиполипидемических препаратов может приводить к улучшению приверженности терапии, повышению контроля АД и ЛС.

Отношения и Деятельность. Публикация статьи поддержана компанией Гедеон Рихтер, что не оказало влияния на собственное мнение авторов.

Relationships and Activities. The publication of the article was supported by the Gedeon Richter company, which did not influence the authors' own opinion.

Финансирование. Фармацевтическая компания не финансировала данное исследование.

Funding. The pharmaceutical company did not fund this study.

References / Литература

- Manolis AA, Manolis TA, Manolis AS. Patients with Polyvascular Disease: A Very High-risk Group. *Curr Vasc Pharmacol*. 2022;20(6):475-90. DOI:10.2174/1570161120666220912103321.
- Tannu M, Hess CN, Gutierrez JA, et al. Polyvascular Disease: A Narrative Review of Risk Factors, Clinical Outcomes and Treatment. *Curr Cardiol Rep*. 2024;26(6):505-20. DOI:10.1007/s11886-024-02063-0.
- Criqui MH, Aboyans V. Epidemiology of peripheral artery disease. *Circ Res*. 2015;116(9):1509-26. DOI:10.1161/CIRCRESAHA.116.303849.
- Kotani K, Serban MC, Penson P, et al. Evidence-based assessment of lipoprotein(a) as a risk biomarker for cardiovascular diseases — Some answers and still many questions. *Crit Rev Clin Lab Sci*. 2016;53(6):370-8. DOI:10.1080/10408363.2016.1188055.
- Björnson E, Adiels M, Taskinen MR, et al. Lipoprotein(a) Is Markedly More Atherogenic Than LDL: An Apolipoprotein B-Based Genetic Analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2024;83(3):385-95. DOI:10.1016/j.jacc.2023.10.039.
- Klarin D, Lynch J, Aragam K, et al; VA Million Veteran Program. Genome-wide association study of peripheral artery disease in the Million Veteran Program. *Nat Med*. 2019;25(8):1274-9. DOI:10.1038/s41591-019-0492-5.
- Nordestgaard BG, Langsted A. Lipoprotein (a) as a cause of cardiovascular disease: insights from epidemiology, genetics, and biology. *J Lipid Res*. 2016;57(11):1953-75. DOI:10.1194/jlr.R071233.
- Ward NC, Nolde JM, Chan J, et al. Lipoprotein (a) and Hypertension. *Curr Hypertens Rep*. 2021;23(12):44. DOI:10.1007/s11906-021-01161-6.
- Kojima S, Harpel PC, Rifkin DB. Lipoprotein (a) inhibits the generation of transforming growth factor beta: an endogenous inhibitor of smooth muscle cell migration. *J Cell Biol*. 1991;113(6):1439-45. DOI:10.1083/jcb.113.6.1439.
- Buechler C, Ullrich H, Aslanidis C, et al. Lipoprotein (a) downregulates lysosomal acid lipase and induces interleukin-6 in human blood monocytes. *Biochim Biophys Acta*. 2003;1642(1-2):25-31. DOI:10.1016/s0167-4889(03)00083-1.
- Qi Y, Duan Y, Deng Q, et al. Independent Relationship of Lipoprotein(a) and Carotid Atherosclerosis With Long-Term Risk of Cardiovascular Disease. *J Am Heart Assoc*. 2024;13(9):e033488. DOI:10.1161/JAHA.123.033488.
- Enas EA, Varkey B, Dharmarajan TS, et al. Lipoprotein(a): An independent, genetic, and causal factor for cardiovascular disease and acute myocardial infarction. *Indian Heart J*. 2019;71(2):99-112. DOI:10.1016/j.ihj.2019.03.004.
- Dong W, Zhong X, Yuan K, et al. Lipoprotein(a) and functional outcome of acute ischemic stroke when discordant with low-density lipoprotein cholesterol. *Postgrad Med J*. 2023;99(1177):1160-6. DOI:10.1093/postmj/qgad070.
- Xu J, Hao X, Zhan R, et al. Effect of Lipoprotein(a) on Stroke Recurrence Attenuates at Low LDL-C (Low-Density Lipoprotein) and Inflammation Levels. *Stroke*. 2022;53(8):2504-11. DOI:10.1161/STROKEAHA.121.034924.
- Kobalava ZhD, Konradi AO, Nedogoda SV, et al. Arterial hypertension in adults. Clinical guidelines 2020. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(3):3786. (In Russ.) [Кобалава Ж.Д., Конради А.О., Недогода С.В., и др. Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал. 2020;25(3):3786]. DOI:10.15829/1560-4071-2020-3-3786.
- Aboyans V, Ricco JB, Bartelink MEL, et al. Editor's Choice — 2017 ESC Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases, in collaboration with the European Society for Vascular Surgery (ESVS). *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2018;55(3):305-68. DOI:10.1016/j.ejvs.2017.07.018.
- Ezhov MV, Kukharchuk VV, Sergienko IV, et al. Disorders of lipid metabolism. *Clinical Guidelines 2023. Russian Journal of Cardiology*. 2023;28(5):5471. (In Russ.) [Ежов М.В., Кухарчук В.В., Сергиенко И.В., и др. Нарушения липидного обмена. Клинические рекомендации 2023. Российский кардиологический журнал. 2023;28(5):5471]. DOI:10.15829/1560-4071-2023-5471.
- Escudero-Sánchez G, Rico-Martín S, Sánchez-Bacaicoa C, et al; for FRENA Investigators. Optimal Control of all Modifiable Vascular Risk Factors Among Patients With Atherosclerotic Disease. A Real-Life Study. *Curr Probl Cardiol*. 2023;48(3):101530. DOI:10.1016/j.cpcardiol.2022.101530.
- Yusuf J, Yadav N, Mukhopadhyay S, et al. Rereview at lipoprotein (A): independent risk factor of coronary artery disease in north Indian population. *Indian Heart J*. 2014;66(3):272-9. DOI:10.1016/j.ihj.2014.03.002.
- Lackova A, Gdovinova Z, Kozarova M, et al. Lipoprotein (a) concentration as a risk factor for ischaemic stroke and its subtypes. *Neurol Neurochir Pol*. 2024;58(3):316-22. DOI:10.5603/pjnns.98343.
- Vazquez-Agra N, Cruces-Sande A, Barbosa-Gouveia S, et al. Assessing the relationship between lipoprotein(a) levels and blood pressure among hypertensive patients beyond conventional measures. An observational study. *Sci Rep*. 2024;14(1):14433. DOI:10.1038/s41598-024-65231-w.
- Sharma A, Xu C, Huang Y, et al. Association between lipoprotein(a) and cardiovascular disease in patients undergoing coronary angiography. *Herz*. 2024. DOI:10.1007/s00059-024-05247-0.
- Schrader B, Shakoor A, Schmidt A, et al. Relationship between Lipoprotein(a) and cardiovascular risk factors—data from 4602 participants of the ELITE study. *Rev Cardiovasc Med*. 2021;22(4):1569-75. DOI:10.31083/j.rcm2204162.
- Drapkina OM, Korneeva ON, Mankova NV. Subclinical atherosclerosis: The benefits of calcium antagonists. *Arterial Hypertension*. 2012;18(2):118-25 (In Russ.) [Драпкина О.М., Корнеева О.Н., Манькова Н.В. Субклинический атеросклероз: перспективы применения антагонистов кальция. Артериальная гипертензия. 2012;18(2):118-25]. DOI:10.18705/1607-419X-2012-18-2-118-125.
- Gómez-Barrado JJ, Gómez-Turégano P, Beltrán Moreno M, et al. Lipoprotein (a) is a predictor of non-achievement of LDL-C goals in patients with chronic heart disease. *Clin Investig Arterioscler*. 2024;S0214-9168(24)00006-8. DOI:10.1016/j.arteri.2024.01.002.
- Verbeek R, Hoogeveen RM, Langsted A, et al. Cardiovascular disease risk associated with elevated lipoprotein(a) attenuates at low low-density lipoprotein cholesterol levels in a primary prevention setting. *Eur Heart J*. 2018;39(27):2589-96. DOI:10.1093/eurheartj/ehy334.
- Nestel PJ, Barnes EH, Tonkin AM, et al. Plasma lipoprotein(a) concentration predicts future coronary and cardiovascular events in patients with stable coronary heart disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2013;33(12):2902-8. DOI:10.1161/ATVBAHA.113.302479.
- Schwarz A, Demuth I, Landmesser U, et al. Low-density lipoprotein cholesterol goal attainment in patients with clinical evidence of familial hypercholesterolemia and elevated Lp(a). *Lipids Health Dis*. 2022;21(1):114. DOI:10.1186/s12944-022-01708-9.
- Ezhov MV, Chubykina UV, Dmitriev VA. Difficulties in achieving target levels of low density lipoprotein cholesterol in patients with atherosclerotic cardiovascular diseases in real clinical practice. *Atherosclerosis and dyslipidemias*. 2023;4(53):27-34 (In Russ.) [Ежов М.В., Чубыкина У.В., Дмитриев В.А. Трудности достижения целевых уровней холестерина липопротеидов низкой плотности у пациентов с атеросклеротическими сердечно-сосудистыми заболеваниями в условиях реальной клинической практики. Атеросклероз и дислипидемии. 2023;4(53):27-34]. DOI:10.34687/2219-8202.JAD.2023.04.0003.
- Thomas PE, Vedel-Krogh S, Kamstrup PR, Nordestgaard BG. Lipoprotein(a) is linked to atherothrombosis and aortic valve stenosis independent of C-reactive protein. *Eur Heart J*. 2023;44(16):1449-60. DOI:10.1093/eurheartj/ehad055.
- Banach M. Lipoprotein(a): the enemy that we still don't know how to defeat. *Eur Heart J Open*. 2023;3(4):ead080. DOI:10.1093/ehjopen/ead080.
- Brunner DB, Desponds G, Biollaz J, et al. Effect of a new angiotensin converting enzyme inhibitor MK 421 and its lysine analogue on the components of the renin system in healthy subjects. *Br J Clin Pharmacol*. 1981;11(5):461-7. DOI:10.1111/j.1365-2125.1981.tb01151.x.
- Syrkin AL, Dobrovolskiy AV. Calcium channel blockers and their role in arterial hypertension and coronary artery disease management. *Consilium Medicum*. 2004;6(5):272-6 (In Russ.) [Сыркин А.Л., Добровольский А.В. Блокаторы кальциевых каналов и их место в лечении артериальной гипертензии и ишемической болезни сердца. Consilium Medicum. 2004;6(5):272-6].
- Nedogoda SV, Chumachek EV, Ledyayeva AA, et al. Optimal organoprotection, control of blood pressure and metabolic disorder with the fixed combination of lisinopril, amlodipine and rosuvastatin in systemic hypertension. *Russ J Cardiol*. 2018;4(4):49-55 (In Russ.) [Недогода С.В., Чумачек Е.В., Ледяева А.А., и др. Оптимизация контроля артериального давления, органопротекции и метаболических нарушений с помощью фиксированной комбинации лизиноприл+амлодипин+розувастатин у пациентов с артериальной гипертензией. Российский кардиологический журнал. 2018;4(4):49-55]. DOI:10.15829/1560-4071-2018-4-49-55.
- Savenkov MP, Ivanov SN, Borschevskaya MV, et al. Epidemiological Observational Study on the Assessment of the Comorbidity and the Efficacy of the Treatment of Hypertensive Patients with Single Pill Combination of Lisinopril, Amlodipine and Rosuvastatin "PHENOTYPE-AG". *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2021;17(4):528-36. (In Russ.) [Савенков М.П., Иванов С.Н., Борщевская М.В., и др. Эпидемиологическое наблюдательное исследование по оценке коморбидности и эффективности применения фиксированной комбинации лизиноприла, амлодипина и розувастатина у больных с артериальной гипертензией "ФЕНОТИП-АГ". Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2021;17(4):528-36]. DOI:10.20996/1819-6446-2021-08-14.
- Ageev FT, Blankova ZN, Samsonova NS. The effect of changing of conventional antihypertensive therapy to a triple fixed combination therapy with rosuvastatin in high cardiovascular risk patients. *Kardiologija*. 2018;58(35):46-54 (In Russ.) [Агеев Ф.Т., Бланкова З.Н., Самсонова Н.С. Эффект перевода пациентов с Артериальной гипертензией и высоким сердечно-сосудистым риском с обычной гипотензивной терапии на терапию тройной фиксированной комбинацией с РОЗувАстатином: исследование "АлРОЗА". Кардиология. 2018;58(35):46-54]. DOI:10.18087/cardio.2470.
- Blom DJ. Statins: adherence and side-effects. *South African Family Practice* 2011;53(3): 205-15. DOI:10.1080/20786204.2011.10784087.

Сведения об Авторах/About the Authors

Веденская Светлана Сергеевна [Svetlana S. Vedenskaya]
eLibrary SPIN 5248-9958, ORCID 0000-0001-5219-9216

Смоленская Ольга Георгиевна [Olga G. Smolenskaya]
eLibrary SPIN 5443-9382, ORCID 0000-0002-0705-6651

СТРАНИЦЫ НАЦИОНАЛЬНОГО ОБЩЕСТВА ДОКАЗАТЕЛЬНОЙ ФАРМАКОТЕРАПИИ

Оригинальные и воспроизведенные лекарственные препараты: есть ли различия с точки зрения клинициста?

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

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

В статье дается определение оригинального препарата (ОЛП) и рассматривается история появления воспроизведенных лекарственных препаратов (ВЛП), а также эволюция взглядов на доказательства их биоэквивалентности ОЛП. Рассматривается вопрос, насколько фармакокинетическая эквивалентность может гарантировать терапевтическую эквивалентность ОЛП и ВЛП, приводятся данные о правилах регистрации ВЛП в разных странах, дается краткий обзор различных видов исследований по сравнению клинической эффективности и безопасности ОЛП и ВЛП (метаанализы, рандомизированные контролируемые исследования, наблюдательные исследования, описание клинических случаев) и их основных результатов. Приводятся результаты ряда наблюдательных исследований по замене ОЛП на ВЛП и их последствиях. Описывается существующая система текущего контроля качества ВЛП, приводятся случаи отзыва ВЛП с рынка фармацевтических препаратов вследствие выявленных нарушений при их производстве, упоминается об отдельных случаях клинической неэффективности ВЛП и побочных действиях, выявленных практическими врачами. Делается вывод о том, что качественно произведенный ВЛП с доказанной фармакокинетической эквивалентностью ОЛП способен обеспечить терапию такого же качества, что и ОЛП. Однако случаи появления на фармацевтическом рынке ВЛП, несоответствующих по качеству ОЛП, заставляют с определенной настороженностью относиться к терапии, основанной на ВЛП. И практический врач, и пациент должны знать, какой из назначенных по международному непатентованному названию препаратов является ОЛП, а какой ВЛП.

Ключевые слова: оригинальные лекарственные препараты, дженерики, фармацевтическая эквивалентность, биоэквивалентность, терапевтическая эквивалентность, эффективность, безопасность, система регистрации дженериков.



Для цитирования: Марцевич С. Ю., Кутишенко Н. П., Драпкина О. М. Оригинальные и воспроизведенные лекарственные препараты: есть ли различия с точки зрения клинициста? *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2024;20(4):433-443. DOI: 10.20996/1819-6446-2024-3088. EDN FRSYFU

Original drugs and generics: are there any differences from the clinician's point of view?

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

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

The article defines the original drug (OD) and examines the history of the appearance of generic drugs (GD), as well as the evolution of views to prove their bioequivalence to OD. The question is considered to what extent pharmacokinetic equivalence can guarantee the clinical equivalence of OD and GD. The data on the rules of registration of GD in different countries are provided. A brief overview of various types of studies comparing the clinical efficacy and safety of OD and GD (meta-analyses, randomized controlled trials, observational studies, description of clinical cases) and their main results is given. The results of a number of observational studies on the replacement of OD with GD and its consequences are presented. The existing system of current quality control of GD is described, numerous cases of recall of GD due to detected violations during their production are given. It is mentioned about individual cases of clinical inefficiency of GD and their side effects identified by the practical physicians. It is concluded that a qualitatively produced GD with proven pharmacokinetic equivalence to OD is able to provide therapy of the same quality as OD. However, numerous cases of the appearance of GD on the pharmaceutical market, which does not correspond to the quality of OD, make us somewhat wary of therapy based on VP. Both the practitioner and the patient should know which of the drugs prescribed by the international nonproprietary name is OD and which is GD.

Keywords: original drugs, reproduced medicines, generics, pharmaceutical equivalence, bioequivalence, therapeutic equivalence, effectiveness, safety generic registration system.

For citation: Martsevich S. Yu., Kutishenko N. P., Drapkina O. M. Original drugs and generics: are there any differences from the clinician's point of view? *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2024;20(4):433-443. DOI: 10.20996/1819-6446-2024-3088. EDN FRSYFU

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

Received/Поступила: 06.08.2024

Review received/Рецензия получена: 15.08.2024

Accepted/Принята в печать: 26.09.2024

Введение

Известно, что лекарственные препараты (ЛП), кроме классов, лекарственных форм и т.д., делятся на две большие группы: оригинальные лекарственные препараты (ОЛП) и воспроизведенные лекарственные препараты (ВЛП), или дженерики. Это подразделение практически во всех странах, в том числе в Российской Федерации, четко закреплено на законодательном уровне.

В настоящее время под ОЛП понимают препарат, созданный компанией-разработчиком, выпускающийся по оригинальной технологии. Этот препарат должен пройти весь цикл доклинических и клинических исследований (от 1 до 3-й фаз) [1]. Для регистрации препаратов, обладающих потенциальным влиянием на исходы заболевания (к таким препаратам в первую очередь относятся кардиологические и онкологические препараты), в настоящее время требуется проведение крупных рандомизированных контролируемых исследований (РКИ), доказывающих положительное влияние ЛП на исходы заболевания и высокую безопасность.

ОЛП обычно патентуется, причем патент покрывает как само действующее вещество, так и способ его производства. Срок патентной защиты может быть самым разнообразным, обычно компания-производитель ОЛП рассчитывает его таким образом, чтобы за это время окупилась затраты на создание препарата и проведение его исследований.

Под ВЛП понимают ЛП, содержащий то же самое действующее вещество, что и ОЛП, т.е. его копию [2], который выпускается в оборот после истечения срока патентной защиты. Иногда за этот срок ОЛП может устареть (если за это время появились новые, более эффективные и безопасные ЛП). Так случилось, например, с препаратом из группы антиагрегантов тиклопидином. При выходе на рынок ВЛП появились новые антиагреганты этого же класса (в первую очередь, клопидогрел), более эффективные и более безопасные, поэтому появление ВЛП тиклопидина оказалось невостребованным.

История проблемы

При поиске в библиографических базах данных нам не удалось четко установить, когда точно возникло названное выше деление ЛП. По-видимому, эта история началась в середине 30-х гг. XX века. В 1938 г. в США случилась печально известная трагедия, вызвавшая смерть около 140 человек, большинство из которых были дети, от употребления этиленгликоля, который использовался при производстве сиропа, содержащего сульфаниламидный препарат. С этого времени FDA (Food and Drug Administration) стала требовать от всех производителей новых ЛП доказательств их безопасности перед одобрением

к применению, поэтому все препараты, выходявшие на рынок после 1938 г., обозначались как "новые" препараты. Когда для регистрации предлагался ЛП, идентичный или похожий на уже зарегистрированный, FDA проводило тщательный анализ схожести этого препарата с уже зарегистрированным на основании изучения его научного досье. Если делался вывод об идентичности нового препарата уже зарегистрированному, новых исследований по его безопасности проводить не требовалось [2].

Современное определение ВЛП

Долгое время официальное определение ВЛП отсутствовало. В настоящее время FDA использует определение, предложенное профессором Roger Williams, который рассматривал ВЛП как "препарат, идентичный инновационному, референсному препарату по лекарственной форме, силе действия, способу назначения, качеству, клиническим характеристикам и показаниям к применению" [2].

ВЛП может отличаться от ОЛП по внешнему виду, форме и цвету таблеток, а также по содержанию примесей, правда оговаривается, что различия в содержании примесей не должно влиять на его безопасность (как выяснилось позже, это не всегда так). В большинстве стран (в том числе в России) ВЛП могут иметь собственные коммерческие названия, что для врача создает трудности в определении, где ОЛП, а где ВЛП. В США ВЛП не имеют коммерческого названия и выпускаются под международным непатентованным наименованием, правда, с обязательным указанием компании-производителя. Исключением в США являются так называемые "авторизированные дженерики" (authorized generic drug products). В отличие от других ВЛП они выпускаются под коммерческими названиями, имеют тот же состав (как в отношении действующего вещества, так и в отношении вспомогательных веществ) и тот же внешний вид, что и ОЛП [3]. Для авторизированных дженериков в США не требуется проведения исследований биоэквивалентности. Список авторизированных дженериков в США доступен на сайте¹. В российских нормативных документах понятие авторизированного ВЛП отсутствует².

Биоэквивалентность

Биоэквивалентность — понятие, используемое для обозначения взаимозаменяемости ОЛП и ВЛП². Концепция биоэквивалентности стала активно развиваться в начале 70-х гг. XX века. Одним

¹ www.fda.gov/drugs/developmentapprovalprocess/howdrugsaredevelopedandapproved/approvalapplications/abbreviatednewdrugapplicationandagenerics/ucm126389.htm

² normativ.kontur.ru/document?moduleId=1&documentId=467037

из поводов для этого послужило наблюдение, что некоторые ВЛП дигоксина (этот препарат в то время был одним из самых часто используемых в кардиологии), назначенные в той же дозе, что и ОЛП, значительно чаще приводили к серьезным побочным эффектам. Как вскоре выяснилось, большинство из этих побочных эффектов было связано со значительным повышением концентрации дигоксина в крови [4]. Впоследствии выяснилась и причина таких колебаний концентрации дигоксина — она заключалась в изменении процесса производства ВЛП дигоксина, что повлияло на фармакокинетические параметры препарата [5].

С тех пор стали активно разрабатываться принципы оценки биоэквивалентности, ее качественных и количественных характеристик. Как ни странно, единого понятия биоэквивалентности не существует до сих пор. Как правило, под ней понимают степень соответствия фармакологического эффекта одного ЛП по отношению к другому. В начале 70-х гг. было высказано предположение, что так называемая фармакокинетическая эквивалентность обеспечивает фармакологическую и соответственно терапевтическую эквивалентность. В 1971 г. в США была создана группа экспертов для изучения связи между химической (фармакокинетической) и терапевтической эквивалентностью лекарственных средств (Office of Technology Assessment — ОТА), результатом работы которой были опубликованные в 1974 г. рекомендации [6], на базе которых FDA сформулировало регуляторные требования для принятия данных о биоэквивалентности. В 1984 г. был выпущен так называемый акт "Drug Price Competition and Patent Term Restoration Act of 1984" ("Закон о ценовой конкуренции на лекарства и восстановлении срока действия патента 1984 г."), позволяющий FDA регистрировать ВЛП с помощью исследований биоэквивалентности. Этот акт неофициально называют Hatch-Waxman Act (закон Хэтча-Ваксмана) [7]. Фактически он является Федеральным законом США 1984 г., который установил современную систему регулирования оборота дженериков в этой стране [8].

Не следует думать, что FDA под доказательством биоэквивалентности имеет в виду исключительно фармакокинетическую эквивалентность (такое утверждение нередко встречается в целом ряде публикаций). В исследованиях биоэквивалентности FDA рекомендует применять следующие параметры для оценки сопоставимости ОЛП и ВЛП, которые перечислены в порядке предпочтительности использования: показатели фармакокинетики, показатели фармакодинамики, клинические показатели, показатели, регистрируемые *in vitro* [9].

Условиями, при которых фармакокинетическую эквивалентность можно отождествлять с терапевтической эквивалентностью, считают следующие: ЛП должен легко определяться в доступных биологических жидкостях, концентрация препарата в которых

должна коррелировать с его терапевтическим эффектом [9]. Поскольку большинство существующих ЛП удовлетворяют этим условиям, для определения биоэквивалентности в подавляющем большинстве случаев используют именно исследования фармакокинетической эквивалентности. Поэтому понятия фармакокинетической и терапевтической эквивалентности часто отождествляют, хотя на самом деле это не совсем верно.

Фармакокинетическую эквивалентность, как правило, оценивают на здоровых добровольцах, существуют достаточно строгие правила их отбора³. Количественные критерии биоэквивалентности (фармакокинетической эквивалентности) несколько раз менялись, в последний раз это произошло в 1992 г. В настоящее время в основе определения биоэквивалентности лежит определение 90%-ного доверительного интервала (90% ДИ) для отношения логарифмически преобразованных значений фармакокинетических параметров. Основными параметрами биоэквивалентности являются AUC — area under curve (площадь под фармакокинетической кривой) и C_{max} (максимальная концентрация препарата в крови).

В настоящее время биоэквивалентность в большинстве регламентирующих документов разных стран (в том числе в США и в РФ) считается доказанной, если 90% ДИ соотношений средних значений AUC ОЛП и ВЛП и C_{max} ОЛП и ВЛП лежат в диапазоне 80-125% [9, 10]. Предлагалось для ЛП с так называемым узким терапевтическим интервалом сузить диапазон значений AUC до 90 — 111,11%, а для ЛП с широким терапевтическим интервалом — напротив, расширить его [10]. Такие значения AUC для ЛП с узким терапевтическим диапазоном зафиксированы и в Российском национальном стандарте.

Как уже отмечалось, биоэквивалентность оценивается по средним параметрам, рассчитанным для всей группы включенных в исследование добровольцев. Однако два американских биостатистика S. Anderson и W.W. Nauck высказали предположение, что биоэквивалентность, доказанная по средним значениям на группе здоровых добровольцев, еще не гарантирует биоэквивалентности у каждого конкретного больного [11]. Однако FDA эту позицию не поддержала [12] и до сегодняшнего дня считается, что доказанная фармакокинетическая эквивалентность ОЛП и ВЛП на группе здоровых добровольцев в сочетании с использованием правил Надлежащей производственной практики (Good manufacturing practice, GMP) гарантирует их терапевтическую эквивалентность. Эта же концепция лежит в основе доказательства биоэквивалентности практически во всех странах мира, в том числе и в России.

Кроме того, считается необходимым доказательство данных фармацевтической эквивалентности ВЛП и ОЛП, о которой судят в первую очередь по тестам на растворимость (исследования *in vitro*). Если ВЛП содержит иные дополнительные вещества, чем ОЛП, то

³ rosgosts.ru/file/gost/13/060/gost_r_57679-2017.pdf

должны быть доказательства того, что они не влияют на его эффективность и безопасность. Это правило, однако, выполняется далеко не всегда (см. далее).

Могут ли различия в содержании дополнительных веществ повлиять на эффективность и безопасность ВЛП?

Хотя, как упоминалось выше, регуляторные органы требуют, что при различии в содержании примесей, наполнителей и других неактивных компонентов ЛП между ОЛП и ВЛП были представлены доказательства, что эти компоненты не обладают собственным фармакологическим эффектом, это правило не всегда выполнимо и не всегда жестко контролируется. Известны случаи, когда вспомогательные вещества, входящие в состав ЛП, могут обладать собственным фармакологическим действием, причем не всегда благоприятным. Так, например, целый ряд ВЛП из группы антагонистов рецепторов ангиотензина содержали в составе таблеток N-нитрозодиметиламин, вещество, обладающее потенциальным канцерогенным действием. В связи с этим целый ряд ВЛП из группы антагонистов рецепторов ангиотензина был отозван с фармацевтического рынка (как за рубежом, так и в нашей стране) [13]. Следует отметить, что это вещество в состав ВЛП стали включать в 2011 г., а запретили использование этих ВЛП только в 2019 г. Таким образом, в течение 8 лет пациенты разных стран получали ВЛП с потенциальным канцерогенным эффектом.

Изучение лекарственной формы рифампицина в виде порошка выявило, что формы кристаллов в нем различны у разных производителей, вследствие чего растворимость разных препаратов рифампицина сильно отличалась. Последнее обстоятельство могло вызвать различия в биоэквивалентности и соответственно в клинической эффективности [14]. Часто содержащиеся в таблетках различных препаратов глютен или лактоза могут влиять на скорость прохождения препарата в кишечнике и его всасываемость, соответственно различия в содержании этих компонентов могут определять различия в клинической эффективности [15].

В нашей стране изучался вопрос о роли так называемых микропримесей в ВЛП. Этот анализ требует сложного оборудования и не является обязательным при оценке качества ЛП. Исследования по выявлению содержания микропримесей в ОЛП и ВЛП проводились в МГУ профессором И. А. Ревельским и его сыном А. И. Ревельским. Был опубликован ряд работ по оценке содержания микропримесей в некоторых ВЛП энalapрила и других кардиологических препаратов, при этом оказалось, что этих примесей в ВЛП гораздо больше, чем в ОЛП [16, 17]. Однако не было проведено никакого сопоставления ни с экспериментальными, ни с клиническими данными, поэтому роль микропримесей в эффективности и безопасности ЛП остается неясной.

Система регистрации ВЛП в Российской Федерации

Хотя фактически системы регистрации ВЛП в РФ, странах ЕАЭС, Евросоюзе и США является почти одинаковыми, с точки зрения закона в нашей стране имеются определенные особенности. Федеральный закон РФ "Об обращении лекарственных средств" ФЗ (№61-ФЗ), принятый в 2010 г. и впоследствии регулярно дополнявшийся (последняя версия одобрена Советом Федерации 24 января 2024 г.) гласит, что "в отношении воспроизведенных лекарственных препаратов (то есть так называемых "дженериков") проводятся исследования биоэквивалентности или терапевтической эквивалентности в установленном порядке"⁴. При этом закон и целый ряд подзаконных актов четко регламентируют проведение исследований биоэквивалентности (фармакокинетической эквивалентности), которые проводятся, как правило, на здоровых добровольцах. В отношении же правил проведения исследований терапевтической эквивалентности никаких нормативных и пояснительных документов на сегодняшний день не существует.

В отличие от российского законодательства, решение Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016⁵ содержит требование лишь о подтверждении биоэквивалентности оригинальному препарату, при этом о терапевтической эквивалентности не упоминается вообще. Таким образом, несмотря на некоторые различия в нормативных документах РФ, стран ЕАЭС, США в отношении правил регистрации ВЛП, концепция биоэквивалентности является краеугольным камнем в этом процессе.

Нужны ли данные о биоэквивалентности практическому врачу?

Данные о биоэквивалентности конкретного ВЛП обычно не публикуются и не доступны критической оценке. Тем не менее, знакомство с такими данными в определенной степени могло бы помочь составить впечатление о степени биоэквивалентности ВЛП и ОЛП. Поскольку биоэквивалентность оценивается количественно, понятно, что чем больше доверительный интервал смещен к крайним границам фармакокинетической эквивалентности, тем выше вероятность неполного соответствия ВЛП и ОЛП. Если 90% ДИ смещен к нижним границам, то увеличивается риск меньшей эффективности ВЛП по сравнению с ОЛП, и наоборот, если 90% ДИ смещен к верхней границе, то увеличивается риск развития побочных эффектов.

Указанная выше закономерность может стать очевидной, когда биоэквивалентность нового ВЛП оценивается не по отношению к ОЛП, а по отношению к так называемому референтному препарату, под которым понимают первый ВЛП, появившийся на рынке. Российское законо-

⁴ <https://normativ.kontur.ru/document?moduleId=1&documentId=467037>

⁵ www.alt.ru/tamdoc/16sr0078/

дательство допускает проведение таких сравнений, если оригинальный препарат отсутствует на рынке⁶. Описано явление, которое получило название "biocreep", когда один ВЛП биоэквивалентен другому ВЛП, но не биоэквивалентен ОЛП [18]. Если биоэквивалентность нового ВЛП доказана на основании сравнений с референтным препаратом, а не с ОЛП, создается реальная возможность неэквивалентности нового ВЛП и ОЛП.

В последнее время стали появляться публикации данных биоэквивалентности (фармакокинетической эквивалентности) в научных журналах. Это касается в первую очередь тех ЛП, которые имеют реальные доказательства влияния на вероятность осложнений заболеваний и которые стали широко использоваться в реальной клинической практике. Одним из примеров являются прямые оральные антикоагулянты, которые (в виде ОЛП) доказали возможность предотвращения мозгового инсульта у больных с фибрилляцией предсердий. Эти препараты вошли в клинические рекомендации, частота их назначений стала очень высокой. Логично предположить, что к ВЛП этого класса ЛП врачебное сообщество будет предъявлять повышенные требования.

Недавно были опубликованы данные изучения фармакокинетической эквивалентности двух ВЛП ривароксабана, выпускаемых в Мексике [19]. Результаты этого исследования продемонстрировали практически полную сопоставимость ОЛП (Ксарелто) и двух ВЛП по фармакокинетическим параметрам. Опубликованы также результаты оценки биоэквивалентности ВЛП дабигатрана, выпускающегося в Китае, по сравнению с ОЛП [20].

Является ли доказательство биоэквивалентности дженерика 100%-ной гарантией терапевтической эквивалентности?

Как упоминалось выше, биоэквивалентность — понятие достаточно условное, её количественные характеристики менялись. Её критерии могут различаться в разных странах. С точки зрения строгой доказательной медицины принятые в настоящее время критерии биоэквивалентности относятся к уровню доказательств "С". Кроме того, в процессе конкурентной борьбы между фармацевтическими компаниями нередко производителями ОЛП высказывались далеко не всегда аргументированные суждения о качестве уже прошедших регистрацию ВЛП, т.е. ЛП с формально доказанной биоэквивалентностью. Неудивительно, что в некоторых областях медицины проводились попытки верифицировать клиническое действие ВЛП, признанных биоэквивалентными ОЛП.

С точки зрения иерархии доказательств, принятых в современной доказательной медицине, такие исследования можно разделить на несколько видов.

Систематизированные обзоры и метаанализы

Было проведено по крайней мере 2 крупных систематизированных обзора с последующими метаанализами по сравнению клинической эффективности ОЛП и ВЛП, использующихся в кардиологии. В журнале JAMA в 2009 г. был представлен метаанализ опубликованных клинических исследований по сравнению оригинальных препаратов и препаратов-дженериков, использующихся при лечении сердечно-сосудистых заболеваний [21]. В исследовании были проанализированы 47 публикаций, посвященных 9 классам ЛП, применяемых в кардиологии. В 38 (81%) исследованиях был использован рандомизированный контролируемый метод. В целом результаты этого метаанализа не выявили принципиальных различий в эффективности ОЛП и ВЛП, однако отдельные исследования, включенные в этот метаанализ, не продемонстрировали полной терапевтической эквивалентности ОЛП и ВЛП. Следует отметить, что поскольку в этот метаанализ включались ЛП разного механизма действия и имеющие разные показания к назначению, унифицировать показатели их эффективности было достаточно сложной задачей.

В 2016 г. были опубликованы результаты другого метаанализа, включившего 74 исследования по прямому сравнению клинической эффективности ОЛП и ВЛП, используемых для лечения сердечно-сосудистых заболеваний [22]. Следует отметить, что в этот метаанализ включались только РКИ. Однако методические особенности их проведения различались весьма значительно. Некоторые исследования проводились на здоровых добровольцах. Продолжительность наблюдений отличалась весьма значительно: лишь в немногих РКИ она составляла более 3 месяцев. В небольшом количестве РКИ оценивалось влияние на жесткие конечные точки. Все это крайне затрудняет стандартизацию оценки каждого исследования и делает проблематичным сравнение их между собой. Тем не менее, в целом не было выявлено статистически значимых различий в эффективности и безопасности ОЛП и ВЛП среди всех групп изученных кардиологических препаратов, а также при обобщенном анализе всех исследований, что позволило авторам этого метаанализа сделать достаточно категоричный вывод о полной взаимозаменяемости ОЛП и ВЛП к клинической практике [22].

Рандомизированные контролируемые исследования

Крупных РКИ по сравнению эффективности и безопасности ОЛП и ВЛП с длительными сроками наблюдения и оценкой исходов болезни не проводилось. В принципе, это вряд ли возможно, в первую очередь по этическим соображениям. Кроме того, как отмечалось выше, современные методы контроля качества выпускаемых ВЛП позволяют это сделать без проведения РКИ.

В первом десятилетии XXI века в нашей стране был проведен целый ряд небольших РКИ по сравнению те-

⁶ normativ.kontur.ru/document?moduleId=1&documentId=467037

рапевтической эффективности ОЛП и ВЛП, был разработан их универсальный протокол, с помощью которого была проведена оценка терапевтической эквивалентности целого ряда уже зарегистрированных ВЛП, используемых в кардиологии [23]. Анализ результатов этих исследований показывает, что для некоторых ВЛП были выявлены статистически значимые различия в эффективности, которые, как правило, носили количественный характер. Так, например, эффективность изученного ВЛП эналаприла (Энама) была в 1,5 раза меньше, чем эффективность ОЛП, при этом ВЛП обладал такой же безопасностью, как и ОЛП [24]. Вместе с тем, для некоторых ВЛП было выявлено полное соответствие и по эффективности, и по безопасности в сравнении с ОЛП [25]. Редким примером недавно проведенного клинического РКИ по сравнению ОЛП и ВЛП является исследование по сравнению эффективности и безопасности ОЛП клопидогрела и 3 его ВЛП после проведения каротидной эндартерэктомии. В каждую группу входили 20 пациентов. Анализ показал, что ОЛП клопидогрела (Плавикс) и один из ВЛП клопидогрела (Пиакс) статистически значимо реже вызывали кровотечения, чем два других ВЛП клопидогрела (Плавигрель и Плавинир) [26]. Небольшое количество включенных в исследование больных и отсутствие двойного слепого метода являются явными ограничениями этого исследования.

У 70 больных с депрессией, стабилизированной на фоне терапии бупропионом XL, было проведено рандомизированное, двойное слепое, перекрестное исследование по сравнению ОЛП бупропиона и 3 его ВЛП [27]. Одновременно оценивали фармакокинетику препарата и клиническое состояние больных, что выделяет это РКИ по его высокому методическому уровню. Первичной конечной точкой было достижение стабильного уровня фармакокинетической эквивалентности. Вторичными конечными точками были клинические показатели, отражающие степень антидепрессивного эффекта и переносимость препарата. Больные не были осведомлены о том, какой препарат бупропиона они получают. Не было отмечено различий между ОЛП и ВЛП и между ВЛП в значениях максимальной концентрации препарата в крови (C_{max}) и площади под кривой "концентрация-время" в течение 24 ч (AUC₀₋₂₄) для рацемического бупропиона и его метаболитов. Аналогично, не было выявлено различий в выраженности симптомов депрессии. Авторы делают вывод, что ОЛП бупропиона и его ВЛП были фармакокинетически эквивалентны и не различались по выраженности терапевтического эффекта [27].

В России было проведено многоцентровое РКИ (Кардиоканон) по сравнению эффективности и безопасности терапии, основанной на ОЛП, в сравнении с терапией, основанной на ВЛП, у 120 больных со стабильно протекающей ишемической болезнью сердца. Для всех использовавшихся в исследовании ВЛП имелись данные биоэквивалентности. Не было выявлено статистически значимых различий между

двумя группами больных во влиянии назначенной терапии на основные клинические (количество приступов стенокардии, потребность в приеме нитроглицерина), гемодинамические (уровень АД, ЧСС) и биохимические показатели (уровень липидов, билирубина, трансаминаз). Частота побочных явлений также не различалась в двух группах больных [28].

Неконтролируемые исследования

К этому виду исследований относятся все виды наблюдательных исследований, в которых отсутствует какое-либо вмешательство и просто регистрируется обычная клиническая практика. Прежде чем остановиться на результатах, полученных в таких исследованиях в отношении клинической эквивалентности ОЛП и ВЛП, необходимо отметить следующее: с позиции доказательной медицины такие исследования относятся к невысокому классу доказательств, многократно уступая РКИ.

С появлением крупных баз данных, включающих десятки, а иногда и сотня тысяч человек, появилась возможность выделять внутри этих баз пациентов, получавших и не получавших конкретный ЛП (в частности, ОЛП и ВЛП) и выравнивать эти группы по клиническим и другим характеристикам, имитируя тем самым процесс рандомизации. В частности, с этой целью используется методика propensity score. Однако такая рандомизация не является истинной (поэтому ее называют псевдорандомизацией), исследование при этом является ретроспективным (в отличие от РКИ). Кроме того, при анализе баз данных отсутствует контакт исследователя с лечащим врачом и больным, поэтому в принципе невозможно определить два важнейших показателя, отражающих особенности фармакотерапии: мотив, по которому врач выписал препарат (или изменил лечение) и факт приема больным выписанных врачом препаратов. Все эти факты делают результаты, полученными при анализе баз данных, подверженными действию так называемых смещающих факторов (bias), следствием чего полученные выводы могут оказаться ложными [29].

Приведем основные результаты исследований такого типа, посвященных обсуждаемой проблеме клинической эквивалентности ОЛП и ВЛП. На основе крупной базы страховой компании на Тайване, включившей 49325 пациентов, госпитализированных по поводу острого инфаркта миокарда с 1 января 2008 г. по 31 декабря 2013 г. с помощью псевдорандомизации были сформированы 2 равные группы больных по 2382 человека, одной группе был назначен ОЛП клопидогрела, другой – ВЛП клопидогрела, средний срок наблюдения составил 2,5 лет [30]. Между двумя группами не было выявлено различий в частоте развития первичной комбинированной конечной точки эффективности (инфаркт миокарда, реваскуляризация коронарных артерий, ишемический инсульт, смерть от любых причин) и частоте развития первичной конечной точки безопасности (выраженные кровотечения, требующие госпитализации).

На основании базы данных CHERRY (Chinese Electronic Health Records Research in Yinzhou), в которую включались больные с артериальной гипертензией с 2011 по 2018 гг., с помощью метода псевдорандомизации были сформированы равные группы больных (по 10535 человек), начавших получать антигипертензивную терапию, основанную на ОЛП, и начавших получать антигипертензивную терапию, основанную на ВЛП. Первичной конечной точкой была госпитализация больного по поводу артериальной гипертензии. Не было выявлено статистически значимых различий между этими группами больных по частоте регистрации первичной конечной точки. Анализ в подгруппах показал, что частота госпитализаций при назначении антагонистов кальция в виде ОЛП была даже выше, чем при назначении антагонистов кальция в виде ВЛП [31]. Аналогичные результаты были получены при проведении псевдорандомизированного исследования по сравнению эффективности терапии артериальной гипертензии, основанной на ОЛП и ВЛП, использовавшего две крупные базы данных в США [32]. Анализ крупной базы данных в Австрии, включившей 9413620 застрахованных пациентов, привел к выводу, что применение ВЛП сопряжено с такими же показателями смертности и такой же вероятностью нефатальных сердечно-сосудистых событий, что и применение ОЛП [33].

Таким образом, общий результат такого рода исследований является примерно одинаковым и не подтверждает точку зрения о большей эффективности ОЛП в сравнении с ВЛП.

Сравнение безопасности ОЛП и ВЛП с помощью баз данных

Нередко базы данных используют для сравнения безопасности ОЛП и ВЛП. Такой анализ представляется значительно более оправданным, так как оценка безопасности ЛП далеко не всегда опирается на строгие статистические закономерности. Например, анализ базы данных побочных эффектов FDA с 2004 г. (FDA Adverse Event Reporting System – FAERS) показал, что побочные явления со стороны сердечно-сосудистой, желудочно-кишечной, нервной и психической систем регистрировались существенно чаще при применении ВЛП небиволола, чем при применении ОЛП [34]. Авторы объяснили полученные результаты различиями в содержании вспомогательных веществ в таблетках ОЛП и ВЛП. Необходимо отметить, однако, что и в этом случае попытка прямого сравнения ОЛП и ВЛП может быть подвержена влиянию значительного количества смещающих факторов и делать выводы по результатам такого анализа надо очень осторожно. С помощью этой же базы данных было проведено сравнение частоты сообщений о побочных эффектах ряда кардиологических препаратов, назначаемых в виде ОЛП, ВЛП и авторизованных дженериков. Оказалось, что побочные действия чаще репортировались при применении ВЛП в сравнении с ОЛП, однако различий в частоте репор-

тирования побочных действия ОЛП и авторизованных дженериков отмечено не было [35]. Это обстоятельство может объясняться как более высоким качеством авторизованных дженериков, так и чисто психологическим фактором, так как авторизованные дженерики по внешнему виду не отличаются от ОЛП. Распространенные в США негативные ожидания больных от применения ВЛП получили название "ноцебо-эффекта" (nocebo-effect) [32] и отчасти могут объяснять описанные выше результаты. Этот факт был доказан в исследовании, когда плацебо ВЛП чаще давало побочные эффекты (головную боль), чем плацебо ОЛП [36].

Описание клинических случаев

Нередко утверждения о неэквивалентности ВЛП и ОЛП опираются на описание отдельных случаев. Так, Н. М. Lever описывает произошедшие подряд несколько случаев отторжения пересаженного сердца, совпавшие с переходом с ОЛП такролимус – Програф (препятствующего отторжению органов после трансплантации) на ВЛП, выпускавшийся компанией Dr Reddy's [37]. Похожие данные были получены из других клиник. В FDA были направлены соответствующие сообщения, однако лишь через 8 лет эта организация сообщила, что изучает проблему неэквивалентности данного ВЛП и ОЛП.

Известны случаи, когда врач-клиницист, профессор медицины, сообщал в FDA о недостаточной эффективности ВЛП (метопролола сукцината) в сравнении с соответствующим ОЛП. Последующая проверка производства выявила определенные нарушения, приведшие к ухудшению растворимости препарата, в связи с чем препарат был отозван с рынка [37]. В то же время зафиксированы факты, когда фармацевты сообщали в FDA об измененной форме и цвете таблеток ВЛП, следствием чего была проверка качества препарата.

Исследования по оценке перехода с приема ОЛП на ВЛП

За рубежом, особенно в США и странах Европы, нередко предметом изучения становится оценка перехода пациентов с ОЛП на дженерики (так называемый "switching"). Обычно это делается в рамках наблюдательных исследований и регистров. На основе одной из таких баз данных в США (2003-2012 гг.) с помощью методики propensity score были выделены 2 группы больных: которые перешли с приема ОЛП статинов на прием ВЛП и которые продолжали лечиться ОЛП статинов. Отмечено, что переход с ОЛП статинов на ВЛП никак не повлиял на приверженность больных назначенному лечению [38]. В одномоментном исследовании, которое проводилось в Дании, с помощью специального опросника оценивали отношение больных к переходу с лечения ОЛП на лечение ВЛП при назначении противоэпилептических препаратов, антидепрессантов и ряда других психиатрических препаратов. В исследовании не было выявлено повышенной озабоченности пациен-

тов при переходе с лечения ОЛП на ВЛП по сравнению с пациентами, которые не меняли лечение [39].

В ретроспективном когортном исследовании оценивали эффективность и переносимость ВП леветирацетама, который назначали вместо ОЛП у 75 больных с эпилепсией [40]. Через 6 месяцев после замены средняя частота судорожного синдрома в целом по группе оставалась неизменной. Однако у 50 больных (66,7%), у которых на фоне приема ОЛП судорожный синдром считался контролируемым, после замены на ВЛП наблюдалось статистически значимое учащение частоты судорожных припадков. Необходимость возврата к лечению ОЛП вследствие учащения судорожных припадков и или побочных действий отмечена у 5,3 и 1,3% больных, соответственно. Авторы сделали вывод, что ВЛП леветирацетама может быть терапевтически неэквивалентным ОЛП, особенно у больных, у которых на фоне приема ОЛП наблюдается адекватный контроль судорожного синдрома. Безусловным ограничением этого исследования является его ретроспективный характер, вследствие чего далеко не всегда было возможно объективно оценить степень контроля судорожного синдрома и мотивы "обратного" перехода с приема ВЛП на ОЛП.

В исследовании, которое проводилось при использовании крупной базы данных страховой компании в США с 2000 по 2013 гг., изучали, как часто переход с лечения ОЛП на ВЛП (switching) требует обратного перехода на лечение ОЛП (switchback) [41]. Исследование проводилось у больных с самыми разными заболеваниями, также изучались препараты различных групп. Оказалось, что частота обратного перехода с ВЛП на ОЛП сильно различалась при разных заболеваниях и при применении разных групп препаратов, в целом она колебалась от 3,8 до 17,8%. Отмечено, что обратный переход (switchback) значительно реже встречался при применении так называемых авторизированных дженериков, которые не отличаются от ОЛП по форме и цвету таблеток. Авторы объясняют полученный результат сложившимся в США негативным отношением больных к ВЛП. Очевидно, что результаты этого исследования применимы только к США и тем странам, где проблема эквивалентности ОЛП и ВЛП часто является предметом публичного обсуждения. Кроме того, только в США ВЛП не имеют собственного коммерческого названия (исключением являются только авторизированные дженерики). Этот факт, по-видимому, существенно повлиял на результаты исследования.

Попытки сравнения ОЛП и ВЛП с помощью статистических моделей

Предпринимались попытки моделирования терапевтического эффекта с помощью модели Маркова в зависимости от значений биоэквивалентности. Так, на примере дабигатрана было продемонстрировано, что при биоэквивалентности ВЛП, равной 80%, его применение дало бы клинический эффект и было бы экономически оправданным. При биоэквивалентности же

ВЛП, равной 125%, его применение было бы сопряжено с повышенным риском кровотечений и, соответственно, не было бы экономически оправданным [42].

Неаргументированные суждения о качестве ВЛП

Приходится сталкиваться со случаями, когда выводы о терапевтической неэквивалентности ВЛП и ОЛП делаются на основании пространственных рассуждений и не подкрепляются реальными фактами. Автор одной из таких статей без достаточных на то оснований однозначно рекомендует предпочесть оригинальный амлодипин (Норваск) любым его дженерикам [43].

Текущий контроль качества ВЛП

Нередки случаи, когда при производстве уже зарегистрированных ВЛП сознательно или несознательно нарушаются те или иные правила их производства, что приводит к потере их биоэквивалентности. Иногда такие случаи выявляются в процессе плановых проверок качества выпускаемого препарата, а иногда, к сожалению, уже после того, как ВЛП попадает в аптечную сеть.

Известен случай, когда FDA полностью запретила распространение более 30 ВЛП, выпускавшихся компанией Ranbaxy Laboratories, из-за их невысокого качества, что было выявлено в процессе контроля производства. В 2008 г. по инициативе FDA было отозвано 800 миллионов таблеток ВЛП дигоксина, дозировка препарата в которых в два раза превышала номинальную. К сожалению, это произошло после того, как препарат начал широко использоваться в клинике. За время реализации этого ВЛП было зарегистрировано 2912 серьезных нежелательных явлений и 1094 смертей, 80% из которых посчитали связанными с приемом препарата [44]. Недавно сообщалось о том, что Европейское медицинское агентство запретило распространение нескольких сот ВЛП из-за выявленных нарушений их качества [45]. Справедливости ради, необходимо отметить, что проблемы качества иногда возникают и при производстве ОЛП.

Обязаны ли фармацевтические компании — производители ВЛП контролировать безопасность выпускаемых ими лекарственных препаратов?

Во всех странах мира главную ответственность за качество выпускаемых ВЛП (как и ОЛП) несут государственные регулирующие органы. В США это FDA, в России — Росздравнадзор. Эти органы получают информацию о побочных действиях лекарств из разных источников. Согласно №61-ФЗ в РФ⁷, «Субъекты обращения лекарственных средств в порядке, установленном уполномоченным федеральным органом ис-

⁷ normativ.kontur.ru/document?moduleId=1&documentId=467037

полнительной власти, обязаны сообщать в уполномоченный федеральный орган исполнительной власти о побочных действиях, нежелательных реакциях, серьезных нежелательных реакциях, непредвиденных нежелательных реакциях при применении лекарственных препаратов, об индивидуальной непереносимости, отсутствии эффективности лекарственных препаратов, а также об иных фактах и обстоятельствах, представляющих угрозу жизни или здоровью человека либо животного при применении лекарственных препаратов и выявленных на всех этапах обращения лекарственных препаратов в Российской Федерации и других государствах» (статья 64)". Таким образом, согласно этому документу, все участники обращения лекарственных средств несут одинаковую ответственность за сообщение о побочных действиях лекарств.

Приказ Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзора) от 15 февраля 2017 г. N 1071 "Об утверждении Порядка осуществления фармаконадзора"⁸ конкретизирует ответственность фармацевтических компаний (держателей регистрационных удостоверений) за своевременное сообщение о побочных действиях лекарств, требуя от них периодически предоставлять отчеты по безопасности ЛП. Кроме того, в этом же документе говорится о том, что "разработчик лекарственного средства, производитель лекарственных средств или иное юридическое лицо, обладающее правом владения регистрационным удостоверением, несут ответственность за качество, эффективность и безопасность лекарственного препарата". Никаких различий в ответственности между производителями ОЛП и ВЛП, как видим, в этих документах не говорится.

Следует отметить, что сравнительная оценка результатов мониторинга безопасности лекарственных средств показала, что в Российской Федерации уровень репортирования о нежелательных реакциях пока еще ниже уровня, рекомендованного ВОЗ, и такого в странах с наиболее эффективной системой фармаконадзора (США, Швейцария) [46]. В принципе, в США ситуация с репортированием побочных действий ЛП примерно такая же, как в России. Однако в этой стране считается, что компания-производитель ОЛП в первую очередь несет ответственность за оповещение о его нежелательных эффектах. Это связано с тем, что по требованиям FDA инструкция по применению ВЛП должна полностью соответствовать инструкции по применению ОЛП (в России такого требования нет). Компании, производящие ВЛП, также должны сообщать о вновь выявленных побочных эффектах, однако они это требование нередко игнорируют. В связи с этим в США постоянно звучат призывы как со стороны ученых, так и со стороны общественных организаций усилить контроль за безопасностью ЛП компаниями-производителями ВЛП [13].

⁸ base.garant.ru/71634896/

Ситуация может быть особенно острой, когда в процессе длительного применения ЛП у него выявляются новые, ранее не описанные, побочные эффекты, за которыми компания-производитель ОЛП обычно тщательно следит. Бывает, однако, что при появлении ВЛП производство ОЛП прекращается. В таких случаях вся ответственность за сообщение о новых побочных действиях ЛП ложится на компании-производители ВЛП, которые не всегда способны это сделать. Подобная ситуация была описана для препарата метоклопрамид в США, когда компания PLIVA не сообщила вовремя о новых побочных действиях этого препарата, зарегистрированных при применении ВЛП [47], что стало впоследствии предметом судебного разбирательства.

Сомнения остаются?

Профессор из США С. М. White приходит к выводу, что ВЛП отнюдь не так безопасны, как утверждает FDA [48]. Правда под ВЛП он имеет в виду только те, что произведены за пределами США (таких ВЛП подавляющее большинство), в первую очередь в Индии и Китае и некоторых европейских странах. Объясняет он это тем, что FDA значительно хуже контролирует качество производства ВЛП за пределами США. Аргументирует свое мнение этот ученый результатами ряда выборочных проверок различных ВЛП, выявивших их невысокое качество и приведших к отзыву многих ВЛП [48]. Нередко на Западе данные о качестве ВЛП, процессе их регистрации и контроле качества становятся предметом публичного обсуждения. Так, американская журналистка Katherine Eban написала книгу "Bottle of Lies: The Inside Story of the Generic Drug Boom" ("Бутылка лжи: внутренняя история бума с дженерическими препаратами") [49], где приводится ряд фактов о фальсификации данных при регистрации и производстве дженериков на примере индийской компании Ranbaxy и ее взаимоотношениях с некоторыми чиновниками FDA.

Заключение

Анализ достаточно многочисленных данных об эффективности и безопасности ВЛП позволяет сформулировать несколько положений. Так, хотя доказательство биоэквивалентности (фармакокинетической эквивалентности) является доказательством класса С (соглашение экспертов), нет серьезных оснований утверждать, что ВЛП с доказанной биоэквивалентностью могут принципиально отличаться по эффективности и безопасности от ОЛП. Поскольку биоэквивалентность выражается количественными показателями, знакомство с ее данными может помочь составить впечатление о степени терапевтического соответствия ВЛП и ОЛП.

Важно отметить, что достаточно многочислен-ные случаи клинического несоответствия ВЛП и ОЛП в большинстве случаев объясняются теми или иными нарушениями процесса производства ВЛП, которые должны выявляться при текущем контроле их качества. Это происходит, однако, далеко не всегда, и существует определенная вероятность присутствия на рынке некачественных ВЛП. Таким образом, и врач, и пациент должны знать, какой препарат из назначенных по международному патентованному названию, является ОЛП, а какой ВЛП.

References / Литература

- Meredith PA. Potential concerns about generic substitution: bioequivalence versus therapeutic equivalence of different amlodipine salt forms. *Curr Med Res Opin.* 2009;25(9):2179-89. DOI:10.1185/03007990903116867.
- Meyer GF. History and regulatory issues of generic drugs. *Transplant Proc.* 1999;31(3A Suppl):105-125. DOI:10.1016/s0041-1345(99)00105-0.
- Bingel U; Placebo Competence Team. Avoiding nocebo effects to optimize treatment outcome. *JAMA.* 2014;312(7):693-4. DOI:10.1001/jama.2014.8342.
- Lindenbaum J, Mellow MH, Blackstone MO, Butler VP Jr. Variation in biologic availability of digoxin from four preparations. *N Engl J Med.* 1971;285(24):1344-7. DOI:10.1056/NEJM197112092852403.
- Skelly JP, Knapp G. Biologic availability of digoxin tablets. *JAMA.* 1973;224(2):243.
- Drug bioequivalence. Recommendations from the Drug Bioequivalence Study Panel to the Office of Technology Assessment, Congress of the United States. *J Pharmacokin Biopharm.* 1974;2(5):433-66.
- Hogan GF. Repercussions of the Drug Price Competition and Patent Term Restoration Act of 1984. *Am J Hosp Pharm.* 1985;42(4):849-51.
- Robertson A. The Future of Patent Protection for Post-FDA-Approved Generics: A Look at the Federal Circuit's Incongruous Interpretations of the "Safe Harbor" Provision in 35 U.S.C. § 271(e)(1). *Seton Hall Circuit Review.* 2014;10(2):7.
- Midha KK, McKay G. Bioequivalence; its history, practice, and future. *AAPS J.* 2009;11(4):664-70. DOI:10.1208/s12248-009-9142-z.
- Schall R, Endrenyi L. Bioequivalence: tried and tested. *Cardiovasc J Afr.* 2010;21(2):69-71.
- Anderson S, Hauck WW. Consideration of individual bioequivalence. *J Pharmacokin Biopharm.* 1990;18(3):259-73. DOI:10.1007/BF01062202.
- Rheinstein PH. Therapeutic inequivalence. *Drug Saf.* 1990;5 Suppl 1:114-9. DOI:10.2165/00002018-199000051-00018.
- Lever HM. A Physician's Perspective on Generic Drug Quality. *J Manag Care Spec Pharm.* 2020;26(5):592-3. DOI:10.18553/jmcp.2020.26.5.592.
- Henwood SQ, de Villiers MM, Liebenberg W, Lötter AP. Solubility and dissolution properties of generic rifampicin raw materials. *Drug Dev Ind Pharm.* 2000;26(4):403-8. DOI:10.1081/ddc-100101246.
- Pruszyldo MG, Quinzler R, Kaltschmidt J, Haefeli WE. Medical problems and risks of switching drugs according to legal requirements of drug discount contracts in Germany. *Dtsch Med Wochenschr.* 2008;133(27):1423-8 (In German) [Pruszyldo MG, Quinzler R, Kaltschmidt J, Haefeli WE. Medizinische Probleme und Risiken bei der rabattvertragsgerechten Umstellung von Medikamenten in Deutschland. *Dtsch Med Wochenschr.* 2008;133(27):1423-8]. DOI:10.1055/s-2008-1081094.
- Revel'skiy IA. Way of comparative physiological assessment of pharmaceutical substances and preparations on their basis. *Vestnik Roszdravnadzora.* 2009;(4):48-51 (In Russ.) [Ревельский И.А. Способ сравнительной физиологической оценки фармацевтических субстанций и препаратов на их основе. *Вестник Росздравнадзора* 2009;(4):48-51].
- Revel'skiy AI, Glazkov IN, Yashin YS, et al. A new approach to the comparison of original pharmaceuticals and generics, based on comparison of multi-dimensional impurity profiles using supercritical fluid extraction, liquid extraction and GC-MS. *Sverhkriticheskie Fluidy: Teoriya i Praktika.* 2011;4:51-9 (In Russ.) [Ревельский А.И., Глазков И.Н., Яшин Ю.С. и др. Новый подход к сопоставлению оригинальных фармпрепаратов и дженериков, основанный на сравнении многомерных профилей примесей с использованием СФЭ, ЖЭ и хромато-масс-спектрометрии. *Сверhkriticheskie флюиды: теория и практика.* 2011;6(4):51-9].
- Gozzo L, Caraci F, Drago F. Bioequivalence, Drugs with Narrow Therapeutic Index and The Phenomenon of Biocreep: A Critical Analysis of the System for Generic Substitution. *Healthcare (Basel).* 2022;10(8):1392. DOI:10.3390/healthcare10081392.
- Genis-Najera L, Sañudo-Maury ME, Moquete T. A Single-blind, Randomized, Single-dose, Two-sequence, Two-period, Crossover Study to Assess the Bioequivalence between Two Oral Tablet Formulations of Rivaroxaban 20 mg in Healthy Mexican Volunteers. *Clin Pharmacol Drug Dev.* 2022;11(7):826-31. DOI:10.1002/cpdd.1092.
- Li X, Liu L, Xu B, et al. Bioequivalence and pharmacodynamics of a generic dabigatran etexilate capsule in healthy Chinese subjects under fasting and fed conditions. *Pharmacol Res Perspect.* 2020;8(2):e00593. DOI:10.1002/prp2.593.
- Kesselheim AS, Misono AS, Lee JL, et al. Clinical equivalence of generic and brand-name drugs used in cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis. *JAMA.* 2008;300(21):2514-26. DOI:10.1001/jama.2008.758.
- Manzoli L, Flacco ME, Boccia S, et al. Generic versus brand-name drugs used in cardiovascular diseases. *Eur J Epidemiol.* 2016;31(4):351-68. DOI:10.1007/s10654-015-0104-8.
- Kutishenko NP, Martsevich SYu, Vashurina IV. What is therapeutic equivalence of generic drug and how to prove it. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology.* 2011;7(2):241-5 (In Russ.) [Кутишенко Н.П., Марцевич С.Ю., Вашурина И.В. Что такое терапевтическая эквивалентность воспроизведенного препарата (дженерика) и как её доказать. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии.* 2011;7(2):241-5]. DOI:10.20996/1819-6446-2011-7-2-241-245.
- Kutishenko NP, Martsevich SYu, Shalnova SA, et al. A study of clinic equivalence of two drug forms of enalapril in patients with arterial hypertension. *Russian Journal of Cardiology.* 2003;(5):68-71 (In Russ.) [Кутишенко Н.П., Марцевич С.Ю., Шальнова С.А. и др. Изучение клинической эквивалентности двух препаратов эналаприла у больных артериальной гипертензией. *Российский кардиологический журнал.* 2003;(5):68-71].
- Kutishenko NP, Yakusevich VV, Deev AD, Martsevich SY. Assessment of the therapeutical equivalency of original and generic indapamide in hypertensive patients by randomized cross-over study. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology.* 2007;3(2):26-30 (In Russ.) [Кутишенко Н.П., Якусевич В.В., Деев А.Д. и др. Оценка терапевтической эквивалентности оригинального индапамида и индапамида — дженерика у больных артериальной гипертензией с помощью рандомизированного, перекрестного исследования. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии* 2007;3(2):26-30].
- Kakamad FH, Baqi DH, Hassan MN, et al. The clinical safety of generic and brand clopidogrel in patients undergoing carotid endarterectomy: a randomized controlled trial. *Ann Med Surg (Lond).* 2023;85(6):2708-13. DOI:10.1097/MS9.0000000000000827.
- Kharasch ED, Neiner A, Kraus K, et al. Bioequivalence and Therapeutic Equivalence of Generic and Brand Bupropion in Adults With Major Depression: A Randomized Clinical Trial. *Clin Pharmacol Ther.* 2019;105(5):1164-74. DOI:10.1002/cpt.1309.
- Martsevich SYu, Kutishenko NP, Ginzburg ML, et al. The KARDIOKANON study: a way to settle the subject of clinical equivalence of generic and original drugs. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology.* 2012;8(2):179-184 (In Russ.) [Марцевич С.Ю., Кутишенко Н.П., Гинзбург М.Л. и др. Исследование КАРДИОКАНОН: способ решения вопроса о клинической эквивалентности оригинальных и воспроизведенных препаратов. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии.* 2012;8(2):179-84]. DOI:10.20996/1819-6446-2012-8-2-54-55.
- Martsevich SYu, Kutishenko NP, Lukina YuV, et al. Evidence-based pharmacotherapy in cardiology. National guideline. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology.* 2024;20(1):105-70 (In Russ.) [Марцевич С.Ю., Кутишенко Н.П., Лукина Ю.В., и др. Доказательная фармакотерапия в кардиологии. Национальное руководство. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии.* 2024;20(1):105-70]. DOI:10.20996/1819-6446-2024-2992.
- Chan CC, Tung YC, Lee KT, et al. Clinical outcomes of generic versus brand-name clopidogrel for secondary prevention in patients with acute myocardial infarction: A nationwide cohort study. *Clin Transl Sci.* 2023;16(9):1594-605. DOI:10.1111/cts.13590.
- Huang T, Bai L, Wushouer H, et al. Clinical Outcome and Medical Cost of Original and Generic Antihypertensive Drugs: A Population-Based Study in Yinzhou, China. *Front Pharmacol.* 2022;13:757398. DOI:10.3389/fphar.2022.757398.

32. Desai RJ, Sarpatwari A, Dejene S, et al. Comparative effectiveness of generic and brand-name medication use: A database study of US health insurance claims. *PLoS Med.* 2019;16(3):e1002763. DOI:10.1371/journal.pmed.1002763.
33. Tian Y, Reichardt B, Dunkler D, et al. Comparative effectiveness of branded vs. generic versions of antihypertensive, lipid-lowering and hypoglycemic substances: a population-wide cohort study. *Sci Rep.* 2020;10(1):5964. DOI:10.1038/s41598-020-62318-y.
34. Wang H, Zhong G, Ji H, et al. Contrastive analysis on the safety of brand and generic nebivolol: a real-world pharmacovigilance study based on the FDA adverse event reporting system. *Front Pharmacol.* 2024;15:1280201. DOI:10.3389/fphar.2024.1280201.
35. Alatawi Y, Rahman MM, Cheng N, et al. Brand vs generic adverse event reporting patterns: An authorized generic-controlled evaluation of cardiovascular medications. *J Clin Pharm Ther.* 2018;43(3):327-35. DOI:10.1111/jcpt.12646.
36. Faasse K, Cundy T, Gamble G, et al. The effect of an apparent change to a branded or generic medication on drug effectiveness and side effects. *Psychosom Med.* 2013;75(1):90-6. DOI:10.1097/PSY.0b013e3182738826.
37. Lever HM. A Physician's Perspective on Generic Drug Quality. *J Manag Care Spec Pharm.* 2020;26(5):592-3. DOI:10.18553/jmcp.2020.26.5.592.
38. Romanelli RJ, Jukes T, Segal JB. Compliance after switching from branded to generic statins. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2014;23(10):1093-100. DOI:10.1002/pds.3630.
39. Rathe J, Søndergaard J, Jarbøl DE, et al. Patients' concern about their medicine after a generic switch: a combined cross-sectional questionnaire and register study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2014;23(9):965-73. DOI:10.1002/pds.3671.
40. Tharavichitkun J, Yadee T, Angkaow P, Suansanae T. Evaluating Therapeutic Equivalence of Generic and Original Levetiracetam in Patients with Epilepsy: A Retrospective Study. *Neurol Int.* 2022;14(1):271-83. DOI:10.3390/neurolint14010022.
41. Desai RJ, Sarpatwari A, Dejene S, et al. Differences in rates of switchbacks after switching from branded to authorized generic and branded to generic drug products: cohort study. *BMJ.* 2018;361:k1180. DOI:10.1136/bmj.k1180.
42. Wang CY, Pham PN, Kim S, et al. Predicting Cost-Effectiveness of Generic vs. Brand Dabigatran Using Pharmacometric Estimates Among Patients with Atrial Fibrillation in the United States. *Clin Transl Sci.* 2020;13(2):352-61. DOI:10.1111/cts.12719.
43. Dukhanin AS. Actual questions of clinical pharmacology by amlodipine: should we prefer the original or a generic drug? *Cardiosomatics.* 2016;7(3-4):104-9. (In Russ.) [Духанин А.С. Актуальные вопросы клинической фармакологии амлодипина: предпочесть оригинальный или генерический препарат? *КардиоСоматика.* 2016;7(3-4):104-9].
44. Okie S. Multinational medicines-ensuring drug quality in an era of global manufacturing. *N Engl J Med.* 2009;361(8):737-40. DOI:10.1056/NEJMp0903870.
45. Mahase E. Europe suspends hundreds of generic drugs over serious data concerns. *BMJ.* 2023;383:2981. DOI:10.1136/bmj.p2981.
46. Lepakhin VK, Pereverzev AP, Romanov BK. Comparative evaluation of information on adverse reactions to medicines. *Safety and Risk of Pharmacotherapy.* 2015;(1):30-6 (In Russ.) [Лепехин В.К., Переверзев А.П., Романов Б.К. Сравнительная оценка количества сообщений о нежелательных реакциях на лекарственные средства. Безопасность и риск фармакотерапии. 2015;(1):30-6].
47. Kesselheim AS, Avorn J, Greene JA. Risk, responsibility, and generic drugs. *N Engl J Med.* 2012;367(18):1679-81. DOI:10.1056/NEJMp1208781.
48. White CM. Generic Drugs Not as Safe as FDA Wants You to Believe. *Ann Pharmacother.* 2020;54(3):283-6. DOI:10.1177/1060028019881692.
49. Eban K. *Bottle of Lies: The Inside Story of the Generic Drug Boom.* New York:HarperCollins Publishers; 2019.

Сведения об Авторах/About the Authors

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

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

СТРАНИЦЫ НАЦИОНАЛЬНОГО ОБЩЕСТВА ДОКАЗАТЕЛЬНОЙ ФАРМАКОТЕРАПИИ

Эволюция методов лечения острого инфаркта миокарда с доказанной эффективностью: есть ли повод для оптимизма за последние годы?

Марцевич С. Ю.*

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

В статье кратко описываются этапы создания основных методов лечения острого инфаркта миокарда (ИМ) и его осложнений. Отмечается, что основы существующих в настоящее время клинических рекомендаций (КР) сформировались в конце первого десятилетия XXI века, с тех пор радикальных изменений в КР не произошло за счет отсутствия принципиально новых подходов к лечению острого ИМ, его ближайших и отдаленных исходов. Соблюдение действующих на сегодняшний момент КР позволило существенно снизить госпитальную летальность при остром ИМ и улучшить отдаленные исходы. Однако на сегодняшний день, несмотря на соблюдение КР, абсолютные показатели больничной летальности при остром ИМ остаются достаточно высокими, весьма неблагоприятным является отдаленный прогноз жизни больных. Анализируется ряд крупных рандомизированных клинических исследований, закончившихся в 2023 – 2024 г., изучавших принципиально новые подходы к лечению острого ИМ и его отдаленных исходов. Отмечается, что ни одно из этих исследований не дало положительного результата. Новое исследование с бета-адреноблокаторами, доказавшими свое положительное влияние на смертность больных при остром ИМ в 80-х гг. XX века, дало отрицательные результаты. Это может свидетельствовать о том, что ряд методов лечения острого ИМ, эффективность которых была доказана несколько десятилетий назад, в настоящее время утратил свою значимость. Несмотря на соблюдение современных КР, остаточный риск смерти после острого ИМ остается достаточно высоким. Необходима разработка радикально новых методов лечения этого заболевания.

Ключевые слова: острый инфаркт миокарда, доказанные методы лечения, клинические рекомендации, новые методы лечения, полная реваскуляризация, ингибиторы глюкозо-натриевого ко-транспортера, аполиппротеин А1, бета-блокаторы.



Для цитирования: Марцевич С. Ю. Эволюция методов лечения острого инфаркта миокарда с доказанной эффективностью: есть ли повод для оптимизма за последние годы? *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2024;20(4):444-450. DOI: 10.20996/1819-6446-2024-3097. EDN BBYQXS

The evolution of evidence-based methods of acute myocardial infarction treatment: is there any reason for optimism in recent years?

Martsevich S. Yu.*

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

The article briefly describes the stages of creating the main methods of acute myocardial infarction (MI) and its complications treatment. It is noted that currently existing clinical guidelines (CG) were formed at the end of the first decade of the XXI century; since then there have been no principal changes in the CG due to the lack of fundamentally new approaches to the acute MI treatment, its immediate and long-term outcomes. Compliance with the current CG has significantly reduced hospital mortality in acute MI and improved long-term outcomes. However, today, despite compliance with the CG, the absolute hospital mortality rates for acute MI remain quite high, and the long-term prognosis of patients' lives is very unfavorable. A number of major randomized clinical trials that ended in 2023-2024 and studied fundamentally new approaches to the treatment of acute MI and its long-term outcomes are analyzed. It is noted that none of these studies gave a positive result. A new study with beta-blockers, which proved its positive effect on the mortality of patients with acute MI in the 80s of the twentieth century, gave negative results. This may indicate that a number of acute MI treatment methods, the effectiveness of which was proven several decades ago, have now lost their significance. It is concluded that despite compliance with modern CG, the residual risk of death after acute MI remains quite high. It is necessary to develop principally new methods of treating this disease.

Keywords: acute myocardial infarction, evidence-based therapy, clinical guidelines, new methods of treatment, complete revascularization, SGLT2 inhibitors, apolipoprotein A1, beta-blockers.

For citation: Martsevich S. Yu. The evolution of evidence-based methods of acute myocardial infarction treatment: is there any reason for optimism in recent years? *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2024;20(4):444-450. DOI: 10.20996/1819-6446-2024-3097. EDN BBYQXS

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

Received/Поступила: 13.08.2024

Review received/Рецензия получена: 23.08.2024

Accepted/Принята в печать: 26.09.2024

Введение

Острый инфаркт миокарда (ИМ), его ближайшие и отдаленные последствия, продолжают оставаться важнейшей медицинской и социальной проблемой практически во всех странах мира, так как вносит существенный вклад (напрямую или через осложнения этого заболевания) в структуру смертности населения. В течение длительного времени медицина не обладала методами лечения ИМ с доказанной эффективностью. В настоящей статье будут кратко изложены основные этапы создания методов лечения ИМ и особо отмечена значимость самых последних исследований по изучению новых подходов к лечению ИМ и его последствий.

Основные вехи в подходах к лечению острого ИМ

Первые принципиальные подходы к лечению острого ИМ, впервые описанного отечественными врачами В. П. Образцовым и Н. Д. Стражеско в 1910 г. [1], обозначил американский ученый James V. Herrick, считавший, что полное соблюдение покоя в течение нескольких месяцев является основным в лечении этого заболевания [2]. Он же в 1919 г. впервые использовал метод электрокардиографии для диагностики этого заболевания [3]. Соблюдение полного покоя для лечения острого ИМ оставалось основным до конца 50-х гг. XX века. В учебнике для студентов, изданном в 1957 г., написанным выдающимся отечественным терапевтом Г. Ф. Лангом и дополненным двумя другими не менее выдающимися терапевтами — М. С. Вовси и А. Л. Мясниковым, отмечалось, что "полный покой и постельный режим должны быть проведены строго и длительно. Даже при легкой форме ИМ постельный режим должен продолжаться не менее 1,5 месяцев, так как это минимальный срок для образования рубца на месте инфаркта. При выраженной тяжелой картине заболевания больной должен лежать 2-3 месяца. Опыт показал, что такое длительное соблюдение покоя понижает смертность от инфаркта миокарда" [4]. Летальность от острого ИМ составляла в те времена от 30 до 50%. Следует отметить, что никаких серьезных исследований, доказавших, что длительное соблюдение покоя после острого ИМ улучшает прогноз жизни, проведено не было.

Первым методом, продемонстрировавшим возможность снижения смертности от ИМ, стало применение бета-адреноблокаторов (БАБ), открытых в 1962 г. J. Black и соавт. В крупном рандомизированном контролируемом исследовании (РКИ) BHAT (β -Blocker Heart Attack Trial), начавшимся в 1977 г. и опубликованном в 1982 г., было отчетливо продемонстрировано снижение ближайшей и отдаленной смертности у больных, получавших пропранолол, по сравнению с больными, получавшими плацебо [5].

Именно это и ряд других исследований с БАБ при остром ИМ послужили поводом присудить в 1988 г. J. Black и его соавторам Нобелевскую премию. В заключении Нобелевского комитета отмечалось, что создание БАБ является величайшим прорывом в лечении сердечных заболеваний со времени открытия дигиталиса 200 лет назад.

Начиная с 1959 г. стали проводиться РКИ по оценке эффективности тромболитической терапии в лечении острого ИМ. Они давали, однако, достаточно противоречивые результаты, в первую очередь из-за небольшого количества включенных в них больных, а также из-за методических погрешностей. Лишь проведенные в середине 80-х гг. XX века два крупных РКИ — GISSI (Gruppo Italiano per lo Studio della Streptochinasi nell'Infarto Miocardico, включено 11806 больных) и ISIS-2 (Second International Study of Infarct Survival, включено 17187 больных) отчетливо показали влияние стрептокиназы на показатели смертности [6, 7]. После этого тромболитическая терапия стала стандартом лечения острого ИМ, хотя частота её выполнения в реальной практике всегда оставалась недостаточно высокой. Новые тромболитические препараты, в частности, тканевой активатор плазминогена, оказались существенно эффективнее стрептокиназы [8].

В том же исследовании ISIS-2 было доказано, что добавление ацетилсалициловой кислоты (АСК) также существенно снижает показатели смертности [7]. Наибольший эффект достигался при комбинированном применении стрептокиназы и АСК. Этот препарат также стал стандартом лечения острого ИМ.

Появившаяся методика чрескожной баллонной ангиопластики, дополняемая установкой стента, в острой стадии ИМ стала реальной конкуренцией тромболитизису. В начале 90-х гг. XX века был проведен ряд РКИ по сравнению эффективности тромболитизиса и чрескожных коронарных вмешательств (ЧКВ) в острой стадии ИМ [9]. Не все результаты сравнения были однозначными, однако наиболее крупное исследование (395 больных) показало, что различие в частоте комбинированной конечной точки (смерть или рецидив ИМ) было статистически значимым в пользу проведения ЧКВ (ее частота составила 5,1% в группе ЧКВ и 12,0% в группе тромболитизиса, $p=0,02$) [10].

По данным проведенного в 2009 г. метаанализа, суммарный эффект во влиянии на госпитальную летальность был статистически значимо лучше при применении ЧКВ по сравнению с тромболитизисом (отношение шансов 0,66 (95% доверительный интервал (ДИ), 0,61-0,82) [9]. Результаты метаанализа по сравнению тромболитизиса и ЧКВ, включившего не только РКИ, но и наблюдательные исследования, также продемонстрировали преимущество ЧКВ в острой стадии ИМ. Однако в отдаленном периоде преимущества ЧКВ удалось доказать только в РКИ, но не в наблюдательных исследованиях.

В середине 90-х гг. XX века был проведен ряд РКИ, доказавших положительное влияние ряда препаратов из группы ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента существенно улучшать отдаленные исходы больных, перенесших ИМ [11-14]. Так, в исследовании GISSI-3 у 18 895 больных острым ИМ было показано, что назначение лизиноприла в первые часы заболевания всем больным острым ИМ статистически значимо улучшало выживаемость больных через 6 месяцев [11]. Отсроченное назначение (через 3-16 дней после начала ИМ) больным с ИМ и клиническими признаками сердечной недостаточности каптоприла, рамиприла, трандолаприла также продемонстрировало статистически значимое снижение отдаленной смертности больных [12-14].

В исследовании EPHEUS (Eplerenone Post-Acute Myocardial Infarction Heart Failure Efficacy and Survival Study) у больных острым ИМ и выявленными на 3-14-й день признаками сердечной недостаточности к лечению добавляли либо ингибитор минералкортикоидных рецепторов эплеренон (3313 человек), либо плацебо (3319 человек) [15]. Через 16 месяцев у больных, получавших эплеренон, наблюдалось значимое уменьшение вероятности развития первичной комбинированной конечной точкой (ПККТ) — смерти от сердечно-сосудистых заболеваний или госпитализации по поводу сердечно-сосудистых заболеваний.

В 2005 г. в исследовании COMMIT (Clopidogrel and Metoprolol in Myocardial Infarction Trial), в которое были включены 45852 больных острым ИМ с подъемом сегмента ST, было показано, что добавление клопидогрела к АСК статистически значимо снижало риск развития комбинированной конечной точки: смерти, повторного инфаркта или инсульта (в течение 28 дней) [16]. Это исследование окончательно утвердило принцип обязательной двойной антиагрегантной терапии после перенесенного ИМ.

В исследовании PROVE-IT TIMI 22 (Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy—Thrombolysis in Myocardial Infarction 22) в 2004 г. впервые было доказано, что активная терапия статинами в максимальных дозах (аторвастатин 80 мг) с первых дней острого ИМ существенно снижает вероятность отдаленных осложнений по сравнению с менее интенсивной терапией статинами (правастатин 40 мг) и улучшает прогноз жизни больных [17].

Названные выше методы лечения на сегодняшний день практически исчерпывают принципиальный круг вмешательств, обладающий доказанным действием на ближайший и отдаленный прогноз жизни больного с ИМ. Проводившиеся в более позднее время отдельные РКИ с некоторыми считавшимися перспективными лекарственными препаратами (например, сакубитрилом-валсартаном, исследование PARADISE-MI (Prospective ARNI versus ACE Inhibitor Trial to Determine Superiority in Reducing Heart Failure Events after Myocardial Infarction) [18] положительных результатов не дали.

Клинические рекомендации

Все указанные методы лечения и отдельные лекарственные препараты, доказавшие положительное влияние на исходы ИМ как в острой стадии, так и в отдаленном периоде, нашли отражение в международных и национальных клинических рекомендациях (КР), которые в основе своей сформировались в начале второго десятилетия текущего века и радикально не менялись до настоящего времени. Объяснялось это тем, что, с начала XXI века не было создано ни одного принципиально нового метода лечения или лекарственного препарата, радикально влиявшего на ближайшие и отдаленные исходы острого ИМ. Последняя версия КР Европейского кардиологического общества по лечению острых коронарных синдромов опубликована в 2023 г. [19], однако все принципиально новые содержащиеся в них положения не были основаны на уровне доказательств А. Последние рекомендации по лечению больных с острым ИМ с подъемом сегмента ST Американской кардиологической ассоциации были приняты в 2013 г. [20].

Показатели госпитальной летальности от ИМ в настоящее время

Явное снижение госпитальной летальности при остром ИМ обозначилось с начала 70-х гг. XX века (до 13-15%), что совпало с началом применения дефибрилляции и БАБ, а также с организацией отделений интенсивной терапии. С начала XXI века наблюдалось дальнейшее постепенное снижение госпитальной летальности при остром ИМ. По данным одного из исследований, скорректированная по возрасту госпитальная летальность при остром ИМ в странах Евросоюза прогрессивно снижалась в период с 2012 по 2020 гг., хотя в разных странах этот процесс был выражен не одинаково [21]. Объяснялось это, по-видимому, в первую очередь активным внедрением КР, в частности, увеличением частоты проведения ЧКВ в острой стадии ИМ.

Однако в настоящее время, по данным целого ряда регистров, госпитальная летальность все еще сохраняется на высоком уровне. Так, по данным крупного популяционного регистра в Японии, опубликованным в 2023 г., больничная летальность в целом при остром ИМ составляет 10%, а при ИМ с подъемом сегмента ST — 12,3% [22].

Более того, при некоторых видах острого ИМ наблюдается даже увеличение больничной летальности. Так, по данным исследования, проводившегося в США, летальность, связанная с кардиогенным шоком, увеличилась с 2009 по 2019 гг. [23]. Аналогично, в обзоре, посвященном лечению кардиогенного шока, отмечается, что, несмотря на применение новых технологий его лечения и новых ле-

карственных препаратов 30-дневная летальность при этом состоянии практически не изменилась за последние 20 лет [24].

Показатели отдаленной летальности в настоящее время

Оценка отдаленной летальности больных, перенесших ИМ, всегда представляет значительно большие сложности, чем оценка госпитальной летальности, в силу целого ряда причин, в первую очередь из-за так называемых "потерянных больных" (lost to follow-up). Также прямые сравнения отдаленных исходов после перенесенного ИМ в значительной степени осложнены из-за наличия коморбидных состояний. Кроме того, установление истинных причин смерти в отдаленном периоде также может представлять определенные трудности.

Тем не менее, целый ряд исследований последних лет свидетельствует о том, что отдаленный прогноз жизни у больных, перенесших ИМ, остается достаточно неблагоприятным. Особенно это касается больных, перенесших повторный ИМ. Так, в исследовании, недавно проведенном в США, было показано, что ранний повторный ИМ (развившийся в течение 90 дней после первичного ИМ) является жизнеугрожающим состоянием: 50% таких больных, по данным этого исследования, умирают в течение 5 лет. Основными причинами смерти были проблемы со стентами и быстрое прогрессирование ИБС [25]. В исследовании Y. Plakht и соавт. было показано, что каждый последующий ИМ существенно ухудшает прогноз жизни больного: у больных, перенесших 3 и более ИМ, выживаемость через 3000 дней наблюдения составляла не более 10% [26].

По данным российского регистра РИМИС (Регистр Инфаркта Миокарда Сосудистого центра), через 6 лет после перенесенного ИМ умерли более 25% больных, причем среди тех, кто перенес повторный ИМ, в живых осталось не более 35% больных [27]. Важно, что в остром периоде ИМ более 90% больных в этом исследовании проводили ангиопластику инфаркт-зависимой коронарной артерии, т.е. использовали самый современный метод лечения острого ИМ.

Результаты исследований 2023-2024 гг. по лечению острого ИМ и его последствий

Необходимо отметить, что в последнее два года было проведено несколько крупных РКИ, изучавших принципиально новые подходы к лечению острого ИМ и его исходов, а также пытавшиеся переоценить роль старых препаратов с доказанным действием, в эффективности которых появились определенные сомнения.

Принципиальным исследованием, призванным подтвердить установившуюся несколько лет назад стратегию полной реваскуляризации КА вместо реваскуляризации только инфаркт-зависимой артерии, стало исследование FULL REVASC (The FFR-Guidance for Complete Nonculprit Revascularization), в котором изучали преимущества полной реваскуляризации, основанной на определении фракционного резерва кровотока (ФРК), при остром ИМ с подъемом сегмента ST и многососудистым поражением. Прежние РКИ [28, 29] продемонстрировали, что профилактическое стентирование незадействованных в остром ИМ коронарных артерий (КА), основанное на визуальной оценке ангиографических изменений, способно снизить частоту смерти и повторного ИМ. Однако такой подход к лечению острого ИМ, изучавшийся в этих РКИ, хотя и вошел в КР [19], сопряжен с целым рядом проблем, так как визуальная оценка степени стеноза может зависеть или занижить функциональную его значимость, привести к избыточному лечению, установке ненужных стентов и соответственно к увеличению риска рестенозов и тромбозов в них [30]. Поэтому считалось, что преимущества полной реваскуляризации КА в острой стадии ИМ оставались неясными.

В опубликованных в 2023 г. результатах исследования FIRE (The Functional Assessment in Elderly MI Patients with Multivessel Disease) было продемонстрировано преимущество полной реваскуляризации КА при остром ИМ на отдаленные исходы заболевания в течение 1 года у пожилых больных [31].

В исследовании FULL REVASC 1542 больных с ИМ с подъемом сегмента ST или ИМ без подъема сегмента ST с очень высоким риском и многососудистым поражением после рандомизации были разделены на 2 группы: 764 проводили полную реваскуляризацию под контролем ФРК, 778 больным проводили только ангиопластику инфаркт-зависимой артерии [30]. Медиана наблюдения составила 4,8 лет (интерквартильный размах, 4,3-5,2). ПККТ была смерть от любой причины, ИМ, незапланированная реваскуляризация. ПККТ была достигнута у 145 больных (19%) в группе полной реваскуляризации и у 159 больных (20,4%) в группе реваскуляризации инфаркт-зависимой КА. HR составил 0,93 (95% ДИ, 0,74-1,17), $p=0,53$. Таким образом, применение полной реваскуляризации, основанной на оценке ФРК, несколько не улучшило отдаленные исходы заболевания. Это ставит под сомнение целесообразность индивидуализированного подхода к проведению полной реваскуляризации, хотя и не может опровергнуть необходимость ее проведения в принципе.

Проводящееся в настоящее время исследование COMPLETE-2 (The Complete versus Culprit-Only Revascularization Strategies to Treat Multivessel Disease after Early PCI for STEMI-2), использующее физиологическую, а не анатомическую оценку поражения не вовлеченной в ИМ КА, возможно, прояснит ситуацию¹.

¹ <https://www.phri.ca/research/complete-2/>

Принципиально новый подход к лечению острого ИМ использовался в исследовании AEGIS-II (ApoA-I Event Reducing in Ischemic Syndromes II) [32]. Изучался препарат CSL112, являющийся человеческим аполипопротеином A1, полученным из плазмы. Ранее было показано, что препарат способен усиливать вывод холестерина из клетки. Считалось, что активный вывод холестерина из тканей может привести к регрессии или даже разрушению атеросклеротической бляшки. В исследование было включено 18 219 больных острым ИМ, многососудистым поражением и наличием дополнительных факторов риска, которым вводили CSL112 (9112 больных), или аналогично выглядящее плацебо (9107 больных). CSL112 вводили еженедельно в течение 4 недель.

Компонентами ПККТ были ИМ, инсульт или смерть от сердечно-сосудистых причин в течение 90 дней после рандомизации. В исследовании не удалось продемонстрировать влияния аполипопротеина A1 на вероятность возникновения ПККТ и любого из ее компонентов через 90, 180 и 365 дней после рандомизации. Введение препарата не оказывало статистически значимого влияния на уровень липидов крови. Результаты этого исследования ставят под сомнение эффективность активно пропагандировавшегося принципа активного выведения холестерина из тканей с помощью аполипопротеина A1, являющегося основным компонентом липопротеинов высокой плотности.

Большие надежды возлагались на применение ингибиторов глюкозо-натриевого ко-транспортера (SGLT2-ингибиторов) у больных, перенесших ИМ, особенно в плане профилактики хронической сердечной недостаточности. Были установлены возможные благоприятные механизмы действия этих препаратов, внушавшие большой оптимизм [33]. Реальность в виде РКИ, как это уже нередко случалось, полностью опровергла эти ожидания. В исследование DAPA-MI (Dapagliflozin in Myocardial Infarction without Diabetes or Heart Failure), которое проводилось на базе 2 регистров (Sweetheart и Minap) с помощью двойного слепого рандомизированного метода и с использованием прагматического дизайна, включали больных острым ИМ с развившимися нарушениями функции левого желудочка, не имевших в анамнезе сахарного диабета или хронической сердечной недостаточности. Всего было включено 4017 больных, 2019 из которых получали дапаглифлозин, 1998 – плацебо. Длительность наблюдения составила около 1 года. Результаты исследование оценивали по методу "отношения победителей" (win ratio). Конечными точками по их иерархической значимости были смерть, госпитализация в связи с сердечной недостаточностью, нефатальный ИМ, развитие фибрилляции/трепетания предсердий, появление сахарного диабета 2 типа [34]. Наступление смерти или госпитализации по поводу сердечной недостаточности было зарегистрировано у 50 больных (2,5%), принимавших дапаглифлозин и у 52 больных (2,6%), принимавших плацебо (HR, 0,95 (95% ДИ,

0,64-1,40), что не позволило сделать утверждение о благоприятном влиянии дапаглифлозина на исходы острого ИМ. При вторичном анализе было отмечено, что препарат вызывал благоприятные метаболические изменения.

Чуть позже были опубликованы результаты аналогичного исследования с эмпаглифлозином EMPACT-MI (EMPAgliflozin for the prevention of Chronic heart failure and morTality after an acute Myocardial Infarction) [35]. Это было классическое двойное слепое, рандомизированное, плацебо-контролируемое исследование, в которое включались больные, госпитализированные по поводу острого ИМ и имевшие повышенный риск развития сердечной недостаточности. 3260 больным назначали эмпаглифлозин, 3262 – плацебо. ПККТ была госпитализация по поводу сердечной недостаточности или смерть от любых причин.

Медиана наблюдения составила 17,9 месяцев. За это время наступление ПККТ отмечено у 267 больных (8,2%) у больных, получавших эмпаглифлозин и у 298 больных (9,1%), получавших плацебо. Вероятность наступления ПККТ на 100 человека-лет составила для дапаглифлозина 5,9, для плацебо 6,6 (HR, 0,90 (95% ДИ, 0,76-1,06) $p=0,21$). Таким образом, ни один из представителей класса SGLT2 – ингибиторов не показал значимых преимуществ в улучшении прогноза жизни больных, перенесших ИМ и имеющих высокий риск развития сердечной недостаточности. Тот факт, что в двух названных выше РКИ использовались разные методы статистического анализа, давшие примерно одинаковый результат, позволяет предположить, что полученные результаты не были случайными.

Наконец, нельзя не упомянуть еще об одном исследовании, в котором не изучали эффективность новых методов лечения ИМ, а, напротив, пытались подтвердить эффективность старых, давно доказавших свою эффективность методов лечения. Надо отметить, что многие специалисты по доказательной медицине уже давно выражали сомнения в эффективности методов лечения ИМ и его исходов, доказавших свою значимость в конце XX века, в так называемую "дореперфузионную" эру лечения ИМ и призывали провести новые РКИ, доказывающие эффективность этих препаратов в современных условиях [36]. В первую очередь это касалось БАБ, препаратов, как уже отмечалось, первых доказавших свое положительное влияние на смертность больных, перенесших ИМ.

Одним из таких исследований стало РКИ REDUCE-AMI (Randomized Evaluation of Decreased Usage of Beta-Blockers after Acute Myocardial Infarction), целью которого было изучить, как влияют БАБ на отдаленные исходы больных, перенесших острый ИМ, и не имеющих явных признаков сердечной недостаточности [37]. Отметим, что именно такие больные включались в исследование Vнат и ему подобные. Это было открытое РКИ в параллельных группах, оно проводилось в 45 центрах Швеции, Эстонии и Новой

Зеландии. Больных острым ИМ с фракцией выброса не менее 50% после проведения коронарографии разделяли на 2 группы. Одной назначали бета-блокаторы – БАБ (метопролол или бисопролол), другой бета-блокаторы не назначали.

ПККТ была смерть или развитие повторного ИМ. С сентября 2017 по май 2023 гг. было включено 5020 больных. Медиана наблюдения составила 3,5 лет (интерквартильный размах от 2,2 до 4,7). За время наблюдения ПККТ возникла у 199 из 2508 больных (7,9%), получавших БАБ и у 208 из 2512 больных (8,3%), не получавших БАБ (HR, 0,96 (95% ДИ, 0,79-1,16) $p=0,64$).

Таким образом, среди больных острым ИМ, которым проводилась КАГ и у которых не была снижена фракция выброса, длительное применение БАБ не привело к снижению риска смерти от всех причин или повторного ИМ по сравнению с больными, не получавшими БАБ. В настоящее время проводятся еще 5 РКИ, изучающих влияние БАБ на прогноз жизни больных, перенесших острый ИМ. В редакционном комментарии, опубликованном в этом же номере журнала *The New England Journal of Medicine*, профессор Gabriel Steg написал, что "пока мы ожидаем результатов ряда выполняющихся исследований, пересматривающих роль БАБ в современной терапии, было бы уместно рассматривать роль рутинного назначения БАБ после ИМ как "травмированный резерв" (injured reserve) [38].

Дальнейшие перспективы

В настоящее время активно разрабатывается целый ряд инновационных подходов к лечению острого ИМ и улучшению его исходов. Один из них – попытка

применять мезенхимальные стромальные клетки для улучшения функции сердца при ИМ [39]. Ведется поиск генов, которые могут служить биомаркерами ИМ, соответственно воздействие на них может повлиять на результаты лечения [40]. Очевидно, что только РКИ смогут доказать, насколько эффективными и безопасными окажутся эти методы.

Заключение

Несмотря на огромные достижения доказательной медицины, в первую очередь второй половины XX века, в лечении острого ИМ и его исходов, ближайшая и отдаленная смертность от этого заболевания остается достаточно высокой. Это свидетельствует о сохранении высокого остаточного риска смерти после перенесенного ИМ. Исследования последних лет не внесли ничего принципиально нового в стратегию лечения больных острым ИМ или ранее перенесших ИМ. Практическая медицина остро нуждается в разработке принципиально новых подходов к лечению этого заболевания. Остается с нетерпением ожидать результатов РКИ, в которых будет реально доказана их ценность.

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. Obrastzov WP, Straschesko ND. Zur Kenntnis der Thrombose der Koronararterien des Herzens. *Z Klin Med.* 1910;71:116-32.
2. Herrick JB. Certain clinical features of sudden obstruction of the coronary arteries. *JAMA.* 1912;LIX(23):2015-22. DOI:10.1001/jama.1912.04270120001001.
3. Herrick JB. Thrombosis of the coronary arteries. *JAMA.* 1919;72(6):387-90. DOI:10.1001/jama.1919.02610060001001.
4. Lang G.F. Diseases of the circulatory system. With additions by M.S. Vovsi and A.L. Myasnikov. Moscow: Medgiz 1958. (in Russ.) Ланг Г.Ф. Болезни системы кровообращения. С дополнениями М.С. Вовси и А.Л. Мясникова. Москва: Медгиз, 1958.
5. A randomized trial of propranolol in patients with acute myocardial infarction. I. Mortality results. *JAMA.* 1982;247(12):1707-14. DOI:10.1001/jama.1982.03320370021023.
6. Effectiveness of intravenous thrombolytic treatment in acute myocardial infarction. Gruppo Italiano per lo Studio della Streptochinasi nell'Infarto Miocardico (GISSI). *Lancet.* 1986;1(8478):397-402.
7. Randomised trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both, or neither among 17,187 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS-2. ISIS-2 (Second International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. *Lancet.* 1988;2(8607):349-60. DOI:10.1016/S0140-6736(88)92833-4.
8. TIMI Study Group. The Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) trial. Phase I findings. *N Engl J Med.* 1985;312(14):932-6. DOI:10.1056/NEJM198504043121437.
9. Grines CL, Browne KF, Marco J, et al. A comparison of immediate angioplasty with thrombolytic therapy for acute myocardial infarction. The Primary Angioplasty in Myocardial Infarction Study Group. *N Engl J Med.* 1993;328(10):673-9. DOI:10.1056/NEJM199303113281001.
10. Huynh T, Perron S, O'Loughlin J, et al. Comparison of primary percutaneous coronary intervention and fibrinolytic therapy in ST-segment-elevation myocardial infarction: bayesian hierarchical meta-analyses of randomized controlled trials and observational studies. *Circulation.* 2009;119(24):3101-9. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.108.793745.
11. GISSI-3: effects of lisinopril and transdermal glyceryl trinitrate singly and together on 6-week mortality and ventricular function after acute myocardial infarction. Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'infarto Miocardico. *Lancet.* 1994;343(8906):1115-22.
12. Pfeffer MA, Braunwald E, Moyé LA, et al. Effect of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. Results of the survival and ventricular enlargement trial. The SAVE Investigators. *N Engl J Med.* 1992;327(10):669-77. DOI:10.1056/NEJM199209033271001.
13. Effect of ramipril on mortality and morbidity of survivors of acute myocardial infarction with clinical evidence of heart failure. The Acute Infarction Ramipril Efficacy (AIRE) Study Investigators. *Lancet.* 1993;342(8875):821-8.
14. The TRAndolapril Cardiac Evaluation (TRACE) study: rationale, design, and baseline characteristics of the screened population. The Trace Study Group. *Am J Cardiol.* 1994;73(10):44C-50C. DOI:10.1016/0002-9149(94)90623-8.
15. Pitt B, Remme W, Zannad F, et al; Eplerenone Post-Acute Myocardial Infarction Heart Failure Efficacy and Survival Study Investigators. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med.* 2003;348(14):1309-21. DOI:10.1056/NEJMoa030207.
16. Chen ZM, Jiang LX, Chen YP, et al; COMMIT (ClopIdogrel and Metoprolol in Myocardial Infarction Trial) collaborative group. Addition of clopidogrel to aspirin in 45,852 patients with acute myocardial infarction: randomised

- placebo-controlled trial. *Lancet*. 2005;366(9497):1607-21. DOI:10.1016/S0140-6736(05)67660-X.
17. Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, et al; Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy-Thrombolysis in Myocardial Infarction 22 Investigators. Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2004;350(15):1495-504. DOI:10.1056/NEJMoa040583.
 18. Pfeffer MA, Claggett B, Lewis EF, et al; PARADISE-MI Investigators and Committees. Angiotensin Receptor-Nepriylsin Inhibition in Acute Myocardial Infarction. *N Engl J Med*. 2021;385(20):1845-55. DOI:10.1056/NEJMoa2104508.
 19. Byrne RA, Rossello X, Coughlan JJ, et al; ESC Scientific Document Group. 2023 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes. *Eur Heart J*. 2023;44(38):3720-826. DOI:10.1093/eurheartj/ehad191.
 20. O'Gara PT, Kushner FG, Ascheim DD, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of ST-elevation myocardial infarction: executive summary: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2013;61(4):485-510. DOI:10.1016/j.jacc.2012.11.018. Erratum in: *J Am Coll Cardiol*. 2013;62(11):1039.
 21. Zuin M, Rigatelli G, Temporelli P, et al. Trends in acute myocardial infarction mortality in the European Union, 2012-2020. *Eur J Prev Cardiol*. 2023;30(16):1758-71. DOI:10.1093/eurjpc/zwad214.
 22. Sawayama Y, Takashima N, Harada A, et al. Incidence and In-Hospital Mortality of Acute Myocardial Infarction: A Report from a Population-Based Registry in Japan. *J Atheroscler Thromb*. 2023;30(10):1407-19. DOI:10.5551/jat.63888.
 23. Zuin M, Pinto DS, Nguyen T, et al. Trends in Cardiogenic Shock-Related Mortality in Patients With Acute Myocardial Infarction in the United States, 1999 to 2019. *Am J Cardiol*. 2023;200:18-25. DOI:10.1016/j.amjcard.2023.05.026.
 24. Thiele H, Ohman EM, de Waha-Thiele S, et al. Management of cardiogenic shock complicating myocardial infarction: an update 2019. *Eur Heart J*. 2019;40(32):2671-83. DOI:10.1093/eurheartj/ehz363.
 25. Nair R, Johnson M, Kravitz K, et al. Characteristics and Outcomes of Early Recurrent Myocardial Infarction After Acute Myocardial Infarction. *J Am Heart Assoc*. 2021;10(16):e019270. DOI:10.1161/JAHA.120.019270.
 26. Plakht Y, Gilutz H, Shiyovich A. When More Means Less: The Prognosis of Recurrent Acute Myocardial Infarctions. *J Clin Med*. 2021;10(24):5889. DOI:10.3390/jcm10245889.
 27. Martsevich SYu, Afonina OS, Zagrebely AV, et al. Comparative assessment of long-term survival of patients after primary and recurrent myocardial infarction: a data from the RIMIS registry. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2024;23(5):4001 (In Russ.) [Марцевич С.Ю., Афонина О.С., Загребельный А.В. и др. Сравнительная оценка отдаленной выживаемости пациентов, перенесших первичный и повторный инфаркт миокарда. Данные регистра РИМИС. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2024;23(5):4001. DOI:10.15829/1728-8800-2024-4001.
 28. Gershlick AH, Khan JN, Kelly DJ, et al. Randomized trial of complete versus lesion-only revascularization in patients undergoing primary percutaneous coronary intervention for STEMI and multivessel disease: the CvLPRIT trial. *J Am Coll Cardiol*. 2015;65(10):963-72. DOI:10.1016/j.jacc.2014.12.038.
 29. Mehta SR, Wood DA, Storey RF, et al; COMPLETE Trial Steering Committee and Investigators. Complete Revascularization with Multivessel PCI for Myocardial Infarction. *N Engl J Med*. 2019;381(15):1411-21. DOI:10.1056/NEJMoa1907775.
 30. Böhm F, Mogensen B, Engström T, et al; FULL REVASC Trial Investigators. FFR-Guided Complete or Culprit-Only PCI in Patients with Myocardial Infarction. *N Engl J Med*. 2024;390(16):1481-92. DOI:10.1056/NEJMoa2314149.
 31. Biscaglia S, Guiducci V, Escaned J, et al; FIRE Trial Investigators. Complete or Culprit-Only PCI in Older Patients with Myocardial Infarction. *N Engl J Med*. 2023;389(10):889-898. DOI:10.1056/NEJMoa2300468.
 32. Gibson CM, Kastelein JJP, Phillips AT, et al. Rationale and design of ApoA-I Event Reducing in Ischemic Syndromes II (AEGIS-II): A phase 3, multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled, parallel-group study to investigate the efficacy and safety of CSL112 in subjects after acute myocardial infarction. *Am Heart J*. 2021;231:121-7. DOI:10.1016/j.ahj.2020.10.052.
 33. Cotton M, Hawley A. SGLT2 inhibitors; suggested mechanism of actions in supporting post-myocardial infarction patients. *Future Cardiol*. 2023;19(9):419-22. DOI:10.2217/fca-2023-0066.
 34. James S, Erlinge D, Storey RF, et al. Dapagliflozin in Myocardial Infarction without Diabetes or Heart Failure. *NEJM Evid*. 2024;3(2):EVIDoa2300286. DOI:10.1056/EVIDoa2300286.
 35. Butler J, Jones WS, Udell JA, et al. Empagliflozin after Acute Myocardial Infarction. *N Engl J Med*. 2024;390(16):1455-66. DOI:10.1056/NEJMoa2314051.
 36. Granger CB, Pocock SJ, Gersh BJ. The need for new clinical trials of old cardiovascular drugs. *Nat Rev Cardiol*. 2023;20(2):71-2. DOI:10.1038/s41569-022-00819-1.
 37. Yndigegn T, Lindahl B, Mars K, et al; REDUCE-AMI Investigators. Beta-Blockers after Myocardial Infarction and Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med*. 2024;390(15):1372-81. DOI:10.1056/NEJMoa2401479.
 38. Steg PG. Routine Beta-Blockers in Secondary Prevention — On Injured Reserve. *N Engl J Med*. 2024;390(15):1434-36. DOI:10.1056/NEJMe2402731.
 39. Barrère-Lemaire S, Vincent A, Jorgensen C, et al. Mesenchymal stromal cells for improvement of cardiac function following acute myocardial infarction: a matter of timing. *Physiol Rev*. 2024;104(2):659-725. DOI:10.1152/physrev.00009.2023.
 40. You H, Dong M. Identification of Immuno-Inflammation-Related Biomarkers for Acute Myocardial Infarction Based on Bioinformatics. *J Inflamm Res*. 2023;16:3283-302. DOI:10.2147/JIR.S421196.

Сведения об Авторах/About the Authors

Марцевич Сергей Юрьевич [Sergey Yu. Martsevich]

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

АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ КЛИНИЧЕСКОЙ ФАРМАКОЛОГИИ

Баксдростат и финеренон: новые ингибиторы гормональной системы альдостеронсинтаза-альдостерон-минералокортикоидный рецептор для лекарственной терапии резистентной артериальной гипертензии

Кузьмин О. Б. *, Бучнева Н. В., Белянин В. В., Жежа В. В., Столбова М. В.
Оренбургский государственный медицинский университет, Оренбург, Россия

Резистентная артериальная гипертензия (АГ) характеризуется отсутствием контроля целевого артериального давления (АД), несмотря на длительный прием оптимальных или максимально переносимых доз трех разных антигипертензивных препаратов, включая диуретик. Пациенты с резистентной АГ входят в группу лиц с высоким риском сердечно-сосудистых и почечных осложнений, включая ускоренное прогрессирование хронической болезни почек с более быстрым переходом ее в конечную стадию заболевания. В основе резистентной АГ лежит чувствительная к соли, объем-зависимая форма АГ, которая обычно протекает на фоне повышенной продукции альдостерона и нормальной или даже сниженной активности ренина плазмы крови. Ключевую роль в ее формировании играет увеличение реабсорбции натрия в почках, связанное с избыточной активностью чувствительных к альдостерону эпителиальных натриевых каналов (epithelial sodium channel, ENaC), контролирующих реабсорбцию этого иона в дистальных сегментах нефрона. Предполагается, что в этом патологическом процессе, помимо альдостерона, участвует также малая Rho ГТФаза Rac1 – регуляторный G-белок, который может вступать в прямое лиганд-независимое взаимодействие с минералокортикоидными рецепторами, выполняя функцию мощного нестероидного активатора передачи их внутриклеточных сигналов. По данным контролируемых, рандомизированных клинических исследований, оптимальным четвертым препаратом для преодоления резистентности у таких пациентов является стероидный антагонист минералокортикоидных рецепторов (АМКР) спиронолактон. Однако включение этого препарата в антигипертензивную терапию не только не обеспечивает контроль АД у значительной части пациентов с резистентной АГ, но и существенно повышает риск развития гиперкалиемии, особенно у лиц с нарушенной функцией почек. В обзоре представлены данные об особенностях фармакодинамики и фармакокинетики новых ингибиторов гормональной системы альдостеронсинтаза-альдостерон-минералокортикоидный рецептор баксдростата и финеренона, а также результаты клинических исследований, посвященных оценке клинической эффективности и профиля безопасности этих препаратов у пациентов с резистентной АГ.

Ключевые слова: резистентная артериальная гипертензия, почка, эпителиальные натриевые каналы, Rho ГТФ-аза Rac1, ингибиторы альдостеронсинтазы, антагонисты минералокортикоидных рецепторов, баксдростат, финеренон.



Для цитирования: Кузьмин О. Б., Бучнева Н. В., Белянин В. В., Жежа В. В., Столбова М. В. Баксдростат и финеренон: новые ингибиторы гормональной системы альдостеронсинтаза-альдостерон-минералокортикоидный рецептор для лекарственной терапии резистентной артериальной гипертензии. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2024;20(4):451-459. DOI: 10.20996/1819-6446-2024-3064. EDN KAQZDN

Baxdrostat and finerenone: new aldosterone synthase-aldosterone-mineralocorticoid receptor hormonal system inhibitors for the drug treatment of resistant arterial hypertension

Kuzmin O. B. *, Buchneva N. V., Belyanin V. V., Zhezha V. V., Stolbova M. V.
Orenburg State Medical University, Orenburg, Russia

Resistant arterial hypertension is characterized by failure to control target blood pressure despite long-term use of optimal or maximum tolerated doses of three different antihypertensive drugs, including diuretic. Patients with resistant hypertension are included in a group of people at high risk of cardiovascular and renal complications, including accelerated progression of chronic kidney disease with a more rapid transition to the final stage of the disease. Resistant hypertension is based on a salt-sensitive, volume-dependent form of hypertension, which usually occurs against the background of increased aldosterone production and normal or even decreased renin plasma activity. A key role in its formation is played by an increase of sodium reabsorption in the kidneys, associated with excessive activity of aldosterone-sensitive epithelial sodium channels (ENaC), which control the reabsorption of this ion in the distal segments of the nephron. It is assumed that in this pathological process, in addition to aldosterone, is also involved the small Rho GTFase Rac1 – regulatory G-protein, which can enter into a direct ligand-independent interaction with mineralocorticoid receptors, performing the function of a powerful nonsteroidal activator of the transmission of their intracellular signals. Based on controlled, randomized clinical trials, the optimal fourth drug to overcome resistance in such patients is the steroid mineralocorticoid receptor antagonist spironolactone. However, the inclusion of this drug in antihypertensive therapy not only fails to control blood pressure in a significant proportion of patients with resistant hypertension, but also significantly increases the risk of hyperkalemia, especially in people with impaired renal function. The review presents data on the pharmacodynamics and pharmacokinetics of new inhibitors of aldosterone synthase-aldosterone-mineralocorticoid receptor hormonal system baxdrostat and finerenone, as well as the results of clinical studies assessing the clinical effectiveness and safety profile of these drugs in patients with resistant hypertension.

Keywords: resistant arterial hypertension, kidney, epithelial sodium channels, Rho GTP-ase Rac1, aldosterone synthase inhibitors, mineralocorticoid receptor antagonists, baxdrostat, finerenone.

For citation: Kuzmin O.B., Buchneva N.V., Belyanin V.V., Zhezha V.V., Stolbova M.V. Baxdrostat and finerenone: new aldosterone synthase-aldosterone-mineralocorticoid receptor hormonal system inhibitors for the drug treatment of resistant arterial hypertension. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2024;20(4):451-459. DOI: 10.20996/1819-6446-2024-3064. EDN KAZQDN

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

Received/Поступила: 15.05.2024

Review received/Рецензия получена: 10.06.2024

Accepted/Принята в печать: 23.09.2024

Введение

Резистентная форма артериальной гипертензии (АГ) является клинической разновидностью неконтролируемой АГ, при которой соответствующие меры по ведению образа жизни и длительный прием оптимальных или максимально переносимых доз трех разных антигипертензивных препаратов, включая диуретик, не обеспечивают достижение целевого значения артериального давления (АД) <140/90 мм рт.ст., несмотря на подтвержденную приверженность лечению [1].

В популяции пациентов с АГ распространенность истинной резистентной АГ достигает 10,3%, с увеличением до 22,9% среди больных с АГ и хронической болезнью почек (ХБП) [2]. Пациенты с истинной резистентной АГ входят в группу лиц с высоким риском сердечно-сосудистых и почечных осложнений, включая ускоренное прогрессирование ХБП с более быстрым переходом ее в конечную стадию заболевания [3, 4]. В связи с этим для достижения целевых значений АД у таких больных, особенно у лиц с ХБП и сахарным диабетом 2 типа (СД2), разрабатываются новые схемы лечения с добавлением к трем ранее используемым препаратам четвертого лекарственного средства, обладающего иным механизмом антигипертензивного действия.

Выявление ключевой роли нейрогормонального дисбаланса и, прежде всего, повышенной активности гормональной системы альдостеронсинтаза-альдостерон-минералокортикоидный рецептор в формировании солечувствительной, объем-зависимой резистентной АГ позволило разработать новые подходы к повышению эффективности лекарственной терапии этой популяции больных. Сравнение антигипертензивных эффектов стероидного антагониста минералокортикоидных рецепторов (АМКР) спиронолактона с доксазозином и некоторыми другими антиадренергическими средствами показало, что для контроля АД у лиц с резистентной АГ оптимальным четвертым препаратом является спиронолактон, который при назначении в дозе 25-50 мг/сут. позволяет достичь целевого уровня систолического АД <135 мм рт.ст. у 58% пациентов. Это положение, полученное в контролируемых, рандомизированных клинических исследованиях PATHWAY-2 и ReHOT [5, 6], на-

шло отражение в современных рекомендациях по диагностике и ведению пациентов с АГ [1, 7, 8].

Между тем, включение стероидного АМКР спиронолактона в антигипертензивную терапию не обеспечивает достижение адекватного контроля АД у значительной части пациентов с резистентной АГ, участвовавших в исследовании PATHWAY-2 [5]. Длительный прием этого препарата в комбинации с ингибиторами ангиотензин-превращающего фермента (иАПФ) или заменяющими их блокаторами АТ1-ангиотензиновых рецепторов (БРА) связан также с высоким риском развития гиперкалиемии, особенно у лиц с выраженной ХБП [9, 10]. Неблагоприятной особенностью спиронолактона является недостаточная селективность, которая клинически проявляется в гинекомастии и эректильной дисфункции у мужчин и нарушения менструального цикла у женщин, возникающих при блокаде стероидных рецепторов мужских и женских половых гормонов [9].

В данном нарративном обзоре представлены данные об особенностях фармакодинамики и фармакокинетики новых ингибиторов гормональной системы альдостеронсинтаза-альдостерон-минералокортикоидный рецептор баксдростата¹ и финеренона, а также результаты клинических исследований, посвященных оценке клинической эффективности и профиля безопасности этих препаратов у пациентов с резистентной АГ.

Система альдостеронсинтаза-альдостерон-минералокортикоидный рецептор и почечные механизмы формирования солечувствительной резистентной АГ

Почки играют главную роль в патогенезе эссенциальной и различных форм вторичной АГ [11]. Одним из основных факторов, включающих почки в механизм формирования АГ, является нарушение пресорного натрийуреза, благодаря которому они выполняют функцию "баростата" сердечно-сосудистой системы, поддерживающего системное АД на уровне, необходимом для сохранения водно-солевого

¹ Препарат не зарегистрирован в РФ.

и циркуляторного гомеостаза организма. Воздействие на почки генетических, нейрогормональных и других факторов, увеличивающих реабсорбцию натрия в проксимальном и других отделах нефрона, ведет к подавлению этого механизма и компенсаторному сдвигу кривой "перфузионное давление/натрий-урез" в сторону повышенного АД. Благодаря этому в сердечно-сосудистой системе устанавливается новый, более высокий уровень АД, способствующий восстановлению способности почек поддерживать в организме адекватный баланс натрия и объем внеклеточной жидкости [12-14].

Клинические данные свидетельствуют о том, что в основе резистентной АГ лежит чувствительная к соли, объем-зависимая форма АГ, которая обычно протекает на фоне повышенной продукции альдостерона, сохранения гиперактивности симпатической нервной системы и нормальной или даже сниженной активности ренина плазмы [14]. У пациентов с резистентной АГ, несмотря на длительную терапию иАПФ/БРА и диуретиками, сохраняется повышенная реабсорбция натрия в почках, которая сопровождается увеличением объема внутрисосудистой жидкости, характерным для низкорениновой, солечувствительной АГ. Нарушение прессорного натрийуреза при этой форме АГ, в отличие от лиц с солерезистентной АГ, характеризующихся повышенной активностью ренин-ангиотензиновой системы, происходит не в проксимальных канальцах почек, а в дистальных отделах нефрона [16]. Главную роль в увеличении реабсорбции натрия почками у таких больных играют чувствительные к альдостерону эпителиальные натриевые каналы (epithelial sodium channel, ENaC), контролирующие реабсорбцию этого иона в конечной части дистальных почечных канальцев и кортикальных собирательных трубках [17, 18]. Этот функциональный дефект почечной реабсорбции натрия не только прямо включается в механизм повышения АД у пациентов с резистентной АГ, но и является одной из основных причин их повышенной солечувствительности, так как препятствует компенсаторному увеличению потери натрия с мочой при длительном избыточном потреблении соли [16, 19].

В формировании этого дефекта почечной обработки натрия у больных с резистентной АГ ключевую роль играет повышенная активность системы альдостеронсинтаза-альдостерон-минералокортикоидный рецептор [20]. Это касается и лиц с истинной резистентной АГ после исключения у них псевдорезистентности, первичного гиперальдостеронизма и других форм вторичной АГ, как правило, представляющих собой эндокринные нарушения. У большинства из них также наблюдается сдвиг нейрогормонального баланса в сторону повышения активности альдостерона и, особенно, увеличения отношения альдостерон/ренин плазмы крови, характерного для больных с низкорениновой, солечувствительной резистентной АГ [5]. Причины повышенной продукции альдосте-

рона у таких пациентов недостаточно ясны, но одной из них может быть феномен прорыва (ускользания) альдостерона, возникающий при длительном назначении иАПФ/БРА [21, 22]. Эти нейрогормональные нарушения имеют неблагоприятные последствия, которые проявляются не только в эндотелиальной дисфункции, ремоделировании и увеличении жесткости артериальных сосудов, но и в повышении активности ENaC и сохранении избыточной реабсорбции натрия в дистальных отделах нефрона, препятствующей снижению АД, несмотря на длительную терапию тиазидными/тиазидоподобными диуретиками.

В стимулирующем действии альдостерона на ENaC участвуют минералокортикоидные рецепторы клеток дистального отдела нефрона, которые являются гормонально регулируемы факторами транскрипции, запускающими скоординированные изменения в экспрессии многочисленных генов, включая гены структурных и регуляторных белков. Основной эффект альдостерона связан с активацией классического сигнального пути, который индуцирует синтез, транслокацию структурных белков и повышение плотности ENaC в апикальной мембране канальцевых клеток. Альдостерон увеличивает также транскрипцию гена и содержание в клетках киназы Sgk1 (сывороточной и глюкокортикоидиндуцируемой киназы 1) — основного регуляторного белка, который включается в механизм повышения экспрессии структурных белков ENaC и облегчения переноса ионов натрия через апикальную клеточную мембрану [23, 24].

Активация минералокортикоидных рецепторов в клетках дистальных отделов нефрона может происходить и без альдостерона в результате связывания с ними других биологически активных веществ. Одним из них является малая Rho ГТФаза Rac1 — регуляторный G-белок, который участвует в передаче внутриклеточных сигналов, регулирующих организацию актинового цитоскелета, генерацию активных форм кислорода (АФК) и функциональное состояние клеток почечной ткани, включая мезангиальные клетки клубочков, подоциты и эпителиальные клетки почечных канальцев [25, 26]. Недавно установлено, что Rac1 может вступать в прямое лиганд-независимое взаимодействие с минералокортикоидными рецепторами, выполняя функцию мощного нестероидного активатора передачи их внутриклеточных сигналов. Благодаря этому под влиянием избыточной активности Rac1, независимо от уровня в крови альдостерона, ускоряются процессы ядерной транслокации минералокортикоидных рецепторов и возрастает активность сигнальных путей, контролирующих ENaC в клетках дистальных отделов нефрона [27, 28].

Сейчас становится все более очевидным, что аномальная активация Rac1 в ответ на солевую нагрузку может прямо участвовать в патогенезе низкорениновой, солечувствительной АГ, лежащей в основе резистентной АГ. У крыс Dahl-SS с классической моделью чувствительной к соли АГ с низкой активностью рени-

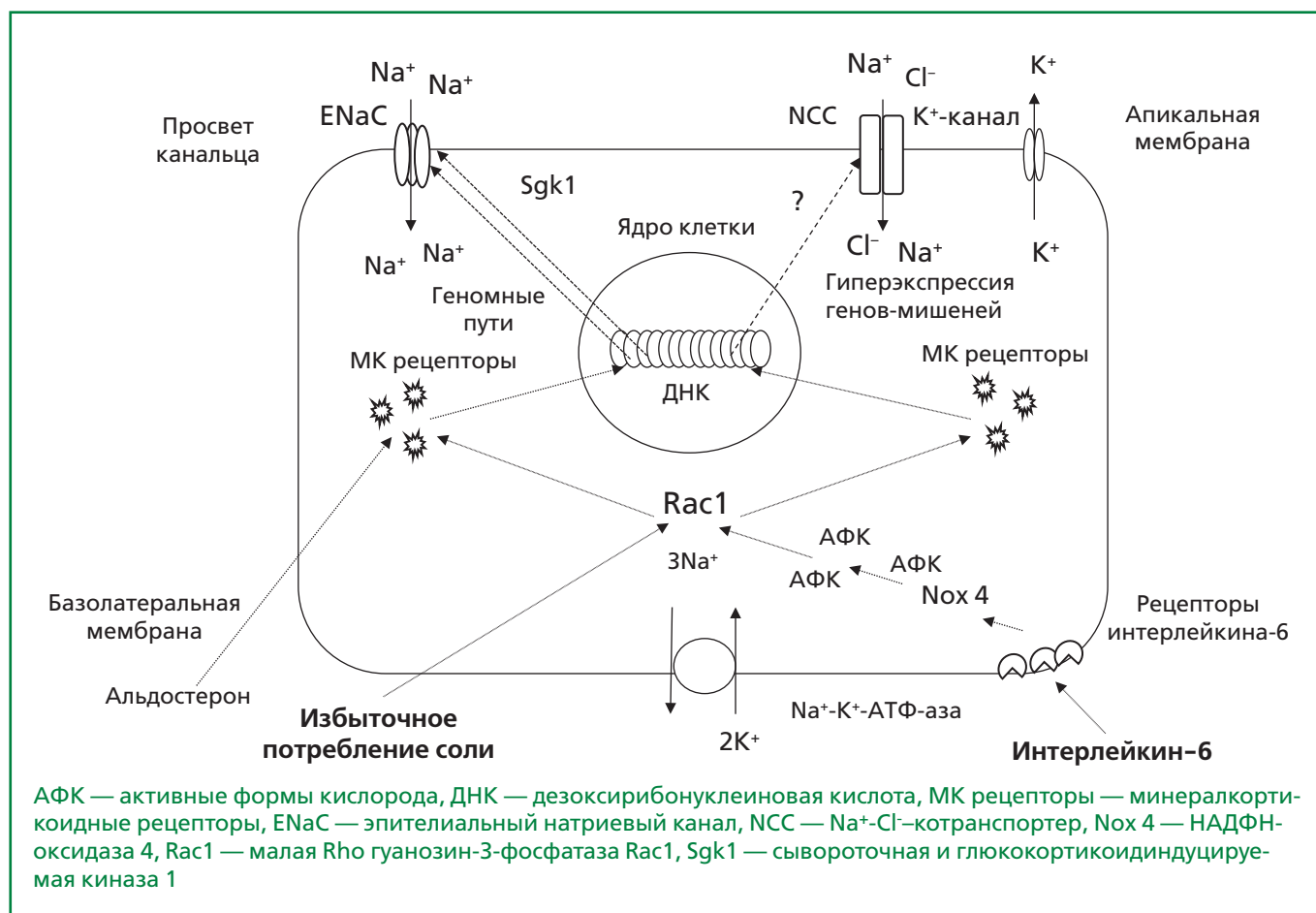


Рисунок. Включение Rac1 в механизм независимой от альдостерона стимуляции реабсорбции натрия в клетках дистального отдела нефрона

на наблюдается парадоксальная активация минералокортикоидных рецепторов, которая не зависит от альдостерона, но сопровождается повышением активности нисходящей киназы Sgk1 и гиперэкспрессией ENaC в апикальной мембране канальцевых клеток [29]. Многочисленные данные указывают на то, что этот внутриклеточный эффект опосредуется регуляторным белком Rac1, который лиганд-независимым способом взаимодействует с минералокортикоидными рецепторами, активирует ENaC в дистальных отделах нефрона и включается в механизм формирования низкорениновой, солечувствительной АГ с низким содержанием альдостерона в крови [30-32]. Свой вклад в активацию Rac1, увеличение реабсорбции натрия и повышение АД при этой форме АГ вносит, по-видимому, и хроническое воспаление почечной ткани. Недавно установлено, что провоспалительный цитокин IL-6 (интерлейкин-6) с участием АФК и Rac1 активирует минералокортикоидные рецепторы конечной части дистальных канальцев и запускает сигнальные пути, которые приводят к увеличению активности не только ENaC, но и чувствительного к тиазидам NCC (Na⁺-Cl⁻-котранспортера), участвующего в реабсорбции натрия в этом сегменте нефрона [33].

Внутриклеточный механизм, реализующий действие активированных лиганд-независимым способом минералокортикоидных рецепторов на NCC, остается неясным, так как сам альдостерон не оказывает прямого влияния на активность этого ионного транспортера (рис.).

Выявление независимого от альдостерона почечного механизма формирования низкорениновой, солечувствительной АГ с участием Rac1 подтверждает представление о "субклиническом гиперальдостеронизме", в основе которого лежит продукция альдостерона низкого уровня и/или повышенная чувствительность минералокортикоидных рецепторов к действию этого гормона [34]. Однако такая особенность нейрогормонального дисбаланса характерна лишь для части больных с истинной резистентной АГ. Большинство же пациентов с резистентной АГ имеют повышенный уровень альдостерона в крови, который характерен для лиц с вторичными формами АГ, включая больных с первичным гиперальдостеронизмом, ХБП и СД2 [14]. Следует поэтому ожидать, что в этой популяции пациентов селективные ингибиторы альдостеронсинтазы, избирательно подавляющие продукцию альдостерона, могут оказывать достаточно выра-

женный антигипертензивный эффект. В то же время АМКР способны снижать АД при солечувствительной АГ не только у лиц с повышенным, но и низким уровнем альдостерона, что косвенно подтверждает участие в формировании этого фенотипа АГ механизмов, не связанных с участием этого гормона [35].

Селективный ингибитор альдостеронсинтазы баксдростат

Селективные ингибиторы альдостеронсинтазы – новый класс ингибиторов гормональной системы альдостеронсинтаза-альдостерон-минералокортикоидный рецептор, которые избирательно тормозят процесс образования альдостерона в клетках коры надпочечников и снижают его содержание в крови [36]. Наиболее перспективным из них является препарат второго поколения баксдростат, который обладает более чем 100-кратной селективностью в отношении альдостеронсинтазы (CYP11B2) по сравнению со стероидной 11 β -гидроксилазой (CYP11B1), контролирующей синтез глюкокортикоидного гормона кортизола. Благодаря таким свойствам баксдростат при назначении в терапевтических дозах практически не влияет на продукцию кортизола и не вызывает нежелательные побочные эффекты, связанные с недостаточной выработкой этого гормона [36]. В настоящее время баксдростат проходит клинические исследования в качестве нового лекарственного препарата для лечения заболеваний, связанных с неадекватно повышенным уровнем альдостерона, включая резистентную АГ, ХБП и первичный гиперальдостеронизм.

По данным фармакокинетических исследований, проведенных у 56 здоровых лиц, баксдростат быстро всасывается в кишечнике, относительно медленно метаболизируется в печени с образованием активного метаболита и частично выводится почками. Пик концентрации препарата в крови наблюдается спустя 2-3 часа после приема, период полувыведения составляет 26-31 час, что обеспечивает его эффективность при однократном назначении в течение суток. Баксдростат в дозе 2,5-5,0 мг/сут. к 10 дню наблюдения вызывает устойчивое снижение уровня альдостерона в сыворотке крови на 51-73%, не оказывая при этом заметного влияния на содержание в ней кортизола. Побочные эффекты встречаются редко и включают головную боль, назофарингит и диарею. Период полувыведения и величина почечного клиренса при однократном приеме 10 мг препарата существенно не изменяются у больных ХБП с СКФ <15 мл/мин/1,73 м², что предполагает отсутствие необходимости коррекции суточной дозы у лиц с тяжелым нарушением функции почек [37, 38].

Недавно опубликованы результаты исследования VrigNTM, в котором оценивалась эффективность и безопасность баксдростата у 248 больных резистентной АГ с высоким уровнем альдостерона, кото-

рые были рандомизированы в группы сравнения, получавшие препарат в дозе 0,5, 1 и 2 мг/сут. или плацебо [39]. Из них около 40% участников имели СД2, более 90% принимали иАПФ/БРА. Среднее исходное значение СКФ в группах сравнения составляло 81-85 мл/мин/1,73 м². К концу 12 недель наблюдения офисное систолическое АД (САД) при приеме баксдростата в дозе 2, 1 и 0,5 мг/сут. снизилось на -20,3, -17,5 и -12,1 мм рт.ст., соответственно, по сравнению с -9,4 мм рт.ст. в группе плацебо. Величина снижения САД по сравнению с плацебо составила -11,0 мм рт.ст. (95% доверительный интервал (ДИ): -5,5 до -16,4; p<0,0001) при назначении баксдростата в дозе 2 мг/сут. и -8,1 мм рт.ст. (95% ДИ: -2,8 до -13,5; p=0,003) при приеме 1 мг/сут. Целевой уровень САД <130/80 мм рт.ст. был достигнут примерно у 46% лиц из группы пациентов, получавших препарат в дозе 2 мг/сут. Прием баксдростата в максимальной дозе сопровождался снижением более чем на 50% уровня альдостерона, приростом примерно в 2 раза активности ренина плазмы и отсутствием каких-либо существенных сдвигов в содержании кортизола в крови. В ходе исследования не было отмечено серьезных побочных эффектов, включая признаки недостаточности коры надпочечников. Всего зарегистрировано 6 случаев гиперкалиемии ($\geq 5,5$ ммоль/л), из-за которых ни один из участников не прекратил терапию. После промежуточной оценки результатов, показавших высокую клиническую эффективность и безопасность применения баксдростата у больных резистентной АГ с сохраненной функцией почек, исследование было досрочно завершено [39].

В настоящее время в рамках клинического исследования 2-ой фазы изучаются особенности антигипертензивного действия и профиль безопасности баксдростата у больных ХБП с неконтролируемой АГ. В исследование включены более 200 пациентов с С2-С4 стадиями ХБП (СКФ 25-75 мл/мин/1,73 м²), у которых офисное САД, несмотря на длительный прием максимальных доз иАПФ/БРА и других антигипертензивных препаратов, сохраняется на уровне ≥ 140 мм рт.ст. Участники разделены на группу плацебо и группы активного лечения, получающие низкую и высокую дозы баксдростата. Период активного лечения продолжится 26 недель. Основная первичная конечная точка – изменение среднего значения офисного САД по сравнению с плацебо в группах пациентов, получавших низкую и высокую дозу препарата. Длительность изучения безопасности баксдростата составит 32 недели². Результаты исследования позволят не только получить первоначальные данные об эффективности и безопасности баксдростата у больных ХБП с неконтролируемой АГ, но и оценить необходимость коррекции суточной дозы препарата в этой популяции пациентов.

² AstraZeneca. ClinicalTrial. Gov ID NCT05432167.

Недавно запланировано масштабное исследование ВахНТМ, посвященное выяснению эффективности, безопасности и переносимости баксдростата при его длительном назначении лицам с неконтролируемой и резистентной АГ. Предполагается, что в этом исследовании примут участие примерно 720 пациентов с уровнем СКФ ≥ 45 мл/мин/1,73 м², у которых, несмотря на длительный прием стабильных доз двух антигипертензивных препаратов, включая диуретик (неконтролируемая АГ) или трех и более препаратов, включая диуретик (резистентная АГ), не удастся достичь целевого АД. Основные первичные конечные точки – изменение величины офисного и 24-часового амбулаторного систолического АД по сравнению с плацебо спустя 24 недели после назначения баксдростата в дозах 1 и 2 мг/сут. В период до 54 недель предполагается оценить переносимость и профиль безопасности препарата, включая серьезные побочные явления и побочные эффекты, приводящие к прекращению режима лечения³.

Результаты исследования BrigНТМ показывают, что селективный ингибитор альдостеронсинтазы баксдростат в дозе 2 мг/сут. обеспечивает к концу 12 недель лечения контроль целевого офисного САД <130/80 мм рт.ст. у 46% больных резистентной АГ с С2 стадией ХБП и характеризуется благоприятным профилем безопасности с низким риском развития гиперкалиемии [39]. Новые клинические исследования позволят более точно оценить перспективы применения баксдростата как возможной альтернативы спиронолактону для преодоления резистентной АГ не только у лиц с сохраненной функцией почек, но и у пациентов с С3-С4 стадиями ХБП.

Нестероидный АМКР финеренон

Высокоселективный, нестероидный АМКР финеренон – препарат третьего поколения, который по сравнению со своими предшественниками спиронолактоном и эплереноном обладает улучшенными фармакодинамическими, фармакокинетическими свойствами и имеет более благоприятный профиль безопасности.

По химической структуре финеренон является производным дигидронафтиридина, которое благодаря "объемному" лиганд-независимому связыванию эффективно блокирует минералокортикоидные рецепторы даже в отсутствие альдостерона, что предполагает его высокую клиническую эффективность у лиц с низким содержанием этого гормона в крови [40]. Новый препарат избирательно взаимодействует с минералокортикоидными рецепторами разной локализации, но, в отличие от спиронолактона, не вызывает гинекомастию, сексуальную дисфункцию у мужчин, нарушение менструального цикла у женщин и другие побочные эффекты, характерные для

длительной блокады стероидных рецепторов мужских и женских половых гормонов [41]. Данные, полученные в доклинических исследованиях, свидетельствуют о том, что финеренон превосходит стероидные АМКР по своим противовоспалительным и антифибротическим свойствам и обладает более выраженным кардио- и нефропротективным действием [42, 43].

Нестероидная структура финеренона определяет не только специфическое взаимодействие с минералокортикоидными рецепторами, но и фармакокинетические свойства, которые существенно отличают его от стероидных аналогов. Финеренон, обладающий в 6-10 раз меньшей липофильностью, не проникает через гематоэнцефалический барьер и, в отличие от спиронолактона и эплеренона, накапливающихся преимущественно в почечной ткани, равномерно распределяется между сердцем и почками [42]. Такое сбалансированное распределение объясняет некоторые клинические эффекты финеренона, включая надежную кардиопротекцию и более низкий риск гиперкалиемии. Новый АМКР хорошо переносится, имеет короткий период полувыведения (2-3 часа), который практически не изменяется у пациентов с относительно сохраненной функцией почек и незначительно возрастает у лиц с выраженной почечной недостаточностью [44]. Предполагается, что более короткий период полувыведения финеренона по сравнению с эплереноном (4-6 часов) и спиронолактоном (16,5 часов) также может быть одной из причин снижения риска гиперкалиемии [45]. Длительный прием финеренона вызывает у больных с С3-С4 стадиями ХБП прирост содержания в крови примерно на 40%, но не требует существенной коррекции дозы, так как начальная доза назначается с учетом исходного уровня СКФ, а затем титруется в соответствии с динамикой содержания калия в сыворотке крови и величиной снижения СКФ [46].

В недавно завершенных исследованиях FIGARO-DKD и FIDELIO-DKD оценивалось влияние финеренона на основные почечные и сердечно-сосудистые исходы у больных СД2 с С2-С4 стадиями ХБП, длительное время получающих ингибиторы ренин-ангиотензиновой системы [47, 48]. Ретроспективный анализ результатов этих исследований, полученных у 13026 больных в течение 3 лет наблюдения, подтвердил высокую клиническую эффективность и безопасность применения нового препарата в этой популяции пациентов. Частота гиперкалиемии, приводившей к прекращению лечения, была низкой и составила в среднем 1,7% при приеме финеренона и 0,6% при назначении плацебо. Случаев смерти из-за гиперкалиемии не было зарегистрировано [49]. На основании этих данных эксперты KDIGO рекомендовали финеренон для снижения риска прогрессирования ХБП, нефатального инфаркта миокарда и госпитализации по поводу сердечной недостаточности больным СД2 с СКФ >25 мл/мин/1,73 м², нормаль-

³ AstraZeneca. ClinicalTrial. Gov ID NCT06034743.

ной концентрации калия в крови и альбуминурией (≥ 30 мг/г креатинина), получающих максимальные дозы иАПФ/БРА [50].

Первоначальные данные об антигипертензивном действии финеренона у пациентов с резистентной АГ получены в ретроспективном анализе FIDELITY-TRN, посвященном сравнительной оценке влияния финеренона (10-20 мг/сут.) и спиронолактона (25-50 мг/сут.) на величину снижения офисного САД у больных резистентной АГ с выраженной диабетической ХБП, участвовавших ранее в исследованиях FIDELITY и AMBER [52]. В него были отобраны 624 пациента из исследования FIDELITY [49] и 295 лиц из исследования AMBER, в котором выяснялась возможность применения патиомера (вещества, связывающего калий) для снижения риска гиперкалиемии при длительном назначении спиронолактона больным резистентной АГ с диабетической нефропатией [51]. Исходные значения СКФ в группах сравнения находились на уровне 35-37 мл/мин/1,73 м², что соответствует С3б стадии ХБП. Сравнивались результаты, полученные через 17 недель в исследовании FIDELITY, и данные, полученные спустя 12 недель в исследовании AMBER. Установлено, что величина снижения офисного САД в группе финеренона составляет -7,1 мм рт.ст., в группе плацебо -1,3 мм рт.ст. (разница -5,74; 95% доверительный интервал (ДИ): -3,49 до -7,99; $p < 0,0001$). Аналогичные показатели для групп спиронолактон+патиомер и спиронолактон+плацебо составили соответственно -11,7 и -10,8 мм рт.ст. (разница -1,0; 95% ДИ: -2,4 до -4,1; $p = 0,58$). Случаи гиперкалиемии ($\geq 5,5$ ммоль/л) выявлены у 12% больных в группе финеренона и у 3% пациентов в группе плацебо по сравнению с 35% при назначении спиронолактона+патиомера и 64% при приеме спиронолактона+плацебо. Прекращение лечения из-за гиперкалиемии было отмечено у 0,3% лиц, получавших финеренон, и у 0%, принимавших плацебо, по сравнению с 7% больных в группе спиронолактон+патиомер и 23% в группе спиронолактон+плацебо [52].

Результаты исследования FIDELITY-TRN указывают на то, что финеренон уступает спиронолактону по степени снижения офисного САД у больных резистентной АГ с выраженной диабетической нефропатией, но значительно превосходит его по показателям безопасности, связанным с риском развития гиперкалиемии. Не исключено, что новый препарат с учетом его специфического лиганд-независимого взаимодействия с минералокортикоидными рецепторами может оказаться более эффективным антигипертен-

зивным препаратом, чем спиронолактон, для лечения больных резистентной АГ с низким уровнем альдостерона, в формировании которой участвуют активированные Ras1 минералокортикоидные рецепторы почек (см. рис.). Дальнейшие клинические исследования позволят более точно оценить особенности антигипертензивного действия финеренона и профиль его безопасности в разных группах больных резистентной АГ с сохраненной и нарушенной функцией почек.

Заключение

Селективный ингибитор альдостеронсинтазы баксдростат и нестероидный АМКР финеренон – новые ингибиторы гормональной системы альдостеронсинтаза-альдостерон-минералокортикоидный рецептор, которые изучаются в клинических исследованиях как перспективные лекарственные средства для лечения ХБП, сердечной недостаточности и резистентной АГ.

Новое исследование ВахНТМ позволит выяснить клиническую эффективность и безопасность длительного лечения баксдростатом пациентов с резистентной АГ и начальными стадиями ХБП. Для оценки эффективности и безопасности применения баксдростата у больных резистентной АГ с более тяжелыми стадиями ХБП (С3б-С4) необходимы дополнительные клинические исследования.

По данным сравнительного исследования FIDELITY-TRN, финеренон уступает спиронолактону у больных резистентной АГ с выраженной диабетической нефропатией по степени снижения офисного САД, но значительно превосходит его по безопасности применения, связанного с риском развития тяжелой гиперкалиемии. В дальнейших клинических исследованиях необходимо выяснить, сохраняет ли новый антагонист минералокортикоидных рецепторов клиническую эффективность и благоприятный профиль безопасности не только в этой категории пациентов, но и в других группах больных с резистентной АГ.

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

Финансирование. Работа выполнена при поддержке Оренбургского государственного медицинского университета.

Funding. The study was performed with the support of the Orenburg State Medical University.

References / Литература

- Mancia G, Kreutz R, Brunström M, et al. 2023 ESH Guidelines for the management of arterial hypertension The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of hypertension: Endorsed by the International Society of Hypertension (ISH) and the European Renal Association (ERA). *J Hypertens*. 2023;41(12):1874-2071. DOI:10.1097/HJH.0000000000003480.
- Noubiap JJ, Nansseu JR, Nyaga UF, et al. Global prevalence of resistant hypertension: a meta-analysis of data from 3.2 million patients. *Heart*. 2019;105(2):98-105. DOI:10.1136/heartjnl-2018-313599.
- Carey RM, Calhoun DA, Bakris GL, et al; American Heart Association Professional/Public Education and Publications Committee of the Council on Hypertension; Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; Council on Clinical Cardiology; Council on Genomic and Precision Medicine; Council on Peripheral Vascular Disease; Council on Quality of Care and Outcomes Research; and Stroke Council. Resistant hypertension: detection, evaluation, and management: A scientific statement from the American Heart Association. *Hypertension* 2018;72(5):e53-e90. DOI:10.1161/HYP.0000000000000084.
- Kuzmin OB, Zhezha VV, Landar LN, Salova OA. Resistant arterial hypertension in patients with chronic kidney disease: prevalence, prognostic significance, reasons and approaches to antihypertensive therapy. *Nephrology (Saint-Petersburg)*. 2019;23(1):37-44. (In Russ.) [Кузьмин О.Б., Жежа В.В., Ландарь Л.Н., Салова О.А. Резистентная артериальная гипертензия у пациентов с хронической болезнью почек: распространенность, прогностическое значение, причины и подходы к антигипертензивной терапии. *Нефрология*. 2019;23(1):37-44]. DOI:10.24884/1561-6274-2019-23-37-44.
- Williams B, MacDonald TM, Morant S, et al; British Hypertension Society's PATHWAY Studies Group. Spironolactone versus placebo, bisoprolol, and doxazosin to determine the optimal treatment for drug-resistant hypertension (PATHWAY-2): a randomized, double-blind, crossover trial. *Lancet*. 2015;386(10008):2059-68. DOI:10.1016/S0140-6736(15)00257-3.
- Krieger EM, Drager LF, Giorgi DMA, et al; ReHOT Investigators. Spironolactone versus clonidine as a fourth-drug therapy for resistant hypertension: the ReHOT randomized study (Resistant Hypertension Optimal Treatment). *Hypertension*. 2018;71(4):681-90. DOI:10.1161/HYPERTENSIONAHA.117.10662.
- Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APHA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Hypertension*. 2018;71(19):e127-e248. DOI:10.1161/HYP.0000000000000066.
- Kobalava ZhD, Konradi AO, Nedogoda SV, et al. Arterial hypertension in adults. *Clinical guidelines* 2020. *Russ J Cardiol*. 2020;25(3):3786. (In Russ.) [Кобалава Ж.Д., Конради А.О., Недогода С.В. и др. Артериальная гипертензия у взрослых. *Клинические рекомендации* 2020. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(3):3786]. DOI:10.15829/1560-4071-2020-3-3786.
- Manolis AA, Manolis TA, Melita H, Manolis AS. Eplerenone versus spironolactone in resistant hypertension: an efficacy and/or cost or just a men's issue? *Curr Hypertens Rep*. 2019;21(3):22. DOI:10.1007/s11906-019-0924-0.
- Bolignano D, Palmer SC, Navaneethan SD, Strippoli GF. Aldosterone antagonists for preventing the progression of chronic kidney disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;29(4):CD007004. DOI:10.1002/14651858.CD007004.pub3.
- Kim GH. Primary role of the kidney in pathogenesis of hypertension. *Life (Basel)*. 2024;14(1):119. DOI:10.3390/life14010119.
- Guyton AC. Renal functional curve: a key to understanding the pathogenesis of hypertension. *Hypertension*. 1987;10(1):1-6. DOI:10.1161/01.hyp.10.1.1.
- Kuzmin OB, Pugaeva MO, Buchneva NV. Renal mechanisms of nephrogenic arterial hypertension. *Nephrology (Saint-Petersburg)*. 2008;12(2):39-46. (In Russ.) [Кузьмин О.Б., Пугаева М.О., Бучнева Н.В. Почечные механизмы нефрогенной артериальной гипертензии. *Нефрология*. 2008;12(2):39-46]. DOI:10.24884/1561-6274-2008-12-2-39-46.
- McDonough AA, Nguyen TM. Maintaining balance under pressure: integrated regulation of renal transporters during hypertension. *Hypertension*. 2015;66(3):450-5. DOI:10.1161/HYPERTENSIONAHA.115.04593.
- Gaddam KK, Nishizaka MK, Pratt-Ubunama MN, et al. Characterization of resistant hypertension: association between resistant hypertension, aldosterone, and persistent intravascular volume expansion. *Arch Intern Med*. 2008;168(11):1159-64. DOI:10.1001/archinte.168.11.1159.
- Hall JE. Renal Dysfunction, Rather Than Nonrenal Vascular Dysfunction, Mediates Salt-Induced Hypertension. *Circulation*. 2016;133(9):894-906. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.115.018526.
- Pavlov TC, Staruschenko A. Involvement of ENaC in the development of salt-sensitive hypertension. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2017;313(2):F135-F140. DOI:10.1152/ajprenal.00427.2016.
- Mutchler SM, Kirabo A, Kleyman TR. Epithelial sodium channel and salt-sensitive hypertension. *Hypertension*. 2021;77(3):759-67. DOI:10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.14481.
- Bailey MA, Dhaun N. Salt-sensitivity: causes, consequences, and recent advances. *Hypertension*. 2024;81(3):476-89. DOI:10.1161/HYPERTENSIONAHA.123.17959.
- Nesterov V, Bertog M, Canonica J, et al. Critical role of mineralcorticoid receptor in aldosterone-dependent and aldosterone independent regulation of ENaC in the distal nephron. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2021;321(3):F257-F268. DOI:10.1152/ajprenal.00139.2021.
- Mogi M. Aldosterone breakthrough from pharmacological perspective. *Hypertens Res*. 2022;45(6):967-75. DOI:10.1038/s41440-022-00913-4.
- Lopez AG, Louiset E, Lefebvre H. Aldosterone breakthrough as a clue to the physiological importance of paracrine regulation of aldosterone secretion. *Hypertens Res*. 2022;45(11):1832-34. DOI:10.1038/s41440-022-01009-9.
- Pearce D, Soundararajan R, Trimpert C, et al. Collecting duct principal cell transport processes and their regulation. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2015;10(1):135-46. DOI:10.2215/CJN.05760513.
- Valinsky WC, Touyz RM, Shrier A. Aldosterone, SGK1, and ion channels in the kidney. *Clin Sci (Lond)*. 2018;132(2):173-83. DOI:10.1042/CS20171525.
- Steichen C, Herve C, Hauet T, Bourmeuster N. Rho GTPases in kidney physiology and diseases. *Small GTPases*. 2022;13(1):141-61. DOI:10.1080/21541248.2021.1932402.
- Bock F, Dong X, Li S, et al. Rac1 promotes kidney collecting duct repair by mechanically coupling cell morphology to mitotic entry. *Sci Adv*. 2024;10(6):eadi7840. DOI:10.1126/sciadv.adi7840.
- Carpushev AV, Levchenko V, Ilatovskaya D, et al. Novel role Rac1/WAVE signaling mechanism in regulation of the epithelial Na⁺ channel. *Hypertension*. 2011;57(5):996-1002. DOI:10.1161/HYPERTENSIONAHA.110.157784.
- Pavlov TC, Levchenko V, Staruschenko A. Role of Rho GDP dissociation inhibitor α in control of epithelium sodium channel (ENaC) mediated sodium reabsorption. *J Biol Chem*. 2014;289(41):28651-9. DOI:10.1074/jbc.M114.558262.
- Aoi W, Niisato N, Sawabe Y, et al. Abnormal expression of ENaC and SGK1 mRNA induced by dietary sodium in Dahl salt-sensitivity hypertensive rats. *Cell Biol Int*. 2007;31(10):1288-91. DOI:10.1016/j.cellbi.2007.03.036.
- Shibata S, Mu S, Kawarazaki H, et al. Rac1 GTPase in rodent kidneys is essential for salt-sensitive hypertension via a mineralcorticoid receptor-dependent pathway. *J Clin Invest*. 2011;121(8):3233-43. DOI:10.1172/JCI43124.
- Nagase M. Role of Rac1 GTPase in salt-sensitive hypertension. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2013;22(2):148-55. DOI:10.1097/MNH.0b013e328350d0751.
- Kawarazaki W, Fujita T. Aberrant Rac1-mineralcorticoid receptor pathways in salt-sensitive hypertension. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 2013;40(12):929-36. DOI:10.1111/1440-1681.12177.
- Wynne BM, Samson TK, Moyer HC, et al. Interleukin 6 mediated activation of the mineralcorticoid receptor in the aldosterone sensitive nephron. *Am J Physiol Cell Physiol*. 2022;323(5):C1512-C1523. DOI:10.1152/ajpcell.00272.2021.
- Gray Z, Tu W, Chertow GM, Bhalla V. Aldosterone sensitivity: an opportunity to explore the pathogenesis of hypertension. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2021;320(3):F325-F335. DOI:10.1152/ajprenal.00415.2020.
- Shah SS, Zhang J, Gwini SM, et al. Efficacy and safety of mineralcorticoid receptor antagonists for the treatment of low-renin hypertension: a systematic review and meta-analysis. *J Hum Hypertens*. 2024;38(5):383-392. DOI:10.1038/s41371-023-00891-1.
- Bogman K, Schwab D, Delporte ML, et al. Preclinical and early clinical profile of a highly selective and potent oral inhibitor aldosterone synthase (CYP11B2). *Hypertension*. 2017;69(1):189-96. DOI:10.1161/HYPERTENSIONAHA.116.07716.
- Freeman MW, Bond M, Murphy B, et al. Results from a phase 1, randomized, doubly-blind, multiple ascending dose study characterizing the pharmacokinetics and demonstrating the safety and selectivity of the aldosterone synthase inhibitor baxdrostat in healthy volunteers. *Hypertens Res*. 2023;46(1):108-18. DOI:10.1038/s41440-022-01070-4.
- Freeman MW, Halvorsen YD, Bond M, et al. Results from a phase 1 study assessing the pharmacokinetic of the aldosterone synthase inhibitor baxdrostat in participants with varying degrees of renal function. *Clin Pharmacol Drug Dev*. 2024;4(13):410-18. DOI:10.1002/cpdd.1371.
- Freeman MW, Halvorsen YD, Marshall W, et al; BrigHTN Investigators. Phase 2 trial of baxdrostat for treatment-resistant hypertension. *N Engl J Med*. 2023;388(5):395-405. DOI:10.1056/NEJMoa2213169.
- Amazit L, Le Billan F, Kolkhof P, et al. Finerenone impedes aldosterone-dependent nuclear import of the mineralcorticoid receptor and prevents genomic recruitment of steroid receptor coactivator-1. *J Biol Chem*. 2015;290(36):21876-89. DOI:10.1074/jbc.M115.657957.
- Bärfacker R, Kuhl A, Hilisch A, et al. Discovery of BAY94-8862: a nonsteroidal antagonist of the mineralcorticoid receptor for treatment of cardiorenal diseases. *ChemMedChem*. 2012;7(8):1385-403. DOI:10.1002/cmdc.201200081.
- Kolkhof P, Delbeck M, Kretschmer A, et al. Finerenone, a novel selective nonsteroidal mineralcorticoid receptor antagonist protects from rat cardiorenal injury. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2014;64(1):69-78. DOI:10.1097/FJC.0000000000000091.
- Grune J, Benz V, Brix S, et al. Steroidal and nonsteroidal mineralcorticoid receptor antagonists cause differential cardiac gene expression in pressure overload-induced cardiac hypertrophy. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2016;67(5):402-11. DOI:10.1097/FJC.0000000000000336.
- Heinig R, Kimmekamp-Kirschbaum N, Halabi A, Lentini S. Pharmacokinetics of the novel nonsteroidal mineralcorticoid receptor antagonist finerenone (BAY94-8862) in individuals with renal impairment. *Clin Pharmacol Drug Dev*. 2016;5(6):488-501. DOI:10.1002/cpdd.263.
- Agarwal R, Anker SD, Bakris G, et al; FIDELIO-DKD and FIGARO-DKD Investigators. Investigating new treatment opportunities for patients with chronic

- kidney disease in type 2 diabetes: the role of finerenone. *Nephrol Dial Transplant*. 2022;37(6):1014-23. DOI:10.1093/ndt/gfaa294.
46. Heinig R, Essing T. The pharmacokinetics of the nonsteroidal mineralocorticoid receptor antagonist finerenone. *Clin Pharmacokinet*. 2023;62(12):1673-93. DOI:10.1007/s40262-023-01312-9.
47. Pitt B, Filippatos G, Agarwal R, et al. Cardiovascular events with finerenone in kidney disease and type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2021;385(24):2252-63. DOI:10.1056/NEJMoa2110956.
48. Bakris GL, Agarwal R, Anker SD, et al; FIDELIO-DKD Investigators. Effect of finerenone on chronic kidney disease outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2021;383(23):2219-29. DOI:10.1056/NEJMoa2025845.
49. Agarwal R, Filippatos G, Pitt B, et al; FIDELIO-DKD and FIGARO-DKD investigators. Cardiovascular and kidney outcomes with finerenone in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease: the FIDELITY pooled analysis. *Eur Heart J*. 2022;43(6):474-84. DOI:10.1093/eurheartj/ehab777.
50. Navaneethan SD, Zoungas S, Caramori ML, et al. Diabetes management in chronic kidney disease: synopsis of the KDIGO 2022 Clinical practice guidelines update. *Ann Intern Med*. 2023;176(3):381-7. DOI:10.7326/M22-2904.
51. Agarwal R, Rossignol P, Romero A, et al. Patiomer versus placebo to enable spironolactone use in patients with resistant hypertension and chronic kidney disease (AMBER): a phase 2, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2019;394(10208):1540-50. DOI:10.1016/S01140-6736(19)32135-X.
52. Agarwal R, Pitt B, Palmer B, et al. A comparative post hoc analysis of finerenone and spironolactone in resistant hypertension in moderate-to-advanced chronic kidney disease. *Clin Kidney J*. 2022;16(2):293-302. DOI:10.1093/ckj/sfac234.

Сведения об Авторах/About the Authors

Кузьмин Олег Борисович [Oleg B. Kuzmin]

eLibrary SPIN 4506-5296, ORCID 0000-0003-3730-3665

Бучнева Наталья Викторовна [Natalia V. Buchneva]

eLibrary SPIN 3760-5575, ORCID 0000-0002-4431-9641

Белянин Виталий Васильевич [Vitaly V. Belyanin]

eLibrary SPIN 1436-5367, ORCID 0000-0002-1981-179X

Жежа Владислав Викторович [Vladislav V. Zhezha]

eLibrary SPIN 3807-7394, ORCID 0000-0003-1321-2101

Столбова Марина Владимировна [Marina V. Stolbova]

eLibrary SPIN 9305-4353, ORCID 0000-0002-7536-0209

Стоит ли врачу ориентироваться на критерии Бирса при назначении прямых оральных антикоагулянтов пожилым пациентам?

Воробьева Н. М.* , Малая И. П., Закиев В. Д., Ткачёва О. Н.

Обособленное структурное подразделение — Российский геронтологический научно-клинический центр, ФГОАУ ВО Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия

Критерии Бирса — инструмент оптимизации фармакотерапии у пожилых пациентов, содержащий информацию о потенциально нецелесообразных (неуместных) лекарственных препаратах, который носит лишь рекомендательный характер и не обязателен к применению в Российской Федерации. В обновлённой версии критериев Бирса от 2023 г. изменилось мнение экспертов в отношении ривароксабана — вместо "использовать с осторожностью", как было указано в предыдущем документе от 2019 г., эксперты считают, что следует "избегать длительного лечения ривароксабаном при неклапанной фибрилляции предсердий (ФП) и венозных тромбозных осложнениях (ВТЭО) в пользу более безопасных альтернативных антикоагулянтов". Данное утверждение основано на доказательствах умеренного качества, полученных в наблюдательных исследованиях и сетевых метаанализах, которые значительно уступают рандомизированным контролируемым исследованиям (РКИ) и имеют многочисленные ограничения. Имеющаяся доказательная база по применению ривароксабана у пожилых пациентов с ФП и ВТЭО и критические замечания по методологии критериев Бирса свидетельствуют, что к рекомендациям экспертов Американского гериатрического общества, касающихся прямых оральных антикоагулянтов (ПОАК), следует относиться вдумчиво и осторожно. При выборе ПОАК у пожилых пациентов с ФП или ВТЭО следует ориентироваться в первую очередь на актуальные клинические рекомендации, обязательные к применению в Российской Федерации, и на данные исследований, в которых изучали эффективность и безопасность конкретных ПОАК у представленной категории больных. Ривароксабан — хорошо изученный у пожилых пациентов с ФП и ВТЭО антикоагулянт, т.к. его эффективность и безопасность установлены в РКИ и специально спланированных многоцентровых проспективных наблюдательных исследованиях, имеющих достаточно высокое качество доказательств. Таким образом, ривароксабан является обоснованным вариантом терапии пациентов пожилого и старческого возраста с ФП или ВТЭО.

Ключевые слова: критерии Бирса, прямые оральные антикоагулянты, ривароксабан, апиксабан, дабигатран, варфарин, пожилой возраст, эффективность, безопасность.



Для цитирования: Воробьева Н. М., Малая И. П., Закиев В. Д., Ткачёва О. Н. Стоит ли врачу ориентироваться на критерии Бирса при назначении прямых оральных антикоагулянтов пожилым пациентам? *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2024;20(4):460-467. DOI: 10.20996/1819-6446-2024-3089. EDN UOXAZU

Should a physician use the Beers criteria when prescribing direct oral anticoagulants to elderly patients?

Vorobyeva N. M.* , Malaya I. P., Zakiev V. D., Tkacheva O. N.

Russian Gerontological Scientific and Clinical Center, Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

The Beers Criteria are a tool for optimizing pharmacotherapy in elderly patients, containing information on potentially inappropriate drugs, which is only advisory in nature and is not mandatory for use in Russian Federation. In the updated version of the Beers Criteria from 2023, the expert opinion on rivaroxaban has changed — instead of "use with caution", as stated in the previous document from 2019, the experts now believe that "long-term treatment with rivaroxaban in non-valvular atrial fibrillation (AF) and venous thromboembolic complications (VTE) should be avoided in favor of safer alternative anticoagulants". This statement is based on moderate-quality evidence obtained from observational studies and network meta-analyses, which are significantly inferior to randomized controlled trials and have numerous limitations. The available evidence base for the use of rivaroxaban in elderly patients with AF and VTE and critical comments on the Beers criteria methodology, indicate the recommendations of the American Geriatrics Society experts regarding direct oral anticoagulants (DOAC) should be treated thoughtfully and carefully. When choosing a DOAC in elderly patients with AF or VTE, one should primarily focus on current clinical guidelines mandatory for use in Russian Federation, and on the data of studies that studied the efficacy and safety of specific DOACs in this category of patients. Rivaroxaban is a well-studied anticoagulant in elderly patients with AF and VTE, since its efficacy and safety have been established in RCTs and specially designed multicenter prospective observational studies with a fairly high quality of evidence. Based on this, rivaroxaban is a justified treatment option for elderly and senile patients with AF or VTE.

Keywords: Beers criteria, direct oral anticoagulants, rivaroxaban, apixaban, dabigatran, warfarin, elderly, efficacy, safety.

For citation: Vorobyeva N. M., Malaya I. P., Zakiev V. D., Tkacheva O. N. Should a physician use the Beers criteria when prescribing direct oral anticoagulants to elderly patients? *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2024;20(4):460-467. DOI: 10.20996/1819-6446-2024-3089. EDN UOXAZU

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

Received/Поступила: 06.08.2024

Review received/Рецензия получена: 22.08.2024

Accepted/Принята в печать: 23.09.2024

Введение

Рациональная фармакотерапия пожилых пациентов — одна из самых сложных задач для клинициста. Особенно это касается антикоагулянтной терапии, поскольку пожилой возраст считается независимым фактором риска как тромботических событий, так и кровотечений. Помимо этого, пожилые пациенты, как правило, являются полиморбидными и принимают значительное количество лекарств, в связи с чем возникает проблема полипрагмазии и межлекарственных взаимодействий, которые могут изменять эффект лекарственных препаратов и стать причиной развития нежелательных реакций. Для оптимизации фармакотерапии и снижения частоты побочных эффектов у пожилых пациентов разработаны специальные инструменты: критерии Бирса, STOPP/START, перечень FORTA и др.

Критерии Бирса (Beers) — рекомендации Американского гериатрического общества (American Geriatrics Society, AGS) для медицинских работников, разработанные с целью повышения безопасности назначения лекарств пациентам в возрасте ≥ 65 лет во всех ситуациях, за исключением паллиативного лечения [1]. Они представляют собой таблицы с информацией о лекарственных препаратах, потенциально нецелесообразных (неуместных) для применения у лиц пожилого возраста. Критерии Бирса впервые были сформулированы гериатром Марком Х. Бирсом в 1991 г. и впоследствии названы в его честь. В настоящее время их разрабатывают эксперты AGS из сферы медицины, фармации и ухода за больными. Обновление критериев Бирса происходит раз в несколько лет, последнее состоялось в 2023 г. [1].

В обновлённой версии критериев Бирса изменилось мнение экспертов в отношении ривароксабана — вместо "использовать с осторожностью", как было указано в предыдущем документе от 2019 г. [2], эксперты считают, что следует "избегать длительного лечения ривароксабаном при неклапанной фибрилляции предсердий (ФП) и венозных тромботических осложнениях (ВТЭО) в пользу более безопасных альтернативных антикоагулянтов" [1]. При этом авторы отмечают, что "в дозах, используемых для длительного лечения ВТЭО или неклапанной ФП, ривароксабан, по-видимому, имеет более высокий риск больших и желудочно-кишечных кровотечений (ЖКК) у пожилых людей, чем другие прямые оральные антикоагулянты (ПОАК), особенно апиксабан".

Эксперты AGS заявили, что это положение основано на доказательствах умеренного качества, полученных в наблюдательных исследованиях и сетевых метаанализах. Однако по сравнению с рандомизированными контролируруемыми исследованиями (РКИ) наблюдательные исследования реальной клинической практики и сетевые метаанализы значительно уступают по качеству доказательств и имеют многочисленные ограничения, такие как высокий риск си-

стематической ошибки отбора; отсутствие независимой валидации клинических исходов; недостающие клинические характеристики пациентов, способные повлиять на исходы (приверженность лечению, анамнез и риск кровотечений, сопутствующая терапия и др.); низкое качество данных; наличие неучтённых вмешивающихся факторов [3].

Важно отметить, что во всех РКИ ПОАК сравнивали с антагонистом витамина К варфарином, но не между собой, поэтому их результаты не позволяют сделать вывод о превосходстве какого-то одного ПОАК над другими, а их прямое сравнение является некорректным. Между тем, доказательства эффективности и безопасности ривароксабана у пожилых пациентов с ФП и ВТЭО, в т.ч. у "ослабленных", "хрупких" пожилых людей, получены в нескольких крупных РКИ и специально спланированных проспективных наблюдательных исследованиях. В связи с этим рекомендация экспертов AGS, предписывающая избегать назначения ривароксабана пожилым пациентам с ФП или ВТЭО в течение длительного срока, представляется не вполне обоснованной.

Исследования ривароксабана при фибрилляции предсердий

Для изучения эффективности и безопасности ПОАК при неклапанной ФП были проведены РКИ RE-LY с дабигатраном [4], ROCKET-AF с ривароксабаном [5] и ARISTOTLE с апиксабаном [6]. Доля пожилых пациентов в каждом из РКИ варьировала от 31 до 44%, а численность в сумме превысила 19 000 человек. Самая большая (44%) доля больных в возрасте старше 75 лет оказалась именно в ROCKET-AF (табл. 1), а средний возраст его участников (73 года) был больше, чем в RE-LY (71,5 год) и ARISTOTLE (70 лет).

Включение в ROCKET-AF значительного количества пожилых пациентов, в силу одного только возраста имеющих высокий риск тромбоза и кровотечения и отличающихся полиморбидностью, способствовало тому, что исследуемая популяция в ROCKET-AF в целом оказалась более "тяжёлой", чем в других РКИ. Так, средняя сумма баллов по шкале CHADS₂ составила 3,5 в ROCKET-AF против 2,2 и 2,1, соответственно в RE-LY и ARISTOTLE. Если доля пациентов с артериальной гипертензией оказалась схожей во всех трёх РКИ, то пропорция больных сердечной недостаточностью (63% против 35%), сахарным диабетом 2 типа (40% против 25%) и инсультом в анамнезе (55% против 19%) была существенно больше в ROCKET-AF по сравнению с ARISTOTLE. Риск кровотечений, оцениваемый по шкале HAS-BLED, тоже оказался выше в ROCKET-AF, чем в ARISTOTLE: 0-1 балл — 7,5% против 41%, 2 балла — 30,7% против 36%, ≥ 3 баллов — 61,7% против 23% [7-8].

Пожилые (≥ 75 лет) пациенты в ROCKET-AF также оказались более "тяжёлыми", чем больные аналогич-

Таблица 1. Характеристики пациентов пожилого возраста, включенных в рандомизированные исследования ПОАК и российский регистр РЕКВАЗА

Показатель	Дабигатран (RE-LY) [4]	Ривароксабан (ROCKET-AF) [5]	Апиксабан (ARISTOTLE) [6]	РЕКВАЗА (Рязань) [10]
Количество пациентов	18 113	14 264	18 201	530
Возраст, годы	71,5*	73**	70**	72*
Возраст ≥75 лет, %	40	44	31	40
Риск инсульта по шкале CHADS2 у всех пациентов, баллы*	2,1 и 2,2 [§]	3,5	2,1	3,2
Риск инсульта по шкале CHADS2 у пациентов в возрасте ≥75 лет, баллы*	2,6 и 2,7 [#]	3,7	2,7	-
Инсульт/ТИА в анамнезе, %	18,7	41,6	21,8	15
Сердечная недостаточность, %	25,4	58,6	24,3	97
Артериальная гипертония, %	75,4	92,7	83	98
Сахарный диабет, %	19,9	33,8	21,1	21
Инфаркт миокарда в анамнезе, %	17,2	18,5	15,5	20
* – представлены средние значения; ** – представлены медианы; [§] – указана сумма баллов для доз дабигатрана 110 и 150 мг; [#] – указана сумма баллов для возрастных подгрупп 75-84 года и ≥85 лет ПОАК – прямые оральные антикоагулянты, ТИА – транзиторная ишемическая атака				

ного возраста в ARISTOTLE (информация по пожилым пациентам в RE-LY не представлена). Средний балл по шкале CHADS2 составил 3,7 в ROCKET-AF и 2,7 в ARISTOTLE (см. табл. 1). При этом в ROCKET-AF никто из пожилых пациентов не набрал 1 балл по шкале CHADS2 (в ARISTOTLE таких оказалось 10,1%), 8,8% пожилых людей имели 2 балла (41,4% в ARISTOTLE), тогда как у подавляющего большинства (91,2%) сумма баллов была ≥3 (45,8% в ARISTOTLE).

Таким образом, характеристики больных, участвовавших в РКИ с ПОАК, значительно различались. Пациенты в ROCKET-AF оказались старше, у них были выше риск инсульта и частота хронических заболеваний. Указанные особенности пациентов из ROCKET-AF представляются очень важными в контексте опубликованной ранее работы по изучению "портрета" типичного российского пациента с ФП. В ней С.Ю. Марцевич и соавт. [9] проанализировали результаты нескольких российских регистров, в которых отражена клиническая характеристика пациентов с ФП, в т.ч. регистра РЕКВАЗА [10], с которым мы сопоставили данные из РКИ с ПОАК (см. табл. 1). Авторы обратили внимание, что характеристики участников RE-LY и ARISTOTLE довольно близки, тогда как пациенты в ROCKET-AF отличаются более тяжёлым течением болезни. При этом российские пациенты с ФП, обращающиеся в поликлинику, оказались более "тяжёлыми" даже по сравнению с участниками ROCKET-AF и, тем более, с больными из RE-LY и ARISTOTLE. Исследователи сделали вывод, что амбулаторные российские пациенты с ФП по своим характеристикам в большей степени соответствуют участникам РКИ ROCKET-AF, а также предположили, что профиль эффективности и безопасности ривароксабана, продемонстрированный в ROCKET-AF, может быть воспроизведён в реальной практике врача и у российских больных с ФП.

Во всей выборке пациентов РКИ ROCKET-AF по сравнению с варфарином приём ривароксабана (20 мг 1 раз в день; 15 мг 1 раз в день при клиренсе креатинина 30-49 мл/мин) ассоциировался со снижением риска инсульта и/или системных эмболий (СЭ) на 21% (отношение рисков [ОтнР] 0,79; 95% доверительный интервал [ДИ] 0,66-0,96; $p < 0,001$ для гипотезы "не хуже"; $p = 0,12$ для гипотезы "лучше") при подобном риске большого или клинически значимого небольшого кровотечения (ОтнР 1,03; 95% ДИ 0,96-1,11; $p = 0,44$). Важно, что риск больших кровотечений оказался практически одинаковым в группах ривароксабана и варфарина (ОтнР 1,04; 95% ДИ 0,90-1,20; $p = 0,58$). Более того, у больных, получавших ривароксабан, риск кровотечений из жизненно важных органов был ниже на 31%, внутричерепных кровоизлияний – на 33% и фатальных кровотечений – на 50%.

Среди пациентов старше 75 лет в группе ривароксабана отмечена тенденция к снижению риска инсульта/СЭ на 20% (ОтнР 0,80; 95% ДИ 0,63-1,02) по сравнению с варфарином [11]. Притом, что риск большого или клинически значимого "малого" кровотечения у пациентов в возрасте ≥75 лет из группы ривароксабана оказался выше на 13% (ОтнР 1,13; 95% ДИ 1,02-1,25), риск больших кровотечений был схожим (ОтнР 1,11; 95% ДИ 0,92-1,34), а риск фатальных кровотечений, напротив, был меньше на 55% (ОтнР 0,45; 95% ДИ 0,23-0,87) у леченных ривароксабаном, т.е. некоторое (на 13%) повышение риска геморрагических осложнений произошло за счёт клинически значимых "малых", а не больших кровотечений. К тому же риск большого или клинически значимого "малого" кровотечения оказался похожим у больных моложе 75 лет (ОтнР 0,96; 95% ДИ 0,78-1,19) и старше 75 лет (ОтнР 1,11; 95% ДИ 0,92-1,34) (p для взаимодействия = 0,34).

Необходимо подчеркнуть, что по результатам оценки чистой клинической выгоды, которая представляла собой суммарную частоту предотвращённых неблагоприятных исходов (ишемический инсульт; большое кровотечение, включая внутримозговое; смерть от всех причин), были выявлены более выраженные преимущества ривароксабана над варфарином именно у пожилых пациентов [5]. Так, по сравнению с варфарином чистая клиническая выгода терапии ривароксабаном составила -25,3 на 10 000 пациенто-лет у больных в возрасте <65 лет, -60,7 на 10 000 пациенто-лет – в возрасте 65-75 лет и -150,1 на 10 000 пациенто-лет – старше 75 лет, т.е. именно пожилые пациенты получали больше преимуществ, чем лица более молодого возраста, от назначения ривароксабана, а не варфарина.

В исследовании ROCKET-AF в группе ривароксабана риск большого ЖКК был выше на 61% (ОтнР 1,61; 95% ДИ 1,30-1,99), что, по-видимому, было связано с особенностями самих пациентов (более старший возраст, высокая частота сопутствующих заболеваний), нежели с действием препарата. Это заключение основывается на результатах крупнейшей проспективной наблюдательной исследовательской программы XANTUS [12, 13], которая не подтвердила повышение риска ЖКК у пациентов с ФП на фоне приёма ривароксабана в условиях реальной клинической практики.

Программа XANTUS объединяет 3 исследования, выполненные в различных географических регионах с участием 11 121 больных ФП из 47 стран: XANTUS (Западная и Восточная Европа, Израиль и Канада), XANAP (Азиатско-Тихоокеанский регион) и XANTUS-EL (Восточная Европа, Ближний Восток, Африка и Латинская Америка). Протокол XANTUS полностью соответствовал таковому ROCKET-AF, т.е. фактически это то же исследование ROCKET-AF, только без рандомизации и с меньшей (1 год) длительностью наблюдения. Примечательно, что в XANTUS и XANTUS-EL принимали участие и пациенты из Российской Федерации (9,7% от общего числа больных). Средний возраст участников XANTUS был 70,5 лет (57% мужчин); 35% больных старше 75 лет. Риск инсульта по шкале CHADS₂ составил 2,0 балла. Результаты объединённого анализа трёх частей программы XANTUS свидетельствуют о низкой частоте инсульта/СЭ (1,0 на 100 пациенто-лет) и больших кровотечениях (1,7 на 100 пациенто-лет), в т.ч. ЖКК (0,7 на 100 пациенто-лет) и фатальных кровотечений (0,2 на 100 пациенто-лет).

Следует отметить, что риск инсульта у пациентов с ФП в исследованиях XANTUS и ARISTOTLE был практически одинаковым (2,0 балла в XANTUS; 2,1 балла в ARISTOTLE). Частота больших кровотечений в исследуемых выборках также оказалась сопоставима. Это свидетельствует о том, что риск развития кровотечений зависит не от выбора ПОАК, а от индивидуальных характеристик пациента. В связи с чем использо-

вание понятия "безопасный ПОАК" приводит к тому, что врач концентрируется только на выборе наиболее безопасного антикоагулянта и перестаёт "держаться в фокусе" управление рисками кровотечений (эрадикация *H. pylori*, регулирование потребления нестероидных противовоспалительных препаратов и т.д.). Заметим, что в клинических рекомендациях позиции отдельных ПОАК с точки зрения безопасности в целом равнозначны и при этом нет указаний о преимущественном выборе какого-то конкретного ПОАК даже после состоявшегося ЖКК [14].

Ривароксабан – единственный из ПОАК, эффективность и безопасность которого подтверждены в выборке пациентов старше 80 лет в рамках специально организованного проспективного наблюдательного многоцентрового исследования SAFIR-AC [15, 16], в котором участвовали пожилые больные с ФП (средний возраст 86 лет; 23% пациентов в возрасте ≥90 лет) и гериатрическими синдромами (мальнутриция – 49%, анемия – 41%, деменция – 39%, падения в анамнезе – 27%). Практически у половины (48%) обследуемых была снижена функция почек (скорость клубочковой фильтрации <50 мл/мин/1,73 м²). В группу ривароксабана включили 995 человек, в группу варфарина – 908. Проспективное наблюдение больных продолжалось 1 год. Частота больших кровотечений составила 7,4/100 пациенто-лет в группе ривароксабана и 14,6/100 пациенто-лет в группе варфарина; внутримозговых кровоизлияний – 1,3/100 пациенто-лет и 4,0/100 пациенто-лет соответственно. По сравнению с варфарином в группе ривароксабана риск большого кровотечения был ниже на 34% (ОтнР 0,66; 95% ДИ 0,43-0,99) при подобном риске ишемического инсульта (ОтнР 0,76; 95% ДИ 0,32-1,80), внутримозгового кровоизлияния (ОтнР 0,59; 95% ДИ 0,24-1,44) и смерти от всех причин (ОтнР 1,05; 95% ДИ 0,82-1,34). Таким образом, исследование SAFIR-AC продемонстрировало преимущества ривароксабана над варфарином у пациентов старше 80 лет в отношении безопасности.

XANTUS и SAFIR-AC – специально спланированные многоцентровые проспективные наблюдательные исследования, что повышает ценность полученных результатов, поскольку в пирамиде доказательств такие исследования занимают место сразу после РКИ. Достоинством SAFIR-AC также является оценка наличия гериатрических синдромов у пожилых пациентов.

Итак, эффективность и безопасность ривароксабана у пожилых пациентов с ФП установлены в РКИ ROCKET-AF и специально спланированных многоцентровых проспективных наблюдательных исследованиях XANTUS и SAFIR-AC. Во всех РКИ ривароксабан сравнили с варфарином, при этом ривароксабан продемонстрировал достаточно благоприятный профиль эффективности и безопасности. Несмотря на некоторое повышение (на 13%) риска большого или клинически значимого "малого" кровотечения (которое произошло за счёт повышения риска клинически

значимого "малого", но не большого кровотечения) в ROCKET-AF, анализ чистой клинической выгоды (которая учитывает риски в т.ч. и кровотечения) показал, что именно пожилые пациенты с ФП получают больше преимуществ от назначения ривароксабана, а не варфарина, чем лица более молодого возраста. В отличие от других ПОАК, ривароксабан был изучен в уникальном гериатрическом исследовании SAFIR-AC, средний возраст участников которого составил 86 лет, при этом почти четверть из них были старше 90 лет. Это не имеющее аналогов исследование продемонстрировало преимущества ривароксабана над варфарином у пациентов старше 80 лет с наличием гериатрических синдромов в отношении безопасности. Таким образом, результаты исследований ROCKET-AF, XANTUS и SAFIR-AC не дают никаких оснований для того, чтобы избегать назначения ривароксабана пожилым пациентам с ФП, а именно эти исследования и представляют собой основную доказательную базу.

Исследования ривароксабана при венозных тромбоэмболических осложнениях

У пациентов с острым эпизодом ВТЭО ПОАК были изучены в крупных РКИ RE-COVER I [17] и RE-COVER II [18] с дабигатраном, EINSTEIN-DVT [19] и EINSTEIN-PE [20] с ривароксабаном и AMPLIFY [21] с апиксабаном. Объединённый анализ исследований EINSTEIN-DVT и EINSTEIN-PE [22] показал, что эффективность ривароксабана (15 мг 2 раза в день в течение первых 3 недель, далее 20 мг 1 раз в день) оказалась сопоставима с таковой стандартной терапии эноксапарином и варфарином как у всех больных, так и среди пациентов старше 75 лет, при этом ривароксабан значительно превзошёл варфарин по безопасности. Так, в группе ривароксабана частота больших кровотечений оказалась ниже на 46% (ОтнР 0,54; 95% ДИ 0,37-0,79) у всех больных и на 75% (ОтнР 0,25; 95% ДИ 0,12-0,56) – в подгруппе больных старше 75 лет.

Важно подчеркнуть, что только в исследованиях EINSTEIN-DVT [18] и EINSTEIN-PE [19] с ривароксабаном выполнили заранее спланированный протоколом анализ подгрупп у "хрупких" пациентов с ВТЭО; в РКИ с дабигатраном [16-17] и апиксабаном [20] такой анализ не проводили. В качестве критериев "хрупкости" использовали 3 показателя: возраст ≥ 75 лет, массу тела ≤ 50 кг и клиренс креатинина 30-50 мл/мин (достаточно было наличия хотя бы одного из них). Поскольку эти показатели не соответствуют общепринятым диагностическим критериям синдрома "хрупкости" (или старческой астении), считаем, что правильнее будет называть таких пациентов "уязвимыми", "ослабленными", а не "хрупкими". При объединённом анализе результатов EINSTEIN-DVT и EINSTEIN-PE из обоих исследований на основании вышеупомянутых критериев отобрали 1532 "уязвимых" пациента с ВТЭО (19% от

общего числа участников) [22]. В группе ривароксабана у "уязвимых" пациентов выявлено снижение риска большого кровотечения на 73% (ОтнР 0,27; 95% ДИ 0,13-0,54) и комбинированной конечной точки (рецидив ВТЭО + большое кровотечение) на 49% (ОтнР 0,51; 95% ДИ 0,34-0,77), а также обнаружена тенденция к снижению риска рецидива ВТЭО (ОтнР 0,68; 95% ДИ 0,39-1,18) и большого или клинически значимого небольшого кровотечения (ОтнР 0,85; 95% ДИ 0,64-1,11) по сравнению с варфарином.

По аналогии с программой XANTUS для подтверждения эффективности и безопасности ривароксабана у больных ВТЭО в реальной клинической практике были организованы проспективные наблюдательные исследования XALIA [23] и XALIA-LEA [24], в которых суммарно приняли участие 7129 больных ВТЭО из 36 стран. Объединённый анализ XALIA и XALIA-LEA [25] продемонстрировал, что риск рецидива ВТЭО (ОтнР 0,85; 95% ДИ 0,54-1,32) и больших кровотечений (ОтнР 0,65; 95% ДИ 0,39-1,08) оказался сопоставимым в группах ривароксабана и стандартной терапии, тогда как риск смерти от всех причин был ниже на 45% в группе ривароксабана (ОтнР 0,55; 95% ДИ 0,33-0,91). В целом полученные данные согласуются с результатами исследований EINSTEIN.

Таким образом, у пациентов с ВТЭО (в т.ч. пожилых) благоприятный профиль эффективности и безопасности ривароксабана установлен в РКИ EINSTEIN-DVT и EINSTEIN-PE, а также в специально спланированных многоцентровых проспективных наблюдательных исследованиях XALIA и XALIA-LEA. В отличие от РКИ у пациентов с ФП, в РКИ EINSTEIN у больных ВТЭО выполнен предзапланированный анализ подгрупп у "уязвимых" пациентов, который подтвердил превосходящую варфарин безопасность ривароксабана у этой категории больных. Суммируя результаты исследований у пациентов с ФП и ВТЭО, можно сделать вывод, что доказательства эффективности и безопасности ривароксабана у пожилых пациентов с ФП и ВТЭО имеют достаточно высокое качество и не оставляют сомнений в том, что ривароксабан может применяться для лечения данной категории пациентов.

Целесообразность применения критериев Бирса в реальной практике

Критерии Бирса – рекомендации экспертов AGS, но даже в США они, как и другие подобные документы, являются лишь рекомендательным инструментом, не обязательным к использованию в клинической практике, а клиническое решение всегда остаётся за врачом [1]. В Российской Федерации (РФ) критерии Бирса не имеют статуса клинических рекомендаций и также не обязательны к применению, в отличие от клинических рекомендаций, одобренных научно-практическим советом Минздрава России.

Важно отметить, что в критериях Бирса рекомендации экспертов относительно ПОАК не совпадают с таковыми в других инструментах по оптимизации фармакотерапии у пожилых пациентов (STOPP/START, FORTA) [26-28] и с рекомендациями международных профессиональных сообществ. Например, в рекомендациях Европейского общества специалистов по нарушениям ритма сердца (European Heart Rhythm Association, EHRA) [14] нет указаний о преимуществе какого-либо из ПОАК над другими в отношении риска кровотечений.

Помимо критериев Бирса, в 2023 г. опубликованы обновлённые версии STOPP/START критериев [26, 27] и перечня EURO-FORTA [28]. Структура этих документов отличается от таковой в критериях Бирса. Критерии STOPP/START сгруппированы по системам органов, при этом STOPP-критерии служат для выявления потенциально не рекомендованных (нерациональных) лекарственных средств, а START-критерии предназначены для выявления "упущенных" назначений. Важно, что в STOPP/START критериях рекомендации по использованию ПОАК касаются класса лекарственных препаратов в целом, а не отдельных антикоагулянтов. Например, в START-критериях имеется рекомендация по применению "антагонистов витамина К или прямых ингибиторов тромбина или ингибиторов фактора Ха при наличии персистирующей или пароксизмальной ФП".

В мае 2023 г. также обновлён перечень EURO-FORTA (Fit FOR The Aged), который представляет собой список лекарственных препаратов, каждому из которых присвоен определённый класс – от А (абсолютно рекомендован) до D (избегать назначения) [28]. В обновлённой версии EURO-FORTA эксперты отнесли ривароксабан, апиксабан и эдоксабан к одному классу – В (препараты с доказанной или очевидной эффективностью у пожилых людей, но имеющие некоторые ограничения при оценке эффективности или безопасности), т.е. эксперты поставили ривароксабан и апиксабан на один уровень. Дабигатрану же был присвоен класс С (препараты с сомнительным профилем эффективности/безопасность; следует избегать их назначения или исключать из листа назначения при наличии слишком большого числа лекарств из-за отсутствия преимуществ или возможных побочных эффектов; рассмотреть/найти альтернативу), т.е. его позиция оказалась ниже, чем у ривароксабана и апиксабана. Приведённые примеры демонстрируют, что мнение экспертов различных профессиональных сообществ в отношении одних и тех же антикоагулянтов может кардинально различаться.

После публикации обновлённых критериев Бирса практикующие специалисты написали ряд критических писем, в которых выразили единое мнение, что изменение рекомендации по назначению ривароксабана с "использовать с осторожностью" на "избегать" является неоправданным и чрезмерно строгим, учитывая, что данная рекомендация основана

на доказательствах, полученных в наблюдательных исследованиях и сетевых метаанализах, значительно уступающих РКИ по качеству [29-31]. Тем более что публикации, на основании которых позиция ривароксабана была понижена, не были раскрыты экспертами AGS. Тогда как, например, в STOPP/START критериях для каждой рекомендации представлены литературные источники, на основании которых было принято такое решение. Сами эксперты оценивают качество использованных в критериях Бирса доказательств как "умеренное". Однако, в этом же документе они отмечают, что "наблюдательные исследования" имеют "доказательства низкого качества" [1]. При этом считается, что доказательства "низкого качества" или даже "умеренные" не могут служить подтверждением "сильной" рекомендации¹.

В каждом из писем, касающихся обновлённых критериев Бирса, авторы приводят свои аргументы в поддержку критических замечаний. Например, P.P. Dobesh и T.C. Trujillo обратили внимание, что во всех РКИ с ПОАК при оценке большого кровотечения использовали критерии Международного общества тромбоза и гемостаза (International Society on Thrombosis and Haemostasis, ISTH) или аналогичного ему, одним из которых является снижение уровня гемоглобина не менее чем на 2 г/дл [29]. При этом только в исследовании ARISTOTLE с апиксабаном, чтобы считать кровотечение большим, снижение гемоглобина должно было быть зарегистрировано в течение 24 ч после кровотечения, а в РКИ с другими ПОАК таких строгих временных ограничений не было [5, 6]. Соответственно, если в ARISTOTLE снижение уровня гемоглобина происходило спустя 24 ч, то такое кровотечение уже не классифицировали как большое. Авторы письма заключают, что расхождения между РКИ в определении критериев большого кровотечения делает метаанализ ненадёжным.

В другом письме M. Creixell и A. Narxhi отмечают, что формулировка "в пользу более безопасных альтернативных антикоагулянтов" вводит в заблуждение, т.к. на сегодняшний день прямых сравнений ПОАК между собой в рамках РКИ не проводили [31]. При этом для оценки безопасности ПОАК эксперты AGS фокусируются только на "нежелательных лекарственных явлениях/реакциях", не учитывая другие неблагоприятные события, такие как ишемические осложнения и смертность. Авторы также обращают внимание на то, что рекомендация экспертов относительно "долгосрочного" лечения основана исключительно на наблюдательных исследованиях, большинство из которых имеют короткий (< 12 месяцев) период наблюдения. Это важно, поскольку кровотечения при использовании ПОАК, как правило, происходят

¹ Institute of Medicine (US) Committee on Standards for Developing Trustworthy Clinical Practice Guidelines. In: R Graham, M Mancher, D Miller Wolman, et al., eds. Clinical Practice Guidelines We Can Trust. National Academies Press (US); 2011. Accessed July 25, 2023. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK209535/?report=reader>.

на раннем этапе лечения, тогда как тромботические события случаются позже и продолжают происходить с течением времени. Поэтому для всесторонней оценки соотношения польза/риск необходима более длительная продолжительность исследований.

Заключение

Критерии Бирса – инструмент оптимизации фармакотерапии у пожилых пациентов, содержащий информацию о потенциально нецелесообразных (неуместных) лекарственных препаратах, который носит рекомендательный характер и не обязателен к применению в РФ. Учитывая критические замечания по методологии критериев Бирса, к рекомендациям экспертов AGS, касающихся ПОАК, следует относиться вдумчиво и осторожно. При выборе ПОАК у пожилых пациентов с ФП или ВТЭО следует ориентироваться в первую очередь на актуальные кли-

нические рекомендации, обязательные к применению в РФ, и на данные исследований, в которых изучали эффективность и безопасность конкретных ПОАК в представленной категории больных. Ривароксабан – хорошо изученный у пожилых пациентов с ФП и ВТЭО антикоагулянт, т.к. его эффективность и безопасность установлены в РКИ и специально спланированных многоцентровых проспективных наблюдательных исследованиях, имеющих довольно высокое качество доказательств. На основании этого ривароксабан является обоснованным вариантом терапии пациентов пожилого и старческого возраста с ФП или ВТЭО.

Отношения и Деятельность. Статья подготовлена при поддержке АО "БАЙЕР" (MA-M_RIV-RU-0527-1).

Relationships and Activities. The article was prepared with the support of BAYER JSC (MA-M_RIV-RU-0527-1).

References / Литература

1. By the 2023 American Geriatrics Society Beers Criteria® Update Expert Panel. American Geriatrics Society 2023 updated AGS Beers Criteria® for potentially inappropriate medication use in older adults. *J Am Geriatr Soc.* 2023;71(7):2052-81. DOI:10.1111/jgs.18372.
2. By the 2019 American Geriatrics Society Beers Criteria® Update Expert Panel. American Geriatrics Society 2019 Updated AGS Beers Criteria® for Potentially Inappropriate Medication Use in Older Adults. *J Am Geriatr Soc.* 2019;67(4):674-94. DOI:10.1111/jgs.15767.
3. Martsevich SYu, Navasardyan AR, Lobastov KV, et al. Systematic review and meta-analysis: a critical examination of the methodology. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology.* 2023;19(4):382-97 (In Russ.) [Марцевич С.Ю., Навасардян А.Р., Лобастов К.В. и др. Систематический обзор и метаанализ: критический взгляд на методологию проведения. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии.* 2023;19(4):382–397]. DOI:10.20996/1819-6446-2023-2923.
4. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al; RE-LY Steering Committee and Investigators. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2009;361(12):1139-51. DOI:10.1056/NEJMoa0905561.
5. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, et al; ROCKET AF Investigators. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2011;365(10):883-91. DOI:10.1056/NEJMoa1009638.
6. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, et al; ARISTOTLE Committees and Investigators. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2011;365(11):981-92. DOI:10.1056/NEJMoa1107039.
7. Lopes RD, Al-Khatib SM, Wallentin L, et al. Efficacy and safety of apixaban compared with warfarin according to patient risk of stroke and of bleeding in atrial fibrillation: a secondary analysis of a randomized controlled trial. *Lancet.* 2012;380(9855):1749-58. DOI:10.1016/S0140-6736(12)60986-6.
8. Piccini JP, Garg J, Patel MR, et al; ROCKET AF Investigators. Management of major bleeding events in patients treated with rivaroxaban vs. warfarin: results from the ROCKET AF trial. *Eur Heart J.* 2014;35(28):1873-80. DOI:10.1093/eurheartj/ehu083.
9. Martsevich SYu, Navasardyan AR, Zakharova NA, Lukyanov MM. New oral anticoagulants: is that plausible to implement the data from international trials to Russian population? *Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2015;14(5):48-52 (In Russ.) [Марцевич С.Ю., Навасардян А.Р., Захарова Н.А., Лукьянов М.М. Новые оральные антикоагулянты: можно ли результаты международных контролируемых исследований с этими препаратами переносить на российских больных? *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2015;14(5):48-52]. DOI:10.15829/1728-8800-2015-5-48-52.
10. Boytsov SA, Luk'yanov MM, Yakushin SS, et al. Cardiovascular diseases registry (RECVAZA): diagnostics, concomitant cardiovascular pathology, comorbidities and treatment in the real outpatient-polyclinic practice. *Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2014;13(6):44-50. (In Russ.) [Бойцов С.А., Лукьянов М.М., Якушин С.С. и др. Регистр кардиоваскулярных заболеваний (РЕКВАЗА): диагностика, сочетанная сердечно-сосудистая патология, сопутствующие заболевания и лечение в условиях реальной амбулаторно-поликлинической практики. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2014;13(6):44-50]. DOI:10.15829/1728-8800-2014-6-3-8.
11. Halperin JL, Hankey GJ, Wojdyla DM, et al; ROCKET AF Steering Committee and Investigators. Efficacy and safety of rivaroxaban compared with warfarin among elderly patients with nonvalvular atrial fibrillation in the Rivaroxaban Once Daily, Oral, Direct Factor Xa Inhibition Compared With Vitamin K Antagonism for Prevention of Stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation (ROCKET AF). *Circulation.* 2014;130(2):138-46. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.113.005008.
12. Camm AJ, Amarencu P, Haas S, et al; XANTUS Investigators. XANTUS: a real-world, prospective, observational study of patients treated with rivaroxaban for stroke prevention in atrial fibrillation. *Eur Heart J.* 2016;37(14):1145-53. DOI:10.1093/eurheartj/ehv466.
13. Kirchhof P, Radaideh G, Kim YH, et al; Global XANTUS program Investigators. Global Prospective Safety Analysis of Rivaroxaban. *J Am Coll Cardiol.* 2018;72(2):141-53. DOI:10.1016/j.jacc.2018.04.058.
14. Steffel J, Collins R, Antz M, et al; External reviewers. 2021 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the Use of Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants in Patients with Atrial Fibrillation. *Europace.* 2021;23(10):1612-76. DOI:10.1093/europace/euab065.
15. Hanon O, Chaussade E, David JP, et al; SAFIR cohort: One-year prospective follow-up of very old and frail patients treated with direct oral anticoagulant, rivaroxaban. *Arch Cardiovasc Dis Suppl.* 2020;12(1):115. DOI:10.1016/j.acvdsp.2019.09.250.
16. Hanon O, Vidal JS, Pисса-Donose G, et al; SAFIR study group. Bleeding risk with rivaroxaban compared with vitamin K antagonists in patients aged 80 years or older with atrial fibrillation. *Heart.* 2021;107(17):1376-82. DOI:10.1136/heartjnl-2020-317923.
17. Schulman S, Kearon C, Kakkar AK, et al; RE-COVER Study Group. Dabigatran versus warfarin in the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med.* 2009;361(24):2342-52. DOI:10.1056/NEJMoa0906598.
18. Schulman S, Kakkar AK, Goldhaber SZ, et al; RE-COVER II Trial Investigators. Treatment of acute venous thromboembolism with dabigatran or warfarin and pooled analysis. *Circulation.* 2014;129(7):764-72. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.113.004450.
19. EINSTEIN Investigators; Bauersachs R, Berkowitz SD, Brenner B, et al. Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med.* 2010;363(26):2499-510. DOI:10.1056/NEJMoa1007903.
20. EINSTEIN-PE Investigators; Buller HR, Prins MH, Lensin AW, et al. Oral rivaroxaban for the treatment of symptomatic pulmonary embolism. *N Engl J Med.* 2012;366(14):1287-97. DOI:10.1056/NEJMoa1113572.
21. Agnelli G, Buller HR, Cohen A, et al; AMPLIFY Investigators. Oral apixaban for the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med.* 2013;369(9):799-808. DOI:10.1056/NEJMoa1302507.
22. Prins MH, Lensing AW, Bauersachs R, et al; EINSTEIN Investigators. Oral rivaroxaban versus standard therapy for the treatment of symptomatic venous thromboembolism: a pooled analysis of the EINSTEIN-DVT and PE randomized studies. *Thromb J.* 2013;11(1):21. DOI:10.1186/1477-9560-11-21.
23. Ageno W, Mantovani LG, Haas S, et al. Safety and effectiveness of oral rivaroxaban versus standard anticoagulation for the treatment of symptomatic deep-

- vein thrombosis (XALIA): an international, prospective, non-interventional study. *Lancet Haematol.* 2016;3(1):e12-21. DOI:10.1016/S2352-3026(15)00257-4.
24. Kreutz R, Mantovani LG, Haas S, et al. XALIA-LEA: An observational study of venous thromboembolism treatment with rivaroxaban and standard anticoagulation in the Asia-Pacific, Eastern Europe, the Middle East, Africa and Latin America. *Thromb Res.* 2019;176:125-32. DOI:10.1016/j.thromres.2019.02.010.
 25. Haas S, Mantovani LG, Kreutz R, et al. Anticoagulant treatment for venous thromboembolism: A pooled analysis and additional results of the XALIA and XALIA-LEA noninterventional studies. *Res Pract Thromb Haemost.* 2021;5(3):426-38. DOI:10.1002/rth2.12489.
 26. O'Mahony D, Cherubini A, Guiteras AR, et al. STOPP/START criteria for potentially inappropriate prescribing in older people: version 3. *Eur Geriatr Med.* 2023;14(4):625-32. DOI:10.1007/s41999-023-00812-y.
 27. Runikhina NK, Cherniaeva MS, Malaya IP, et al. Enhanced STOPP/START Criteria: A Tool for Managing Polypharmacy in Older Population. *Russian Journal of Geriatric Medicine.* 2023;16(4):273-88. (In Russ.) [Рунихина Н.К., Черняева М.С., Малая И.П. и др. STOPP/START критерии: версия 3. Обновленный инструмент для борьбы с полипрагмазией у гериатрических пациентов. *Российский журнал гериатрической медицины.* 2023;16(4):273-88]. DOI:10.37586/2686-8636-4-2023-273-288.
 28. Pazan F, Weiss C, Wehling M; FORTA Expert Panel Members. The EURO-FORTA (Fit FOR The Aged) List Version 2: Consensus Validation of a Clinical Tool for Improved Pharmacotherapy in Older Adults. *Drugs Aging.* 2023;40(5):417-26. DOI:10.1007/s40266-023-01024-6.
 29. Dobesh PP, Trujillo TC. Comment on the 2023 updated AGS Beers Criteria for potentially inappropriate medication use in older adults. *J Am Geriatr Soc.* 2024;72(2):631-3. DOI:10.1111/jgs.18721.
 30. Burnett AE, Barnes GD, Allen AL, et al; Anticoagulation Forum Board of Directors. Comment on: 2023 updated AGS Beers Criteria for potentially inappropriate medication use in older adults. *J Am Geriatr Soc.* 2023;71(12):3951-53. DOI:10.1111/jgs.18579.
 31. Creixell M, Harxhi A. The importance of assessing the safe and effective use of oral anticoagulants in older adults. *J Am Geriatr Soc.* 2023;71(12):3954-56. DOI:10.1111/jgs.18587.

Сведения об Авторах/About the Authors

Воробьева Наталья Михайловна [Natalya M. Vorobyeva]

eLibrary SPIN 3269-1397, ORCID 0000-0002-6021-7864

Малая Ирина Павловна [Irina P. Malaya]

eLibrary SPIN 7839-8835, ORCID 0000-0001-5964-5725

Закиев Вадим Дмитриевич [Vadim D. Zakiev]

eLibrary SPIN 3631-6708, ORCID 0000-0003-4027-3727

Ткачёва Ольга Николаевна [Olga N. Tkacheva]

eLibrary SPIN 6129-5809, ORCID 0000-0002-4193-688X

Клиническое применение сервисов поддержки принятия врачебных решений при ведении пациентов с фибрилляцией предсердий

Пономаренко А. В.^{1,2}, Гаврилко А. Д.^{3,4*}, Гартунг А. А.⁵, Полякова М. С.³, Оганесян А. А.³, Бенимецкая К. С.^{5,6}, Лосик Д. В.⁵, Шалаев С. В.^{3,4}

¹Институт химической биологии и фундаментальной медицины Сибирского отделения Российской академии наук (ИХБФМ СО РАН), Новосибирск, Россия

²Центр Новых Медицинских Технологий, Новосибирск, Россия

³Тюменский государственный медицинский университет Минздрава Российской Федерации, Тюмень, Россия

⁴Областная клиническая больница №1, Тюмень, Россия

⁵ООО "МедикБук", Новосибирск, Россия

⁶Новосибирский Государственный Университет, Новосибирск, Россия

В кардиологии, как и других отраслях медицины, в настоящее время существует необходимость не только оптимизировать лечение пациентов, уменьшить финансовые расходы, но и улучшить отдаленные исходы. Объем информации, необходимый для решения подобных задач, велик, а время врача сильно ограничено. Для помощи врачу может быть использовано дополнительное программное обеспечение (ПО), способное обрабатывать за короткий промежуток времени большие массивы данных. Сервисы поддержки принятия врачебных решений (СППВР) – вид ПО, позволяющий на основании многочисленных клинических характеристик обеспечивать врача информацией о наиболее вероятном диагнозе, профиле риска пациента, наиболее подходящей терапии и т.д. На сегодняшний день подобные СППВР все больше находят свое применение в различных сферах кардиологии и сердечно-сосудистой медицины. Накоплен опыт их применения и в Российской Федерации. В клинической практике остается актуальной проблема корректного назначения антикоагулянтной терапии, что приводит к сохранению высокого риска тромбоэмболических событий. Кроме того, несмотря на наличие доказанной пользы назначения антикоагулянтной терапии пациентам с фибрилляцией предсердий (ФП) при высоком риске тромбоэмболических осложнений, в клинической практике прослеживается определенная частота "недо назначения" оральных антикоагулянтов (ОАК). Внедрение стратегии персонализированного подхода к выбору антикоагулянтов, основанного на индивидуальных характеристиках пациентов, может значительно улучшить приверженность назначенной терапии и, как следствие, снизить риск тромбоэмболических осложнений. В данной статье рассматриваются положительные и отрицательные стороны применения СППВР в ведении пациентов с ФП, выделены основные ограничения при их использовании в условиях, приближенных к реальной клинической практике.

Ключевые слова: сервис поддержки принятия врачебных решений, фибрилляция предсердий, медицинская информационная система, пероральные антикоагулянты.



Для цитирования: Пономаренко А. В., Гаврилко А. Д., Гартунг А. А., Полякова М. С., Оганесян А. А., Бенимецкая К. С., Лосик Д. В., Шалаев С. В. Клиническое применение сервисов поддержки принятия врачебных решений при ведении пациентов с фибрилляцией предсердий. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2024;20(4):468-477. DOI: 10.20996/1819-6446-2024-3062. EDN UBFTZZ

Clinical application of clinical decision support systems in the management of patients with atrial fibrillation

Ponomarenko A. V.^{1,2}, Gavrilko A. D.^{3,4*}, Gartung A. A.⁵, Poliakova M. S.¹, Oganesyanyan A. A.¹, Benimetskaya K. S.^{5,6}, Losik D. V.⁵, Shalaev S. V.^{1,2}

¹E. N. Meshalkin National Medical Research Center, Novosibirsk, Russia

²Center of New Medical Technologies, Novosibirsk, Russia

³Tyumen State Medical University, Tyumen, Russia

⁴Regional Clinical Hospital No. 1, Tyumen, Russia

⁵LLC MedicBook, Novosibirsk, Russia

⁶Novosibirsk State University, Novosibirsk, Russia

Cardiology, like other branches of medicine, is increasingly faced with the need not only to optimize patient treatment, reduce financial costs, but also to improve long-term outcomes. The volume of information required for such tasks is significant, and a doctor's time is severely limited. Additional software capable of processing large amounts of data in a short period can assist doctors. Clinical decision support system (CDSS) is a type of software that, based on numerous clinical characteristics, provides doctors with information on the most likely diagnosis, patient risk profile, most suitable therapy, and more. Nowadays, CDSS finding more and more applications in cardiology and cardiovascular medicine. The experience of its clinical use has also been accumulated in the Russian Federation. The problem of the correct choice of anticoagulant therapy remains relevant in clinical practice. In addition, despite the proven benefit of prescribing anticoagulants in patients with atrial fibrillation (AF) at a high risk, the frequency of "underprescription" of oral anticoagulants (OACs) remains relatively high. The introduction of a strategy for a personalized approach to the selection of anticoagulants, based on individual patient characteristics, can significantly improve adherence to clinical guidelines and, as a result, reduce the risk of thromboembolic complications. This article discusses the positive and negative aspects of using CDSS in the management of patients with AF, highlighting the main limitations when using them in conditions close to real clinical practice.

Keywords: clinical decision support systems, atrial fibrillation, health information system, oral anticoagulants.

For citation: Ponomarenko A. V., Gavrilko A. D., Gartung A. A., Poliakova M. S., Oganessian A. A., Benimetskaya K. S., Losik D. V., Shalaev S. V. Clinical application of clinical decision support systems in the management of patients with atrial fibrillation. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2024;20(4):468-477. DOI: 10.20996/1819-6446-2024-3062. EDN UBFTZZ

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

Received/Поступила: 14.05.2024

Review received/Рецензия получена: 29.05.2024

Accepted/Принята в печать: 02.09.2024

Введение

Непрерывно увеличивающийся объем клинических рекомендаций (КР) по различным нозологиям, появление новых препаратов, устройств и подходов для диагностики и лечения пациентов (таких, как телеметрия, носимые и имплантируемые устройства регистрации электрокардиограммы и т.д.) требуют от врача более детального и объективного определения профиля риска пациента, установки более точных и сложных диагнозов, а также более деликатного назначения терапии [1].

Сервисы поддержки принятия врачебных решений (СППВР) – вид программного обеспечения (ПО) или набор цифровых инструментов, позволяющий на основании многочисленных входных данных (клинических характеристик) обеспечивать врача информацией о наиболее вероятном диагнозе, профиле риска пациента, наиболее подходящей терапии, предназначенной для улучшения процесса принятия решений в клинической практике и включающий оповещения, рекомендации, чек-листы и сводки [2-4].

В широком смысле большинство цифровых инструментов в арсенале лечащего врача, начиная от онлайн-калькуляторов и заканчивая КР, находящимися на официальных сайтах различных медицинских сообществ, можно отнести к СППВР. Поэтому обозначенные проблемы медицины и кардиологии в частности указывают на необходимость использования в качестве СППВР более сложных систем, способных автоматически устанавливать предварительный диагноз, рассчитывать риски, выделять группы пациентов, более приверженных той или иной терапии на основании больших объемов данных, поступающих из различных источников. Такие СППВР все больше находят свое применение в различных сферах кардиологии и сердечно-сосудистой медицины [5]. В реальной клинической практике СППВР показывают возможность увеличения приверженности врачей КР, более корректного назначения терапии при распространенных заболеваниях кардиологического профиля [6-8], более точного прогнозирования риска [9], уменьшения вероятности назначения противопоказанных препаратов и неблагоприятных лекарственных взаимодействий [10, 11]. Кроме того, СППВР

могут обеспечивать работников административного звена аналитической информацией по качеству оказываемой помощи, а также служить инструментом контроля неблагоприятных событий и госпитализаций, что способствует оптимизации финансовых затрат на лечение пациентов, более эффективному использованию коечного фонда [7, 12]. Несмотря на вышеуказанные преимущества СППВР, существуют также ограничения их применения.

В обзоре освещаются наиболее значимые публикации по опыту клинического применения СППВР у пациентов с фибрилляцией предсердий (ФП), обсуждаются ограничения применения данных инструментов и дальнейшие пути их возможного развития.

Описание технологий СППВР для клинициста

СППВР представляет собой ПО, которое на основании поступающей извне информации генерирует ответ, содержащий информацию о диагнозе, профиле риска и наиболее эффективной и безопасной терапии для конкретной клинической ситуации [3].

На примере ПО ООО "МедикБук" работа СППВР может быть представлена следующими этапами (рис. 1). Первый этап заключается в построении цифрового профиля пациента на основании структурированной и неструктурированной информации из медицинской информационной системы (МИС). Цифровой профиль пациента – "двойник" данных из МИС, пригодный для дальнейшего анализа алгоритмами ПО (рис. 2). Второй этап представляет собой анализ цифрового профиля пациента при помощи алгоритмов оцифрованных КР (рис. 3). При этом формируется список схем терапии с учетом КР для данного пациента. На следующем этапе происходит анализ данного перечня на наличие абсолютных и относительных противопоказаний с применением данных из государственного реестра лекарственных средств. Финальный этап анализа заключается в индивидуализации терапии с учетом клинических subgroup исследований, касающихся данной патологии. Сформированный отчет предоставляется в веб-браузере либо, при наличии интеграции, непосредствен-



Рисунок 1. Принципиальная схема работы СППВР на примере ПО "МедикБук"

но в МИС. Помимо помощи в назначении терапии, СППВР также предоставляет информацию в виде информационных панелей для организаторов здравоохранения [13].

Некоторые СППВР имеют в своем составе модели машинного обучения. Машинное обучение — один из видов искусственного интеллекта, основанный на принципе обучения при помощи нейронных сетей [1]. Результатом обучения подобных систем на примерах из практики могут быть модели, обладающие большей прогностической точностью. К примеру, одна из моделей прогнозирования развития 10-летнего риска сердечно-сосудистых заболеваний платформы прогностической аналитики "Webiomed" имеет показатели точности 80,2% при площади под кривой 0,83. Для сравнения, аналогичные показатели для

Фремингемской шкалы имеют более низкие метрики: точность 70,0% при площади под кривой 0,59 [14]. Однако прогнозирование риска без рекомендаций по коррекции терапии имеет невысокую практическую значимость при применении моделей в клинике.

Применение СППВР при назначении антикоагулянтной терапии

Одно из ключевых направлений применения СППВР — улучшение качества назначаемой терапии и приверженности врачей КР. Несмотря на наличие доказанной пользы назначения антикоагулянтной терапии пациентам с ФП при высоком риске тромбоэмболических осложнений, в клинической практике прослеживается определенная частота "неназначения" оральных антикоагулянтов (ОАК) [15, 16]. С этих позиций СППВР представляется перспективным инструментом, способным увеличить соответствие назначения антикоагулянтной терапии КР. Так, в исследовании "ИНТЕЛЛЕКТ" были проанализированы карты пациентов с ФП и артериальной гипертензией из МИС Национального медицинского исследовательского центра им. В.А. Алмазова [17]. Группа медицинских экспертов, не имеющая данных о терапии в электронной медицинской карте (ЭМК) (назначенной врачом), выполняла повторные назначения терапии данным пациентам на основании их цифровых профилей и при помощи СППВР. Оценка соответствия назначенной терапии актуальным КР осуществлялась независимыми медицинскими экспертами по специальности "кардиология". Обе группы экспертов использовали СППВР ООО "MedicBuk" для оценки и назначения терапии. Основным результатом исследования — антикоагулянтная терапия не соответствовала КР в 8% случаев. Эксперты, применявшие СППВР, на 15% чаще назначали "новые" ОАК [95% доверительный интервал (ДИ) 10-21], если сравнивать с терапией, назначенной врачами, в медицинских картах.

В сходном проспективном исследовании проанализировано частота соответствия назначений антикоагулянтов КР врачами общей практики, использующими СППВР, интегрированный в МИС [18]. Помимо оценки факта корректного назначения показаний к назначению антикоагулянтной терапии, также оценивалась корректность выбора препарата и его дозировок. Показано, что применение ПО увеличивало вероятность соответствия КР в 8,07 раза по сравнению с контрольной группой (скорректированное отношение шансов = 8,07, 95% ДИ (2,57-25,34), $p < 0,001$).

В нескольких исследованиях оценивали влияние СППВР на клинические исходы у пациентов с ФП. Так, в рамках рандомизированного исследования IMPACT-AF первичной конечной точкой стало совокупное количество незапланированных госпитализаций из-за сердечно-сосудистых заболеваний и обращений в отделение неотложной помощи из-за ФП [19]. В груп-

Органы пищеварения

Язык: чистый

Живот: симметричный, участвует в акте дыхания всеми отделами равномерно, безболезненный при пальпации

Органы системы кровообращения

Область сердца: не изменен; не отмечается набухания вен шеи в положение лежа

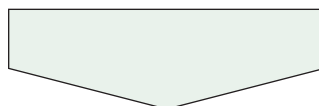
Тоны сердца: нормальной звучности, ритмичные

Шумы в сердце: не выслушиваются

Число сердечных сокращений в 1 мин.: 68.0000

Пuls: 68.0000

АД на правой руке: 120\85



Параметр	Фактическое значение из ЭМК	Значение по умолчанию (при отсутствии фактического значения из ЭМК)	Вид данных из ЭМК: МКБ, структурированные данные, текст, предположен по признакам
Гипертензия	Да		Текст
Фибрилляция предсердий	Да		МКБ
Сердечная недостаточность	Да		МКБ
Дислипидемия	Да		Предположен по признакам
Ишемическая болезнь сердца	Да		МКБ
Пол	Муж.		Структурированные данные
Возраст	61		Структурированные данные
Рост	175 см		Текст
Систолическое давление	120 мм рт. ст.		Текст
Диастолическое давление	85 мм рт. ст.		Текст
ЧСС	68 уд в мин		Текст
Признаки задержки жидкости	Да		Структурированные данные
NYHA класс		II	
Функциональный класс стенокардии		Нет	

СППВР — сервис поддержки принятия врачебных решений, ЭМК — электронная медицинская карта, МКБ — международная классификация болезней, ЧСС — частота сердечных сокращений, NYHA класс — функциональный класс сердечной недостаточности по NYHA

Рисунок 2. Пример формирования фрагмента цифрового профиля пациента из текста ЭМК пациента (СППВР "МедикБук")

пе вмешательства врачам был предоставлен доступ к сводной таблице, в которую вошли пациенты, имеющие отличные от рекомендуемых СППВР назначения антикоагулянтной терапии. Врачам предлагалось пересмотреть свои назначения для этих пациентов. Несмотря на применение СППВР, статистически значимой разницы по первичной конечной точке обнаружено не было (отношение шансов: 0,98 [95% ДИ 0,71 - 1,37], $p=0,92$). Кроме того, не обнаружено влияние на количество массивных кровотечений ($n=7$ — контрольная группа, $n=8$ — группа СППВР, $p=0,93$). Возможной причиной неспособности СППВР обеспечить статистически значимое преимущество в сниже-

нии частоты первичной конечной точки стало наличие большого количества пациентов, уже находящихся на оптимальной терапии согласно КР.

Схожие результаты были получены в исследовании S. van Doorn и соавт. [20]. СППВР, автоматически рассчитывающий сумму баллов по шкале CHA₂DS₂-VASc на основании ретроспективных данных, полученных из ЭМК, рекомендовала назначение антикоагулянтной терапии согласно КР в группе вмешательства. Врачам в группе контроля не предоставлялась дополнительная информация по лечению пациентов. В группу вмешательства было включено 1129, в группу контроля — 1226 пациентов. Первичной конечной

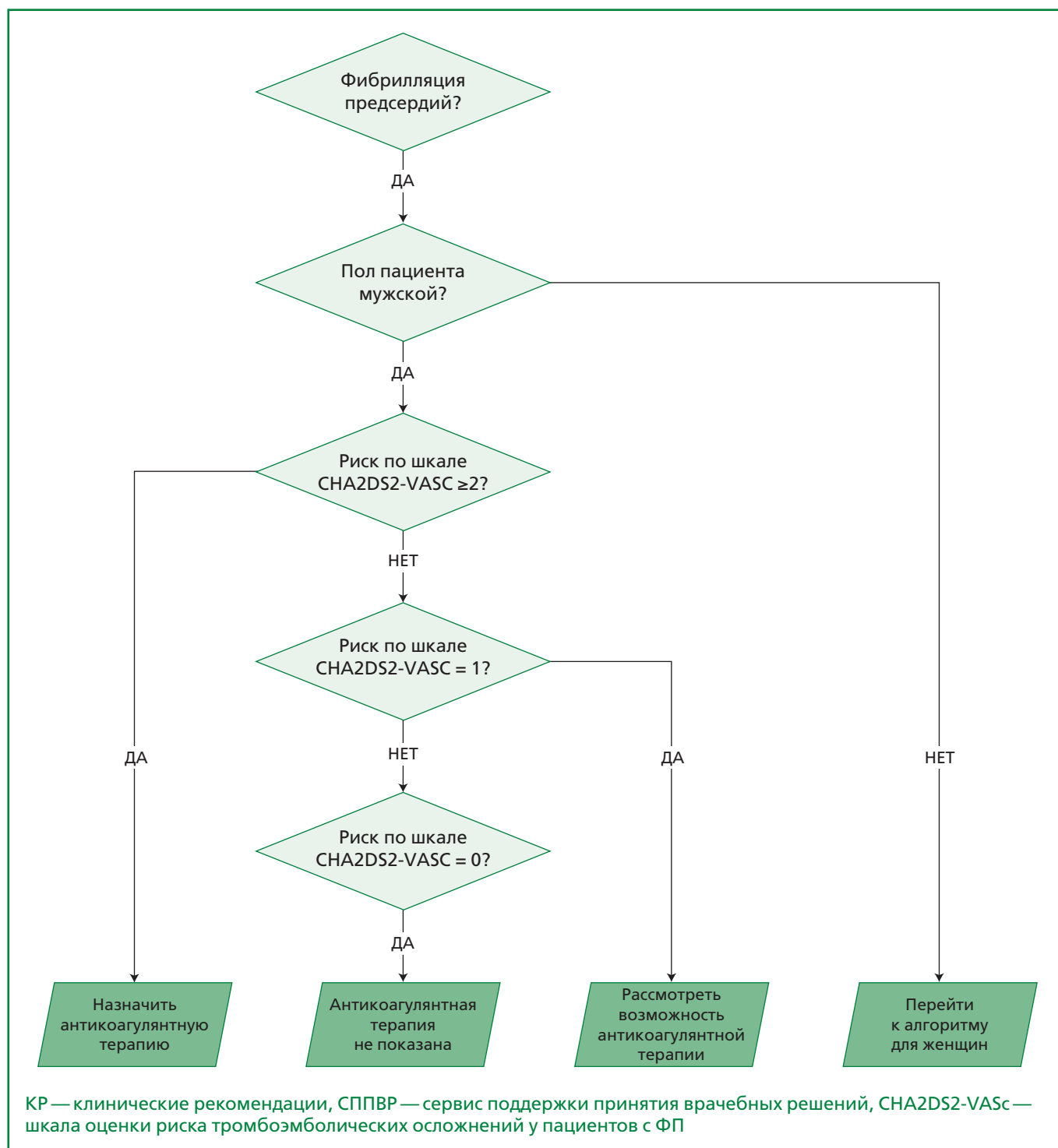


Рисунок 3. Пример фрагмента алгоритма оцифрованных КР МЗ РФ по ФП (СППВР "МедикБук")

точкой была частота ишемического инсульта, транзиторной ишемической атаки (ТИА) и/или тромboэмболии. Вторичными точками служили частота кровотечений и доля пациентов, которым в соответствии с КР назначалась антикоагулянтная терапия. Не обнаружено значимых различий по первичной конечной точке между группами с СППВР и без СППВР (отношение рисков (ОР) 1,3, 95% ДИ 0,8-2,1). Кроме

того, не было различий в частоте кровотечений и использовании антикоагулянтов. Согласно мнению авторов, одна из возможных причин отсутствия значимого влияния применения СППВР на первичную конечную точку заключается в том, что большое количество пациентов уже получали ОАК, и, несмотря на большой объем выборки, это не позволило получить выраженную разницу между группами сравнения.

Другое возможное объяснение – врачи общей практики в группе вмешательства не уделяли достаточно внимания рекомендациям СППВР: предоставление врачам рекомендаций по лечению каждый раз, когда пациент посещает клинику или открывается ЭМК пациента, может привести к распространенной ошибке "слишком большого количества уведомлений", что приводит к их игнорированию.

В исследовании L. O. Karlsson и соавт. СППВР предоставлял информацию врачу, ответственному за пациента, об отсутствии назначения ОАК при высоком риске тромбоемболических осложнений, оцененном по алгоритму с применением шкалы CHA₂DS₂-VASc [21]. Основным результатом исследования – увеличение соответствия назначаемой терапии КР со статистически значимой разницей при сравнении с группой контроля через 1 год исследования (73,0% против 71,2%, $p=0,013$). Однако, как и в работе S. van Doorn и соавт., в исследовании L. O. Karlsson и соавт. не найдены значимые различия в отношении уменьшения частоты инсульта, ТИА, системной эмболии в группе вмешательства (49 [95% ДИ 43-55] на 1000 пациентов с ФП в группе СППВР в сравнении с 47 [95% ДИ 39-55] на 1000 пациентов с ФП в группе контроля, $p=0,64$). Отсутствие статистической значимости различий по данным конечным точкам связано с незначительным приростом частоты назначения ОАК (2,7% в группе СППВР и 1,2%, в контрольной группе) и небольшим периодом наблюдения. Как заявляют авторы, незначительное увеличение частоты назначения ОАК в группе СППВР было связано с игнорированием врачами сообщений СППВР о необходимости назначения ОАК. В подавляющем большинстве случаев причиной неназначения антикоагулянтной терапии вопреки сообщениям СППВР послужило наличие у пациентов таких факторов риска, как повышенный риск кровотечений, риск падений, онкологической патологии и деменции, что не учитывалось программой.

Метаанализ, включающий оба вышеперечисленных исследования, также не показал статистически значимых различий по твердым точкам эффективности применения СППВР (ОР: 1,12, 95% ДИ: 0,88-1,42, $p=0,357$), в то время как имелась тенденция к меньшей частоте кровотечений в группе вмешательства (ОР: 1,79, 95% ДИ: 0,61-1,01, $p=0,063$) [22]. Тем не менее, данный систематический обзор продемонстрировал статистически значимое различие в частоте большего соответствия назначений действующим КР в группе СППВР, однако клиническая разница оказалась незначительной, хотя, принимая во внимание факт минимального отклонения ОР от 1, следует констатировать, что разница в частоте соответствия КР в группах была минимальна (ОР: 1,03, 95% ДИ: 1,01-1,04, $p=0,004$). Кроме того, частота соответствия назначаемой терапии внутри группы СППВР варьировала в широком диапазоне (55-85%). Авторы связывают такой разброс внутри группы с трудностями в работе с ПО.

В исследовании D. L. Arts и соавт. СППВР, интегрированный в МИС, работал по логике, основанной на 15 правилах КР Европейского общества кардиологов по показаниям к назначению ОАК у пациентов с ФП [23]. Несоответствие правил в реальном времени у того или иного пациента приводило к появлению всплывающего оповещения в правом нижнем углу. Основной находкой исследования стала крайне низкая частота использования СППВР – 5%, причем более половины оповещений (58%) были проигнорированы. Интересно то, что частота игнорирования сообщений возрастала со временем. По мнению авторов, это стало основной причиной неспособности исследования показать преимущества в плане увеличения приверженности назначений врачей КР при использовании сервиса (50% в контрольной группе и 55% в группе интервенции, $p=0,23$).

В исследовании M. H. Eckman и соавт. применение сходного СППВР привело к уменьшению дискордантности в назначениях ОАК, выраженной в несоответствии между назначениями в ЭМК и рекомендациями СППВР в течение 1 года исследования, с 63,3% до 58,3% [24]. Тем не менее, авторы статьи утверждают, что данная разница оказалась меньше ожидаемой. Как и в исследовании D. L. Arts и соавт., это может быть объяснено сложностью принятия решения в реальной клинической практике, которая не может полностью быть описана деревом принятия решения, основанным на КР. Под этим подразумевается наличие высокого риска кровотечений, которые не учитывались программой, наличие падений в анамнезе, значительный коморбидный фон и другие факторы, которые определяют низкую продолжительность жизни. Тем не менее, врачи, участвовавшие в исследовании, утверждали, что даже в случае неназначения ОАК по причине вышеупомянутых ограничений, вопреки рекомендациям СППВР, сообщения системы часто становились причиной обсуждения подобных спорных моментов с пациентом.

Основные ограничения исследований, а также клинические ограничения применения описанных СППВР перечислены в табл. 1.

Другие аспекты использования СППВР у пациентов с ФП

Другим направлением применения СППВР является выбор стратегии контроля ритма и/или частоты сердечных сокращений (ЧСС).

В исследовании A. В. Пономаренко и соавт. ретроспективно были проанализированы 232 ЭМК пациентов, направленных на катетерную абляцию ФП с целью выявления предикторов неэффективности процедуры при помощи СППВР [25]. Предикторы риска неэффективности процедуры были основаны на исследовании САВАНА (индекс массы тела (ИМТ), размеры левого предсердия и возраст) [26]. Риск рецидива ФП

Таблица 1. Исследования, посвященные оценке применения СППВР при назначении ОАК у пациентов с ФП

Автор, год	n	Тип исследования	Длительность наблюдения (мес.)	Звено здравоохранения	Результаты	Ограничения исследования	Ограничения СППВР
Sox JL, 2020 [21]	1145	Рандомизированное, проспективное, открытое	12	Первичное	Незапланированная госпитализация или обращение в приемное отделение по поводу причин, связанных с ФП – 130 в группе контроля, 118 в группе СППВР, ОР: 0,98 [95% ДИ 0,71-1,37], P=0,926 (n=7 в группе контроля, n=8 в группе СППВР, P=0,939)	Предвзятый набор врачами пациентов, которые уже находятся на оптимальном лечении	Невозможность интеграции программы в МИС. Игнорирование оповещений
Ru X, 2023 [20]	115	Не рандомизированное	15	Первичное	Частота соответствия назначений антикоагулянтной терапии КР 75,5% в СППВР и 38,7% в контрольной группе	Исходный возраст и показатель HAS-BLED не были одинаковыми. Неполные данные о пациентах, большая доля исключенных данных. Выбор лечения врача и пациента иногда отличался от предложенного СППВР	ПО не учитывало лекарственные взаимодействия, риски падения, когнитивного дефицита, а также наличие психоэмоциональных расстройств
Eckman MN, 2016 [26]	1493	Кластерное, рандомизированное	12	Первичное	Уменьшение частоты несоответствия назначаемой терапии рекомендациям СППВР с 63% до 59% (p=0,02)	Из исследования исключались пациенты с первыми выявленной формой ФП	ПО не учитывало риск кровотечений, сопутствующие заболевания, а также риск падений
Karlisson LO, 2018 [23]	14800	Кластерное, рандомизированное, проспективное	12	Первичное	Частота соблюдения рекомендаций через 1 год: 73,0%, 95% ДИ 64,6–81,4% – в группе СППВР 71,2%, 95% ДИ 60,8-81,6%, p=0,013 – в контрольной группе; Частота инсульта, ТИА или системной тромбоэмболии: 49 [95% ДИ 43-55] на 1000 пациентов с ФП в группе СППВР и 47 [95% ДИ 39-55] на 1000 пациентов с ФП в контрольной группе, p=0,64	Исследования на популяции с высоким уровнем соблюдения рекомендаций. Кроссовер ввиду закрытия одной из клиник в контрольной группе. Короткий период наблюдения	Не учитывался риск падений, кровотечений, а также неизлечимых заболеваний, таких как злокачественные новообразования и деменция. Усталость от оповещений системы
van Doorn S, 2018 [22]	1129	Рандомизированное, кластерное, открытое, проспективное	31	Первичное	Частота ишемического инсульта, ТИА и/или тромбоэмболии: 1,96 в группе СППВР и 1,42 в контрольной группе, ОР 1,3, 95% ДИ 0,8-2,1; Частота крупных кровотечений: 0,79 на 100 человеко-лет в группе вмешательства и 0,82 на 100 человеко-лет в контрольной группе (ОР 0,9, 95% ДИ 0,5-1,9)	Отсутствие ослепления при сборе данных Недостаточное количество качественных данных для оценки кровотечений	Не учитывались противопоказания к антикоагулянтной терапии, сопутствующие заболевания

Таблица 1. Продолжение

Автор, год	n	Тип исследования	Длительность наблюдения (мес.)	Звено здравоохранения	Результаты	Ограничения исследования	Ограничения СППВР
Лосик Д.В., 2021 [19]	300	Ретроспективное, не рандомизированное	12	Амбулаторное и стационарное	Эксперты, применявшие СППВР, на 15% (95% ДИ 10-21%) чаще назначали новые ОАК. Антиаритмическая терапия не отвечала рекомендациям в 31% случаев. При использовании СППВР эксперты на 14% (95% ДИ 4-19%) чаще отдавали предпочтение монотерапии антиаритмическими препаратами и на 32% (95% ДИ 26-37%) чаще назначали радиочастотную абляцию устьев легочных вен	В исследовании не включались пациенты с вторичной АГ, заболеванием щитовидной железы, как причины ФП, острым коронарным синдромом в течение последних 6 мес., активным заболеванием печени, скоростью клубочковой фильтрации <30 мл/мин	Не учитывались пожелания пациента и социальные факторы
Arts DL, 2017 [25]	781	Кластерное, рандомизированное, проспективное	11	Первичное	Показатели обеих групп улучшились на 8% и 5% соответственно. Статистически значимой разницы между группами не было (контроль: 50%, вмешательство: 55%, P=0,23)	Финансовые и организационные ограничения	Прекращение поддержки плагина СППВР

СППВР – сервис поддержки принятия врачебных решений, МИС – медицинская информационная система, ПО – программное обеспечение, ОР – отношение рисков, ДИ – доверительный интервал, АГ – артериальная гипертензия, КР – клинические рекомендации, ОАК – оральные антикоагулянты, ТИА – транзиторная ишемическая атака, ФП – фибрилляция предсердий

был обнаружен у 49,5% пациентов, направленных на первичную процедуру, и у 36,2% пациентов из группы повторной аблации. Доля ЭМК пациентов с прогнозируемым риском рецидива ФП по критерию ИМТ составила 17,6% в группе первичной аблации и 17,7% в группе повторной аблации (p=0,977). Таким образом, повторные процедуры составляют существенную долю в популяции пациентов с показаниями для катетерной аблации ФП, исходно имеющих высокий риск рецидива ФП. Ограничениями данного исследования служили ретроспективный характер анализа и необходимость проведения длительного проспективного рандомизированного исследования для полноценной оценки способностей СППВР в выявлении заведомо неуспешных процедур радиочастотной аблации. Также были учтены лишь основные предикторы "неуспеха" на основании предыдущих исследований, расширение количества предикторов может сделать механизмы выявления рецидива ФП после аблации более точными и персонализированными.

В уже процитированном исследовании "ИНТЕЛЛЕКТ", кроме анализа антикоагулянтной терапии, проводилась оценка соответствия КР антиаритмической терапии. Несоответствие обнаружено в 31% случаев, а при выборе контроля ритма врачи, использующие СППВР, чаще назначали катетерную изоляцию устьев легочных вен [17].

В настоящее время продолжают исследования с применением СППВР "QRhythm", ядро которого представляет собой алгоритм, созданный искусственным интеллектом в ходе машинного обучения [27]. Этот СППВР на основе таких данных, как возраст, ЧСС, ИМТ, длительность диагноза ФП, наличие хронической сердечной недостаточности, артериальной гипертензии, размер левого предсердия и наличие симптомов, связанных с ФП, рекомендует придерживаться в том или ином случае контроля ритма или контроля ЧСС. В настоящее время в рамках данного исследования опубликованы результаты опроса 33 врачей, тестировавших данную систему [26]. Наивысшую оценку получила безопасность системы; средний балл – 4,7 из 5. На 4,5 балла врачи оценили ценность использующихся для анализа входных данных, на 4,3 балла – соответствие популяции, на которой обучалась модель, реальной клинической практике, и на 4,3 – обратную интерпретируемость, означающую степень понимания врачом причин тех или иных рекомендаций СППВР. 6 врачей использовали приложение в своей практике и ответили также на ряд других вопросов. По их итогам, половина врачей доверяет рекомендациям приложения, большая часть не боится использовать его в клинической практике и считает, что легко сможет научиться им пользоваться. Большая часть врачей считает, что это приложение повысит эффективность лечения ФП в той или иной степени. С учётом клинического разнообразия пациентов, противоречивых данных клинических исследований, нельзя утверждать, что для всех па-

циентов будет одинаково полезен только контроль ЧСС или только контроль ритма. По мнению авторов, СППВР как раз могут помочь врачу в выборе наилучшей стратегии для того или иного пациента.

Ограничения использования СППВР в клинических исследованиях и пути их преодоления

Помимо ограничений самих исследований, применение СППВР в условиях, приближенных к реальной клинической практике, также сопряжено с некоторыми трудностями, которые могут снижать клиническую эффективность данного ПО. Ограничениями применения некоторых СППВР, имеющих в своем составе алгоритмы искусственного интеллекта, являются низкая интерпретируемость результатов и недоверие к технологии. По мнению исследователей, анализирующих использование приложения "QRhythm", это два основных препятствия между развитием данного направления в здравоохранении и его внедрением в клиническую практику [27]. Примером СППВР с низким уровнем доверия может быть расчет прогностических шкал системой "Webiomed" по причине отсутствия строгих алгоритмов и калькуляторов расчета [27]. Анализ текста, который был написан врачом, не всегда является строгим эталоном для обучения модели и может приводить к ошибкам интерпретации. С большим доверием врачи относятся к автоматически рассчитанным шкалам на основе существующих калькуляторов и алгоритмам на основе базы знаний (КР, положения и приказы).

Еще одно ограничение использования СППВР — в ряде исследований они не были интегрированы в существующую МИС. Врачам приходилось получать доступ к СППВР через отдельную платформу, что добавляло дополнительные этапы в их рабочий процесс и приводило к снижению частоты использования сервисов [17, 19]. Проблема интеграции подчеркивает важность "бесшовного" включения СППВР в существующие МИС для их эффективного использования в клинической практике.

В нескольких исследованиях сообщается о снижении частоты использования ПО из-за проблемы "слишком большого количества уведомлений", которая приводит к их игнорированию [21]. Данная проблема не является уникальной и может быть решена через три подхода: большая конкретизация, улучшение визуального дизайна и изменение содержания [28].

Еще одним препятствием клиническому применению СППВР, работающих по логике КР, может быть неспособность учитывать весь спектр особенностей пациента, которые принимает во внимание врач в клинической практике. Так, ПО может не учитывать ряд противопоказаний при назначении терапии. В некоторых исследованиях это послужило причиной игнорирования рекомендаций системы о необходимости

назначения ОАК [17, 20]. Такие характеристики пациента, как высокий риск падений, наличие заболеваний, ограничивающих продолжительность жизни, высокий риск кровотечений сложны для оцифровки и включения в алгоритм работы СППВР.

В заключение необходимо отметить, что, как и любое ПО, СППВР могут функционировать со сбоями. Они могут быть связаны с целым рядом причин, включая изменения в программном коде, непреднамеренное отключение логических правил и внешние сбои. По данным некоторых исследований, такие ошибки бывают нередки, и зачастую имеют персистирующий характер [29].

Заключение

Наибольшее количество публикаций, посвященных клиническому применению СППВР у больных ФП, посвящено аспектам назначения антитромботической терапии. Наибольший интерес в этой связи продиктован имеющейся на сегодняшний день проблемой недостаточного использования ОАК у пациентов с показаниями к назначению таковых.

Подавляющее большинство статей, посвященных использованию СППВР в аспекте назначения антикоагулянтной терапии, продемонстрировали увеличение приверженности врачей КР при использовании СППВР. Тем не менее, лишь часть из упомянутых исследований имели в качестве конечных точек клинические исходы. Исследования, которые оценивали влияние различных СППВР на риск развития ишемических событий, а также их профиль безопасности, продемонстрировали противоречивые результаты.

Наиболее вероятной причиной неспособности проведенных исследований СППВР зафиксировать статистически значимые различия в уменьшении риска развития ишемических событий является недостаточный размер выборок и небольшая длительность наблюдений. Концептуальные ограничения самих СППВР, такие, как игнорирование программных сообщений врачами, участвующими в исследованиях, также могло оказывать влияние на результаты исследований за счет снижения эффективности применения данных сервисов.

Отношения и Деятельность. Бенимецкая К. С. и Лосик Д. В. — сотрудники ООО "МедикБук".

Relationships and Activities. Benimetskaya K. S. and Losik D. V. are employees of LLC MedicBook.

Финансирование: Работа выполнена при поддержке Тюменского государственного медицинского университета Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Funding: The study was performed with the support of Tyumen State Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation.

References / Литература

1. Itchhaporia D. Artificial intelligence in cardiology. Trends Cardiovasc Med. 2022; 32(1):34-41. DOI:10.1016/j.tcm.2020.11.007.
2. Knoery CR, Heaton J, Polson R, et al. Systematic Review of Clinical Decision Support Systems for Prehospital Acute Coronary Syndrome Identification. Crit Pathw Cardiol. 2020;19(3):119-125. DOI:10.1097/HPC.0000000000000217.
3. Bright TJ, Wong A, Dhurjati R, et al. Effect of clinical decision-support systems: a systematic review. Ann Intern Med. 2012;157(1):29-43. DOI:10.7326/0003-4819-157-1-201207030-00450.
4. Mills S. Electronic Health Records and Use of Clinical Decision Support. Crit Care Nurs Clin North Am. 2019;31(2):125-131. DOI:10.1016/j.cnc.2019.02.006.
5. Lu Y, Melnick ER, Krumholz HM. Clinical decision support in cardiovascular medicine. BMJ. 2022;377:e059818. DOI:10.1136/bmj-2020-059818.
6. McKie PM, Kor DJ, Cook DA, et al. Computerized Advisory Decision Support for Cardiovascular Diseases in Primary Care: A Cluster Randomized Trial. Am J Med. 2020;133(6):750-756.e2. DOI:10.1016/j.amjmed.2019.10.039.
7. Groenhof TKJ, Asselbergs FW, Groenwold RHH, et al; UCC-SMART study group. The effect of computerized decision support systems on cardiovascular risk factors: a systematic review and meta-analysis. BMC Med Inform Decis Mak. 2019;19(1):108. DOI:10.1186/s12911-019-0824-x.
8. Sheibani R, Sheibani M, Heidari-Bakavoli A, et al. The Effect of a Clinical Decision Support System on Improving Adherence to Guideline in the Treatment of Atrial Fibrillation: An Interrupted Time Series Study. J Med Syst. 2017;42(2):26. DOI:10.1007/s10916-017-0881-6.
9. Groenhof TKJ, Rittersma ZH, Bots ML, et al; Members of the UCC-CVRRM Study Group. A computerised decision support system for cardiovascular risk management 'live' in the electronic health record environment: development, validation and implementation—the Utrecht Cardiovascular Cohort Initiative. Neth Heart J. 2019;27(9):435-442. DOI:10.1007/s12471-019-01308-w.
10. Kaushal R, Shojania KG, Bates DW. Effects of computerized physician order entry and clinical decision support systems on medication safety: a systematic review. Arch Intern Med. 2003;163(12):1409-16. DOI:10.1001/archinte.163.12.1409.
11. Wolfstadt JI, Gurwitz JH, Field TS, et al. The effect of computerized physician order entry with clinical decision support on the rates of adverse drug events: a systematic review. J Gen Intern Med. 2008; 23(4):451-8. DOI:10.1007/s11606-008-0504-5.
12. Jacob V, Thota AB, Chattopadhyay SK, et al. Cost and economic benefit of clinical decision support systems for cardiovascular disease prevention: a community guide systematic review. J Am Med Inform Assoc. 2017;24(3):669-676. DOI:10.1093/jamia/ocw160.
13. Benimetskaya KS, Provatorov SI, Ezhov MV, et al. Retrospective Analysis of Lipid-Lowering and Antiplatelet Therapy Regimen by Clinical Decision Support Service Based on Real-World Data from Electronic Medical Records "Intellect 3 Study". Kardiologia. 2023;63(11):46-56 (In Russ.) [Бенимецкая К. С., Проваторов С. И., Ежов М. В., и др. Ретроспективный анализ назначений гиполипидемической и антитромботической терапии при помощи сервиса поддержки принятия врачебных решений на основе данных реальной клинической практики. "Исследование ИНТЕЛЛЕКТ-3". Кардиология. 2023;63(11):46-56]. DOI:10.18087/cardio.2023.11.n2555.
14. Gusev AV, Gavrilov DV, Korsakov IN, et al. Prospects for the use of machine learning methods for predicting cardiovascular disease. Medical doctor and IT. 2019;(3): 41-47 (In Russ.) [Гусев А. В., Гаврилов Д. В., Корсаков И. Н. и др. Перспективы использования методов машинного обучения для предсказания сердечно-сосудистых заболеваний. Врач и информационные технологии. 2019;(3): 41-47].
15. Al-Khatib SM, Pokorney SD, Al-Khalidi HR, et al. Underuse of oral anticoagulants in privately insured patients with atrial fibrillation: A population being targeted by the implementation of a randomized controlled trial to improve treatment with oral Anticoagulants in patients with Atrial Fibrillation (IMPACT-AFib). Am Heart J. 2020;229:110-117. DOI:10.1016/j.ahj.2020.07.012.
16. Hsu JC, Freeman JV. Underuse of Vitamin K Antagonist and Direct Oral Anticoagulants for Stroke Prevention in Patients With Atrial Fibrillation: A Contemporary Review. Clin Pharmacol Ther. 2018;104(2):301-310. DOI:10.1002/cpt.1024.
17. Losik DV, Kozlova SN, Krivosheev YuS, et al. Retrospective analysis of clinical decision support system use in patients with hypertension and atrial fibrillation (INTELLECT). Russian Journal of Cardiology. 2021;26(4):54-60 (In Russ.) [Лосик Д. В., Козлова С. Н., Кривошеев Ю. С., и др. Результаты ретроспективного анализа выбора терапии при помощи сервиса поддержки принятия врачебных решений у пациентов с артериальной гипертензией и фибрилляцией предсердий (ИНТЕЛЛЕКТ). Российский кардиологический журнал. 2021;26(4):54-60.]. DOI:10.15829/1560-4071-2021-4406.
18. Ru X, Wang T, Zhu L, et al. Using a Clinical Decision Support System to Improve Anticoagulation in Patients with Nonvalve Atrial Fibrillation in China's Primary Care Settings: A Feasibility Study. Int J Clin Pract. 2023;2023:2136922. DOI:10.1155/2023/2136922.
19. Cox JL, Parkash R, Foster GA, et al; IMPACT-AF Investigators. Integrated Management Program Advancing Community Treatment of Atrial Fibrillation (IMPACT-AF): A cluster randomized trial of a computerized clinical decision support tool. Am Heart J. 2020;224:35-46. DOI:10.1016/j.ahj.2020.02.019.
20. van Doorn S, Rutten FH, O'Flynn CM, et al. Effectiveness of CHA2DS2-VASc based decision support on stroke prevention in atrial fibrillation: A cluster randomised trial in general practice. Int J Cardiol. 2018; 273:123-129. DOI:10.1016/j.ijcard.2018.08.096.
21. Karlsson LO, Nilsson S, Bång M, et al. A clinical decision support tool for improving adherence to guidelines on anticoagulant therapy in patients with atrial fibrillation at risk of stroke: A cluster-randomized trial in a Swedish primary care setting (the CDS-AF study). PLoS Med. 2018;15(3):e1002528. DOI:10.1371/journal.pmed.1002528.
22. Sakurai R, Ohe K. Effects of Computerized Guideline-Oriented Clinical Decision Support System on Antithrombotic Therapy in Patients with Atrial Fibrillation: A Systematic Review and Meta-Analysis. Stud Health Technol Inform. 2019;264:768-772. DOI:10.3233/SHIT190327.
23. Arts DL, Abu-Hanna A, Medlock SK, van Weert HC. Effectiveness and usage of a decision support system to improve stroke prevention in general practice: A cluster randomized controlled trial. PLoS One. 2017;12(2):e0170974. DOI:10.1371/journal.pone.0170974.
24. Eckman MH, Lip GY, Wise RE, et al. Impact of an Atrial Fibrillation Decision Support Tool on thromboprophylaxis for atrial fibrillation. Am Heart J. 2016; 176:17-27. DOI:10.1016/j.ahj.2016.02.009.
25. Ponomarenko AV, Krivosheev YS, Mikheenko IL, et al. Searching for potential factors associated with failed catheter ablation of atrial fibrillation. Retrospective analysis of electronic medical records using medical decision making support service (SELECT AF study). Russian Cardiology Bulletin. 2023;18(2):35-42 (In Russ.) [Пономаренко А. В., Кривошеев Ю. С., Михеенко И. Л., и др. Поиск потенциальных факторов, ассоциированных с неуспехом катетерной абляции фибрилляции предсердий. Ретроспективный анализ электронных медицинских карт при помощи сервиса поддержки принятия врачебных решений (исследование СЕЛЕКТ ФП). Кардиологический вестник. 2023;18(2):35-42]. DOI:10.17116/Cardiobulletin20231802135.
26. Packer DL, Mark DB, Robb RA et al. Effect of Catheter Ablation vs Antiarrhythmic Drug Therapy on Mortality, Stroke, Bleeding, and Cardiac Arrest Among Patients With Atrial Fibrillation: The CABANA Randomized Clinical Trial. JAMA. 2019;321(13):1261-1274. DOI:10.1001/jama.2019.0693.
27. Stacy J, Kim R, Barrett C, et al. Qualitative Evaluation of an Artificial Intelligence-Based Clinical Decision Support System to Guide Rhythm Management of Atrial Fibrillation: Survey Study. JMIR Form Res. 2022;6(8):e36443. DOI:10.2196/36443.
28. Backman R, Bayliss S, Moore D, Litchfield I. Clinical reminder alert fatigue in healthcare: a systematic literature review protocol using qualitative evidence. Syst Rev. 2017;6(1):255. DOI:10.1186/s13643-017-0627-z.
29. Litchfield I. Clinical reminder alert fatigue in healthcare: a systematic literature review using qualitative evidence. The Annals of Family Medicine. 2023;21(Suppl 3):5499. DOI:10.1370/afm.22.s1.5499.
30. Wright A, Hickman TT, McEvoy D, et al. Analysis of clinical decision support system malfunctions: a case series and survey. J Am Med Inform Assoc. 2016;23(6):1068-1076. DOI:10.1093/jamia/ocw005.

Сведения об Авторах/About the Authors

Пономаренко Андрей Викторович [Andrey V. Ponomarenko]

elibrary SPIN 4209-3140, ORCID 0000-0002-5468-9961

Гаврилко Артем Дмитриевич [Artem D. Gavrilko]

elibrary SPIN 2543-7239, ORCID 0000-0003-4881-4065

Гартунг Анна Андреевна [Anna A. Gartung]

elibrary SPIN 8212-6711, ORCID 0000-0001-9959-6024

Полякова Мария Сергеевна [Mariia S. Poliakova]

ORCID 0009-0008-6000-7614

Оганесян Анна Артуровна [Anna A. Oganeyan]

elibrary SPIN 1840-5987, ORCID 0009-0004-0645-3104

Бенимецкая Ксения Сергеевна [Kseniya S. Benimetskaya]

elibrary SPIN 6175-0186, ORCID 0000-0002-0043-1113

Лосик Денис Владимирович [Denis V. Losik]

elibrary SPIN 4921-0660, ORCID 0000-0003-4886-9648

Шалаев Сергей Васильевич [Sergei V. Shalaev]

elibrary SPIN 5285-0082, ORCID 0000-0003-2724-4016

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

БРАНН синдром: клинический случай

Переверзева К. Г.^{1*}, Фомина О. А.², Батищева Ю. С.¹, Филиппов Л. В.¹, Якушин С. С.¹

¹Рязанский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова, Рязань, Россия

²Областной клинический кардиологический диспансер, Рязань, Россия

Представлен клинический случай развития БРАНН-синдрома у пациентки с артериальной гипертензией и постоянной формой фибрилляцией предсердий (ФП). Пациентка ежедневно принимала периндоприл 10 мг, индапамид 2,5 мг, амлодипин 10 мг, бисопролол 2,5-5 мг. Поступила в стационар с жалобами на выраженную слабость, снижение частоты пульса до 38 ударов в минуту на фоне высоких цифр артериального давления. При обследовании выявлена полная атриовентрикулярная блокада на фоне ФП, хроническая болезнь почек 4 стадии и тяжелая гиперкалиемия (калий 8,7 ммоль/л). Пациентке было назначено лечение, направленное на устранение гиперкалиемии, налажена временная электрокардиостимуляция. Состояние улучшилось, полная атриовентрикулярная блокада разрешилась. Данный клинический пример соответствует критериям БРАНН-синдрома, так как на фоне приема блокатора атриовентрикулярного узла в небольшой дозе у пациентки с хронической болезнью почек, тяжелой гиперкалиемией и ФП развилась полная атриовентрикулярная блокада, сопровождающаяся высокими цифрами артериального давления.

Ключевые слова: BRASH синдром, БРАНН синдром, полная атриовентрикулярная блокада, синдром Фредерика, фибрилляция предсердий, временная электрокардиостимуляция, хроническая болезнь почек, блокаторы атриовентрикулярного узла.



Для цитирования: Переверзева К. Г., Фомина О. А., Батищева Ю. С., Филиппов Л. В., Якушин С. С. БРАНН синдром: клинический случай. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2024;20(4):478-484. DOI: 10.20996/1819-6446-2024-3086. EDN OCVLVM

БРАНН syndrome: clinical case

Pereverzeva K. G.^{1*}, Fomina O. A.², Batishcheva Y. S.¹, Filippov L. V.¹, Yakushin S. S.¹

¹Pavlov Ryazan State Medical University, Ryazan, Russia

²Regional Clinical Cardiology Dispensary, Ryazan, Russia

The article describes a clinical case of BRAHN syndrome in a patient with arterial hypertension and permanent atrial fibrillation (AF). The patient took perindopril 10 mg, indapamide 2.5 mg, amlodipine 10 mg, bisoprolol 2.5-5 mg daily. She was admitted to a hospital complaining of severe weakness, a heart rate decreases to 38 beats per minute against the background of high blood pressure. During the examination, she was diagnosed with complete atrioventricular block against the background of AF, stage 4 chronic kidney disease and severe hyperkalemia (potassium 8.7 mmol/l). The patient was prescribed treatment aimed at eliminating hyperkalemia, and temporary pacing was established. Against this background, her condition improved, and the complete atrioventricular blockade was resolved. This clinical example meets the criteria of BRAHN syndrome, since against the background of taking an atrioventricular node blocker in a small dose, a patient with chronic kidney disease and severe hyperkalemia developed complete atrioventricular block against the background of AF, accompanied by high blood pressure.

Keywords: BRASH syndrome, BRAHN syndrome, complete atrioventricular block, Frederick's syndrome, atrial fibrillation, temporary pacing, chronic kidney disease, atrioventricular node blockers.

For citation: Pereverzeva K. G., Fomina O. A., Batishcheva Y. S., Filippov L. V., Yakushin S. S. BRAHN-syndrome: clinical case. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2024;20(4):478-484. DOI: 10.20996/1819-6446-2024-3086. EDN OCVLVM

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

Received/Поступила: 01.08.2024

Review received/Рецензия получена: 12.08.2024

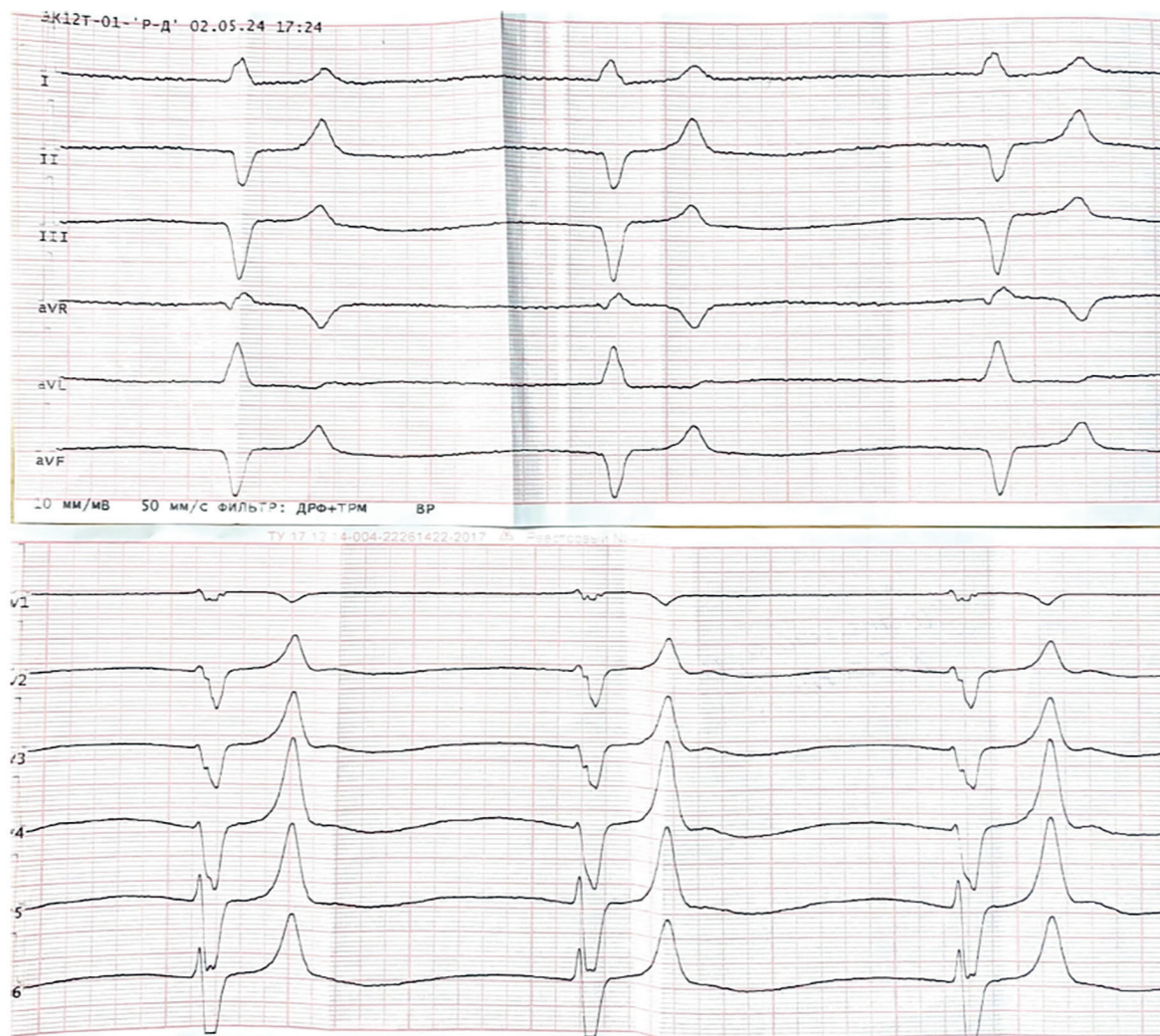
Accepted/Принята в печать: 26.09.2024

Введение

В настоящее время терапия большинства сердечно-сосудистых заболеваний подразумевает назначение препаратов, замедляющих проведение импульса по атриовентрикулярному (АВ) узлу (блокаторы АВ-узла): β -адреноблокаторов или блокаторов медленных кальциевых каналов. Одним из возможных побочных эффектов терапии данными препаратами является брадикардия [1], вероятность развития которой

можно снизить, назначая блокаторы АВ-узла в терапевтических дозах, с учетом сопутствующей патологии и в рациональной комбинации [2].

В 2016 г. J. Farkas описал феномен, проявляющийся развитием брадикардического шока в результате применения терапевтических доз блокаторов АВ-узла и гиперкалиемии, возникающей вследствие хронической болезни почек (ХБП). J. Farkas назвал этот феномен BRASH синдром (B – Bradycardia (брадикардия), R – Renal failure (почечная недоста-



Фибрилляция предсердий и полная атриовентрикулярная блокада с ЧСС 38 уд./мин. Высокие, заостренные зубцы Т во II, III, aVF и V2-V6

Рисунок 1. Электрокардиограмма, зарегистрированная бригадой скорой медицинской помощи 02.05.2024

точность/ХБП), А – AV node blocker [3, 4], блокатор АВ-узла [5, 6]), S – Shock (шок), H – Hyperkalemia (гиперкалиемия)) и впервые описал его патофизиологический механизм [5]. В связи с тем, что не у всех пациентов с BRASH синдромом наблюдается гипотония, отдельные авторы стали выделять и BRANH синдром – состояние, когда у пациента с брадикардией и гиперкалиемией, возникшими в результате приема блокаторов АВ-узла и ХБП, вместо шока наблюдается артериальная гипертензия (АГ) (H – hypertensive manifestation) [7, 8].

В данной публикации представлен клинический случай развития BRANH синдрома у пациентки с ХБП, принимающей блокаторы АВ-узла для лечения гипертонической болезни.

Описание клинического случая

Пациентка П., 1937 г. рождения, поступила в кардиологический стационар 02.05.2024 с жалобами на внезапно возникшую общую слабость, снижение переносимости привычной физической нагрузки, эпизодически – головокружения.

Из анамнеза болезни: Пациентка длительно страдает АГ, по поводу чего регулярно принимает периндоприл 10 мг, индапамид 2,5 мг и амлодипин 10 мг в составе фиксированной комбинации. Также имеется постоянная форма фибрилляции предсердий (ФП). Настоящее ухудшение в течение месяца, на фоне продолжающейся антигипертензивной терапии стала отмечать повышение цифр арте-

Таблица 1. Показатели лабораторного исследования крови

Показатель	02.05	03.05	04.05	06.05	07.05	08.05	09.05	15.05
СОЭ, мм/ч	31,0	–	38,0	–	46,0	–	–	–
Калий, ммоль/л	8,7	8,1	–	7,1	–	6,0	5,3	5,3
Натрий, ммоль/л	–	137,0	–	138,0	–	134,0	132,0	138,0
Креатинин, мкмоль/л	185,4	182,9	–	171,4	–	197,3	174,0	108,4
СКФ по формуле СКД-ЕРІ	22,0	23,0	–	25,0	–	21,0	24,0	43,0
КК, мл/мин	12,0	12,0	–	13,0	–	12,0	14,0	22,0
Мочевина, ммоль/л	19,3	15,17	–	20,8	–	25,8	23,8	16,6
Креатинфосфокиназа, Ед/л	582,4	539,4	–	–	–	–	–	–
Мочевая кислота, мкмоль/л	–	386,8	–	–	–	–	–	–

СКФ – скорость клубочковой фильтрации, СКД-ЕР – Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration Formula в модификации 2021 г., КК – клиренс креатинина по Кокрофту-Голту

риального давления (АД) до 170-180/90 мм рт.ст. и снижение толерантности к физическим нагрузкам, в связи с чем стала дополнительно принимать биспролол 2,5-5 мг, назначенный ранее кардиологом. С 29.04.2024 пациентку стало беспокоить нарастание общей слабости, она отметила снижение частоты пульса до 40 уд./мин на фоне более высоких цифр АД. 02.05.2024 при самоизмерении АД и частоты сердечных сокращений (ЧСС) автоматическим тонометром пациентка зафиксировала АД – 170/80 мм рт.ст. и ЧСС – 38 уд./мин, по поводу чего была вызвана бригада скорой медицинской помощи. На электрокардиограмме (ЭКГ) была зафиксирована полная атриовентрикулярная блокада (АВБ) на фоне ФП, и пациентка была госпитализирована в кардиологический стационар. с дальнейшим переводом в анестезиолого-реанимационное отделение (АРО).

При физикальном осмотре: состояние средней степени тяжести. В легких дыхание везикулярное, хрипов нет. Частота дыхательных движений 16 в минуту. Тоны сердца ослаблены, ритм правильный, ЧСС – 40 уд./мин, АД – 200/90 мм рт.ст. Живот мягкий, безболезненный. Отеков нет. Индекс массы тела = 19,0 кг/м².

На ЭКГ при поступлении в АРО 02.05.2024 г. зарегистрирована полная АВБ на фоне ФП, высокие остроконечные зубцы Т (признаки гиперкалиемии) (рис. 1).

Дежурным врачом поставлен предварительный диагноз: "Постоянная форма ФП. EHRA IIa. Синдром Фредерика. Гипертоническая болезнь. Неконтролируемая АГ. Риск 4. Гипертонический криз от 02.05.2024. Гиперкалиемия? Хроническая сердечная недостаточность II А стадии".

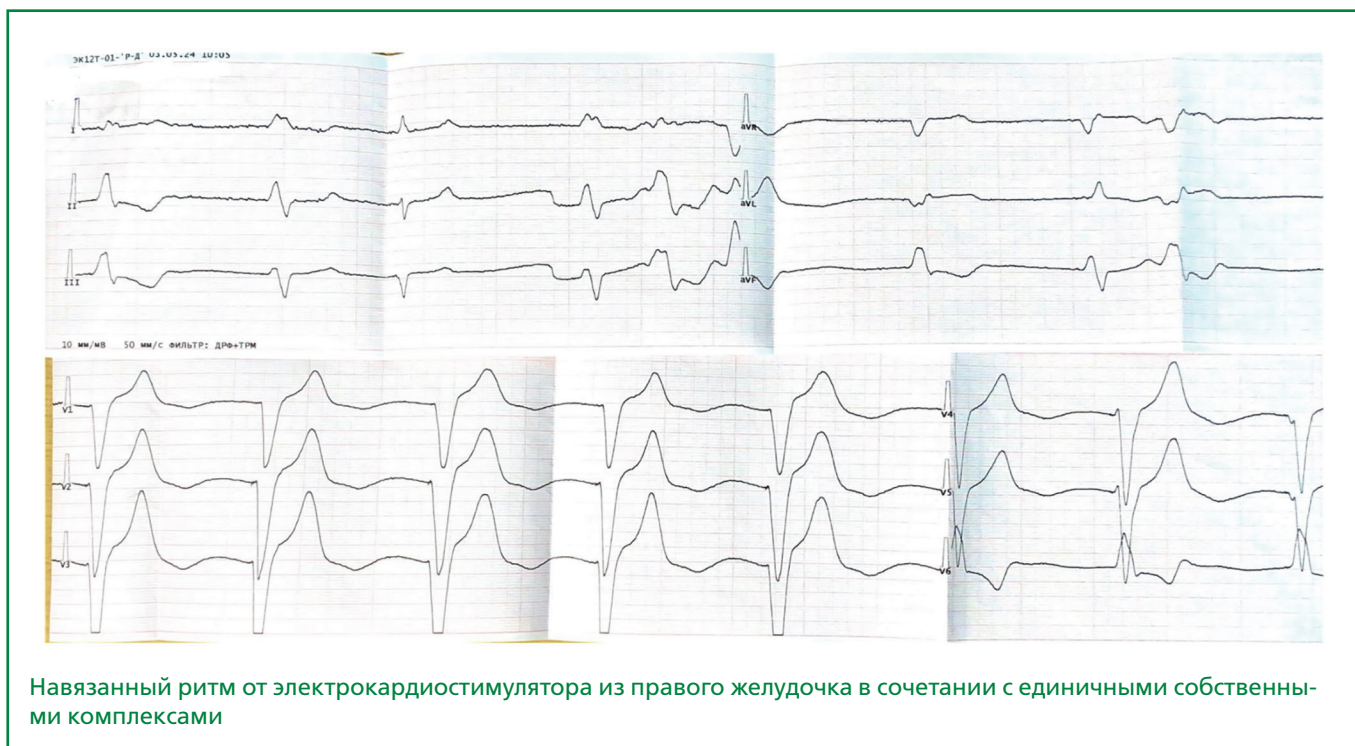
Назначено лечение: фуросемид 40 мг и кальция хлорид 10% 20,0 мл внутривенно струйно, нитроглицерин 0,1% 10 мл и раствор натрия хлорида 0,9% 250 мл внутривенно капельно, амлодипин 10 мг в сутки, аторвастатин 40 мг вечером, эноксапарин натрия 0,6 мл 1 раз в день подкожно. В 10:00 03.05.2024 по жизненным показаниям пациентке налажена временная электрокардиостимуляция (ВЭКС) в режиме "по требованию" с ЧСС 50 уд./мин (рис. 2).

02.05.2024 пациентке проведены клиническое и биохимическое исследования крови, их показатели, выходящие за пределы референсных значений, отображены в табл. 1. Также приведена динамика показателей уровня калия и скорости клубочковой фильтрации (СКФ), рассчитанной по формуле СКД-ЕРІ, в период с 02.05.2024 по 15.05.2024, из которой следует, что на фоне лечения в биохимическом анализе крови отмечалось снижение уровня калия с 8,7 ммоль/л до 5,3 ммоль/л и увеличение СКФ с 22 до 43 мл/мин/1,73 м².

03.05.2024 пациентке выполнено эхокардиографическое исследование, выявлены дилатация полости правого предсердия (4,2×5,6 см), нарушение диастолической функции левого желудочка (ЛЖ), фракция выброса ЛЖ по Тейхольцу – 62%. Недостаточность митрального клапана (2 ст.), аортального клапана (1 ст.), трикуспидального клапана (2 ст.). Незначительный стеноз устья аорты (средний систолический градиент давления (СГД) ЛЖ-аорта 15 мм рт.ст.). Легочная гипертензия (СГД на трикуспидальном клапане 29 мм рт.ст.).

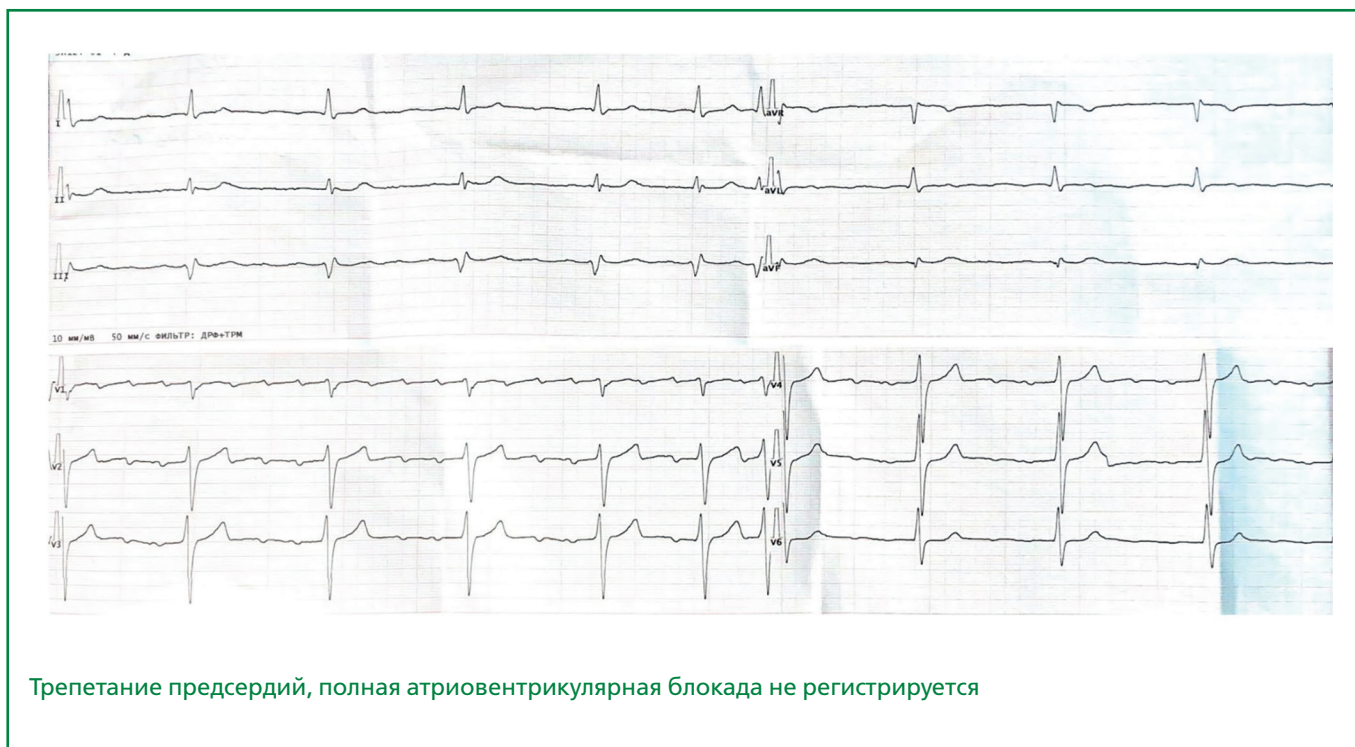
07.05.2024 проведено ультразвуковое исследование почек: положение почек типичное, правая почка – 79×32 мм, толщина слоя паренхимы 10 мм, левая почка – 82×33 мм, толщина слоя паренхимы 11 мм, чашечно-лоханочная система уплотнена с обеих сторон, в правой почке жидкостные округлые образования – 15 мм и 12 мм (кисты), лоханка слева 20 мм. Мочевой пузырь не наполнен. В левой почке гиперэхогенное образование 9 мм без четкой эхо-тени.

В период с 02.05.2024 по 09.05.2024 пациентка получала внутривенно капельно 0,9% раствор хлорида натрия и раствор фуросемида, 40% раствор глюкозы с добавлением инсулина короткого действия, 10% раствор кальция хлорида, эноксапарин натрия 0,6 мл 1 раз в день подкожно. Также пациентка ежедневно принимала амлодипин 10 мг в сутки, аторвастатин 40 мг вечером. С 06.05.2024 по 13.05.2024 получала кальция полистиролсульфонат по 15 мг 2 раза в день. 09.05.2024 эноксапарин натрия был заменен на аписабан в дозировке 2,5 мг 2 раза в сутки. На фоне лечения состояние улучшилось, АД стабилизировалось на уровне 120-130/70-80 мм рт.ст.



Навязанный ритм от электрокардиостимулятора из правого желудочка в сочетании с единичными собственными комплексами

Рисунок 2. Электрокардиограмма, зарегистрированная во время временной электрокардиостимуляции 03.05.2024



Трепетание предсердий, полная атриовентрикулярная блокада не регистрируется

Рисунок 3. Электрокардиограмма, зарегистрированная после разрешения атриовентрикулярной блокады и завершения электрокардиостимуляции

На ЭКГ 05.05.2024 трепетание предсердий (ТП). АВБ не регистрируется (рис. 3). С 06.05.2024 по мониторингу стал постоянно регистрироваться собственный

ритм с достаточной ЧСС. 08.05.2024 ВЭКБ была прекращена. 09.05.2024 пациентка была переведена из АПО в общую палату.

13.05.2024 пациентке было проведено Холтеровское мониторирование ЭКГ, на котором на фоне ТП с ЧСС от 62 до 132 уд./мин, в том числе с эпизодами АВ-проведения 2:1, зарегистрированы 85 одиночных полиморфных желудочковых экстрасистол (ЖЭ), 6 куплетов преимущественно мономорфных ЖЭ. Максимальная длительность интервала RR на фоне аритмии – 2280 мс (в 3:27). Всего одна пауза длительностью свыше 2000 мс. Единичные выскальзывающие идиовентрикулярные комплексы. Ишемической динамики сегмента ST и зубца T не выявлено.

Пациентка выписана на 15-й день в удовлетворительном состоянии с АД 120-130/70-80 мм рт.ст. и ЧСС 80 уд./мин под амбулаторное наблюдение кардиолога и участкового терапевта с *клиническим диагнозом*: Гипертоническая болезнь III стадии. Неконтролируемая АГ. Риск 4 (очень высокий). Целевой уровень АД 130-139 / <80 мм рт.ст. Осложнение основного: Перманентная форма ФП, ТП. Преходящий синдром Фредерика на фоне гиперкалиемии и приема β-адреноблокаторов. ВЭК (03.05-09.05.2024). Одиночная ЖЭ (Холтеровское мониторирование ЭКГ 13.05.2024). Недостаточность митрального клапана (2 степени), трикуспидального клапана (2 степени). Хроническая сердечная недостаточность I стадии (диастолическая дисфункция), I функционального класса с сохраненной фракцией выброса ЛЖ 62%. Легкая легочная гипертензия (СГД на трикуспидальном клапане 29 мм рт.ст.). ХБП СЗБ (СКФ по СКД-ЕPI – 43 мл/мин/1,73 м²). Сопутствующий: незначительный стеноз устья аорты (СГД ЛЖ – аорта 15 мм рт.ст.). Киста правой почки. Мочекаменная болезнь: конкремент левой почки.

При выписке рекомендована терапия препаратами, принимаемыми в стационаре: амлодипин 10 мг в сутки, аторвастатин 40 мг вечером и аписабан 2,5 мг 2 раза в день.

Обсуждение

Несмотря на то, что патофизиологическая основа BRASH синдрома до конца не изучена, в настоящее время считают, что он связан с острым повреждением почек, приводящим к неэффективному выведению блокаторов АВ-узла, а также сывороточного калия. Развитие брадикардии у пациентов с BRASH синдромом обусловлено синергическим действием гиперкалиемии и блокаторов АВ-узла [5].

Пациенты с исходно сниженной функцией почек, принимающие блокаторы АВ-узла, имеют высокий риск развития BRASH синдрома [4, 6, 9].

Триггерами развития BRASH синдрома могут быть гиповолемия [9], возникающая в результате обезвоживания или уменьшения потребления жидкости [10], прием ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента, блокаторов рецепторов ангиотензина II,

антагонистов альдостерона, любых нефротоксических препаратов, а также любое увеличение дозировок лекарственных препаратов, которые уменьшают сердечный выброс и/или вызывают гипоперфузию почек.

В условиях гипоперфузии почек, уменьшения сердечного выброса и/или приема нефротоксичных препаратов происходит усугубление почечной дисфункции, снижается СКФ, нарушается выведение блокаторов АВ-узла, что приводит к развитию выраженной брадикардии [6, 11]. Выраженность брадикардии усугубляется гиперкалиемией, возникающей вследствие гипоперфузии почек, и приема препаратов, обладающих в том числе нефропротективным действием, но способствующих увеличению уровня калия в крови [11-13]. Гиперкалиемия синергически с блокаторами АВ-узла ухудшает сердечную проводимость из-за стойкой деполяризации и инактивации натриевых каналов миоцитов сердца. Это приводит к еще более выраженной брадикардии и снижению сердечного выброса с гипоперфузионно-почечным повреждением, дальнейшему накоплению калия и блокаторов АВ-узла в крови и замыканию порочного круга, кульминацией которого является сердечно-сосудистый коллапс, а затем и брадикардический кардиогенный шок с полиорганной недостаточностью [14].

Необходимо отметить, у некоторых пациентов с BRASH синдромом АД остается нормальным, несмотря на выраженную брадикардию. Эти пациенты компенсируют брадикардию выраженной вазоконстриктивной реакцией, которая позволяет поддерживать АД на нормальном уровне [8]. Однако, гипоперфузия органов имеется и у этих пациентов, поскольку сердечный выброс прямо пропорционален ЧСС. Таким образом, лечение брадикардии остается важным направлением для восстановления системной перфузии и функции почек [3].

Отдельные авторы предлагают выделять BRASH синдром – с шоком и BRASH синдром – с АГ (H – hypertensive manifestation) [7]. Полагаем, что это целесообразно, так как случаи АГ у пациентов с BRASH синдромом нередки и четко всем критериям BRASH синдрома они не соответствуют.

В частности, в обзоре Н. Мajeed и соавт. приводятся следующие данные: из 70 проанализированных ими случаев BRASH-синдрома у 10 пациентов уровень АД не был указан, у 5 пациентов систолическое АД составляло 120 мм рт.ст., у 4 было оно выше 160 мм рт.ст. [14]. Наличие высоких цифр АД при BRASH синдроме регистрировалось и в других клинических случаях, не описанных в Н. Мajeed и соавт. [7].

У нашей пациентки не было признаков шока, АД при поступлении составляло 200/90 мм рт.ст.

Примечательно, что в данном клиническом случае у пациентки определялся высокий уровень калия сыворотки крови (8,7 ммоль/л), что, по мнению

ряда авторов, в том числе J. D. Farkas и соавт. [3], при BRASH синдроме встречается нечасто. Действительно, во многих публикациях клинических случаев фиксируется выраженная брадикардия, связанная с легкой гиперкалиемией. Вместе с тем уровни калия в пределах 5,5-7,0 ммоль/л наиболее часто связаны с развитием BRASH синдрома [15]. Так, в обзоре Н. Мajeed и соавт. указано, что "средняя концентрация калия в сыворотке крови при поступлении составила 5,2 ммоль/л; у 19 пациентов (27,1%) наблюдалась легкая гиперкалиемия (5,0-5,9 ммоль/л), у 16 пациентов (22,9%) – умеренная гиперкалиемия (6,0-6,4 ммоль/л) и у 32 пациентов (45,7%) – тяжелая гиперкалиемия". При этом среди 32 пациентов с тяжелой гиперкалиемией у 12 (17,1%) уровень калия был более 7 ммоль/л, у 4 (5,7%) – \geq 8 ммоль/л, у 3 (4,3%) – \geq 9 ммоль/л [14]. Наличие высоких уровней калия при BRASH синдроме регистрировалось и в других клинических случаях, не описанных в Н. Мajeed и соавт. [16, 17].

Необходимо отметить, что отдельные авторы считают, что отличительной особенностью BRASH-синдрома является отсутствие ЭКГ-изменений, свойственных гиперкалиемии [3]. Однако этот признак нельзя считать специфичным для BRASH синдрома, особенно при выраженной гиперкалиемии. В частности, в работах С.Т. Ng и соавт. [18], J.I. Park и соавт. [19] и др. на ЭКГ регистрировались характерные для гиперкалиемии признаки: увеличение зубца Т, расширение, снижение амплитуды или отсутствие зубца Р; расширение комплекса QRST, синусоидальный тип QRST [20].

В нашем клиническом случае уровень калия при поступлении составил 8,7 ммоль/л, на ЭКГ регистрировалась ФП и полная АВБ с ЧСС 38 уд./мин, а также высокие, заостренные зубцы Т во II, III, aVF и V2-V6.

Помимо полной АВБ, у пациентов может регистрироваться синусовая брадикардия, АВ-узловой замещающий ритм и АВБ меньшей степени [21]. В обзоре Н. Мajeed и соавт. наиболее распространенной ЭКГ находкой был узловой выскальзывающий ритм у 50% пациентов, синусовая брадикардия у 17,1%, полная АВБ у 12,9% пациентов, а также АВБ второй степени и электромеханическая диссоциация у 1,4% пациентов, у 5,7% пациентов регистрировалась ФП, у 1,4% – ТП [14].

Примечательно, что основные жалобами пациентов связаны с симптомами гипоперфузии головного мозга: усталость, головная боль, сонливость, энцефалопатия или обморок. В обзоре Н. Мajeed и соавт. они были выявлены у 75,7% пациентов (n=53), при этом синкопальные состояния отмечались у 16 пациентов, а пресинкопальные – у троих, т.е. менее, чем у половины пациентов с симптомами гипоперфузии головного мозга – 19 из 53 [14]. В анализируемом клиническом случае основной жалобой пациентки была резкая общая слабость.

Полагаем, что данный клинический пример соответствует критериям BRASH синдрома, так как на фоне приема блокатора АВ-узла в небольшой дозе (бисопролол 2,5-5 мг/сутки) у пациентки с ХБП (4-3Б стадии) развилась АВ-блокада III степени на фоне перманентной формы ФП и выраженная гиперкалиемия (калий 8,7 ммоль/л), пусковым фактором последней явился прием периндоприла в максимальной суточной дозе. В связи с тем, что вместо гипотонии у пациентки регистрировалась гипертензия, на наш взгляд, верно классифицировать ее состояние, как BRANH синдром.

Важность своевременной диагностики BRASH/BRANH синдрома обусловлена высокой госпитальной летальностью таких пациентов. В обзоре Н. Мajeed и соавт. госпитальная летальность от BRASH синдрома составила 5,7% [14].

Пациенты с BRASH синдромом нуждаются в неотложной помощи, каждому третьему пациенту (32,9%) требуется ВЭКС и каждому четвертому (22,9%) заместительная почечная терапия [14], помимо данных процедур, пациенты нуждаются в инфузионной терапии, вазопрессорной поддержке/безопасном снижении АД, введении препаратов кальция в качестве мембраностабилизаторов, а также терапии, направленной на выведение калия из организма и назначении препаратов, связывающих калий.

В демонстрируемом клиническом случае пациентке в течение 6 дней проводилась ВЭКС без последующей имплантации постоянного электрокардиостимулятора, что в совокупности с другой медикаментозной терапией позволило стабилизировать состояние пациентки старческого возраста с выраженной коморбидной патологией и выписать ее в удовлетворительном состоянии.

Заключение

У пациентов с ХБП прием блокаторов АВ-узла усиливает гиперкалиемический эффект фармакологических средств, воздействующих на ренин-ангиотензин-альдостероновую систему, и может приводить к развитию опасных для жизни брадикардий, которые могут сопровождаться гипоперфузией органов, в том числе почек и головного мозга, на фоне, как высоких, так и низких цифр АД. Диагностика и лечение подобных состояний, называемых в клинической медицине BRANH и BRASH синдром соответственно, требует грамотной и своевременной клинической ориентации врача в эффективном оказании помощи таким сложным пациентам.

Отношения и Деятельность. Нет.

Relationships and Activities. None.

Пациентом было подписано добровольное информированное согласие на публикацию.

References / Литература

- Kawabata M, Yokoyama Y, Sasaki T, et al. Severe iatrogenic bradycardia related to the combined use of beta-blocking agents and sodium channel blockers. *Clin Pharmacol*. 2015;7:29-36. DOI:10.2147/CPAA.S77021.
- Shin J, Pletcher MJ. Risk of emergent bradycardia associated with the use of carvedilol and metoprolol in routine clinical practice. *Am J Med*. 2013;126(9):805-10.e5. DOI:10.1016/j.amjmed.2013.02.030.
- Farkas JD, Long B, Koefman A, Menson K. BRASH Syndrome: Bradycardia, Renal Failure, AV Blockade, Shock, and Hyperkalemia. *J Emerg Med*. 2020;59(2):216-23. DOI:10.1016/j.jemermed.2020.05.001.
- Bailuni Neto JJ, Siqueira BL, Machado FC, et al. BRASH Syndrome: A Case Report. *Am J Case Rep*. 2022;23:e934600. DOI:10.12659/AJCR.934600.
- Wong CK, Jaafar MJ. Bradycardia, renal failure, atrioventricular nodal blockade, shock, and hyperkalemia: An important syndrome to recognize. *Turk J Emerg Med*. 2021;21(2):86-9. DOI:10.4103/2452-2473.309138.
- Gebraay HM, Abeje AE, Boye AT. BRASH syndrome with a complete heart block- a case report. *BMC Cardiovasc Disord*. 2024;24(1):114. DOI:10.1186/s12872-024-03782-6.
- Saeed S, Rajani R, Solheim E. A BRASH Diagnosis With a Timely Intervention. *Curr Probl Cardiol*. 2023;48(11):101984. DOI:10.1016/j.cpcardiol.2023.101984.
- Shalaeva DD, Pereverzeva KG, Fomina OA, Yakushin SS. BRASH syndrome: a clinical case. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2024;20(3):367-73 (In Russ.). [Шалаева Д.Д., Переверзева К.Г., Фомина О.А., Якушин С.С. БРАШ синдром: клинический случай. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2024;20(3):367-73]. DOI:10.20996/1819-6446-2024-3028.
- Sattar Y, Bareeqa SB, Rauf H, et al. Bradycardia, Renal Failure, Atrioventricular-nodal Blocker, Shock, and Hyperkalemia Syndrome Diagnosis and Literature Review. *Cureus*. 2020;12(2):e6985. DOI:10.7759/cureus.6985.
- Lizyness K, Dewald O. BRASH Syndrome. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34033405/>.
- Fomina OA, Pereverzeva KG. The development of hyperkalemia in a comorbid patient against the background of uncontrolled combined use of renin-angiotensin system blockers and mineralocorticoid receptor antagonists. *Effective pharmacotherapy*. 2023;19(53):24-8 (In Russ.). [Фомина О.А., Переверзева К.Г. Развитие гиперкалиемии у коморбидного пациента на фоне бесконтрольного совместного применения блокаторов ренин-ангиотензиновой системы и антагонистов минералокортикоидных рецепторов. Эффективная фармакотерапия. 2023;19(53):24-8]. DOI:10.33978/2307-3586-2023-19-53-24-28.
- Poselyugina OB, Mihajlova MI. The prognostic value of hyperkalemia. Ways of correction. *International Research Journal*. 2021;(1-3):57-60. (In Russ.) [Поселюгина О.Б., Михайлова М.И. Прогностическое значение гиперкалиемии. пути коррекции. Международный научно-исследовательский журнал. 2021;(1-3):57-60]. DOI:10.23670/IRJ.2021.103.1.064.
- Vishneva EM, Dyadyakina AA, Poteryaeva NE. The problem of hyperkalemia in patients with chronic heart failure. *Universum: Medicine and Pharmacology*. 2021;5(77):8-11 (In Russ.) [Вишнева Е.М., Дядякина А.А., Потеряева Н.Э. Проблема гиперкалиемии у пациентов с хронической сердечной недостаточностью. *Universum: медицина и фармакология*. 2021;5(77):8-11]. DOI:10.32743/UniMed.2021.77.5.11615.
- Majeed H, Khan U, Khan AM, et al. BRASH Syndrome: A Systematic Review of Reported Cases. *Curr Probl Cardiol*. 2023;48(6):101663. DOI:10.1016/j.cpcardiol.2023.101663.
- Shah P, Gozun M, Keitoku K, et al. Clinical characteristics of BRASH syndrome: Systematic scoping review. *Eur J Intern Med*. 2022;103:57-61. DOI:10.1016/j.ejim.2022.06.002.
- Costantini I, Mantelli G, Carollo M, et al. Not only Van Gogh: a case of BRASH syndrome with concomitant digoxin toxicity. *J Med Case Rep*. 2024;18(1):273. DOI:10.1186/s13256-024-04600-5.
- Phuyal P, Moond V, Catahay JA, et al. When a Cure Becomes a Curse: The Complex Clinical Scenario Involving Amiodarone Therapy and BRASH (Bradycardia, Renal failure, Atrioventricular Nodal Blockade, Shock, and Hyperkalemia) Syndrome. *Cureus*. 2023;15(5):e38622. DOI:10.7759/cureus.38622.
- Ng CT, Lim KX, Loo KN. Bradycardia, Renal Failure, Atrioventricular Nodal Blockade, Shock, and Hyperkalemia (BRASH) Syndrome: A Rising Entity of Severe Bradycardia. *Cureus*. 2023;15(2):e35620. DOI:10.7759/cureus.35620.
- Park JI, Jung MS, Lee H, et al. Implication of AV node blockers in patients with end-stage renal disease undergoing head and neck surgery; BRASH syndrome: a case report. *Braz J Anesthesiol*. 2022;72(1):152-5. DOI:10.1016/j.bjane.2021.04.031.
- Gromov MI, Fedorov AV, Mihalchuk MA, Zaev OE. Hyperkalaemia in the emergency diseases: practical guidelines. *Emergency medical care*. 2015;16(2):38-43 (In Russ.) [Громов М.И., Федоров А.В., Михальчук М.А., Заев О.Э. Гиперкалиемия экстренных состояний: рекомендации по диагностике и лечению. *Скорая медицинская помощь*. 2015;16(2):38-43]. DOI:10.24884/2072-6716-2015-16-2-38-43.
- Sarkar S, Rapista N, Rout A, Chaudhary R. BRASH: Case Report and Review of Literature. *Hearts*. 2021;2(3):302-6. DOI:10.3390/hearts2030025.

Сведения об Авторах/About the Authors

Переверзева Кристина Геннадьевна [Kristina G. Pereverzeva]

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

Фомина Ольга Анатольевна [Olga A. Fomina]

eLibrary SPIN 5497-7231, ORCID 0000-0002-2570-7737

Батищева Юлия Сергеевна [Yuliya S. Batishcheva]

ORCID 0009-0008-8525-6668

Филиппов Леонид Владимирович [Leonid V. Filippov]

ORCID 0009-0001-4259-2257

Якушин Сергей Степанович [Sergey S. Yakushin]

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

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Пристеночный инфекционный эндокардит у пациентки с тетрадой Фалло: клинический случай

Котляр И. Е.^{1*}, Фильчкова А. Е.¹, Ененков Н. В.¹, Сидашова А. С.¹, Кондратьев Д. О.¹, Добрынина Н. В.^{1,2}, Васюшкина К. И.², Горохова Т. А.²

¹Рязанский государственный медицинский университет им. академика И. П. Павлова, Рязань, Россия

²Областной клинический кардиологический диспансер, Рязань, Россия

В статье приводится клинический случай развития пристеночного инфекционного эндокардита (ИЭ) с формированием вегетаций в области верхней трети межжелудочковой перегородки у пациентки А. 51 года с некорригированной тетрадой Фалло. Пациентка поступила с жалобами на учащенное сердцебиение, перебои в работе сердца, отеки стоп, голеней до верхней трети, одышку в покое, общую слабость, повышение температуры до 39 °С, потливость, головную боль. При проведении трансторакальной эхокардиографии (ЭхоКГ) на верхней трети межжелудочковой перегородки (МЖП) со стороны правого желудочка (ПЖ) визуализируется дополнительное эхо-позитивное линейное подвижное длиной 0,9 см образование, подобное на хордах трикуспидального клапана (ТК). Таким образом, на основании выявления 1 большого критерия Duke (визуализирующий критерий – наличие пристеночной вегетации) и 3 малых критериев (предрасполагающие факторы – ВПС "синего типа"; лихорадка >38 °С; результаты культурального исследования крови, не удовлетворяющие большому критерию), данных лабораторно-инструментальной диагностики и анамнеза был установлен диагноз: "Вторичный инфекционный эндокардит с поражением верхней трети МЖП". С учетом чувствительности идентифицированной микрофлоры назначены полимиксин и моксифлоксацин. На фоне терапии появились сухой кашель, сухие хрипы в проекции средней доли справа. Для исключения септической эмбологенной пневмонии проведена компьютерная томография органов грудной клетки, на которой очаговых/инфильтративных изменений выявлено не было. Однако, был визуализирован шунт, соединяющий брахиоцефальный ствол с правой легочной артерией, что, возможно, объясняет причину компенсации гипоксемии, возникшей из-за патологической гемодинамики в результате высокого легочного стеноза. Учитывая неполную эффективность терапии, а также чувствительность выделенных инфекционных агентов, было принято решение о смене антибактериальной терапии на ванкомицин в комбинации с имипенемом. Консервативные методы лечения позволили не только компенсировать имеющиеся клинические симптомы, но и достичь референсных значений лабораторных показателей, несмотря на невозможность проведения оперативного вмешательства.

Ключевые слова: пристеночный инфекционный эндокардит, тетрада Фалло, неоперированная тетрада Фалло, стеноз лёгочной артерии, дефект межжелудочковой перегородки, декстрапозиция аорты, консервативная терапия, COVID-19.



Для цитирования: Котляр И. Е., Фильчкова А. Е., Ененков Н. В., Сидашова А. С., Кондратьев Д. О., Добрынина Н. В., Васюшкина К. И., Горохова Т. А. Пристеночный инфекционный эндокардит у пациентки с тетрадой Фалло: клинический случай. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2024;20(4):485-492. DOI: 10.20996/1819-6446-2024-3047. EDN CSCSKG

Mural infectious endocarditis in a patient with tetralogy of Fallot: a clinical case

Kotlyar I. E.^{1*}, Filchkova A. E.¹, Enenkov N. V.¹, Sidashova A. S.¹, Kondratyev D. O.¹, Dobryнина N. V.^{1,2}, Vasyushkina K. I.², Gorokhova T. A.²

¹I. P. Pavlov Ryazan State Medical University, Ryazan, Russia

²Regional Clinical Cardiology Dispensary, Ryazan, Russia

The article presents a clinical case of development of mural infective endocarditis (IE) with formation of vegetations in the region of the upper third of the interventricular septum in patient A., 51 years old, with uncorrected tetralogy of Fallot. The patient was admitted with complaints of increased heart rate, interruptions in the heart work, feet swelling, shins up to the upper third, dyspnea at rest, general weakness, fever up to 39 °C, sweating, headache. During transthoracic echocardiography on the upper third of the interventricular septum (IVS) from the side of the RV, an additional echo-positive linear mobile formation 0.9 cm long is visualized, similar to the chords of the tricuspid valve. Thus, based on the identification of 1 major Duke criterion (imaging criterion – the presence of parietal vegetation) and 3 minor criteria (predisposing factors – congenital heart disease of the blue type; fever >38 °C; positive blood culture not meeting the requirements for the major criterion), laboratory and instrumental diagnostic data and anamnesis, the following diagnosis was established: "Secondary infective endocarditis with damage to the upper third of the interventricular septum". Taking into account the sensitivity of the identified microflora, polymyxin and moxifloxacin were prescribed. During therapy, a dry cough and dry wheezing in the projection of the middle lobe on the right appeared. To exclude septic embologenic pneumonia, computed tomography of the chest organs was performed, on which no focal/infiltrative changes were detected. However, a shunt connecting the brachiocephalic trunk with the right pulmonary artery was visualized, which may explain the cause of compensation of hypoxemia that arose due to pathological hemodynamics as a result of high pulmonary stenosis. Given the incomplete effectiveness of therapy, as well as the sensitivity of the infectious agents isolated, a decision was made to change antibacterial therapy to vancomycin in combination with imipenem. Conservative treatment methods allowed not only to compensate for the existing clinical symptoms, but also to achieve reference values of laboratory parameters, despite the impossibility of surgical intervention.

Keywords: mural infectious endocarditis, tetralogy of Fallot, unoperated tetralogy of Fallot, pulmonary artery stenosis, ventricular septal defect, aortic dextraposition, conservative therapy, COVID-19.

For citation: Kotlyar I. E., Filchkova A. E., Enenkov N. V., Sidashova A. S., Kondratyev D. O., Dobryнина N. V., Vasyushkina K. I., Gorokhova T. A. Mural infectious endocarditis in a patient with tetralogy of Fallot: a clinical case. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2024;20(4):485-492. DOI: 10.20996/1819-6446-2024-3047. EDN CSCSKG

Введение

Пристеночный инфекционный эндокардит (ПИЭ) является редкой формой с вовлечением неклапанного эндокарда [1]. Диагностика ПИЭ стала возможна благодаря совершенствованию методов визуализации сердца, чем, возможно, можно объяснить рост заболеваемости в последние годы. По данным испанского регистра GAMES (Grupo de Apoyo al Manejo de la Endocarditis Infecciosa en España), частота ПИЭ составляет 0,7% случаев инфекционного эндокардита (ИЭ) [2].

Данная форма ИЭ наиболее часто наблюдается у пациентов среднего возраста, преимущественно женского пола [3]. Описаны локализации ПИЭ в левом (ЛЖ) и правом желудочках (ПЖ) [4], а также левом предсердии (ЛП) [3]. Основной причиной ПИЭ у пациентов являются недавние медицинские вмешательства в анамнезе (использование венозного катетера и др.), а также ослабленный иммунитет [2]. Считается, что инфицирование эндокарда и клапанных структур происходит во время бактериемии, в том числе транзиторной, например, во время лечения по поводу кариеса зуба [5].

Кроме того, врожденные пороки "синего типа", в том числе некорригированная тетрада Фалло (ТФ), относятся к заболеваниям сердца с наиболее высоким риском развития ИЭ [6]. Частота ИЭ у пациентов с ТФ, перенесших хирургическое вмешательство, составляет около 18%, тогда как у пациентов с некорригированной ТФ около 4% [7].

ТФ, впервые описанная в 1888 г. Этьеном-Луи Артуром Фалло, характеризуется наличием четырех анатомических аномалий сердца: инфундибулярный стеноз ПЖ, большой подаортальный дефект межжелудочковой перегородки, смещение аорты к ПЖ (декстрапозиция менее 50%), гипертрофия ПЖ [8]. Данный комбинированный врожденный порок сердца (ВПС) является наиболее распространенным пороком "синего типа", частота его встречаемости составляет 8-13% среди пациентов [9]. Эпидемиологические исследования и протоколы патологоанатомического вскрытия показали, что только 2% всех пациентов с ТФ доживают до четвертого десятилетия жизни [9].

Согласно клиническим рекомендациям, пациенты с пороками "синего типа", в том числе с ТФ, нуждаются в антибиотикопрофилактике ИЭ после процедур высокого риска: стоматологические (операции в об-

ласти дёсен, периапикальной области зуба или прободение слизистой оболочки рта), кардиологические (имплантация протезов клапанов, электрокардиостимулятора), а также случаи, при которых инвазивные процедуры выполняются на фоне инфекционного процесса [5].

В настоящей статье представлен клинический случай развития ПИЭ у 51-летней пациентки с неоперированной ТФ, а также результат достижения положительного клинического эффекта при применении исключительно консервативной терапии.

Описание клинического случая

Пациентка А., 51 года, 09.02.2023 поступила в областной клинический кардиологический диспансер г. Рязань с жалобами на учащенное сердцебиение, перебои в работе сердца, отеки стоп, голеней до верхней трети, одышку в покое, общую слабость, повышение температуры до 39 °С, потливость, головную боль.

Из анамнеза известно, что в возрасте трех лет был диагностирован ВПС – ТФ, по поводу чего оперирована не была. Последние 15 лет отмечала пастозность голеней, регулярно принимала спиронолактон 25 мг/сут. с удовлетворительной переносимостью. В феврале 2022 г. перенесла новую коронавирусную инфекцию (COVID-19). Вследствие высоких показателей С-реактивного белка (СРБ, до 120 мг/л) длительное время (около 3 месяцев) получала метилпреднизолон в дозе до 24 мг/сут., в связи с развившимся постковидным синдромом. В марте 2022 г. впервые был выявлен пароксизм фибрилляции предсердий, в связи с чем была госпитализирована в кардиологический стационар и в дальнейшем назначена терапия: амиодарон 200 мг/сут., биспролол 5 мг/сут., спиронолактон 50 мг/сут., апиксабан 5 мг 2 раза в сут. В декабре 2022 года пациентка проходила лечение в стоматологической клинике по поводу кариеса, профилактическая антибактериальная терапия не проводилась.

Настоящее ухудшение с начала января 2023 г., когда пациентка перенесла острую респираторную вирусную инфекцию: появились боль в горле, заложенность носа, ринорея, (экспресс-тест на антиген SARS-CoV-2 отрицательный). Поскольку в течение 6 дней отмечала повышение температуры до 38,5-39,5 °С, амбу-

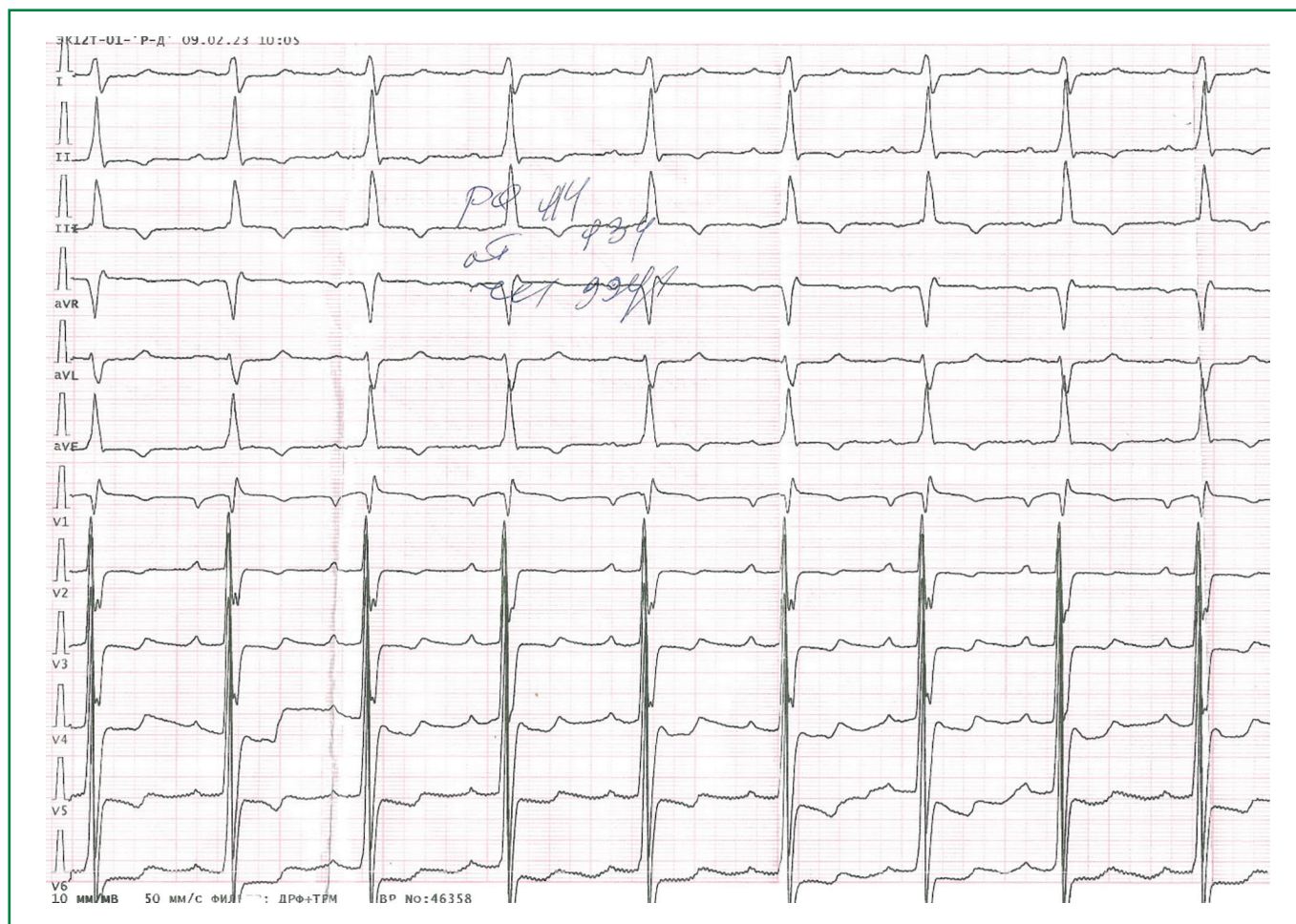


Рисунок 1. Электрокардиография на момент поступления. Синусовый ритм. Умеренное отклонение ЭОС вправо. Гипертрофия правого желудочка с изменениями в миокарде. Признаки увеличения ЛП, ПП.

латорно были назначены левофлоксацин 500 мг/сут. и, вследствие высокой концентрации СРБ (130 мг/л) — метилпреднизолон 8 мг/сут. Терапия проводилась 10 дней и привела к стойкому клиническому улучшению и нормализации температуры тела, в связи с чем антибактериальная терапия была отменена и начато снижение дозы метилпреднизолона по стандартной схеме. Однако через несколько дней повторно резко повысилась температура тела до 39 °С с выраженным ознобом и потливостью, также появились одышка, общая слабость, отёки голеней. Для исключения пневмонии выполнена нативная компьютерная томография органов грудной клетки (23.01.2023): очаговых и инфильтративных изменений не выявлено, отмечена картина стеноза устья легочного ствола, признаки легочной гипертензии.

В связи с наличием ВПС, а также нарастанием клиники сердечной недостаточности (СН) на фоне перенесенной острой респираторной вирусной инфекции пациентка госпитализирована в кардиологический диспансер с диагнозом: постковидный синдром, дифференциальный диагноз с неревматическим миокардитом, перикардитом, ИЭ.

При поступлении: общее состояние пациентки относительно удовлетворительное, температура тела 38,5 °С, кожные покровы бледные, акроцианоз. В легких дыхание везикулярное, хрипов нет. Частота дыхательных движений 20 в минуту. Тоны сердца ослаблены, ритм правильный, акцент 2 тона над легочной артерией, систолический шум в точках выслушивания клапана легочной артерии, трикуспидального и митрального клапанов. Артериальное давление — 120/70 мм рт.ст., частота сердечных сокращений (ЧСС) 76 уд/мин. Живот мягкий, безболезненный. Печень — по краю реберной дуги. Селезенка не пальпируется. Отёки стоп, голеней до верхней трети.

На ЭКГ на момент поступления (рис. 1) обращают на себя внимание признаки гипертрофии правых и левых отделов сердца с изменениями в миокарде.

Общий анализ мочи без патологических изменений. При поступлении в рамках дифференциальной диагностики взят анализ крови для бактериологического исследования.

На эхокардиографии (ЭхоКГ) от 09.02.2023 визуализирован ВПС: тетрада Фалло. Снижение сократимости миокарда ЛЖ (фракция выброса 48%

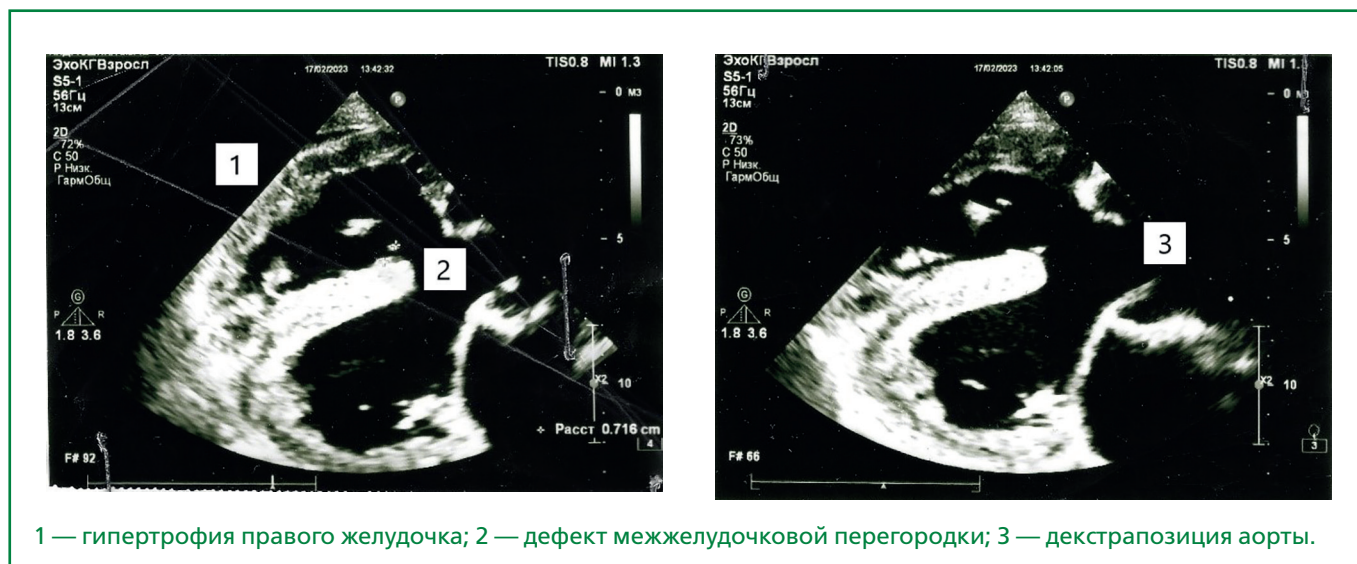


Рисунок 2. Эхокардиография. Вегетации на верхней трети межжелудочковой перегородки

Таблица 1. Результаты бактериологического исследования

Возбудитель/ Чувствительность	<i>Klebsiella pneumoniae</i> (09.02.2023 и 15.02.2023)	<i>Acinetobacter spp.</i> (09.02.2023)	<i>Streptococcus spp.</i> (09.02.2023 и 16.02.2023)
Полимиксин	+		
Ампициллин/сульбактам		+	
Цефоперазон/сульбактам		+	
Амоксициллин/клавулановая кислота			+
Ломефлоксацин			+
Ципрофлоксацин			+
Ванкомицин			+
Цефтриаксон			+
Линкомицин			+
Амикацин			+
Цефепим			+
Оксациллин			+

"+" — чувствительность возбудителя к антибиотику

по Teicholz). Дилатация полости ЛП (5,0 см), ПЖ (3,5 см), ПП (4,3×6,5 см). Гипертрофия миокарда ПЖ. Аневризма восходящего отдела аорты. Недостаточность аортального клапана (регургитация 2 ст.), трикуспидального клапана (ТК, регургитация 2 ст.). Стеноз легочной артерии (систолический градиент давления на ТК — 88 мм рт.ст.). Нарушение диастолической функции ЛЖ. Небольшое количество жидкости в полости перикарда. Данных за ИЭ получено не было.

При проведении Холтеровского мониторирования ЭКГ от 14.02.2023 (на фоне приема биспролола 5 мг/сут.) в течение периода исследования наблюдался синусовый ритм со средней ЧСС 75 уд/мин (от 63 до 103 уд/мин). Зарегистрирована редкая желудочковая экстрасистолия (одиночные желудочковые экстрасистолы — 179), редкая над-

желудочковая экстрасистолия (одиночные наджелудочковые — 329, парная наджелудочковая — 16, групповая — 61), паузы после ускоренного предсердного ритма (63 эпизода) общей продолжительностью 2 сек. Значимые изменения сегмента ST-T не зарегистрированы при недостижении субмаксимальной ЧСС. Средний скорректированный интервал QT за сутки 441 мсек.

С учётом полученных данных установлен диагноз: "ВПС: Тетрада Фалло. Пароксизмальная форма фибрилляции предсердий (последний пароксизм от 2022 г.) CHA₂DS₂VASC — 2 балла, HAS-BLED — 0 баллов. ХСН 2А, ФК 3. Высокая легочная гипертензия, систолический градиент давления на ТК 88 мм рт.ст.). Постковидный синдром (по клиническим данным)".

Назначена терапия: спиронолактон 50 мг/сут., торасемид 3,75 мг/сут., биспролол 5 мг/сут., амио-

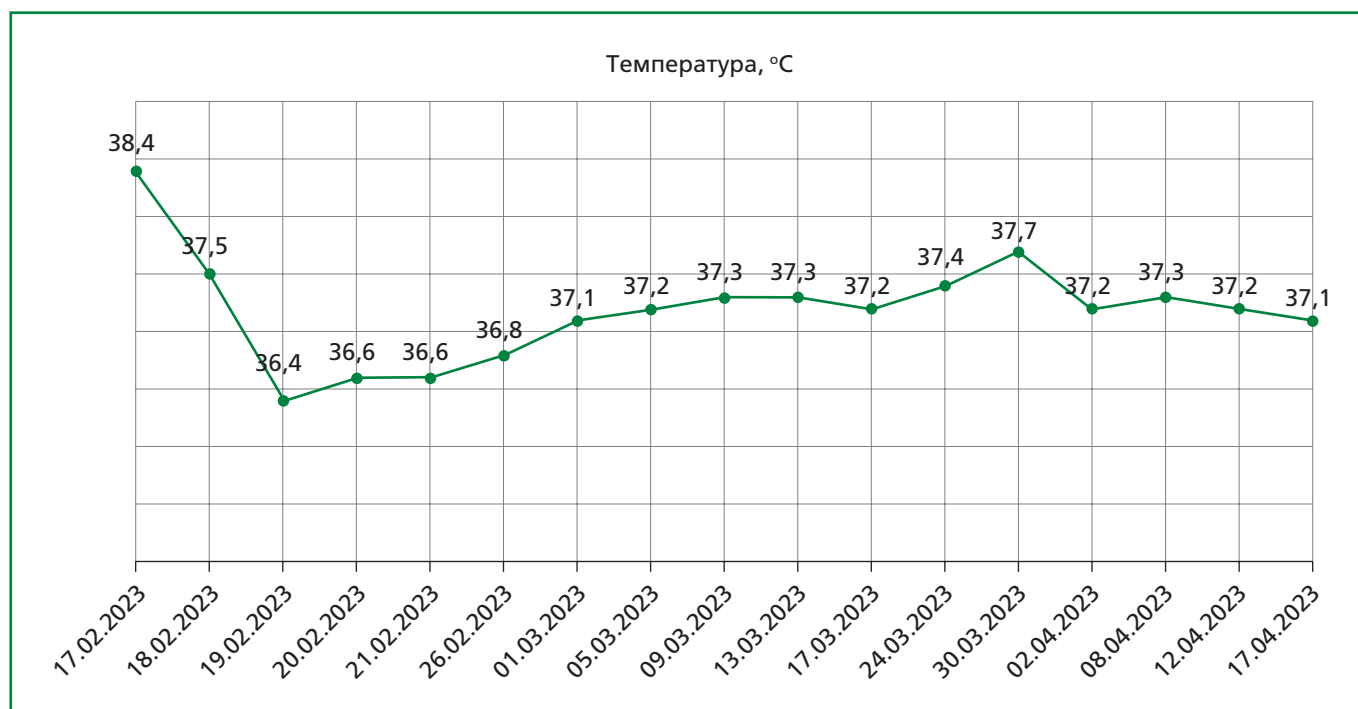


Рисунок 3. Температурный лист

дарон 200 мг/сут., ривароксабан 20 мг/сут., метилпреднизолон 8 мг/сут., пантопразол 40 мг/сут.

На фоне лечения в течение 6 дней отмечалась заметная положительная динамика: нормализация температуры, уменьшение одышки, отёков. На 17.02.2023 планировалась выписка пациентки.

15.02.2023 были получены результаты бактериологического анализа крови, в котором была обнаружена микст-флора: *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter spp.*, *Streptococcus spp.* (табл. 1). 17.02.2023 коллегиально была проведена повторная трансторакальная ЭхоКГ: на верхней трети межжелудочковой перегородки (МЖП) со стороны ПЖ визуализируется дополнительное эхо-позитивное линейное подвижное длиной 0,9 см образование, подобное на хордах ТК (рис. 2).

Несмотря на получение нескольких возбудителей в посевах крови, его результаты можно рассматривать лишь как малый диагностический критерий Duke ИЭ (результаты культурального исследования крови, не удовлетворяющие большому критерию), поскольку единственным типичным возбудителем ИЭ в описанном случае является *Acinetobacter spp.*, выделенный однократно, а *Streptococcus spp.* – не был идентифицирован как типичный (*S. viridans*, *S. gallolyticus* (*S. bovis*), а *Klebsiella pneumoniae* не описана как типичный возбудитель ИЭ [5].

Таким образом, на основании выявления 1 большого критерия Duke (визуализирующий критерий – наличие пристеночной вегетации) и 3 малых критериев (предрасполагающие факторы – ВПС "синего типа"; лихорадка >38 °C; результаты культурального

исследования крови, не удовлетворяющие большому критерию), данных лабораторно-инструментальной диагностики и анамнеза был установлен диагноз:

Основной: Вторичный инфекционный эндокардит с поражением верхней трети МЖП со стороны ПЖ, хорд ТК. ВПС: Тетрада Фалло. Дилатация ЛП, ПП, ПЖ. Расширение корня аорты. Недостаточность аортального клапана (регургитация 2 ст.), ТК (регургитация 2 ст.).

Осложнения: ХСН IIA с промежуточной ФВ (48%), ФК 3. Высокая легочная гипертензия (систолический градиент давления на ТК = 88 мм рт.ст.). Вторичный компенсаторный эритроцитоз. Редкая политопная экстрасистолия, эпизоды ускоренного ритма (по ХМ-ЭКГ от 14.02.2023). Пароксизмальная форма фибрилляции предсердий (единственный эпизод от 2022 г.). CHA₂DS₂VASC – 2 балла, HAS-BLED – 0 баллов.

С учетом чувствительности идентифицированной микрофлоры (особенно – *Klebsiella pneumoniae* как самого резистентного возбудителя) пациентке с 17.02.2023 назначены внутривенно: полимиксин 50 мг/сут., моксифлоксацин 400 мг/сут. На фоне терапии появились стойкий сухой кашель, сухие хрипы в проекции средней доли справа. Для исключения септической эмбологенной пневмонии проведена повторная компьютерная томография органов грудной клетки без контрастирования (16.02.2023), на которой очаговых/инфильтративных изменений выявлено не было, однако был визуализирован шунт, соединяющий брахиоцефальный ствол с правой легочной артерией, что, возможно, объясняет причину

Таблица 2. Результаты лабораторных исследований в динамике

	09.02.2023	13.02.2023	30.03.2023	17.04.2023
Эритроциты, *10 ¹² /л	5,41	5,94	4,95	4,78
Hb, г/л	158	173	141	134
Ht, %	51,5	56,7	46,2	44,0
Лейкоциты, 10 ⁹ /л	11,33	7,16	10,31	9,84
СОЭ, мм/ч	41	40	50	53
ОХС, ммоль/л	5,57			
Креатинин, мкмоль/л	68,7		86,27	93,37
СКФ (СКД-ЕРІ) мл/мин/1,73м ²	105		67,0	61,2
СРБ, мг/мл	229	>48	>48	138,97
Hb — гемоглобин, Ht — гематокрит, СОЭ — скорость оседания эритроцитов, ОХС — общий холестерин, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, СРБ — С-реактивный белок				

компенсации гипоксемии, возникшей из-за патологической гемодинамики в результате высокого легочного стеноза. Больная консультирована пульмонологом, диагноз: хронический бронхит, вне обострения — назначен тиотропия бромид 2,5 мкг по 1 вдоху 1 раз в день 14 дней.

На фоне проводимой медикаментозной терапии отмечалась положительная динамика (рис. 3): температура тела нормализовалась, заметно уменьшились отеки нижних конечностей, одышка, но сохранялись настойчивый приступообразный кашель, повышенные уровни СРБ (>48 мг/л), скорости оседания эритроцитов (53 мм/ч) и лейкоцитоз (10,31x10⁹/л) (табл. 2, результаты от 30.03.2023).

Учитывая неполную эффективность терапии, а также чувствительность выделенных инфекционных агентов, 29.03.2023 было принято решение о смене антибактериальной терапии на ванкомицин 925 мг/сут. в комбинации с имипенемом/циластатином 250 мг 3 раза в день с последующим повышением дозировки до 500 мг 3 раза в день. Однако клиническая и лабораторная картина существенно не изменились (см. табл. 2). В связи с чем принято решение о консультации с выездной бригадой кардиохирургов ФГБУ "НМИЦ ССХ им. А. Н. Бакулева" Минздрава России, по результатам которой оперативное вмешательство не было показано и рекомендовано продолжение консервативной терапии.

17.04.2023 пациентка была выписана по собственному желанию. На момент выписки сохранялись субфебрилитет и лабораторные признаки воспалительного процесса. В день выписки выполнена ЭхоКГ: на правожелудочковой поверхности МЖП визуализируются образования нитевидной формы 0,9 см.

Даны рекомендации по лечению: амоксициллин/клавуланат 1000 мг 2 раза/сут. в течении 14 дней, спиронолактон 50 мг/сутки, торасемид 7,5 мг/сут., бисопролол 2,5 мг/сутки, ривароксабан 20 мг/сут., амиодарон 200 мг/сут. Сухой приступообразный кашель в данной ситуации расценен как проявление легочной гипертензии — к терапии добавлен силденафил 20 мг 3 раза в день.

На фоне получаемой терапии через 1 месяц отмечалось заметное клиническое улучшение: нормализовалась температура тела, уменьшились одышка, кашель, отеки. Через 6 месяцев произошла нормализация лабораторных показателей: СРБ 1,03 мг/л, скорость оседания эритроцитов — 28 мм/ч, гемоглобин — 168 г/л; ЭхоКГ без существенной динамики, за исключением снижения систолического градиента давления на ТК — 70 мм рт.ст.

Обсуждение

"Долголетие" пациентки с некорригированной ТФ, возможно, объясняется уникальным сочетанием ВПС и шунта, соединяющего брахиоцефальный ствол с правой легочной артерией, что служит причиной компенсации гипоксемии, возникшей из-за патологической гемодинамики в результате высокого легочного стеноза. Подобный клинический случай был представлен в работе P. Sousa и соавт., в которой авторы к возможной причине компенсации некорригированной ТФ у 72-летней пациентки относят хорошо развитый ЛЖ и компенсированный подплевмональный стеноз [10]. Кроме того, к механизмам длительного выживания при некорригированной ТФ относят формирование системно-легочных коллатералей, обеспечивающих кровотоки справа налево [11], наличие открытого артериального протока [12] или системная гипертензия, обеспечивающая баланс давления между желудочками [13].

Предрасполагающие процедуры, такие как лечение кариеса и удаление зуба, даже в условиях антибиотикопрофилактики, могут привести к транзиторной бактериемии в результате повреждения слизистой оболочки и развитию ИЭ, особенно у пациентов с врожденными пороками сердца [5]. В работе А. А. Обрезан и соавт. представлен клинический случай развития ИЭ ТК, ассоциированный с микст-флорой. Источником полирезистентной микрофлоры, аналогично представленному нами случаю, послужило заболевание зубов, а именно обострение хронического периодонтита [14]. Кроме того, на

фоне перенесенной COVID-19 в 2022 г. пациентка длительное время принимала глюкокортикоиды, которые за счет иммуносупрессивного эффекта могли стать одним из факторов транзиторной бактериемии.

Дифференциальная диагностика ИЭ и COVID-19 в эпидемический/пандемический периоды представляет большую сложность, поскольку врачи склонны считать признаки инфекционного процесса у пациента проявлением основного эпидемиологического заболевания, что приводит к несвоевременному направлению пациента на верифицирующие методы обследования. Е. О. Котова и соавт. отмечает, что пациентам с ИЭ в период пандемии COVID-19 гораздо реже проводилась ЭхоКГ и сроки диагностики ИЭ у них увеличивались [15]. Согласно данным В. Cosyns и соавт., чреспищеводная (ЧП) ЭхоКГ среди пациентов с ИЭ в период пандемии COVID-19 выполнялась на 49% реже по сравнению с 2019 г., что может являться причиной недостаточной диагностики ИЭ [16]. Таким образом, в период пандемии или эпидемии любой инфекции не следует терять настороженность в отношении ИЭ, в особенности у пациентов высокого риска. Кроме того, принимать решение о назначении глюкокортикоидов следует после исключения ИЭ и/или диагностики COVID-19 с помощью антител, что не было сделано в описываемой клинической ситуации.

Вызывает значительные трудности, особенно на ранних стадиях, и визуализация вегетаций при ПИЭ с помощью трансторакальной ЭхоКГ. При этом, если у пациента с подозрением на ИЭ на основании клинических проявлений при проведении трансторакальной ЭхоКГ не обнаружено явных вегетаций, следует немедленно выполнить ЧП ЭхоКГ [2, 13]. В представленном клиническом случае ЧП ЭхоКГ не выполнялась, что привело к замедлению постановки диагноза и несвоевременному назначению терапии.

В связи с отказом пациентки от дальнейшего пребывания в стационаре, была назначена пероральная антибиотикотерапия. Однако с позиций клинических рекомендаций, имелись критерии для перехода на пероральную антибактериальную терапию: продолжительность внутривенной антибактериальной

терапии более 10 дней; лихорадка $<38,8$ °C более 2 дней; СРБ $<25\%$ от максимального и лейкоциты $<15 \times 10^9/\text{л}$; отсутствие признаков абсцедирования, нарастания клапанной регургитации, перикардита, миокардита по данным трансторакальной ЭхоКГ и ЧП ЭхоКГ [5].

Показания к хирургическому вмешательству при ПИЭ совпадают с ИЭ клапанных структур и включают: тяжелую СН, септический шок, рецидивирующие эмболы, тяжелую клапанную дисфункцию, внутрисердечные осложнения (абсцесс), инфекцию протезированного клапана и большие подвижные вегетации или стойкую бактериемию, несмотря на адекватную антибактериальную терапию [2, 3]. В представленном клиническом случае имелась прогрессирующая СН и неполная эффективность антибактериальной терапии, что заставило задуматься об оперативном вмешательстве. Однако, учитывая доброкачественное течение ВПС и высокие риски хирургического вмешательства, было принято решение о продолжении консервативного медикаментозного лечения, которое оказалось эффективным.

Заключение

Представленный клинический случай интересен прежде всего уникальным сочетанием нескольких достаточно редко встречающихся клинических ситуаций (достижение больной с неоперированной ТФ возраста 40 лет и более, появление и реализация этиологических, патогенетических факторов ИЭ, проявившихся в пристеночной форме), возможным в реальной клинической практике. Кроме того, данный случай продемонстрировал недостатки ведения подобных пациентов, показав необходимость преодолеть клиническую "стереотипность мышления", свойственную многим практикующим врачам.

Отношения и Деятельность. Нет.

Relationships and Activities. None.

Пациенткой было подписано добровольное информированное согласие на публикацию.

References / Литература

1. Malas W, Ruge M, Quito MR, et al. Left atrial mural endocarditis in the absence of significant structural heart disease. *Am Heart J Plus*. 2021;2:100009. DOI:10.1016/j.ahjo.2021.100009.
2. Gutiérrez-Villanueva A, Muñoz P, Delgado-Montero A, et al; Spanish Collaboration on Endocarditis — Grupo de Apoyo al Manejo de la Endocarditis infecciosa en España (GAMES). Mural Endocarditis: The GAMES Registry Series and Review of the Literature. *Infect Dis Ther*. 2021;10(4):2749-64. DOI:10.1007/s40121-021-00490-y.
3. Hosokawa S, Okayama H, Hiasa G, et al. Isolated left atrial infective mural endocarditis. *Intern Med*. 2018;57(7):957-60. DOI:10.2169/internalmedicine.9559-17.
4. Tahara M, Nagai T, Takase Y, et al. Primary mural endocarditis without valvular involvement. *J Ultrasound Med*. 2017;36(3):659-64. DOI:10.7863/ultra.16.03049.
5. Demin AA, Kobalava ZhD, Skopin II, et al. Infectious endocarditis and infection of intracardiac devices in adults. *Clinical guidelines 2021. Russian Journal of Cardiology*. 2022;27(10):5233 (In Russ.) [Демин А.А., Кобалава Ж.Д., Скопин И.И. Инфекционный эндокардит и инфекция внутрисердечных устройств. Клинические рекомендации 2021. Российский кардиологический журнал. 2022;27(10):5233]. DOI:10.15829/1560-4071-2022-5233.
6. Havers-Borgersen E, Butt JH, Smerup M, et al. Incidence of Infective Endocarditis Among Patients With Tetralogy of Fallot. *J Am Heart Assoc*. 2021;16;10(22):e022445. DOI:10.1161/JAHA.121.022445.
7. Di Filippo S, Delahaye F, Semiond B, et al. Current patterns of infective endocarditis in congenital heart disease. *Heart*. 2006;92(10):1490-1495. DOI:10.1136/hrt.2005.085332.
8. Apitz C, Webb GD, Redington AN. Tetralogy of Fallot. *Lancet*. 2009;374(9699):1462-71. DOI:10.1016/S0140-6736(09)60657-7.
9. Wen Y, Liu X, Zhao Y, et al. Quadruple valve replacement for patient with infective endocarditis 16 years after Fallot's Tetralogy Repair procedure: A case report. *Heliyon*. 2023;10(1):e23351. DOI:10.1016/j.heliyon.2023.e23351.
10. Sousa P, Santos W, Marques N, et al. A 72-year-old woman with an uncorrected tetralogy of Fallot presenting with possible pulmonary endocarditis: a case report. *J Med Case Rep*. 2013;7:150. DOI:10.1186/1752-1947-7-150.

11. Liberthson RR, Miller SW, Drew F, et al. Congenital extracardiac shunts with tetralogy of Fallot. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 1981;4(2):131-5. DOI:10.1007/BF02552393.
12. Sokol I, Vincelj J, Kirin M. Echocardiographic features of adult tetralogy of Fallot with natural palliative correction by patent ductus arteriosus. *Croat Med J.* 2003;44(2):234-8.
13. Chandrasekaran B, Wilde P, McCrea WA. Tetralogy of Fallot in a 78-year-old man. *N Engl J Med.* 2007;357(11):1160-1. DOI:10.1056/NEJMc063349.
14. Obrezan AA, Kucheryavenko YuM, Malikov KN, Dolgushev DA. Tricuspid valve infective endocarditis with mixed infection, complicated by septic pneumonia, on the background of exacerbation of overlap syndrome and decompensated diabetes. *Russian Journal of Cardiology.* 2020;25(11):4080 (In Russ.) [Обрезан А.А., Кучерявенко Ю.М., Маликов К.Н., Долгушев Д.А. Инфекционный эндокардит трикуспидального клапана, ассоциированный с микст-флорой, осложненный септической пневмонией, на фоне обострения перекрестного синдрома и декомпенсации сахарного диабета. *Российский кардиологический журнал.* 2020;25(11):4080]. DOI:10.15829/1560-4071-2020-4080.
15. Kotova EO, Pisaryuk AS, Kobalava ZhD, et al. Infective endocarditis and COVID-19: the impact of SARS-CoV-2 infection on diagnostics, course, and prognosis. *Russian Journal of Cardiology.* 2023;28(1):5229 (In Russ.) [Котова Е.О., Писарюк А.С., Кобалава Ж.Д. и др. Инфекционный эндокардит и COVID-19: анализ влияния инфицирования SARS-CoV-2 на особенности диагностики, течения, прогноз. *Российский кардиологический журнал.* 2023;28(1):5229]. DOI:10.15829/1560-4071-2023-5229.
16. Cosyns B, Motoc A, Arregle F, Habib G. A Plea Not to Forget Infective Endocarditis in COVID19 Era. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2020;13(11):2470-1. DOI:10.1016/j.jcmg.2020.07.027.

Сведения об Авторах/About the Authors

Котляр Илья Евгеньевич [Ilya E. Kotlyar]

SPIN 4585-7138, ORCID 0009-0003-3727-1939

Фильčkова Анастасия Евгеньевна [Anastasiya E. Filchkova]

eLibrary SPIN 7221-5674, ORCID 0009-0001-9395-5572

Ененков Никита Васильевич [Nikita V. Enenkov]

eLibrary SPIN 5431-9170, ORCID 0000-0001-7430-9359

Сидашова Анна Сергеевна [Anna S. Sidashova]

ORCID 0009-0008-1201-916X

Кондратьев Данила Олегович [Danila O. Kondratyev]

ORCID 0009-0006-9966-5791

Добрынина Наталья Валентиновна [Natalya V. Dobrynina]

eLibrary SPIN 9595-2986, ORCID 0000-0002-6210-1830

Васюшкина Кристина Игоревна [Kristina I. Vasyushkina]

ORCID 0009-0007-9567-9608

Горохова Татьяна Александровна [Tatyana A. Gorokhova]

ORCID 0000-0001-6645-293X

