

Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии

21(1)

Rational Pharmacotherapy in Cardiology

Научно-практический рецензируемый журнал для кардиологов и терапевтов

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

2025



Цитокиновый профиль при инфекционном эндокардите

Знания врачей о терапии сердечной недостаточности

Коррекция анемии препаратом сукросомального
железа при ХСНсФВ

Критерии Бирса в прогнозировании кровотечений
на фоне ПОАК

Влияние гиперлиппротеидемии(а) на диагноз СГХС
и прогноз

Инструменты для оценки качества фармакотерапии

Современные подходы к лечению феномена no-reflow

Периоперационное ведение пациентов
с фибрилляцией предсердий

Дистантный инфаркт миокарда

Острая воспалительная кардиомиопатия как осложнение
COVID-19

**20 лет
с РФК**

Представлен в Scopus, Web of Science, DOAJ, Ulrich's Periodicals Directory, Cyberleninka
и Российском индексе научного цитирования (включен в ядро РИНЦ) Science Index (9%)



www.rpcardio.online

**Р
Ф
К**

XXXII РОССИЙСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ КОНГРЕСС

ЧЕЛОВЕК И ЛЕКАРСТВО

CHELOVEKILEKARSTVO.RU

#ЧИЛ2025

14.04 - 15.04

ТВЕРСКАЯ УЛ. 3, МОСКВА

16.04 - 17.04
ТОЛЬКО ТРАНСЛЯЦИИ

Реклама

Онлайн трансляция на официальном сайте

Секретариат конгресса info@chelovekilekarstvo.ru. Тел./факс: +7 (499) 584-45-16

Подробная информация в вашем личном кабинете на официальном сайте Конгресса

www.chelovekilekarstvo.ru

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 2025; т. 21, № 1 RATIONAL PHARMACOTHERAPY IN CARDIOLOGY 2025; v. 21, N 1

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

Учредитель — ФГБУ "НМИЦ ТПМ" МЗ РФ

Установочный тираж: 5000. Периодичность: 6 раз в год

Информация о подписке:

<https://roscardio.ru/subscription>

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 (9%)

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. Рязановская, д. 51А, стр. 1

Издатель:

ООО "СИЛИЦЕЯ-ПОЛИГРАФ"

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

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

E-mail: vasilyev.rfc@yandex.ru

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 28 марта 2025 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)

Задонченко В.С. (Москва, Россия)

Закирова А.Н. (Уфа, Россия)

Имаева А.Э. (Москва, 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)

Лукина Ю.В. (Москва, Россия)

Лукьянов М.М. (Москва, Россия)

Матюшин Г.В. (Красноярск, Россия)

Метельская В.А. (Москва, Россия)

Митковская Н.П. (Минск, Беларусь)

Напалков Д.А. (Москва, Россия)

Небиеридзе Д.В. (Москва, Россия)

Олейников В.Э. (Пенза, Россия)

Подзолков В.И. (Москва, Россия)

Пуска П. (Хельсинки, Финляндия)

Раджеш Раджан (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)

Якушевич В.В. (Ярославль, Россия)

Якушин С.С. (Рязань, Россия)

Научный редактор

Демидова Н.А. (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)

Imaeva A.E. (Moscow, 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)

Lukina Yu.V. (Moscow, Russia)

Loukianov M.M. (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

Demidova N.A. (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

Цитокиновый профиль оперированных пациентов с инфекционным эндокардитом Котова Е. О., Писарюк А. С., Лохонина А. В., Моисеева А. Ю., Домонова Э. А., Гусарова Т. А., Бабухина Ю. И., Какхцян П. В., Фатхудинов Т. Х., Кобалава Ж. Д.	4
Знания врачей о терапии, влияющей на прогноз пациентов с хронической сердечной недостаточностью Переpeč Н. Б., Михайлова И. Е., Трегулов А. В.	14
Основные предикторы сезонных изменений артериального давления у пациентов Московского региона со стабильной артериальной гипертензией Андреева Г. Ф., Горбунов В. М., Кошеляевская Я. Н., Платонова Е. В.	22
Коррекция анемии препаратом железа с гепцидин-независимым механизмом всасывания у пациентов с хронической сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса левого желудочка Гуркина А. А., Стуклов Н. И., Кокорин В. А., Гимадиев Р. Р., Вареха Н. В.	33
Роль критериев Бирса в прогнозировании кровотечений на фоне приема прямых оральных антикоагулянтов у пациентов с фибрилляцией предсердий старше 80 лет Черняева М. С., Рожкова М. А., Ильина Е. С., Моисеева Е. А., Горелов Е. А., Егорова Л. А., Масленникова О. М., Ломакин Н. В., Сычев Д. А.	39
Влияние гиперлиппротеидемии(а) на диагноз семейной гиперхолестеринемии и оценку сердечно-сосудистого риска Намитокров А. М., Чубыкина У. В., Зафираки В. К., Ежов М. В.	47

CONTENTS

ORIGINAL STUDIES

Cytokine profile of surgical patients with infective endocarditis Kotova E. O., Pisaryuk A. S., Lokhonina A. V., Moiseeva A. Y., Domonova E. A., Gusarova T. A., Babukhina J. I., Kakhktsyan P. V., Fatkhudinov T. K., Kobalava Z. D.	4
Physicians' knowledge of therapy that affecting the prognosis of patients with chronic heart failure Perepech N. B., Mikhailova I. E., Tregubov A. V.	14
The main predictors of seasonal blood pressure changes in patients with stable arterial hypertension in Moscow Andreeva G. F., Gorbunov V. M., Koshelyaevskaya Ya. N., Platonova E. V.	22
Correction of anemia using an iron supplement with a hepcidin-independent absorption mechanism in patients with chronic heart failure with preserved left ventricular ejection fraction Gurkina A. A., Stuklov N. I., Kokorin V. A., Gimadiev R. R., Varekha N. V.	33
The Beers criteria role in predicting bleeding during the use of direct oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation over 80 years of age Cherniaeva M. S., Rozhkova M. A., Ilyina E. S., Moiseeva E. A., Gorelov E. A., Egorova L. A., Maslennikova O. M., Lomakin N. V., Sychev D. A.	39
Impact of hyperlipoproteinemia(a) on the diagnosis of familial hypercholesterolemia and cardiovascular risk assessment Namitokov A. M., Chubykina U. V., Zafiraki V. K., Ezhov M. V.	47

СТРАНИЦЫ НАЦИОНАЛЬНОГО ОБЩЕСТВА ДОКАЗАТЕЛЬНОЙ ФАРМАКОТЕРАПИИ

Оценка самолечения в рамках регистра нерационального назначения лекарственных препаратов

Марцевич С. Ю., Царегородцева В. В.,
Кутишенко Н. П., Лукина Ю. В., Загребельный А. В.,
Михайлова И. В., Драпкина О. М. 54

Роль клинических рекомендаций в разработке инструментов контроля качества фармакотерапии

Лукина Ю. В., Кутишенко Н. П., Марцевич С. Ю.,
Драпкина О. М. 61

АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ КЛИНИЧЕСКОЙ ФАРМАКОЛОГИИ

Феномен no-reflow: современные возможности лечения и профилактики

Диль С. В., Вышлов Е. В., Керчева М. А., Маслов Л. Н.,
Рябов В. В. 65

Практические аспекты периоперационного ведения пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий, получающих прямые пероральные антикоагулянты

Маркова Е. Н., Веденикин Т. Ю., Кузуб А. А.,
Кучиева Н. В., Навасардян А. Р., Джioева О. Н. 74

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Развитие дистантного инфаркта миокарда нижней стенки левого желудочка с формированием зубца Q электрокардиограммы (клинический случай)

Переверзева К. Г., Якушин С. С., Бирюков С. А.,
Перегудова Н. Н., Черкасова Ю. О. 82

Успешное лечение острой воспалительной кардиомиопатии у молодого пациента с новой коронавирусной инфекцией (клинический случай)

Солдатова О. В., Горянская И. Я. 89

ИНФОРМАЦИЯ 94

PAGES OF RUSSIAN NATIONAL SOCIETY OF EVIDENCE-BASED PHARMACOTHERAPY

Assessment of self-treatment in terms of inappropriate prescribing registry

Martsevich S. Yu., Tsaregorodtseva V. V.,
Kutishenko N. P., Lukina Yu. V., Zagrebelskiy A. V.,
Mihailova I. V., Drapkina O. M. 54

The role of clinical guidelines in developing quality control tools for pharmacotherapy

Lukina Yu. V., Kutishenko N. P., Martsevich S. Yu.,
Drapkina O. M. 61

CURRENT QUESTIONS OF CLINICAL PHARMACOLOGY

The no-reflow phenomenon: current treatment and prevention strategies

Dil S. V., Vyshlov E. V., Kercheva M. A., Maslov L. N.,
Ryabov V. V. 65

Practical aspects of perioperative management in patients with non-valvular atrial fibrillation receiving direct oral anticoagulants

Markova E. N., Vedenikin T. Yu., Kuzub A. A.,
Kuchieva N. V., Navasardyan A. R., Dzhioeva O. N. 74

CLINICAL CASE

Distant inferior myocardial infarction with pathological Q-wave: a clinical case

Pereverzeva K. G., Yakushin S. S., Biryukov S. A.,
Peregudova N. N., Cherkasova Yu. O. 82

Successful treatment of acute inflammatory cardiomyopathy in a young patient with COVID-19: a clinical case

Soldatova O. V., Goryanskaya I. Ya. 89

INFORMATION 94

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Цитокиновый профиль оперированных пациентов с инфекционным эндокардитом

Котова Е. О.^{1-3*}, Писарюк А. С.^{1,2}, Лохонина А. В.^{1,4}, Моисеева А. Ю.¹, Домонова Э. А.³, Гусарова Т. А.², Бабухина Ю. И.⁵, Кахкцян П. В.⁴, Фатхудинов Т. Х.^{1,4}, Кобалава Ж. Д.^{1,2}

¹ФГАОУ ВО "Российский университет дружбы народов им. П. Лумумбы", Москва, Россия

²Университетская клиническая больница им. В. В. Виноградова — ФГАОУ ВО "Российский университет дружбы народов им. П. Лумумбы", Москва, Россия

³ФБУН "Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии" Роспотребнадзора, Москва, Россия

⁴ФГБУН "Российский научный центр хирургии им. акад. Б. В. Петровского", Москва, Россия

⁵ФГБУ "Национальный медицинский исследовательский центр сердечно-сосудистой хирургии им. А. Н. Бакулева" Минздрава России, Москва, Россия

Цель. Изучить цитокиновый профиль макрофагов в тканях клапанов у оперированных пациентов с инфекционным эндокардитом (ИЭ), его связи с маркерами воспаления для оптимизации оценки активности ИЭ.

Материал и методы. В проспективное исследование включены 25 взрослых пациентов с активным ИЭ (критерии Duke 2015 г.) и 24 пациента с пороками сердца без ИЭ, госпитализированных для кардиохирургического лечения (2021-2022 гг.). Выполнено лабораторно-инструментальное обследование, включая верификацию возбудителя, в том числе методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) Real Time в крови/тканях резецированных клапанов, эхокардиографическое исследование и оценку нейтрофильно-лимфоцитарного индекса. В тканях клапанов проводилось исследование фенотипических признаков макрофагов методом иммуногистохимии и оценка экспрессии генов про- и противовоспалительных цитокинов методом ПЦР Real Time.

Результаты. У пациентов с ИЭ имела высокая доля вторичных форм ИЭ за счёт дегенеративных пороков сердца ($n=10$, 40,0%) и левосторонней локализации ИЭ ($n=16$, 64,0%). Методом иммуногистохимии выявлено преобладание неповрежденных макрофагов провоспалительного фенотипа CD 86+ у пациентов без ИЭ по сравнению с пациентами с ИЭ (0,054 (0,029-0,073) vs 0,008 (0,0071-0,0096), $p<0,05$). В отношении противовоспалительного фенотипа макрофагов CD 206+ статистически значимой разницы не получено. В группе оперированных пациентов с ИЭ методом ПЦР Real Time выявлена значимая экспрессия генов ИЛ-1 β (Ме (интерквартильный размах (IQR)) 0,0037 (0,0005-0,0155) vs 0,0002 (0,0001-0,0026), $p<0,05$) и ИЛ-6 (Ме (IQR) 0,0034 (0,0007-0,0167) vs 0,0005 (0,0004-0,0038), $p<0,05$) по сравнению с пациентами без ИЭ. В отношении противовоспалительных цитокинов статистически значимых различий не получено. Уровень экспрессии генов цитокинов тканевыми макрофагами в зависимости от наличия эмболических событий, этиологической принадлежности к *S. aureus*, а также госпитальной летальности и комбинированной конечной точки (смерть от всех причин или рецидив ИЭ через 6 мес. после операции) не различался между пациентами с ИЭ с эмболическими событиями или без них. Уровень ИЛ-1 β имел наиболее благоприятные характеристики для оценки активности ИЭ (площадь под ROC-кривой 0,816 ($p=0,02$)).

Заключение. Повышенная деструкция макрофагов с избыточным выходом провоспалительных цитокинов в ткани клапанов определяет неконтролируемое течение ИЭ и потребность в кардиохирургическом лечении. ИЛ-1 β обладает высокой диагностической ценностью определения активности воспаления у оперированных пациентов с ИЭ.

Ключевые слова: инфекционный эндокардит, цитокины, интерлейкины, макрофаги, диагноз, прогноз, клапаны, оперированные пациенты, провоспалительные цитокины, противовоспалительные цитокины.



Для цитирования: Котова Е. О., Писарюк А. С., Лохонина А. В., Моисеева А. Ю., Домонова Э. А., Гусарова Т. А., Бабухина Ю. И., Кахкцян П. В., Фатхудинов Т. Х., Кобалава Ж. Д. Цитокиновый профиль оперированных пациентов с инфекционным эндокардитом. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2025;21(1):4-13. DOI: 10.20996/1819-6446-2025-3125. EDN SAAXSN

Cytokine profile of surgical patients with infective endocarditis

Kotova E. O.^{1,2,3*}, Pisaryuk A. S.^{1,2}, Lohonina A. V.^{1,4}, Moiseeva A. Y.¹, Domonova E. A.³, Gusarova T. A.², Babukhina J. I.⁵, Kakhktsyan P. V.⁴, Fatkhudinov T. K.^{1,4}, Kobalava Z. D.^{1,2}

¹RUDN University, Moscow, Russia

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

³Central Research Institute of Epidemiology, Moscow, Russia

⁴Petrovsky National Research Center of Surgery, Moscow, Russia

⁵A. N. Bakulev National Medical Research Center for Cardiovascular Surgery, Moscow, Russia

Aim. To study the cytokine profile of macrophages in valve tissues in operated patients with infective endocarditis (IE), its correlation with inflammatory markers for optimization of the assessment of IE activity.

Material and methods. There were prospectively included 25 adult patients with active IE (2015Duke criteria) and 24 patients with non-IE valvular heart disease admitted for cardiac surgery (2021-2022). Laboratory and instrumental examination was conducted, including pathogen verification, as well by means of Real-Time PCR in blood/tissues of resected valves, echocardiography, and neutrophil-to-lymphocyte ratio evaluation. Valvular tissues were analyzed for macrophage phenotypic characteristics using immunohistochemistry (IHC) and for pro- and anti-inflammatory cytokine gene expression via real-time PCR.

Results. IE patients had a high proportion of secondary IE due to degenerative heart defects ($n=10$, 40.0%) and left-sided localization of IE ($n=16$, 64.0%). IHC revealed a predominance of intact pro-inflammatory CD 86+ macrophages phenotype in patients without IE compared with patients with IE [0.054 (0.029-0.073) vs. 0.008 (0.0071-0.0096), $p<0.05$]. There was no significant difference in the anti-inflammatory CD 206+ macrophages phenotype.

In the group of operated patients with IE, Real-Time PCR revealed significant expression of IL-1 β genes (Me [IQR] 0.0037 [0.0005-0.0155] vs. 0.0002 [0.0001-0.0026], $p<0.05$) and IL-6 (Me [IQR] 0.0034 [0.0007-0.0167] vs. 0.0005 [0.0004-0.0038], $p<0.05$) compared with patients without IE. There were no significant differences in anti-inflammatory cytokines. The level of cytokine gene expression by tissue macrophages, depending on the presence of embolic events, etiological affiliation to *S. aureus*, as well as hospital mortality and the combined endpoint (death from all causes or recurrence of IE in 6 months after surgery) did not differ between IE patients with or without events. IL-1 β had the most favorable characteristics for assessing the activity of IE (IL-1 β AUC 0.816 ($p=0.02$)).

Conclusion. Increased macrophages destruction with excessive release of pro-inflammatory cytokines in the valve tissue determines the uncontrolled course of IE and the need for cardiac surgery. IL-1 β has a high diagnostic value for determining the inflammation activity in operated patients with IE.

Keywords: infective endocarditis, cytokine, interleukin, macrophages, diagnosis, prognosis, valves, operated patients, pro-inflammatory cytokines, anti-inflammatory cytokines.

For citation: Kotova E. O., Pisaryuk A. S., Lokhonina A. V., Moiseeva A. Y., Domonova E. A., Gusarova T. A., Babukhina J. I., Kakhktsyan P. V., Fatkhudinov T. K., Kobalava Z. D. Cytokine profile of surgical patients with infective endocarditis. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2025;21(1):4-13. DOI: 10.20996/1819-6446-2025-3125. EDN SAAASN

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

Received/Поступила: 23.10.2024

Review received/Рецензия получена: 05.11.2024

Accepted/Принята в печать: 28.02.2025

Введение

Инфекционный эндокардит (ИЭ) — заболевание преимущественно бактериальной природы, поражающее как нативные, так и протезированные клапаны/имплантированные внутрисердечные устройства [1, 2]. В последнее десятилетие отмечены изменения профиля болезни, связанные с увеличением доли сложных форм, отличающихся трудностью визуализации клапанных изменений (ИЭ протеза клапана/внутрисердечных устройств/на фоне тяжелых дегенеративных пороков) и высокой долей ИЭ с неустановленной этиологией (в первую очередь из-за частого применения антибиотиков широкого спектра действия до постановки верного диагноза) [1-3]. Данные аспекты значительно ограничивают диагностику ИЭ, снижая чувствительность критериев Duke. В настоящее время основными диагностическими процедурами являются эхокардиография и микробиологические исследования, при этом среди критериев диагностики отсутствуют специфичные биомаркеры, способные идентифицировать ИЭ у пациентов с бактериемией. С-реактивный белок — чрезвычайно ценный, широко применяемый биомаркер, однако он обладает недостаточной чувствительностью и специфичностью, чтобы отличить пациентов с ИЭ от пациентов с бактериемией без ИЭ [4].

Ряд проведенных исследований позволяет предположить ценность воспалительных маркеров не только для мониторинга ответа на проводимую терапию, но и для ранней верификации ИЭ [5, 6]. Необходимость поиска быстрых маркеров диагностики обусловлена сохраняющейся высокой летальностью при ИЭ и потребностью в своевременном начале индивидуализированной терапии [7, 8].

Активированные клетки иммунной системы, в первую очередь макрофаги, выделяют цитокины, в разной степени участвующие в воспалитель-

ных процессах [9, 10]. Баланс про- и противовоспалительных цитокинов во многом определяет тяжесть и исход заболевания [7, 8]. В условиях постоянной бактериемии происходит непрерывная стимуляция иммунного ответа, что приводит к разному уровню концентрации цитокинов [5]. Показано, что интерлейкин 6 (ИЛ-6), интерлейкин 1 β (ИЛ-1 β) и фактор некроза опухоли- α (ФНО- α) играют важную роль в процессах воспаления. Известна связь провоспалительных макрофагов с неблагоприятным прогнозом у пациентов с сепсисом [11, 12]. При ИЭ цитокиновый профиль исследован недостаточно, особенно при определении активности ИЭ у оперированных пациентов [13-15].

Цель исследования — изучить цитокиновый профиль макрофагов в тканях резецированных клапанов у оперированных пациентов с ИЭ, его связи с маркерами воспаления и исследовать возможность повышения эффективности оценки активности ИЭ.

Материал и методы

В проспективное исследование последовательно включены 25 взрослых пациентов с верифицированным активным ИЭ по критериям Duke 2015 г. и 24 взрослых пациента с пороком сердца без ИЭ, госпитализированных для кардиохирургического лечения с 2021 по 2022 г. Исключались пациенты с хроническими инфекционными заболеваниями в активной стадии процесса, сопутствующей острой патологией, аллергическими заболеваниями в стадии обострения, беременные, больные с неактивным ИЭ, небактериальным тромбоэндокардитом, активными онкологическими заболеваниями, получающие иммуносупрессивную терапию и не подписавшие письменного информированного согласия. Исследование выполнено в соответствии со стан-

дартами надлежущей клинической практики (Good Clinical Practice), принципами Хельсинкской декларации, одобрено локальным этическим комитетом Медицинского института Российского университета дружбы народов им. П. Лумумбы (протокол № 27 от 18.03.2021). Все пациенты подписали информированное согласие на сбор обезличенных медицинских данных.

Всем пациентам проводилось стандартное лабораторно-инструментальное обследование, предполагающее диагноз ИЭ, в том числе микробиологическое исследование крови/тканей резецированных клапанов, при необходимости дополненное молекулярно-биологическими исследованиями (полимеразная цепная реакция (ПЦР)-исследование крови/тканей резецированных клапанов), и эхокардиографическое исследование. Отдельно оценивался нейтрофильно-лимфоцитарный индекс (НЛИ), количество нейтрофилов/количество лимфоцитов. Дополнительно у каждого пациента основной группы и группы контроля в стерильных условиях операционной проводилось взятие тканей резецированных клапанов. Иссеченные ткани клапанов делили на 2 части: часть 1 фиксировали жидким азотом (-80°C) для приготовления криосрезов с исследованием фенотипических признаков макрофагов, часть 2 помещали в консервирующий буфер для проведения ПЦР Real Time с целью исследования экспрессии цитокинов макрофагами.

Исследование фенотипических признаков макрофагов

Для получения криосрезов замороженную ткань монтировали с помощью Tissue-Tek (Sakura, Нидерланды) на держателе для образцов криотома Leica CM1900 (Leica, Германия), полученные срезы толщиной 6-7 мкм монтировали на предметные стекла с адгезивным покрытием Superfrost (Thermo Fisher Scientific, США). Далее выполняли гистологическое окрашивание гематоксилином, затем иммуногистохимическое окрашивание с раствором первичных антител anti-CD86 (PAA824Hu01) (1/200), anti-CD68 (DF7518) (1/200), anti-CD206 (ab64693) (1/200) и раствором антител Goat Anti-rabbit IgG PE (sc-3739) (1/200) с последующим докрасиванием ядра ядерным красителем — раствором 4',6-диамидино-2-фенилиндола (DAPI) (0,004 мг/мл). Препараты фотографировали на флуоресцентном микроскопе Leica DM 4000B (Leica Microsystems, Германия) с помощью программы LAS AF v.3.1.0 (Leica Microsystems, Германия).

Исследование экспрессии цитокинов макрофагами

Методом ПЦР Real Time в тканях иссеченных клапанов сердца исследовали экспрессию генов провоспалительных (ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-23, ФНО- α) и противовоспалительных (Аргиназа 1 (Arg-1), ИЛ-10, ИЛ-4, ИЛ-13) цитокинов макрофагов. Из полученных образцов выделяли тотальную РНК с помощью набора RNeasy Plus Mini Kit (QIAGEN, Германия), далее осуществляли синтез копий ДНК (MMLV RT kit,

Евроген, Россия), с которыми ставили реакцию с помощью готовых наборов реактивов (qPCRmix-HS SYBR, Евроген, Россия). Для анализа экспрессии генов использовали метод определения порогового цикла (Ct) и вычисления относительной экспрессии гена по методу M. V. Pfaffl [16] с учётом рекомендаций J. Vandesompele и соавт. [17]. В качестве эндогенного контроля выбран ген *Gapdh*. Дифференциальная экспрессия ключевых генов, регулирующих воспаление — провоспалительных и противовоспалительных цитокинов и маркеров макрофагов (CD 68+) позволили определить роль этой клеточной популяции для заболевания. Исследование образца от каждого пациента проведено однократно.

Для изучения значимости про- и противовоспалительных маркеров оценивались следующие конечные точки: комбинированный показатель (смерть от всех причин или рецидив ИЭ в течение 6 мес. после операции), госпитальная летальность, эмболические события, этиологическая принадлежность к *Staphylococcus aureus*.

Статистический анализ

Статистическую обработку полученных данных проводили с применением пакетов прикладного программного обеспечения IBM SPSS Statistics, Version 27 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 применялись критерии Шапиро–Уилка, Skewness тест. Статистическую значимость различий между двумя группами по количественным переменным оценивали при помощи U-критерия Манна–Уитни (для непараметрических данных) и t-теста Стьюдента (для параметрических данных). Качественные переменные описывали абсолютными (n) и относительными (%) частотами. Для определения статистической значимости различий качественных показателей использовали критерии хи-квадрат (χ^2) и точный критерий Фишера. Корреляционный анализ проведен с расчётом коэффициентов корреляции Пирсона и Спирмена, последний рассчитывался при переменных, имеющих ненормальное распределение. Для оценки диагностической эффективности и влияния показателей использовали ROC-анализ (receiver operating characteristic) с определением площади под ROC-кривой (area under curve, AUC). Во всех видах анализа статистически значимым считалось значение $p < 0,05$.

Результаты

Группы включённых в исследование пациентов не различались по основным клинико-демографическим и лабораторно-инструментальным парамет-

рам, за исключением показателей воспаления, повышенных в группе пациентов с ИЭ (табл. 1).

Так как все пациенты с ИЭ были переведены из других стационаров для продолжения кардиохирургического лечения, то лихорадка и специфичные проявления заболевания встречались редко. В клинической картине преобладали аускультативные признаки и гепатоспленомегалия. В основной группе пациентов отмечалась высокая распространенность вторичных форм ИЭ, в первую очередь за счёт дегенеративных пороков сердца. Изолированный левосторонний ИЭ имелся у 16 (64,0%) пациентов, изолированный правосторонний ИЭ — у 7 (28,0%), двусторонняя локализация — только у 2 (8,0%) пациентов (табл. 2). В группе контроля представлены больные только с дегенеративными пороками сердца и левосторонней локализацией патологии (аортальный клапан — 20 (83,3%), митральный клапан — 2 (8,3%), аортальный клапан в сочетании с митральным клапаном — 2 (8,3%).

Медиана сроков диагностики ИЭ от появления первых симптомов составила 41 (IQR 25-64) день, а до операции — 62 (39-87) дня. Длительность госпитализации пациентов с ИЭ в кардиохирургическом стационаре составила ($M \pm SD$) $34 \pm 20,8$ дня.

Этиологическая структура ИЭ среди 25 оперированных пациентов представлена *Staphylococcus aureus* — у 8 (32,0%), коагулазонегативными стафилококками — у 2 (8,0%), *Enterococcus spp.* — у 5 (20,0%), *Bartonella sp.* — у 3 (12,0%), *Streptococcus viridans* — 1 (4,0%), *Streptococcus gallolyticus (bovis)* — у 1 (4,0%), не выявлен патоген у 5 (20,0%).

По результатам иммуногистохимического исследования, позволившего определить наличие неповрежденных макрофагов в эндокарде оперированных пациентов с ИЭ и без ИЭ, выявлены CD 68+ (общий маркер макрофагов), CD 86+ (маркер провоспалительного фенотипа макрофагов) и CD 206+ клеток (маркер противовоспалительного фенотипа макрофагов) (рис. 1). При этом по результатам количественного анализа отмечено преобладание провоспалительного фенотипа макрофагов CD 86+ в группе оперированных пациентов без ИЭ по сравнению с пациентами с ИЭ (0,054 (0,029-0,073) vs 0,008 (0,0071-0,0096), $p=0,0034$), в то время как в отношении противовоспалительного фенотипа макрофагов CD 206+ статистически значимых различий не получено (0,028 (0,010-0,030) vs 0,013 (0,0095-0,016), $p=0,67$).

Исследование уровней экспрессии генов цитокинов макрофагами в тканях клапанов показало, что провоспалительные цитокины ИЛ-1 β , ФНО- α и ИЛ-6 были повышены в группе оперированных пациентов с ИЭ, при этом значимые различия получены только в отношении ИЛ-1 β и ИЛ-6 (табл. 3). В отношении остальных провоспалительных и противовоспалительных цитокинов значимых различий между оперированными пациентами с и без ИЭ не получено.

Таблица 1. Характеристика оперированных пациентов с ИЭ и с клапанными пороками сердца без ИЭ

Показатель	ИЭ+ (n=25)	ИЭ- (n=24)
Мужчины, n (%)	18 (72,0)	16 (66,7)
Возраст, Ме (IQR)	55,5 [44,0-70,0]	61,5 [50,8-68,0]
Сердечно-сосудистые заболевания, n (%)	18 (72,0)	24 (100,0)
Хроническая болезнь почек, n (%)	6 (24,0)	7 (29,2)
Инсульт в анамнезе, n (%)	2 (8,0)	2 (8,3)
Сахарный диабет, n (%)	4 (16,0)	4 (16,7)
ХОБЛ/бронхиальная астма, n (%)	2 (8,0)	3 (12,5)
Индекс Чарлсон, Ме (IQR)	3,0 (1,0-6,0)	4,0 (2,0-5,0)
Фракция выброса ЛЖ, Ме (IQR)	60,0 (56,0-64,0)	58,0 (50,0-63,0)
Гемоглобин, г/л, Ме (IQR)	104,8 (87,5-123,8)	116,0 (101,0-133,0)
Лейкоциты, 10^9 /л, Ме (IQR)	10,2 (7,9-14,4)*	7,8 (6,2-9,8)*
НЛИ, Ме (IQR)	5,9 (3,4-9,6)*	3,0 (2,1-5,9)*
Тромбоциты, 10^9 /л, Ме (IQR)	205,0 (148,3-246,8)	208,8 (178,0-241,0)
Креатинин, мкмоль/л, Ме (IQR)	97,5 (76,1-121,0)	83,6 (71,8-99,7)
"+" — наличие ИЭ, "-" — отсутствие ИЭ, Ме (IQR) — медиана и интерквартильный размах (25%; 75%), n — количество больных, * — $p < 0,05$ ИЭ — инфекционный эндокардит, ЛЖ — левый желудочек, НЛИ — нейтрофильно/лимфоцитарный индекс, ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких		

Таблица 2. Характеристика оперированных пациентов с ИЭ (n=25)

Показатель	Значение
Шумы в сердце, n (%)	25 (100)
Одышка, n (%)	22 (88,0)
Гепатомегалия, n (%)	19 (76,0)
Спленомегалия, n (%)	14 (56,0)
Лихорадка, n (%)	3 (12,0)
Пурпура, n (%)	3 (12,0)
Синкопе, n (%)	3 (12,0)
Пятна Лукина, n (%)	1 (4,0)
Первичный ИЭ, n (%)	10 (40,0)
Вторичный ИЭ, n (%):	15 (60,0)
• миксоматозная дегенерация, n (%)	5 (20,0)
• кальциноз клапана, n (%)	5 (20,0)
• двустворчатый аортальный клапан, n (%)	3 (12,0)
• протезированный клапан, n (%)	2 (8,0)
Трикуспидальный клапан, n (%)	7 (28,0)
Аортальный клапан, n (%)	6 (24,0)
Митральный клапан, n (%)	6 (24,0)
Аортальный и митральный клапаны, n (%)	4 (16,0)
Митральный и трикуспидальный клапаны, n (%)	1 (4,0)
Аортальный + митральный + трикуспидальный клапаны, n (%)	1 (4,0)
Размер вегетаций, мм, Ме (IQR)	15,5 (0,0-20,0)
Ме (IQR) — медиана и интерквартильный размах (25; 75), n — количество больных, * — $p < 0,05$ ИЭ — инфекционный эндокардит	

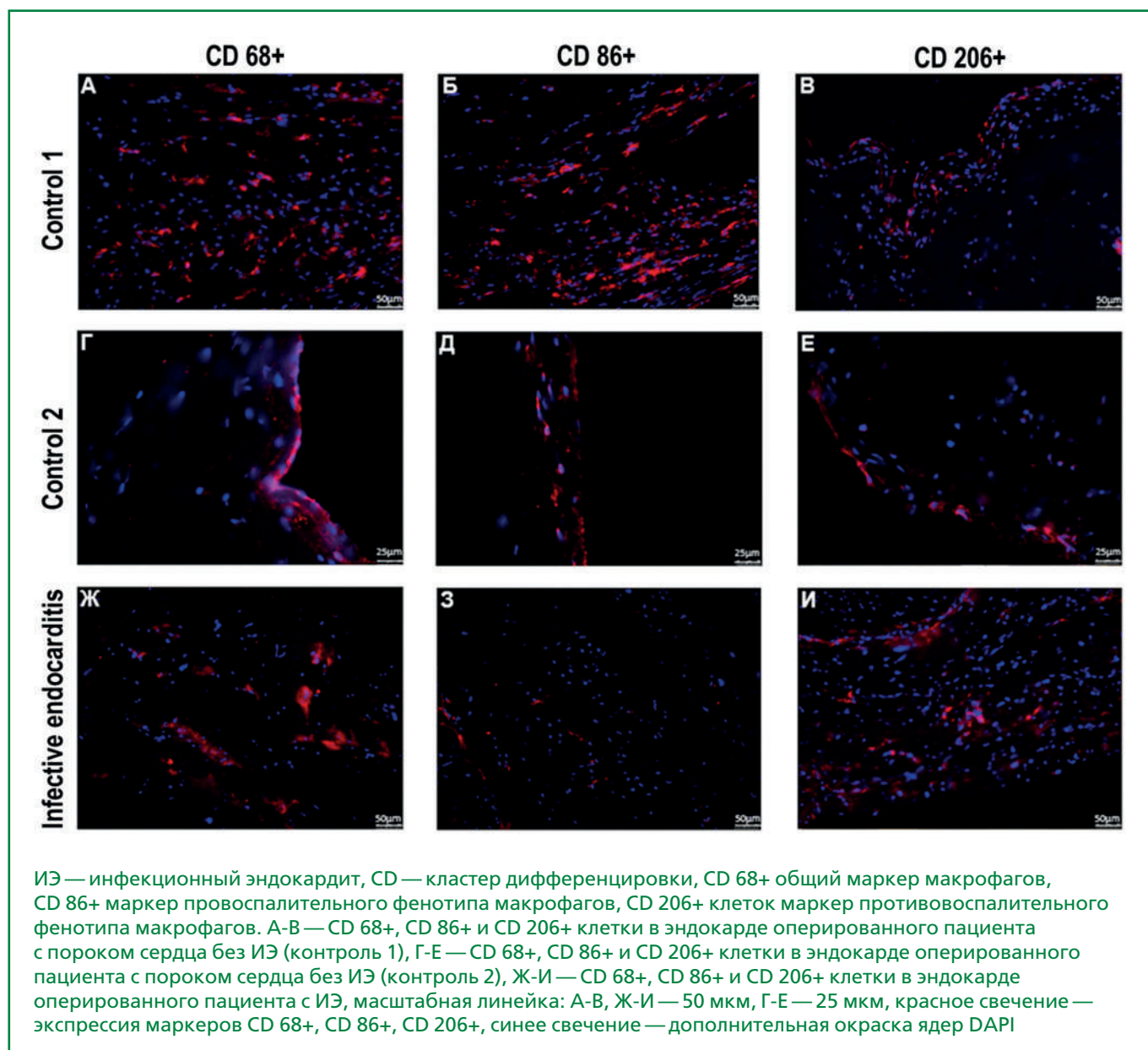


Рисунок 1. Иммуногистохимическое окрашивание эндокарда, выявление CD 68+, CD 86+ и CD 206+ клеток у оперированных пациентов с и без ИЭ.

Таблица 3. Сравнение экспрессии генов цитокинов макрофагами в тканях клапанов у оперированных пациентов с и без ИЭ

Маркеры	ИЭ+ (n=25)	ИЭ- (n=24)
Провоспалительные		
ИЛ-1β	0,0037* (0,0005-0,0155)	0,0002* (0,0001-0,0026)
ИЛ-6	0,0034* (0,0007-0,0167)	0,0005* (0,0004-0,0038)
ИЛ-23	0,3589 (0,1206-0,6753)	0,4406 (0,1333-0,8147)
ФНО-α	0,0111 (0,0080-0,0163)	0,0046 (0,0025-0,0191)
Противовоспалительные		
ИЛ-4	0,0014 (0,0006-0,0023)	0,0027 (0,0012-0,0151)
ИЛ-10	0,0015 (0,0009-0,0026)	0,0018 (0,0006-0,0083)
ИЛ-13	0,0008 (0,0004-0,0026)	0,0027 (0,0009-0,0071)
Арг1	0,0145 (0,0045-0,0313)	0,0263 (0,0089-0,0368)
"++" — наличие ИЭ, "--" — отсутствие ИЭ, результаты представлены в виде Me (IQR), n — количество больных, * — p < 0,05 ИЭ — инфекционный эндокардит, ИЛ — интерлейкин, ФНО — фактор некроза опухоли, Арг — аргиназа 1		

Таблица 4. Сравнение экспрессии генов цитокинов макрофагами в тканях клапанов у оперированных пациентов с ИЭ в зависимости от наличия эмболических событий

Маркеры	ИЭ с эмболическими событиями (n=12)	ИЭ без эмболических событий (n=13)
Провоспалительные		
ИЛ-1 β	0,0040 (0,0005-0,0567)	0,0033 (0,0006-0,0146)
ИЛ-6	0,0055 (0,0012-0,0552)	0,0027 (0,0006-0,0141)
ИЛ-23	0,3078 (0,0462-0,5279)	0,4717 (0,1478-0,6868)
ФНО- α	0,0110 (0,0077-0,0450)	0,0110 (0,0090-0,0172)
Противовоспалительные		
ИЛ-4	0,0016 (0,0007-0,0033)	0,0011 (0,0005-0,0021)
ИЛ-10	0,0015 (0,0011-0,0037)	0,0015 (0,0007-0,0019)
ИЛ-13	0,0006 (0,0003-0,0024)	0,0019 (0,0004-0,0031)
Арг1	0,0138 (0,0020-0,0331)	0,0145 (0,0065-0,0313)
Результаты представлены в виде Ме (IQR), n – количество больных ИЭ – инфекционный эндокардит, ИЛ – интерлейкин, ФНО – фактор некроза опухоли, Арг – аргиназа 1		

Таблица 5. Сравнение экспрессии генов цитокинов макрофагами в тканях клапанов у оперированных пациентов с ИЭ в зависимости от этиологической принадлежности к *S. aureus*

Маркеры	ИЭ, <i>S. aureus</i> (n=12)	ИЭ, не <i>S. aureus</i> (n=13)
Провоспалительные		
ИЛ-1 β	0,0090 (0,0009-0,0207)	0,0027 (0,0001-0,0085)
ИЛ-6	0,0056 (0,0006-0,0184)	0,0025 (0,0007-0,0125)
ИЛ-23	0,3308 (0,0962-0,6695)	0,3714 (0,1528-0,6868)
ФНО- α	0,0122 (0,0095-0,0168)	0,0090 (0,0026-0,0172)
Противовоспалительные		
ИЛ-4	0,0012 (0,0004-0,0032)	0,0016 (0,0009-0,0019)
ИЛ-10	0,0016 (0,0008-0,0026)	0,0014 (0,0008-0,0027)
ИЛ-13	0,0006 (0,0003-0,0063)	0,0019 (0,0005-0,0022)
Арг1	0,0148 (0,0047-0,0611)	0,0145 (0,0033-0,0268)
Результаты представлены в виде Ме (IQR), n – количество больных ИЭ – инфекционный эндокардит, ИЛ – интерлейкин, ФНО – фактор некроза опухоли, Арг – аргиназа 1		

Таблица 6. Сравнение экспрессии генов цитокинов макрофагами в тканях клапанов у оперированных пациентов с ИЭ в зависимости от госпитальной летальности

Маркеры	ИЭ, умершие (n=4)	ИЭ, выжившие (n=21)
Провоспалительные		
ИЛ-1 β	0,0066 (0,0001-0,0306)	0,0037 (0,0007-0,0155)
ИЛ-6	0,0007 (0,0006-0,0284)	0,0054 (0,0012-0,0197)
ИЛ-23	0,5253 (0,1361-0,6599)	0,3240 (0,1206-0,6753)
ФНО- α	0,0099 (0,0043-0,0126)	0,0110 (0,0085-0,0195)
Противовоспалительные		
ИЛ-4	0,0017 (0,0007-0,0039)	0,0012 (0,0006-0,0023)
ИЛ-10	0,0016 (0,0008-0,0026)	0,0014 (0,0007-0,0026)
ИЛ-13	0,0007 (0,0002-0,0017)	0,0009 (0,0004-0,0034)
Арг1	0,0219 (0,0076-0,0273)	0,0110 (0,0036-0,0346)
Результаты представлены в виде Ме (IQR), n – количество больных ИЭ – инфекционный эндокардит, ИЛ – интерлейкин, ФНО – фактор некроза опухоли, Арг – аргиназа 1		

Исследование уровня экспрессии генов цитокинов макрофагами в зависимости от наличия эмболических событий, этиологической принадлежности к *S. aureus*, а также госпитальной летальности и комбинированной конечной точки (смерть от всех причин или рецидив ИЭ через 6 мес. после операции) не

показало различий между оперированными пациентами с ИЭ с событиями или без (табл. 4-7).

Таким образом, имелась тенденция к повышенной экспрессии генов провоспалительных цитокинов (ИЛ-6, ИЛ-1 β , ФНО α) макрофагами в тканях резецированных клапанов у пациентов с неблагоприятным

Таблица 7. Сравнение экспрессии генов цитокинов макрофагами в тканях клапанов у оперированных пациентов с ИЭ в зависимости от комбинированной конечной точки (смерть от всех причин или рецидив ИЭ через 6 мес. после операции)

Маркеры	ИЭ+ смерть/рецидив через 6 мес. (n=6)	ИЭ- смерть/рецидив через 6 мес. (n=19)
Провоспалительные		
ИЛ-1 β	0,0066 (0,0001-0,0306)	0,0037 (0,0007-0,0155)
ИЛ-6	0,0007 (0,0006-0,0284)	0,0054 (0,0012-0,0197)
ИЛ-23	0,5790 (0,2479-3,7290)	0,3185 (0,1165-0,6157)
ФНО- α	0,0099 (0,0043-0,0126)	0,0110 (0,0085-0,0195)
Противовоспалительные		
ИЛ-4	0,0017 (0,0007-0,0039)	0,0012 (0,0006-0,0023)
ИЛ-10	0,0016 (0,0008-0,0026)	0,0014 (0,0007-0,0026)
ИЛ-13	0,0008 (0,0003-0,0135)	0,0009 (0,0004-0,0027)
Арг1	0,0234 (0,0119-0,0766)	0,0102 (0,0026-0,0322)
"++" — наличие ИЭ, "-" — отсутствие ИЭ, результаты представлены в виде Ме (IQR), n — количество больных ИЭ — инфекционный эндокардит, ИЛ — интерлейкин, ФНО — фактор некроза опухоли, Арг — аргиназа 1		

Таблица 8. Анализ взаимосвязей ИЛ-1 β и ИЛ-6 с маркерами воспаления

Показатель	ИЛ-1 β	ИЛ-6
ИЛ-1 β	-	r=0,78*
ИЛ-6	r=0,78*	-
Лейкоциты*10 ⁹ /л	r=0,77*	r=0,70*
Нейтрофильно-лимфоцитарный индекс	r=0,67*	r=0,76*
Корреляционный анализ проведен с расчетом коэффициентов корреляции Пирсона и Спирмена, * — p < 0,05 ИЛ — интерлейкин		

и/или осложнённым течением ИЭ, однако статистической значимости различия не достигали, вероятно, по причине небольшой выборки пациентов.

Далее у оперированных пациентов с ИЭ изучена связь провоспалительных цитокинов (ИЛ-1 β , ИЛ-6) с лабораторными маркерами воспаления. Выявлены сильные и умеренные положительные связи между ИЛ-1 β и ИЛ-6, а также между интерлейкинами с уровнем лейкоцитов и НЛИ (табл. 8).

По данным ROC-анализа показано, что ИЛ-1 β , лейкоцитоз и НЛИ обладают благоприятными характеристиками для применения в качестве диагностических тестов на активность ИЭ у оперированных пациентов (ИЛ-1 β AUC 0,816 (p=0,02), НЛИ AUC 0,807 (p=0,03), лейкоцитоз AUC 0,714 (p=0,03)). При этом ИЛ-6 не продемонстрировал диагностической значимости у пациентов с ИЭ (рис. 2).

Таким образом, по результатам иммуногистохимического исследования, направленного на выявление неповрежденных макрофагов в эндокарде оперированных пациентов с и без ИЭ, выявлено преобладание провоспалительного фенотипа макрофагов среди оперированных пациентов без ИЭ. Одновременно с этим отмечена повышенная экспрессия генов провоспалительных цитокинов (ИЛ-1 β и ИЛ-6) макрофагами в тканях клапанов оперированных пациентов с ИЭ. При этом не получено значимых различий по уровню экспрессии генов про- или противовоспалительных цитокинов в зависимости от наличия осложнений ИЭ. ИЛ-1 β продемонстрировал высокую диагностическую ценность для определения активности воспаления у оперированных пациентов с ИЭ.

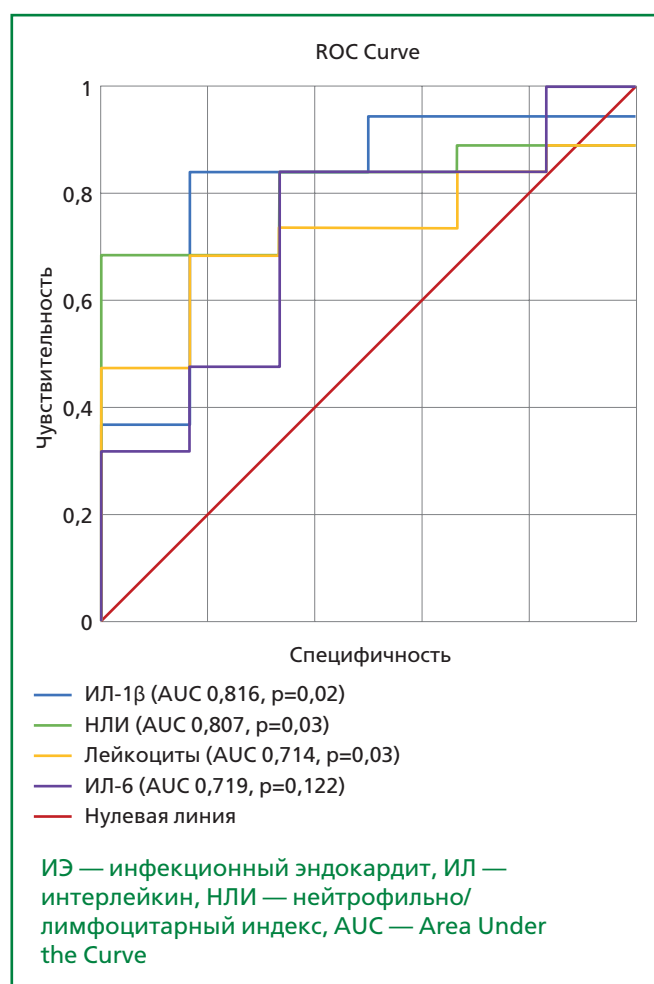


Рисунок 2. ROC-кривая диагностических характеристик ИЛ-1 β , уровня лейкоцитов, НЛИ и ИЛ-6 при сравнении оперированных пациентов с и без ИЭ.

Обсуждение

Диагностика ИЭ часто затруднена и основана на совокупности клинических данных, этиологического обследования и параметров эхокардиографии. Стёртый (в ряде случаев) характер течения болезни приводит к задержке постановки диагноза и своевременного начала терапии, что неблагоприятно влияет на показатели летальности. В связи с чем изучение значения биомаркеров для диагностики ИЭ может иметь важное значение.

В представленном исследовании изучены особенности цитокинового профиля у оперированных пациентов с и без ИЭ. Выполнено иммуногистохимическое исследование тканей на предмет выявления неповрежденных макрофагов. Определены сывороточные уровни экспрессии генов про- и противовоспалительных цитокинов тканевыми макрофагами. Проведена оценка уровня воспалительных маркеров с точки зрения определения активности ИЭ у оперированных пациентов.

Морфофункциональные особенности макрофагов у пациентов с инфекциями кровотока исследованы недостаточно. Основные научные данные получены у пациентов с сепсисом, в то время как при ИЭ исследования остаются единичными. Макрофаги относятся к ключевым участникам врожденного иммунитета, представлены в разных тканях и выполняют множественные функции, включая секрецию про- и противовоспалительных цитокинов [10, 18-20]. Известно, что провоспалительные цитокины ассоциированы с неблагоприятным прогнозом при тяжёлых инфекционных состояниях. Некоторыми авторами обсуждается потенциальная роль цитокинов в определении активности ИЭ, в том числе у оперированных пациентов [21-23]. Более того, существует предположение, что избыточная воспалительная реакция, вызванная рядом провоспалительных цитокинов, например, ИЛ-8, ИЛ-6, интерфероном- γ , может привести к повреждению тканей клапанов, свидетельствовать о плохом контроле течения ИЭ и неблагоприятном прогнозе [7, 8, 11, 18].

В настоящей работе изучена экспрессия генов цитокинов тканевыми макрофагами и выявлена тенденция к преобладанию провоспалительного фенотипа у оперированных пациентов с ИЭ. Статистически значимые различия с оперированными пациентами с клапанными пороками без ИЭ получены только в отношении ИЛ-1 β и ИЛ-6, что согласуется с экспериментальными данными на животных и единичными клиническими исследованиями [21-24]. При этом не получено различий по уровню экспрессии генов провоспалительных цитокинов в зависимости от осложненного течения ИЭ, что ранее отмечено в работах R. W. Watkin и соавт. [21] и P. Alter и соавт. [22].

Известно, что стафилококковый ИЭ (в первую очередь вызванный *S. aureus*) отличается тяжелым деструктивным поражением клапанного аппарата,

в связи с чем обсуждается его патогенетическая связь с избытком образования провоспалительных цитокинов, например, ИЛ-6, ИЛ-1 β и ФНО- α [14]. В настоящем исследовании не получено убедительных различий между стафилококковым и нестафилококковым ИЭ, однако отмечены повышенные более чем в 2 раза уровни провоспалительных цитокинов при ИЭ, вызванном *S. aureus*. Данный аспект, вероятно, объясняется недостаточной статистической мощностью исследования и определяет необходимость дальнейшего анализа.

Взаимосвязи между клетками воспаления и их влияние на степень развития воспалительной реакции остаются недостаточно изученными механизмами. В настоящем исследовании у пациентов с ИЭ выявлена корреляция провоспалительных цитокинов ИЛ-1 β и ИЛ-6 между собой и с маркерами воспаления, такими как лейкоциты и НЛИ. При этом ИЛ-1 β продемонстрировал наиболее благоприятные характеристики в качестве диагностического маркера активного воспаления в тканях резецированных клапанов у пациентов с ИЭ, превосходящие повышенный уровень лейкоцитов. Аналогичные данные ранее продемонстрированы только в отношении ИЛ-6 и С-реактивного белка [21]. Таким образом, ИЛ-1 β может быть независимым от клеточного иммунитета диагностическим критерием активности ИЭ, обладающим потенциалом биомаркера для оценки тяжести клапанного повреждения.

При сепсисе выявлена уникальная патогенетическая связь, когда одновременно с начальной провоспалительной реакцией развивается интенсивный противовоспалительный ответ. ИЛ-10 как один самых сильных противовоспалительных цитокинов может быть обнаружен в высокой концентрации в острую фазу сепсиса [8, 18]. В настоящей работе не получено значимых различий по уровню ИЛ-10 у оперированных пациентов с ИЭ ни в отношении пациентов без ИЭ, ни в отношении осложнений ИЭ или связи с *S. aureus*. Данный аспект согласуется с ранее проведенными исследованиями [8], а также может указывать на характерные отличия ИЭ от сепсиса, связанные с более затяжным течением и менее выраженной острой воспалительной реакцией при ИЭ, приводящей к устойчивой провоспалительной реакции и деструктивными процессам в клапанах сердца.

Также не удалось выявить значимых различий в отношении экспрессии генов ФНО- α у оперированных пациентов с и без ИЭ, а также в зависимости от осложнённого течения ИЭ, что подтверждается серией ранее выполненных исследований [21, 23]. Этот феномен может быть связан с истощением активности иммунных клеток на фоне постоянной стимуляции в условиях характерного для ИЭ длительного воспаления, что приводит к снижению экспрессии некоторых цитокинов, в частности ФНО- α , однако для подтверждения данного предположения необходимы дальнейшие исследования.

Наиболее интересными оказались результаты, показавшие, что у оперированных пациентов с ИЭ при наблюдаемой значимо более высокой экспрессии генов провоспалительных цитокинов и белка CD 86+ (маркер провоспалительного фенотипа макрофагов) методом ПЦР Real time, одновременно выявлялся феномен "макрофагального провала", представленный низким количеством целых клеток провоспалительного фенотипа макрофагов CD 86+ при иммуногистохимическом исследовании. Данное явление предположительно связано со способностью нейтрофильных внеклеточных ловушек к стимулированию пироптоза макрофагов, в результате которого происходит разрушение макрофагов с неконтролируемым высвобождением внутриклеточных провоспалительных молекул во внеклеточное пространство, приводящее к чрезмерному воспалению по аналогии с сепсисом [25]. Именно данные патологические процессы у пациентов с ИЭ, вероятно, определяют развитие структурных нарушений клапанного аппарата сердца, неконтролируемого течения инфекции, формирование эмболеных вегетаций и потребность в кардиохирургическом лечении. Однако это предположение требует дальнейшего изучения и подтверждения.

Ограничения исследования

Ограничения исследования — набор пациентов в одном центре и небольшая выборка пациентов. Также большинству обследованных проводилась активная антибактериальная терапия до кардиохирургического лечения, что могло повлиять на оценку результатов, определив относительно высокий уровень противовоспалительных цитокинов в группе ИЭ. Низкая частота развития анализируемых неблагоприятных событий в небольшой выборке пациентов, вероятно, послужила причиной отсутствия статистически значимых различий в степени экспрессии провоспалительных цитокинов у пациентов с ИЭ с событиями. Авторы имели возможность определить тенденции к преобладанию того или иного фенотипа макрофагов, а также предполагать наличие связи макрофагов с нейтрофильными внеклеточными ловушками через пироптоз, в связи с чем проведенное исследование является пилотным и необходимо

дальнейшее изучение макрофагов у пациентов с ИЭ.

Заключение

В проведенном исследовании показано, что тканевые макрофаги экспрессируют высокие уровни провоспалительных цитокинов ИЛ-1 β и ИЛ-6 у оперированных пациентов с ИЭ вне зависимости от этиологической принадлежности или осложнённого течения заболевания. При этом ИЛ-1 β обладает высокой диагностической ценностью для определения активности клапанного воспаления при ИЭ. Деструктивные процессы в клапанах оперированных пациентов с ИЭ, по-видимому, обусловлены феноменом "макрофагального провала", приводящего к разрушению макрофагов с неконтролируемым высвобождением провоспалительных цитокинов во внеклеточное пространство с последующим чрезмерным воспалением. Таким образом, исследование цитокинового профиля является диагностическим инструментом определения активности ИЭ и выделения пациентов неблагоприятного риска.

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

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

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

References / Литература

1. Demin AA, Kobalava ZD, Skopin II, et al. Infectious endocarditis and infection of intracardiac devices in adults. Clinical guidelines 2021. Russian Journal of Cardiology. 2022;27(10):5233 (In Russ.) [Демин А.А., Кобалава Ж.Д., Скопин И.И. и др. Инфекционный эндокардит и инфекция внутрисердечных устройств. Клинические рекомендации 2021. Российский кардиологический журнал. 2022;27(10):5233]. DOI:10.15829/1560-4071-2022-5233.
2. Delgado V, Ajmone Marsan N, de Waha S, et al; ESC Scientific Document Group. 2023 ESC Guidelines for the management of endocarditis. Eur Heart J. 2023;44(39):3948-4042. DOI:10.1093/eurheartj/ehad193.
3. Kotova EO, Domonova EA, Kobalava ZD, et al. Modern trends in identification of causative agents in infective endocarditis. Rational Pharmacotherapy in Cardiology. 2021;17(1):153-64 (In Russ.) [Котова Е.О., Домонова Э.А., Кобалава Ж.Д. и др. Современные тренды этиологической диагностики инфекционного эндокардита. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2021;17(1):153-64]. DOI:10.20996/1819-6446-2021-02-14.
4. Snipsøyr MG, Ludvigsen M, Petersen E, et al. A systematic review of biomarkers in the diagnosis of infective endocarditis. Int J Cardiol. 2016;202:564-70. DOI:10.1016/j.ijcard.2015.09.028.
5. Samoylenko ES, Kolesnikova NV, Podsadnyaya AA, Bratova AV. Cytokine markers of clinical variants of infective endocarditis. Russian Journal of Infection and Immunity. 2022;12(2):271-78 (In Russ.) [Самойленко Е.С., Колесникова Н.В., Подсадная А.А., Братова А.В. Цитокиновые маркеры клинических вариантов инфекционного эндокардита. Инфекция и иммунитет. 2022;12(2):271-78]. DOI:10.15789/2220-7619-CMO-1851.
6. Begum A, Modumudi S, Subramani S, et al. Novel putative biomarkers for infective endocarditis by serum proteomic analysis: a comprehensive review of literature. Ann Med Surg (Lond). 2023;85(11):5497-503. DOI:10.1097/MS9.0000000000001249.
7. Siciliano RF, Gualandro DM, Bittencourt MS, et al. Biomarkers for prediction of mortality in left-sided infective endocarditis. Int J Infect Dis. 2020;96:25-30. DOI:10.1016/j.ijid.2020.03.009.

8. Holub M, Džupová O, Růžková M, et al. Selected Biomarkers Correlate with the Origin and Severity of Sepsis. *Mediators Inflamm.* 2018;2018:7028267. DOI:10.1155/2018/7028267.
9. Fedorov AA, Ermak NA, Gerashchenko TS, et al. Polarization of macrophages: mechanisms, markers and factors of induction. *Siberian journal of oncology.* 2022;21(4):124-36 (In Russ.) [Федоров А.А., Ермак Н.А., Геращенко Т.С. и др. Поляризация макрофагов: механизмы, маркеры и факторы индукции. *Сибирский онкологический журнал.* 2022;21(4):124-36]. DOI:10.21294/1814-4861-2022-21-4-124-136.
10. Pérez S., Rius-Pérez S. Macrophage Polarization and Reprogramming in Acute Inflammation: A Redox Perspective. *Antioxidants (Basel).* 2022;11(7):1394. DOI:10.3390/antiox11071394.
11. Bozza FA, Salluh JJ, Japiassu AM, et al. Cytokine profiles as markers of disease severity in sepsis: a multiplex analysis. *Crit Care.* 2007;11(2):R49. DOI:10.1186/cc5783.
12. Benoit M, Desnues B, Mege JL. Macrophage polarization in bacterial infections. *J Immunol.* 2008;181(6):3733-9. DOI:10.4049/jimmunol.181.6.3733.
13. Weinstock M, Grimm I, Dreier J, et al. Genetic Variants in Genes of the Inflammatory Response in Association with Infective Endocarditis. *PLoS ONE.* 2014;9(10):e110151. DOI:10.1371/journal.pone.0110151.
14. Tazina SYa, Fedorova TA, Semenenko NA, et al. Diagnostic and prognostic role of markers of inflammation and vascular endothelial growth factor in infective endocarditis. *Clinical medicine (Russian journal).* 2017;95(7):618-22 (In Russ.) [Тазина С.Я., Федорова Т.А., Семенов Н.А. и др. Диагностическая и прогностическая роль маркеров воспаления и сосудистого эндотелиального фактора роста при инфекционном эндокардите. *Клиническая медицина.* 2017;95(7):618-22]. DOI:10.18821/0023-2149-2017-95-7-618-622.
15. Diab M, Tasar R, Sponholz C, et al. Changes in inflammatory and vasoactive mediator profiles during valvular surgery with or without infective endocarditis: A case control pilot study. *PLoS One.* 2020;15(2):e0228286. DOI:10.1371/journal.pone.0228286.
16. Pfaffl MW. A new mathematical model for relative quantification in real-time RT-PCR. *Nucleic Acids Res.* 2001;29(9):e45. DOI:10.1093/nar/29.9.e45.
17. Vandesompele J, De Preter K, Pattyn F, et al. Accurate normalization of real-time quantitative RT-PCR data by geometric averaging of multiple internal control genes. *Genome Biol.* 2002;3(7):RESEARCH0034. DOI:10.1186/gb-2002-3-7-research0034.
18. Chen X, Liu Y, Gao Y, et al. The roles of macrophage polarization in the host immune response to sepsis. *Int Immunopharmacol.* 2021;96:107791. DOI:10.1016/j.intimp.2021.107791.
19. Artemova D, Vishnyakova P, Fomina M, et al. Polarized Macrophages As Potential Anti-Endometrioid agent [abstract]. *FASEB J.* 2022;36(S1):0506. DOI:10.1096/fasebj.2022.36.S1.0R506.
20. Vishnyakova P, Poltavets A, Karpulevich E, et al. The response of two polar monocyte subsets to inflammation. *Biomed Pharmacother.* 2021;139:111614. DOI:10.1016/j.biopha.2021.111614.
21. Watkin RW, Harper LV, Vernallis AB, et al. Pro-inflammatory cytokines IL 6, TNF-alpha, IL 1beta, procalcitonin, lipopolysaccharide binding protein and C-reactive protein in infective endocarditis. *J Infect.* 2007;55(3):220-5. DOI:10.1016/j.jinf.2007.05.174.
22. Alter P, Hoeschen J, Ritter M, Maisch B. Usefulness of cytokines interleukin-6 and interleukin-2R concentrations in diagnosing active infective endocarditis involving native valves. *Am J Cardiol.* 2002;89(12):1400-04. DOI:10.1016/S0002-9149(02)02353-6.
23. Rawczynska-Englert I, Hryniewiecki T, Dzierzanowska D. Evaluation of serum cytokine concentrations in patients with infective endocarditis. *J Heart Valve Dis.* 2000;9(5):705-9.
24. Christiansen JG, Jensen HE, Jensen LK, et al. Systemic inflammatory response and local cytokine expression in porcine models of endocarditis. *APMIS.* 2014;122:292-300. DOI:10.1111/apm.12145.
25. Qiu P, Liu Y, Zhang J. Review: the Role and Mechanisms of Macrophage Autophagy in Sepsis. *Inflammation.* 2019;42(1):6-19. DOI:10.1007/s10753-018-0890-8.

Сведения об Авторах/About the Authors

Котова Елизавета Олеговна [Elizaveta O. Kotova]

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

Писарюк Александра Сергеевна [Alexandra S. Pisaryuk]

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

Лохонина Анастасия Вячеславовна [Anastasiya V. Lokhonina]

eLibrary SPIN 4521-2250, ORCID 0000-0001-8077-2307

Моисеева Александра Юрьевна [Alexandra Yu. Moiseeva]

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

Домонова Эльвира Алексеевна [Elvira A. Domonova]

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

Гусарова Татьяна Анатольевна [Tatyana A. Gusarova]

eLibrary SPIN 7743-0296, ORCID 0000-0003-1827-2197

Бабухина Юлия Игоревна [Julia I. Babukhina]

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

Кахкцян Павел Варздатович [Pavel V. Kakhktsyan]

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

Фатхудинов Тимур Хайсамудинович [Timur Kh. Fatkhudinov]

eLibrary SPIN 7919-8430, ORCID 0000-0002-6498-5764

Кобалава Жанна Давидовна [Zhanna D. Kobalava]

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

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Знания врачей о терапии, влияющей на прогноз пациентов с хронической сердечной недостаточностью

Перепеч Н. Б., Михайлова И. Е.* , Трегубов А. В.

ФГБУ ВО "Санкт-Петербургский государственный университет", Санкт-Петербург, Россия

Цель. Выяснить знания врачей и их представления о терапии, влияющей на прогноз пациентов с хронической сердечной недостаточностью со сниженной фракцией выброса левого желудочка (ХСНнФВ).

Материал и методы. Проведено анонимное анкетирование 207 врачей (155 кардиологов, 44 терапевтов, 8 врачей других специальностей), обучавшихся по программам повышения квалификации весной 2023 г. Анкета включала вопросы, отражающие представления врачей о терапии, направленной на снижение риска госпитализации из-за сердечной недостаточности и смерти пациентов с ХСНнФВ.

Результаты. Оптимальным вариантом лечения ХСНнФВ 63,3% опрошенных врачей (71,6% кардиологов и 36,4% терапевтов) назвали квадротерапию: сакубитрил-валсартан (ангиотензиновых рецепторов и неприлизина ингибитор, АРНИ) или ингибитор ангиотензинпревращающего фермента/блокатор рецепторов ангиотензина II + бета-адреноблокатор (БАБ) + антагонист минералкортикоидных рецепторов (АМКР) + ингибитор натрий-глюкозного котранспортера 2 типа (ИНГТ2). Верно указали показания к назначению АРНИ 80% респондентов (89% кардиологов и 50% терапевтов), показания к терапии БАБ — 75,4% (83,9% кардиологов и 45,4% терапевтов), показания к назначению АМКР — 71,0% (80% кардиологов и 36,3% терапевтов), показания к применению ИНГТ2 — 76,8% (86,4% кардиологов и 43,1% терапевтов). Правильно назвали критерии достижения целевой дозы БАБ 81,7% респондентов (89,7% кардиологов и 52,3% терапевтов), нейромодулирующую дозу АМКР — 45,9% врачей (51% кардиологов и 31,8% терапевтов), рекомендованную дозу дапаглифлозина — 74,3% респондентов (83,9% кардиологов и 52,3% терапевтов). Для всех сравнений между группами кардиологов и терапевтов $p < 0,01$. Среди препаратов, которые наиболее часто применяют для улучшения прогноза пациентов с ХСНнФВ II-IV функционального класса в собственной практике, респонденты указали БАБ (66,2%), АМКР (58,5%), ингибитор ангиотензинпревращающего фермента /блокатор рецепторов ангиотензина II (57%), АРНИ (37,7%), ИНГТ2 (45,4%). Кардиологи чаще, чем терапевты, применяют АРНИ ($p < 0,01$), ИНГТ2 ($p < 0,01$), АМКР ($p < 0,05$).

Заключение. Результаты исследования показали недостаточное знание врачами, особенно терапевтами, ключевых положений клинических рекомендаций по фармакотерапии ХСНнФВ, что может быть одной из причин субоптимального лечения пациентов с этой патологией.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, знания врачей, клинические рекомендации, приверженность, терапия, влияние на прогноз, анкетирование, обучение.



Для цитирования: Перепеч Н. Б., Михайлова И. Е., Трегубов А. В. Знания врачей о терапии, влияющей на прогноз пациентов с хронической сердечной недостаточностью. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2025;21(1):14-21. DOI: 10.20996/1819-6446-2025-3129. EDN RCWGPO

Physicians' knowledge of therapy affecting the prognosis of patients with chronic heart failure

Perepech N. B., Mikhailova I. E.* , Tregubov A. V.

Saint-Petersburg State University, St. Petersburg, Russia

Aim. To find out physicians' knowledge and perceptions about the possibilities of using therapy affecting the prognosis in patients with chronic heart failure with reduced ejection fraction (ChFReF).

Material and methods. Data of an anonymous survey of 207 physicians (155 cardiologists, 44 internists, 8 other specialists) who past advanced course of professional training in the spring of 2023. Questionnaire contained questions reflecting physicians' awareness about treatment for improving the prognosis of patients with ChFReF.

Results. The quadruple therapy: sacubitril-valsartan (ARNI)/angiotensin-converting enzyme inhibitor /angiotensin II receptor blocker + beta-blocker (BB) + mineralocorticoid receptor antagonist (MRA) + sodium-glucose cotransporter type 2 inhibitor (SGLT2i) was named as an optimal treatment for ChFReF by 63.3% of doctors (71.6% of cardiologists and 36.4% of internists). 80% of respondents (89% of cardiologists and 50% of internists) correctly pointed out the indications for ARNI, 75.4% (83.9% of cardiologists and 45.4% of internists) — for therapy with BB, 71.0% (80% of cardiologists and 36.3% of internists) — for prescribing AMR, and 76.8% (86.4% of cardiologists and 43.1% of internists) — for using SGLT2i. 81.7% of respondents (89.7% of cardiologists and 52.3% of internists) correctly named the target dose of BB, 45.9% (51% of cardiologists and 31.8% of internists) indicated the neuromodulatory dose of AMR, and 74.3% (83.9% of cardiologists and 52.3% of internists) correctly noted the recommended dapagliflozin dose ($p < 0,01$ for all comparisons between groups of cardiologists and internists). Among the drugs that are most often used in everyday practice to improve the prognosis of symptomatic patients with ChFReF, respondents named BB (66.2%), MRA (58.5%), angiotensin-converting enzyme inhibitor/angiotensin II receptor blocker (57%), ARNI (37.7%), and SGLT2i (45.4%). Cardiologists use ARNI ($p < 0,01$), SGLT2i ($p < 0,01$), and MRA ($p < 0,05$) more often than internists.

Conclusion. Insufficient knowledge of physicians, especially internists, of the key provisions of clinical guidelines for ChFReF pharmacotherapy can be considered as one of the reasons for suboptimal treatment.

Keywords: chronic heart failure, physicians' knowledge, clinical guidelines, adherence, treatment, prognosis, survey, training.

For citation: Perepech N. B., Mikhailova I. E., Tregubov A. V. Physicians' knowledge of therapy that affecting the prognosis of patients with chronic heart failure. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2025;21(1):14-21. DOI: 10.20996/1819-6446-2025-3129. EDN RCWGPO

Введение

Применение лекарственных препаратов, входящих в состав квадротерапии пациентов с хронической сердечной недостаточностью со сниженной фракцией выброса левого желудочка (ХСНнФВ), остается недостаточным, несмотря на доказанное улучшение прогноза пациентов (сокращение риска госпитализации из-за сердечной недостаточности и смерти) [1]. Полнота применения рекомендованной терапии, улучшающей прогноз пациентов с ХСНнФВ, рассматривается как один из независимых факторов, влияющих на результаты лечения [2, 3]. Среди препятствий к её назначению выделяют: ограничения, сопряжённые с безопасностью пациента (противопоказания, побочные эффекты лечения), организационно-финансовые особенности системы медицинской помощи (доступность и стоимость лечения) и факторы, связанные с врачами, в первую очередь недостаточная осведомленность о современных технологиях лечения ХСНнФВ и низкая склонность применять их в клинической практике [3, 4].

Цель работы — выяснить знания врачей и их представления о терапии, рекомендованной для пациентов с ХСНнФВ.

Материал и методы

В рамках одномоментного исследования проанализированы результаты анонимного анкетирования слушателей программ повышения квалификации врачей Научно-клинического и образовательного центра "Кардиология" Санкт-Петербургского государственного университета в весеннем семестре 2023 г. Все участники опроса дали согласие на обработку персональных данных и ответили на вопросы анкеты (приложение) до начала обучения. В окончательный анализ вошли результаты анкетирования 207 врачей — 155 (74,8%) кардиологов, 44 (21,3%) терапевтов и 8 (3,9%) врачей других специальностей. 14 анкет исключены из-за технических ошибок при заполнении. Подробная характеристика опрошенной группы врачей и анализ ответов на 1-5-й вопросы анкеты, касающиеся профессиональных особенностей респондентов, опубликованы ранее [5].

В статье обсуждаются результаты, отражающие представления врачей о лечении, улучшающем прогноз пациентов с ХСНнФВ (вопросы анкеты 6-15), и соответствие этих представлений национальным

клиническим рекомендациям [6]. К вопросам 6-14 предлагалось несколько вариантов ответов, из которых следовало выбрать один правильный, вопрос 15 представлял собой задание открытого типа.

Статистическая обработка результатов проводилась с применением пакета программ Microsoft Excell 2010. Для определения соотношения правильных и неправильных ответов в группе использовался частотный анализ. Для оценки статистической значимости различий между ответами, которые были даны группами кардиологов и терапевтов, использовали χ^2 -критерий и точный критерий Фишера. Различия считали статистически значимыми при значении $p < 0,05$.

Результаты

Результаты анкетирования и распределение полученных ответов среди кардиологов и терапевтов представлены в таблице.

Отвечая на вопрос 6 о составе терапии, обязательной для улучшения прогноза пациентов с симптомной ХСНнФВ, 131 (63,3%) респондент указал ответ "В" (все четыре компонента квадротерапии). Ответ "Д" (сочетание комплекса сакубитрил-валсартан (ангиотензиновых рецепторов и неприлизина ингибитор, АРНИ) или ингибитора ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) или блокатора рецепторов ангиотензина II (БРА) с бета-адреноблокатором (БАБ) и антагонистом минералокортикоидных рецепторов (АМКР) выбрали 59 (28,5%) респондентов, 15 (7,2%) врачей выбрали вариант "А" (только АРНИ или ИАПФ, или БРА). Кардиологи чаще, чем терапевты, выбирали ответ "В" и реже — ответ "Д" ($p < 0,01$ для обоих сравнений).

В вопросе 7 предлагалось указать, в каких случаях для улучшения прогноза пациентам с ХСНнФВ II-IV функционального класса (ФК) респондент назначит АРНИ. 111 (53,6%) опрошенных выбрали вариант "А" (всем пациентам, не имеющим противопоказаний, в качестве стартовой терапии). Вторым по частоте был ответ "В" (вместо ИАПФ/БРА при их недостаточной эффективности) — 56 (27,1%) врачей. Кардиологи чаще, чем терапевты, выбирали ответы "А" и "В" и существенно реже варианты "Б" (в дополнение к ИАПФ/БРА при их недостаточной эффективности) и "Г" (пациентам с непереносимостью ИАПФ/БРА), $p < 0,01$ для всех сравнений). В вопросе 8 предлагалось указать дозу АРНИ, оптимальную для лечения больных с ХСНнФВ II-IV ФК. 166 (80,1%) ре-

Таблица. Ответы на вопросы 6-14 анкеты для слушателей циклов повышения квалификации врачей

№ вопроса	Группы	Ответы, n (%)				
		А	Б	В	Г	Д
6**	Все	15 (7,2)	1 (0,5)	131 (63,3)	1 (0,5)	59 (28,5)
	Кардиологи	6 (3,9)	1 (0,7)	111 (71,6)	1 (0,6)	36 (23,2)
	Терапевты	9 (20,4)	0	16 (36,4)	0	19 (43,2)
7**	Все	111 (53,6)	22 (10,6)	56 (27,1)	18 (8,7)	–
	Кардиологи	90 (58,1)	9 (5,8)	48 (30,9)	8 (5,2)	–
	Терапевты	16 (36,4)	12 (27,3)	6 (13,6)	10 (22,7)	–
8*	Все	3 (1,5)	22 (10,6)	14 (6,8)	166 (80,1)	–
	Кардиологи	2 (1,3)	12 (7,7)	12 (7,7)	127 (82,0)	–
	Терапевты	1 (2,3)	10 (22,7)	2 (4,5)	31 (70,5)	–
9**	Все	156 (75,4)	30 (14,5)	10 (4,8)	11 (5,3)	–
	Кардиологи	130 (83,9)	14 (9,0)	5 (3,2)	6 (3,9)	–
	Терапевты	20 (45,4)	16 (36,4)	5 (11,4)	3 (6,8)	–
10**	Все	2 (1)	23 (11,1)	9 (4,3)	169 (81,7)	4 (1,9)
	Кардиологи	1 (0,6)	5 (3,2)	6 (3,9)	139 (89,7)	4 (2,6)
	Терапевты	1 (2,3)	17 (38,6)	3 (6,8)	23 (52,3)	0
11**	Все	147 (71,0)	10 (4,8)	34 (16,5)	16 (7,7)	–
	Кардиологи	124 (80,0)	1 (0,6)	23 (14,9)	7 (4,5)	–
	Терапевты	16 (36,3)	9 (20,5)	10 (22,7)	9 (20,5)	–
12**	Все	17 (8,2)	95 (45,9)	32 (15,4)	2 (1,0)	61 (29,5)
	Кардиологи	8 (5,1)	79 (51,0)	21 (13,6)	0	47 (30,3)
	Терапевты	8 (18,2)	14 (31,8)	11 (25,0)	2 (4,5)	9 (20,5)
13**	Все	159 (76,8)	44 (21,3)	4 (1,9)	–	–
	Кардиологи	134 (86,4)	19 (12,9)	2 (1,3)	–	–
	Терапевты	19 (43,1)	23 (52,3)	2 (4,6)	–	–
14**	Все	13 (6,3)	154 (74,3)	37 (17,9)	3 (1,5)	–
	Кардиологи	3 (1,9)	130 (83,9)	19 (12,3)	3 (1,9)	–
	Терапевты	10 (22,7)	23 (52,3)	11 (25,0)	0	–
* – различие между группами терапевтов и кардиологов статистически значимо ($p < 0,05$), ** – различие между группами терапевтов и кардиологов статистически значимо ($p < 0,01$), правильные ответы выделены жирным шрифтом в приложении						

спондентов, в том числе 80% кардиологов и 70,5% терапевтов ($p < 0,05$) выбрали ответ "Г" (максимальная доза в терапевтическом диапазоне, достигнутая в процессе титрации, не вызывающая ухудшения самочувствия больного или критического изменения контрольных физиологических и биохимических показателей).

В вопросе 9 предлагалось выбрать, каким пациентам с ХСННФВ II-IV ФК для улучшения прогноза надо назначать БАБ. Большинство респондентов – 156 (75,4%) – и кардиологи чаще, чем терапевты ($p < 0,01$), выбрали ответ "А" (всем пациентам без противопоказаний). Отвечая на вопрос 10 об оптимальной дозе бисопролола, большинство респондентов – 169 (81,7%) – выбрали ответ "Г" (максимальная доза в терапевтическом диапазоне, достигнутая в процессе титрации, не вызывающая ухудшения самочувствия больного или критического изменения контрольных физиологических и биохимических показателей). Кардиологи выбирали этот ответ чаще, чем терапевты ($p < 0,01$).

При ответе на вопрос 11 требовалось указать, каким пациентам с ХСННФВ II-IV ФК необходимы АМКР для снижения риска госпитализации из-за сердечной недостаточности (СН) и смерти.

Большинство респондентов – 147 (71,0%) – и кардиологи чаще, чем терапевты ($p < 0,01$), выбрали вариант "А" (всем пациентам, не имеющим противопоказаний). Вторым по частоте был ответ "В" (пациентам с сохраняющимися симптомами СН, несмотря на терапию препаратами основных классов) – 34 (16,5%) респондентов. Оптимальная доза спиронолактона, которую предлагалось указать в вопросе 12, по мнению 95 (45,9%) респондентов, составляет 25-50 мг/сут. (ответ "Б"). Кардиологи выбирали этот ответ чаще, чем терапевты ($p < 0,01$). Следующим по частоте был вариант "Д" (максимальная доза в терапевтическом диапазоне, достигнутая в процессе титрации, не вызывающая ухудшения самочувствия больного или критического изменения контрольных физиологических и биохимических показателей). Этот ответ выбрал 61 (29,5%) участник опроса.

Оценивая показания к назначению пациентам с ХСННФВ II-IV ФК ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2 типа (ИНГТ2) с целью снижения риска госпитализации из-за СН и смерти (вопрос 13), 159 (76,8%) респондентов указали ответ "А" (всем пациентам, не имеющим противопоказаний). Вариант "В" (никому, т.к. ХСН – не показание

для применения ИНГТ2) выбрали 4 (1,9%) врача. Кардиологи значительно чаще, чем терапевты, выбирали ответ "А", а терапевты существенно чаще, чем кардиологи, выбирали ответ "Б" (пациентам с сопутствующим сахарным диабетом (СД) 2 типа ($p < 0,01$ для всех сравнений)). Отвечая на вопрос 14 об оптимальной дозе дапаглифлозина, вариант "Б" (10 мг/сут.) выбрали 154 (74,3%) врача, причем кардиологи выбирали "Б" чаще, чем терапевты ($p < 0,01$), 37 (17,9%) респондентов указали ответ "В" (максимальная доза в терапевтическом диапазоне, достигнутая в процессе титрации, не вызывающая ухудшения самочувствия больного или критического изменения контрольных физиологических и биохимических показателей).

Среди препаратов, чаще всего применяемых для улучшения прогноза пациентов с ХСНнФВ II-IV ФК в собственной практике (открытый вопрос 15, результаты не представлены в табл.), главным образом указывались БАБ, АМКР и ИАПФ/БРА (66,2%, 58,5%, 57% респондентов, соответственно). АРНИ среди часто назначаемых препаратов отметили 37,7% врачей, ИНГТ2 – 45,4%. В составе регулярно назначаемой терапии кардиологи чаще, чем терапевты, называли БАБ ($p < 0,01$), АРНИ ($p < 0,01$), ИНГТ2 ($p < 0,01$), АМКР ($p < 0,05$). Терапевты чаще, чем кардиологи ($p < 0,05$), среди препаратов, улучшающих прогноз пациентов с ХСН, указывали диуретики.

Обсуждение

Назначение комбинации АРНИ или ИАПФ (БРА при непереносимости ИАПФ), БАБ, АМКР, ИНГТ2 в целевых или максимально переносимых дозах рекомендуется для уменьшения сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности пациентов с ХСНнФВ [1, 6-8]. Насколько хорошо врачи знают основные положения клинических рекомендаций, касающиеся терапии, улучшающей прогноз пациентов с ХСНнФВ, и в какой степени они готовы к их реализации в повседневной практике?

Квадротерапию назвали предпочтительным вариантом лечения 63,3% опрошенных врачей, в т.ч. 71,6% кардиологов и только 36,3% терапевтов. Достаточным назначение препаратов только трех классов (ИАПФ/БРА или АРНИ, БАБ, АМКР) считали 43,6% терапевтов. Эти цифры близки к результатам интернет-опросов, в одном из которых назначение препаратов всех 4 классов считали приоритетным 64% врачей со специализацией в лечении ХСН и 56% врачей без таковой [9], а в другом – 86% респондентов полагали необходимым максимально полное назначение рекомендованной терапии [10], но показания к квадротерапии правильно называли всего 46% кардиологов и 14% врачей общей практики [10]. Кроме того, следует отме-

тить, что, по данным исследований и реальной клинической практики, препараты, улучшающие прогноз пациентов с ХСНнФВ, назначаются значительно реже, чем это представляется необходимым врачам по результатам анкетирования. Так, квадротерапия до госпитализации из-за СН проводилась лишь у 9,4% пациентов с ХСНнФВ, включенных в регистр GWTG-HF [11]. В исследовании TITRATE-HF комбинация ИАПФ/БРА/АРНИ, БАБ, АМКР, ИНГТ2 применялась у 46,5% больных с ХСНнФВ [12]. Среди пациентов с ХСНнФВ в России, по данным регистра "ПРИОРИТЕТ-ХСН", квадротерапию получали 16,3%, "тройную" терапию (ИАПФ/БРА/АРНИ, БАБ, АМКР) – 47,5% больных [13].

Показания к назначению АРНИ при ХСНнФВ верно указали 89% кардиологов и 50% терапевтов, что несколько лучше результатов недавно опубликованного опроса, в котором правильно ответили на вопрос о показаниях к АРНИ 57% кардиологов и 40% врачей общей практики [10]. Показания к назначению БАБ правильно указали только 75,4% респондентов (83,9% кардиологов и 45,4% терапевтов). Всего 52,3% терапевтов знали критерии выбора дозы БАБ, а 38,6% из них считали оптимальной среднюю терапевтическую дозу. АМКР сочли обязательной составляющей терапии 71% респондентов, но всего 36,3% терапевтов и лишь 31,8% из них верно указали дозу спиронолактона, оказывающую нейромодулирующее действие. Эти результаты демонстрируют преобладающее среди опрошенных терапевтов отношение к АМКР как к средствам симптоматической терапии, но не как к препаратам, обеспечивающим улучшение прогноза пациентов. Показания к назначению ИНГТ2 и рекомендованную для лечения ХСНнФВ дозу дапаглифлозина правильно указали большинство опрошенных кардиологов (86,4 и 83,9% соответственно) и около половины терапевтов (43,1 и 52,3% соответственно). Остальные респонденты не рассматривали ИНГТ2 как самостоятельные средства лечения ХСН и полагали, что их назначение требуется только при сопутствующем СД 2 типа. Полученные результаты согласуются с результатами опроса G. Ferrannini и соавт. [10], в котором кардиологи значительно чаще, чем врачи общей практики, правильно отвечали на вопрос о показаниях к назначению ИНГТ2 при ХСН, но 32% участников этого опроса сообщили, что назначают ИНГТ2 только пациентам с сочетанием ХСН и СД 2 типа. По-видимому, в терапевтической среде сохраняется исходное представление об ИНГТ2 как о гипогликемических препаратах.

Ответы врачей на открытый вопрос о собственном опыте лечения ХСНнФВ отражают терапию, реально применяемую для улучшения прогноза этой категории больных. Среди классов препаратов, назначаемых респондентами для лечения ХСНнФВ в повседневной практике, на первом месте по ча-

стоте оказались БАБ (66,2%), и кардиологи называли их чаще, чем терапевты (70 и 54,6% соответственно). Эти цифры согласуются с данными о различной частоте применения БАБ у пациентов с ХСНнФВ врачами общей практики и кардиологами [14], но, по данным регистра "ПРИОРИТЕТ-ХСН" [13], препараты этого класса назначаются врачами чаще, чем респондентами в проведенном исследовании — в 82,6% случаев. Среди регулярно назначаемых препаратов кардиологи и терапевты со сходной частотой (56,8 и 59,1% соответственно) указали ИАПФ/БРА. В регистре "ПРИОРИТЕТ-ХСН" [13] частота назначения ИАПФ и БРА была меньше — 32,6 и 11,8% больных соответственно. Но это не обусловлено более высокой частотой применения АРНИ, т.к. доля врачей, регулярно назначающих АРНИ, по данным нашего опроса, и частота назначения АРНИ, по данным регистра "ПРИОРИТЕТ-ХСН", составляла 37,7 и 35,1% соответственно, т.е. были одинаковыми. В целом, российскими врачами АРНИ применяется реже, чем зарубежными коллегами. Например, по данным исследования TITRATE-HF, АРНИ получают 59,6% больных ХСНнФВ [12]. В группе кардиологов доля врачей, указавших АРНИ среди регулярно назначаемых препаратов, была ожидаемо больше, чем среди терапевтов (45,2 и 15,9%). АМКР среди часто назначаемых препаратов упомянули 58,5% кардиологов и 43,2% терапевтов ($p < 0,05$), что сопоставимо с результатами N. Moghaddam и соавт. [14], но значительно меньше частоты их назначения, указанной в регистрах "ПРИОРИТЕТ-ХСН" [13] и TITRATE-HF [12], по данным которых АМКР при ХСНнФВ были применены в 74,9 и 76% случаев соответственно. ИНГТ2 среди регулярно назначаемых препаратов указали 45,4% респондентов (54,8% кардиологов и 15,9% терапевтов). Редкое назначение ИНГТ2 терапевтами может рассматриваться как следствие ошибочных представлений о показаниях к назначению и режимах дозирования препаратов этого класса у пациентов с ХСН. По данным регистра "ПРИОРИТЕТ-ХСН", частота применения ИНГТ2 в российской практике лечения пациентов с ХСНнФВ составляет 21,5% [13], в то время как, по данным современных международных регистров, она достигает 59,0-66,5% [12, 15].

Ограничения исследования

Исследование отражает знания врачей в весеннем семестре 2023 г. до прохождения обучения по вопросам лечения ХСН, в частности, применения терапии, влияющей на прогноз пациентов, и не дает возможности оценить изменения, произошедшие с течением времени. Как и во всех одномоментных исследованиях, выборка может неточно представлять более широкие группы врачей, что ограничивает внешнюю валидность выводов. Ограничение сравнения теоретических знаний и опыта применения лекарственных препаратов кардиологами и терапевтами связано с различием количества респондентов в этих группах.

Заключение

Результаты исследования показывают, что врачи не в полной мере информированы о фармакотерапии, направленной на улучшение прогноза пациентов с ХСНнФВ. Терапевты значительно хуже, чем кардиологи, осведомлены о показаниях к назначению и целевых дозах как относительно новых классов препаратов — АРНИ и ИНГТ2, так и традиционных средств лечения — ИАПФ, БАБ, АМКР, составляющих рекомендованную терапию. Кардиологи и, в большей степени, терапевты ограниченно используют препараты, улучшающие прогноз пациентов с ХСНнФВ, в своей повседневной практике. Для оптимизации лечения пациентов с ХСНнФВ необходимо обучение врачей по тематическим образовательным программам, ориентированным как на кардиологов, так и терапевтов и врачей общей практики. В процессе обучения особое внимание следует уделять правилам применения АРНИ, ИНГТ2 и АМКР при лечении пациентов с ХСНнФВ.

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

Финансирование. Работа выполнена при поддержке Санкт-Петербургского государственного университета.

Funding. The study was performed with the support of Saint-Petersburg State University.

References / Литература

1. Tromp J, Ouwerkerk W, van Veldhuisen DJ, et al. A systematic review and network meta-analysis of pharmacological treatment of heart failure with reduced ejection fraction. *JACC Heart Fail.* 2022;10(2):73-84. DOI:10.1016/j.jchf.2021.09.004.
2. Komajda M, Cowie MR, Tavazzi L, et al; QUALIFY Investigators. Physicians' guideline adherence is associated with better prognosis in outpatients with heart failure with reduced ejection fraction: the QUALIFY international registry. *Eur J Heart Fail.* 2017;19(11):1414-23. DOI:10.1002/ehf.887.
3. Greene SJ, Tan X, Yeh YC, et al. Factors associated with non-use and sub-target dosing of medical therapy for heart failure with reduced ejection fraction. *Heart Fail Rev.* 2022;27(3):741-53. DOI:10.1007/s10741-021-10077-x.
4. Malgie J, Clephas PRD, Brunner-La Rocca HP, et al. Guideline-directed medical therapy for HFrEF: sequencing strategies and barriers for life-saving drug therapy. *Heart Fail Rev.* 2023;28(5):1221-34. DOI:10.1007/s10741-023-10325-2.
5. Perepech NB, Tregubov AV, Mikhailova IE. Analysis of factors influencing doctors' awareness of clinical guidelines for heart failure treatment. *Russian Journal of Cardiology.* 2024;29(15):5722 (In Russ.) [Перепеч Н.Б., Трегубов А.В., Михайлова И.Е. Анализ факторов, влияющих на знание врачами положений клинических рекомендаций по лечению хронической сердечной недостаточности. *Российский кардиологический журнал.* 2024;29(15):5722]. DOI:10.15829/1560-4071-2024-5722.

6. 2020 Clinical practice guidelines for Chronic heart failure. Russian Journal of Cardiology. 2020;25(11):4083 (In Russ.) [Хроническая сердечная недостаточность. Клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал. 2020;25(11):4083]. DOI:10.15829/1560-4071-2020-4083.
7. Authors/Task Force Members; McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al; ESC Scientific Document Group. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: Developed by the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). With the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. Eur J Heart Fail. 2022;24(1):4-131. DOI:10.1002/ehf.2333.
8. Heidenreich PA, Bozkurt B, Aguilar D, et al.; ACC/AHA Joint Committee Members. 2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the management of heart failure: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. Circulation. 2022;145(18):e895-e1032. DOI:10.1161/CIR.0000000000001063.
9. Fauvel C, Bonnet G, Mullens W, et al. Sequencing and titrating approach of therapy in heart failure with reduced ejection fraction following the 2021 European Society of Cardiology guidelines: an international cardiology survey. Eur J Heart Fail. 2023;25(2):213-22. DOI:10.1002/ehf.2743.
10. Ferrannini G, Biber ME, Abdi S, et al. The management of heart failure in Sweden — the physician's perspective: a survey. Front Cardiovasc Med. 2024;11:1385281. DOI:10.3389/fcvm.2024.1385281.
11. Pierce JB, Vaduganathan M, Fonarow GC, et al. Contemporary use of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitor therapy among patients hospitalized for heart failure with reduced ejection fraction in the US: the Get With The Guidelines-Heart Failure registry. JAMA Cardiol. 2023;8(7):652-61. DOI:10.1001/jamacardio.2023.1266.
12. Malgic J, Wilde MI, Clephas PRD, et al., Contemporary guideline-directed medical therapy in de novo, chronic, and worsening heart failure patients: First data from the TITRATE-HF study. Eur J Heart Fail. 2024;26(7):1549-60. DOI:10.1002/ehf.3267.
13. Shlyakhto EV, Belenkov YuN, Boytsov SA, et al. Interim analysis of a prospective observational multicenter registry study of patients with chronic heart failure in the Russian Federation "PRIORITET-CHF": initial characteristics and treatment of the first included patients. Russian Journal of Cardiology. 2023;28(10):5593 (In Russ.) [Шляхто Е.В., Беленков Ю.Н., Бойцов С.А. и др. Результаты промежуточного анализа проспективного наблюдательного многоцентрового регистрового исследования пациентов с хронической сердечной недостаточностью в Российской Федерации "ПРИОРИТЕТ-ХСН": исходные характеристики и лечение первых включенных пациентов. Российский кардиологический журнал. 2023;28(10):5593]. DOI:10.15829/1560-4071-2023-5593.
14. Moghaddam N, Hawkins NM, McKelvie R, et al. Patient Eligibility for Established and Novel Guideline-Directed Medical Therapies After Acute Heart Failure Hospitalization. JACC Heart Fail. 2023;11(5):596-606. DOI:10.1016/j.jchf.2022.10.013.
15. Stolfo D, Lund LH, Benson L, et al. Real-world use of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors in patients with heart failure and reduced ejection fraction: Data from the Swedish Heart Failure Registry. Eur J Heart Fail. 2023;25(9):1648-58. DOI:10.1002/ehf.2971.

Сведения об Авторах/About the Authors

Никита Борисович Перепеч [Nikita B. Perepech]
eLibrary SPIN 5533-7517, ORCID 0000-0003-4057-5813
Ирина Евгеньевна Михайлова [Irina E. Mikhailova]
eLibrary SPIN 2661-1785, ORCID 0000-0002-8836-3740

Алексей Викторович Трегубов [Aleksey V. Tregubov]
eLibrary SPIN 5651-1081, ORCID 0000-0002-9118-5850

Приложение. Вопросы анкеты для слушателей циклов повышения квалификации врачей

1. По какой специальности Вы работаете?
 - А. кардиология;
 - Б. терапия/общая врачебная практика;
 - В. другое: _____
2. Каков Ваш стаж работы по специальности (лет)? _____
3. Насколько Вы считаете себя информированным о диагностике и лечении хронической сердечной недостаточности (ХСН)?
 - А. полностью информирован: могу консультировать коллег по сложным вопросам диагностики и лечения ХСН;
 - Б. достаточно информирован: могу оказывать помощь пациентам с ХСН как в условиях амбулаторной практики, так и в специализированном стационаре;
 - В. в целом информирован: могу оказывать помощь пациентам с ХСН в простых клинических случаях, преимущественно в амбулаторной практике;
 - Г. недостаточно информирован и не планирую оказывать помощь пациентам с ХСН.
4. Каково, по Вашему мнению, значение клинических рекомендаций (КР) в повседневной врачебной практике?
 - А. считаю КР обязательными к исполнению;
 - Б. считаю КР важными и стараюсь выполнять;
 - В. считаю, что КР иногда бывают полезны;
 - Г. считаю КР бесполезными для моей повседневной практики.
5. Откуда Вы получаете информацию о положениях КР:
 - А. читаю КР непосредственно;
 - Б. читаю статьи о КР в профильных журналах;
 - В. слушаю лекции (в т.ч. онлайн) экспертов о КР;
 - Г. из внутренних документов моего лечебного учреждения.
6. Какой из перечисленных вариантов медикаментозной терапии ХСН со сниженной фракцией выброса левого желудочка (ХСНнФВ) (при отсутствии противопоказаний и индивидуальной непереносимости) Вы считаете обязательным для улучшения прогноза:
 - А. только комплекс сакубитрил-валсартан (АРНИ) или ингибитор ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ), или блокатор рецепторов ангиотензина II (БРА);
 - Б. только ингибитор натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа (ИНГКТ-2) (дапаглифлозин или эмпаглифлозин);
 - В. АРНИ/ИАПФ/БРА+бета-адреноблокатор (БАБ)+антагонист минералокортикоидных рецепторов (АМКР)+ИНГКТ-2;**
 - Г. ни один из перечисленных;
 - Д. сочетание блокатора АРНИ/ИАПФ/БРА+БАБ+АМКР.
7. Каким пациентам с клинически выраженной ХСНнФВ (функциональный класс II-IV (II-IV ФК)) Вы назначите АРНИ для снижения риска госпитализации из-за ХСН и смерти:
 - А. всем пациентам, не имеющим противопоказаний, в качестве стартовой терапии;**
 - Б. пациентам, получающим иАПФ/БРА, в дополнение к препаратам этого класса при их недостаточной эффективности;
 - В. пациентам, получающим иАПФ/БРА, вместо препаратов этого класса при их недостаточной эффективности;
 - Г. пациентам с непереносимостью иАПФ/БРА.
8. Какую дозу АРНИ Вы считаете оптимальной при лечении ХСНнФВ II-IV ФК?
 - А. 50 мг 2 раза в сут.;
 - Б. 100 мг 2 раза в сут.;
 - В. 200 мг 2 раза в сут.;

Г. максимальную дозу в терапевтическом диапазоне, достигнутую в процессе титрации, не вызывающую ухудшения самочувствия больного или критического изменения контрольных физиологических и биохимических показателей;

Д. другое _____

9. Каким пациентам с ХСНнФВ II-IV ФК Вы назначите БАБ для снижения риска госпитализации из-за ХСН и смерти:

А. всем пациентам, не имеющим противопоказаний;

Б. пациентам с ЧСС более 70 уд./мин в покое;

В. пациентам с инфарктом миокарда в анамнезе;

Г. пациентам со стенокардией.

10. Какую дозу бисопролола Вы считаете оптимальной при лечении ХСНнФВ II-IV ФК?

А. 1,25 мг/сут.;

Б. 5 мг/сут.;

В. 10 мг/сут.;

Г. максимальную дозу в терапевтическом диапазоне, достигнутую в процессе титрации, не вызывающую ухудшения самочувствия больного или критического изменения контрольных физиологических и биохимических показателей;

Д. другое _____

11. Каким пациентам с ХСНнФВ II-IV ФК Вы назначите АМКР для снижения риска госпитализации из-за ХСН и смерти:

А. всем пациентам, не имеющим противопоказаний;

Б. при рефрактерности к терапии диуретиками;

В. пациентам с сохраняющимися симптомами ХСН, несмотря на терапию препаратами основных классов лекарственных средств;

Г. пациентам, у которых на фоне диуретической терапии выявлена гипокалиемия.

12. Какую дозу спиронолактона Вы считаете оптимальной для достижения нейромодуляторного эффекта у больных с ХСНнФВ II-IV ФК?

А. 12,5-25 мг/сут.;

Б. 25-50 мг/сут.;

В. 50-100 мг/сут.;

Г. 100-200 мг/сут.;

Д. максимальную дозу в терапевтическом диапазоне, достигнутую в процессе титрации, не вызывающую ухудшения самочувствия больного или критического изменения контрольных физиологических и биохимических показателей;

Е. другое: _____

13. Каким пациентам с ХСНнФВ II-IV ФК Вы назначите ИНГКТ-2 (дапаглифлозин или эмпаглифлозин) для снижения риска госпитализации из-за ХСН и смерти:

А. всем пациентам, не имеющим противопоказаний;

Б. пациентам с сопутствующим сахарным диабетом 2 типа;

В. никому, т.к. ХСН — не показание для применения ИНГКТ-2.

14. Какую дозу дапаглифлозина Вы считаете оптимальной при лечении ХСНнФВ II-IV ФК?

А. 5 мг/сут.;

Б. 10 мг/сут.;

В. максимальную дозу в терапевтическом диапазоне, достигнутую в процессе титрации, не вызывающую ухудшения самочувствия больного или критического изменения контрольных физиологических и биохимических показателей;

Г. другое: _____

15. Укажите класс или классы препаратов, которые Вы чаще всего назначаете в качестве поддерживающей терапии пациентам с ХСНнФВ II-IV ФК в своей практике для снижения риска госпитализации из-за ХСН и смерти (открытый ответ): _____

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Основные предикторы сезонных изменений артериального давления у пациентов Московского региона со стабильной артериальной гипертензией

Андреева Г. Ф., Горбунов В. М., Кошеляевская Я. Н., Платонова Е. В.

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

Цель. Выявить основные социально-демографические, психологические, гемодинамические и метеорологические предикторы повышения артериального давления (АД) в холодный сезон у пациентов Московского региона со стабильной артериальной гипертензией (АГ).

Материал и методы. В исследовании, проведенном в Национальном медицинском исследовательском центре терапии и профилактической медицины с 1997 по 2009 гг., приняли участие пациенты с АГ без тяжелых сопутствующих заболеваний, требующих регулярной терапии. На первом и втором визитах пациенты заполняли анкеты, которые оценивали их психологический статус (ПС) и качество жизни (КЖ), затем проводилось суточное мониторирование АД (СМАД). Оценка ПС, КЖ, СМАД проводилась на фоне предварительной отмены антигипертензивной терапии (более 3-5 сут.). Визиты должны были осуществляться в разные месяцы одного года, причем разность дневных температур окружающей среды между первым и вторым визитами должна была составлять 5 °C и больше. ПС оценивалось с использованием опросника СМОЛ (Сокращенный Многофакторный Опросник для исследования Личности, КЖ – опросника GWBQ (General Well-Being Questionnaire). Выраженность сезонного повышения артериального давления (ДАД) при снижении окружающей температуры рассчитывалась как разность между показателями АД, которые фиксировались в более холодный сезон и уровнями АД, полученными в более теплый сезон (по результатам СМАД). Проводился многофакторный регрессионный анализ для оценки взаимодействия между выраженностью сезонных изменений АД и исходными гемодинамическими данными, социально-демографическими показателями, психологическими характеристиками, КЖ пациентов с АГ.

Результаты. В исследовании приняли участие 137 пациентов (77 (56%) женщин и 60 (44%) мужчин), средний возраст – $55,7 \pm 0,8$ лет, индекс массы тела (ИМТ) – $28,9 \pm 0,4$ кг/м², длительность АГ – $11,9 \pm 0,8$ лет. У 70 пациентов оценен ПС, у 81 – КЖ. По результатам СМАД определены средние исходные амбулаторные показатели АД: дневные САД (САДд) – $144,7 \pm 1,8$ мм рт.ст., ночные САД (САДн) – $126,0 \pm 1,2$ мм рт.ст., дневные ДАД (ДАДд) – $91,6 \pm 0,8$ мм рт.ст., ДАД за ночь (ДАДн) – $75,1 \pm 0,8$ мм рт.ст. При проведении регрессионного анализа выявлено, что предикторами выраженности сезонного повышения АД были: 1) для САДд и для ДАДд – шкала 5 опросника КЖ (психологическая составляющая); 2) для ДАДн – диастолический эффект белого халата (ЭБХ). Определены несколько предикторов снижения АД в более холодный сезон: для ДАДд – это систолический ЭБХ и ИМТ.

Заключение. Основными гемодинамическими предикторами выраженности сезонных изменений АД стали уровни ЭБХ. Психологическая составляющая КЖ являлась предиктором повышения дневного САД и ДАД, а ИМТ – дневного снижения ДАД – в холодный сезон.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, сезонная вариабельность артериального давления, качество жизни, психологические опросники, суточное мониторирование артериального давления.



Для цитирования: Андреева Г. Ф., Горбунов В. М., Кошеляевская Я. Н., Платонова Е. В. Основные предикторы выраженности сезонных изменений артериального давления у пациентов московского региона со стабильной артериальной гипертензией. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2025;21(1):22-32. DOI: 10.20996/1819-6446-2025-3082. EDN UJMJBG

The main predictors of seasonal blood pressure changes in patients with stable arterial hypertension in Moscow

Andreeva G. F., Gorbunov V. M., Koshelyaevskaya Ya. N., Platonova E. V.
National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine, Moscow, Russia

Aim. To determine the main socio-demographic, psychological, hemodynamic and meteorological predictors of seasonal blood pressure (BP) increase in the cold season in patients with stable arterial hypertension (AH) in Moscow.

Material and methods. The study was conducted at the National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine from 1997 to 2009. It involved patients with hypertension without severe concomitant diseases requiring regular therapy. At the first and second visits, psychological status (PS) and quality of life (QL) were assessed, daily blood pressure monitoring (ABPM) was performed. All procedures were performed after washout period (3-5 days). Visits were carried out in different months of the same year, and the difference in daily ambient temperatures between the first and second visits was 5 °C or more. PS was assessed using the Mini-Mult test (Russian short version of MMPI questionnaire, Minnesota Multiphasic Personality Inventory), QL – using the "General Well-Being Questionnaire" (GWBQ). The severity of the seasonal blood pressure increase (Δ BP) with a in ambient temperature decrease and indicators was calculated as the difference between the BP levels that were recorded in the colder and warmer seasons. A multivariate regression analysis was performed to assess the relationships between the Δ BP severity and initial hemodynamic data, socio-demographic indicators, and psychological characteristics of AH patients.

Results. Data from 137 patients with stable AH (77 (56%) women, 60 (40%) men) were analyzed. The average age was 55.7 ± 0.8 years, the AH duration was 11.9 ± 0.8 years, the height – 167.3 ± 0.7 cm, weight – 81.1 ± 1.2 kg, mass index body (BMI) – 28.9 ± 0.4 kg/m². The initial blood pressure during ABPM were: 1) average daytime systolic BP (SBPd) 144.7 ± 1.4 mm Hg, nighttime (SBPn) – 126.0 ± 1.3 mm Hg; 2) average daytime diastolic BP (DBPd) – 91.6 ± 0.8 mm Hg, nighttime (DBPn) – 75.1 ± 0.8 mm Hg. After regression analysis, the following seasonal BP increase predictors in the cold season were found: 1) for SBPd – DBPd – 5 scale scores of the QL questionnaire; 2) for DBPd – diastolic white coat effect (WCEd). Several seasonal BP decrease predictors were found: 1) for DBPd – systolic WCE (WCEs) and body mass index (BMI).

Conclusion. The main hemodynamic predictors of the BP seasonal changes were WCE level. The psychological component of QL was a DBPd seasonal increase predictor, and BMI was a DBPd seasonal decrease predictor in the cold season.

Keywords: arterial hypertension, seasonal blood pressure variability, quality of life, psychological questionnaires. ambulatory blood pressure monitoring.

For citation: Andreeva G. F., Gorbunov V. M., Koshelyaevskaya Ya. N., Platonova E. V. The main predictors of seasonal blood pressure changes in patients with stable arterial hypertension in Moscow. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2025;21(1):22-32. DOI: 10.20996/1819-6446-2025-3082. EDN LJMJBG

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

Received/Поступила: 16.07.2024

Review received/Рецензия получена: 08.10.2024

Accepted/Принята в печать: 27.12.2024

Введение

Общеизвестно, что сердечно-сосудистые заболевания занимают лидирующее положение в структуре заболеваемости и смертности в России и других экономически развитых странах [1]. Показано, что смертность (общая и сердечно-сосудистая) носит сезонный характер: в холодные месяцы она максимальна, а в теплые — минимальна [2]. Кроме того, в холодный сезон увеличивается риск возникновения неблагоприятных сердечно-сосудистых событий [3], число госпитализаций из-за сердечно-сосудистых заболеваний (инфаркта миокарда, стенокардии, сердечной недостаточности и т.д.) [4-6], изменяются биохимические показатели крови (повышается уровень общего холестерина, глюкозы, тиреотропного гормона, трийодтиронина и т.д.) [7-9].

Можно выделить несколько основных механизмов повышения сердечно-сосудистой смертности в холодный сезон: повышение зимой уровня фибриногена, фактора коагуляции VII [10], ренина, адреналина в плазме крови [11], снижение в зимний период сердечного выброса, ударного объема [11] и др. Повышение артериального давления (АД) в холодный период [12, 13] является одной из основных причин повышения зимней смертности. В известном исследовании PAMELA [12] выявлено, что не только клинические, но и амбулаторные показатели АД, оцененные при помощи суточного мониторингирования (СМАД) [12], а также домашние уровни АД [13] зимой были выше. Сезонные изменения АД относятся к долгосрочному типу вариабельности АД. Работ, посвященных исследованию факторов, взаимосвязанных с сезонной вариабельностью АД, недостаточно и они в основном акцентированы на метеорологических и некоторых социально-демографических аспектах [13]. Существует также краткосрочная и среднесрочная вариабельность АД [14] и опубликовано много исследований, которые изучают различные факторы (психологические, социальные, демографические и др.), взаимосвязанные с краткосрочной и среднесрочной вариабельностью АД [15, 17].

Цель исследования — выявить социальные, гемодинамические, метеорологические, психологические факторы, показатели качества жизни (КЖ), ко-

торые могут стать предикторами сезонных изменений АД при снижении окружающей температуры на 5 °C и больше у пациентов с артериальной гипертензией (АГ) Московского региона (умеренный климатический пояс).

Материал и методы

Исследование является результатом анализа базы данных исследований Федерального государственного бюджетного учреждения "Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины" (НМИЦ ТПМ) Минздрава России, проведенных с 1997 по 2009 гг. и утвержденных этическим комитетом НМИЦ ТПМ (протокол 05-01/21, заседание от 3 июня 2021 г.). В анализ включались пациенты с АГ без серьезных сопутствующих заболеваний, у которых было два визита к врачу в разные месяцы в течение одного года: на первом визите оценивались психологический статус (ПС), КЖ пациентов, СМАД, на втором визите — СМАД. Перед анкетированием и последующим СМАД отменялась антигипертензивная терапия на 3-5 сут. Следует отметить, что первый и второй визиты должны были осуществляться в разные месяцы одного года, причем разность дневных температур окружающей среды между первым и вторым визитами должна была составлять 5 °C и больше. Все пациенты на момент обследования проживали в Московском регионе.

Критерии включения: наличие документированной стабильной АГ; возраст пациентов — 20-80 лет; проведение процедуры анкетирования и СМАД на фоне отмены антигипертензивной терапии более 3-5 сут.; отсутствие тяжелых, хронических, находящихся в стадии обострения сопутствующих заболеваний, требующих постоянной медикаментозной терапии; применение аппаратов SpaceLabs 90207 и 90217 для процедуры СМАД; при проведении СМАД количество измерений не менее 50 и отсутствие пропусков в измерениях АД более 1 ч.

Для изучения ПС пациентов с АГ использовался опросник СМОЛ (Сокращенный Многофакторный Опросник для исследования Личности), который является сокращенной версией психологического опросника MMPI (Minnesota Multiphasic

Таблица 1. Клинико-демографическая характеристика больных и метеорологические данные (n=137) на исходном визите

Показатель	Значение
Пол, м/ж, n (%)	77/60 (56/44)
Возраст, лет	55,7±0,8
Рост, см	167,3±0,7
Масса тела, кг	81,1±1,2
Индекс массы тела, кг/м ²	28,9±0,4
Длительность АГ, лет	11,9±0,8
Данные СМАД	
ДАД за день, мм рт.ст.	91,6±0,8
ДАД за ночь, мм рт.ст.	75,1±0,8
Нагрузка давлением для ДАД за день, %	53,5±2,6
Нагрузка давлением для ДАД за ночь, %	29,3±0,7
Разность между дневным и ночным ДАД, мм рт.ст.	16,4±0,7
ЭБХд, мм рт.ст.	6,0±0,8
САД за день, мм рт.ст.	144,7±1,8
САД за ночь, мм рт.ст.	126,1±1,2
Нагрузка давлением для САД за день, %	57,5±2,6
Нагрузка давлением для САД за ночь, %	62,5±2,7
Разность между дневным и ночным САД, мм рт.ст.	18,6±0,97
ЧСС за день, ударов в минуту	77,6±0,8
ЧСС за ночь, ударов в минуту	63,3±0,7
ЭБХс, мм рт.ст.	6,6±0,9
Метеорологические показатели (Московский регион)	
Дневная температура воздуха, °С	5,9±0,9
Ночная температура воздуха, °С	3,5±0,8
Дневное атмосферное давление, мм рт.ст.	747,3±0,7
Ночное атмосферное давление, мм рт.ст.	747,3±0,7
Распределение пациентов по сезонам З/В/Л/О, n (%)	41 (30)/38 (28)/15 (11)/43 (31)
Данные представлены в виде М±m, если не указано иное АГ — артериальная гипертензия, СМАД — суточное мониторирование артериального давления, ДАД — диастолическое артериальное давление, САД — систолическое артериальное давление, ЭБХд,с — эффект белого халата для ДАД и САД, ЧСС — частота сердечных сокращений, З/В/Л/О — Зима/Весна/Лето/Осень	

Personality Inventory) [18]. Опросник СМОЛ содержит три оценочные — L (lie scale), F (aggravation scale) и K (correction scale) и восемь клинических шкал, которые позволяют оценить следующие психологические особенности: 1(Hs) hypochondria — ипохондрические; 2(D) depression — депрессивные; 3(Hy) hysteria — истерические; 4(Pd) psychopathy — уровень социальной адаптации, психопатии; 6(Pa) rigidity of affect — параноидные; 7(Pt) psychasthenia — психастенические; 8(Sc) schizothymia — шизоидные; 9(Ma) hypomania — гипоманиакальные.

По результатам тестирования пациенты получают баллы, которые затем с учетом различных коэффициентов переводят в Т-баллы. В норме показатели находятся в пределах 40-60 Т-баллов.

Для изучения КЖ больных применялся опросник Марбургского университета "General Well-Being Questionnaire" (GWBQ). В представленном исследовании использовалась версия опросника, которая содержит 7 шкал (валидизирована и адаптирована для русскоязычной популяции) [19]: 1 — physical well-being/физическое самочувствие (жалобы), 2 — physical performance/работоспособность, 3 — positive

psychological well-being/позитивное психологическое самочувствие, 4 — negative psychological well-being/негативное психологическое самочувствие, 5 — psychological performance/психологические способности, 6 — social well-being/social well-being социальное самочувствие, 7 — social performance/социальные способности. Все шкалы опросника можно условно разделить на те, которые относятся к способностям пациента (performance) и к самочувствию пациента (well-being). Ответ на каждый вопрос ранжируется по 4 балльной системе: 0 баллов при ответе — "не был совсем/совсем не мог", 4 балла — "был в очень сильной степени/мог очень хорошо".

Нагрузка давлением при проведении СМАД определялась как доля измерений (в %) АД выше 135 (для дневных САД) и 85 мм рт.ст. (для дневных ДАД), а также выше 120 (для ночных САД) и 70 мм рт.ст. (для ночных ДАД). Выраженность сезонного повышения артериального давления (ΔСАД, ΔДАД) при снижении окружающей температуры на 5 °С и больше рассчитывалась как разность между показателями АД, которые фиксировались в более холодный сезон и уровнями АД, полученными в более теплый

Таблица 2. Исходные показатели шкал опросника СМОЛ (Т-баллы) у пациентов, включенных в исследование (n=71)

Показатель (шкалы опросника СМОЛ)	Значение
L – lie scale/шкала лжи	50,6±0,9
F – aggravation scale/шкала аггравации	47,9±1,0
K – correction scale/коррекционная шкала	51,4±1,0
1 (Hs) hypochondria/ипохондриа	51,6±0,9
2 (D) depression/депрессия	48,5±1,0
3 (Hy) hysteria/истерия	50,6±1,0
4 (Pd) psychopathy/психопатия	47,1±1,4
6 (Pa) rigidity of affect/ригидность аффекта	45,2±1,2
7 (Pt) psychasthenia/психастения	47,6±1,3
8 (Sc) schizothemia/шизотемия	47,2±1,1
9 (Ma) hypomania/гипомания	45,8±1,1
Данные представлены в виде M±m	
СМОЛ – Сокращенный Многофакторный Опросник для исследования Личности	

сезон (по результатам СМАД). Эффект белого халата для САД и ДАД (ЭБХс, д) рассчитывали по методике Р. Owens и соавт. [20] как разность между средним дневным АД и средним АД за первый час мониторингирования при проведении СМАД. Данные клинических уровней АД не анализировались, так как измерения АД проводились anerоидными сфигмоманометрами, ртутными тонометрами, полуавтоматическими аппаратами для оценки АД и полученные показатели могли зависеть от субъективных характеристик исследователя. Для оценки динамики погодных данных в Московском регионе в период исследований использовались данные сайта Gismeteo.ru, находящиеся в открытом доступе.

Статистический анализ

Для обработки данных использовалась программа SPSS 21 (IBM Inc., США), оценки показателей СМАД – программа ARBM-FIT software [21]. Использовалась описательная статистика: анализ средних величин (M), ошибка средних величин (m), оценка частот изучаемых показателей. Для количественных переменных проводился анализ соответствия распределения нормальному закону. Для изучения корреляционных связей переменных, проводился корреляционный анализ (определение коэффициента корреляции Пирсона – r, Спирмена – rho). Для оценки прогностической значимости различных факторов проводился линейный регрессионный анализ. В многофакторную модель регрессионного анализа включены как непрерывные, так и категориальные переменные. Различия считались статистически значимыми при $p \leq 0,05$.

Результаты

Исходные социально-демографические данные и гемодинамические показатели пациентов

В исследовании приняли участие 137 пациентов (77 (56%) – женщин и 60 (44%) – мужчин). Исходные данные пациентов и метеоро-

Таблица 3. Исходные показатели шкал опросника GWBQ (оценка качества жизни) у пациентов, включенных в исследование (n=82)

Показатель	Значение
Шкалы опросника СМОЛ (оценка психологического статуса) и данные опроса (баллы)	
Шкала I	0,5±0,34
Шкала II	1,9±0,39
Шкала III	1,4±0,47
Шкала IV	1,2±0,67
Шкала V	2,3±0,53
Шкала VI	1,6±0,55
Шкала VII	2,5±0,60
Данные представлены в виде M±m	
GWBQ – General Well-Being Questionnaire, СМОЛ – Сокращенный Многофакторный Опросник для исследования Личности, Шкалы опросника КЖ: I – физическое самочувствие (жалобы), II – работоспособность, III – позитивное или IV – негативное психологическое самочувствие, V – психологические способности, VI – социальное самочувствие, VII – социальные способности	

Таблица 4. Количество пациентов с повышением и понижением АД при снижении окружающей температуры на 5 °С в Московском регионе

Показатель	Изменения АД при снижении окружающей температуры (n=137)	
	Повышение АД, n (%)	Снижение АД, n (%)
Дневное САД	87 (63)	50 (37)
Ночное САД	77 (56)	60 (44)
Дневное ДАД	85 (62)	52 (38)
Ночное ДАД	79 (58)	58 (42)
ЭБХс	65 (47)	72 (53)
ЭБХд	66 (48)	71 (52)
САД – систолическое артериальное давление, ДАД – диастолическое артериальное давление, ЭБХс – эффект белого халата для ДАД и САД		

логические показатели представлены в табл. 1. Средний возраст составил 55,7±0,8 года, индекс массы тела (ИМТ) – 28,9±0,4, длительность АГ – 11,9±0,8 лет. У 70 пациентов оценен ПС, у 81 –

Таблица 5. Сравнение показателей суточного мониторирования АД и температуры у пациентов с АГ в более холодный и в более теплый сезон (n=137)

Параметр	Показатели СМАД в более холодный сезон	Показатели СМАД в более теплый сезон	p
Данные СМАД			
ДАДд, мм рт.ст.	92,1±0,8	90,7±0,9	0,105
ДАДн, мм рт.ст.	75,2±1,0	74,5±0,8	0,166
САДд, мм рт.ст.	145,6±1,2	143,5±1,2	0,098
САДн, мм рт.ст.	127,1±1,1	125,1±1,1	0,109
ЧССд, уд./мин.	77,6±0,7	78,3±0,8	0,270
ЧССн, уд./мин.	63,6±0,7	63,7±0,7	0,459
ЭБХд, мм рт.ст.	4,7±0,5	5,1±0,5	0,317
ЭБХс, мм рт.ст.	5,3±0,8	5,8±0,9	0,368
Температура окружающей среды, °C			
Дневная	1,7±0,8	12,7±0,8	<0,0001
Ночная	0,01±0,8	9,7±0,68	<0,0001
Данные представлены в виде M±m СМАД – суточное мониторирование артериального давления, ДАД – диастолическое артериальное давление, САД – систолическое артериальное давление, ЭБХд,с – эффект белого халата для ДАД и САД, ЧСС – частота сердечных сокращений			

Таблица 6. Корреляционные связи (r — по Пирсону, rho — по Спирмену) между сезонными изменениями АД при снижении окружающей температуры и основными социально-демографическими, гемодинамическими, метеорологическими факторами (тепловая карта значимости корреляционных связей)

Сезонные изменения АД (ΔАД)	Социально-демографические, гемодинамические, метеорологические факторы	r	p
А – корреляционные связи для ΔАД у пациентов с повышением АД в холодный сезон			
Дневные ΔСАД	ИМТ, кг/м ²	-0,273	0,015
	Нагрузка давлением для ночного САД, %	-0,256	0,016
	КЖ, шкала 3, баллы	0,31	0,034
	КЖ, шкала 5, баллы	0,326	0,024
Дневные ΔДАД	Нагрузка давлением для ночного САД, %	-0,22	0,043
	КЖ, шкала 5, баллы	0,35	0,021
Ночные ΔДАД	Дневная температура, °C	0,252	0,026
	Ночная температура, °C	0,238	0,036
	ЭБХд, мм рт.ст.	-0,235	0,037
	Дневное ДАД, мм рт.ст.	-0,228	0,043
Б – корреляционные связи для ΔАД у пациентов со снижением АД в холодный сезон			
Дневные ΔСАД	Дневная температура, °C	-0,296	0,037
	Ночное ДАД, мм рт.ст.	-0,321	0,023
	Нагрузка давлением для ночного ДАД, %	-0,296	0,037
Ночные ΔСАД	Пол	rho=0,283	0,036
	Возраст, лет	0,263	0,05
	ЭБХд, мм рт.ст.	0,256	0,049
	Продолжительность АГ, лет	0,432	0,001
	Нагрузка давлением для дневного ДАД, %	-0,289	0,025
	СМОЛ, 1 (Hs), Т-баллы	0,369	0,029
	СМОЛ, 3 (Hy), Т-баллы	0,361	0,024
Дневные ΔДАД	ИМТ, кг/м ²	0,284	0,048
	ЭБХс, мм рт.ст.	0,288	0,038
Ночные ΔДАД	Пол	rho=0,335	0,012
	Возраст, лет	0,297	0,028
	ЭБХс, мм рт.ст.	0,299	0,022
	Дневное ДАД, мм рт.ст.	-0,273	0,038
	Нагрузка давлением для дневного ДАД, %	-0,273	0,008
	Нагрузка давлением для ночного ДАД, %	-0,274	0,037
	СМОЛ, 6 (Pa), Т-баллы	-0,347	0,048
КЖ, шкала 5 – качество жизни, показатели шкалы 5 опросника GWBQ (психологические способности), ИМТ – индекс массы тела, СМОЛ – Сокращенный Многофакторный Опросник для исследования Личности, 1 (Hs) – ипохондрия, 3 (Hy) – истерия, 6 (Pa) – ригидность аффекта; ΔАД – сезонные изменения АД; САД, ДАД – систолическое, диастолическое артериальное давление. ИМТ – индекс массы тела, ЭБХд,с – эффект белого халата для систолического и диастолического артериального давления			

Таблица 7. Предикторы выраженности сезонных повышений АД при понижении окружающей температуры на 5 °C и ниже в однофакторной и многофакторной линейной регрессионной модели (коэффициент β)

Однофакторная линейная регрессионная модель					
Сезонное повышение	Предикторы	β	95% ДИ		p
			нижний	верхний	
Дневного САД	Пол	-1,97	-5,54	1,60	0,27
	Возраст, лет	0,15	-0,03	0,34	0,114
	ИМТ, кг/м ²	-0,52	-0,94	-0,10	0,015
	Нагрузка давлением для ночного САД, %	-0,06	-0,11	-0,01	0,016
	КЖ, шкала 3, баллы	4,81	0,65	8,98	0,024
	КЖ, шкала 5, баллы	5,45	1,31	9,59	0,011
Ночного САД	Пол	1,54	-3,01	6,11	0,49
	Возраст, лет	0,01	0,86	-0,17	0,16
Дневного ДАД	Пол	-1,59	-4,17	0,99	0,22
	Возраст, лет	0,03	-0,11	0,16	0,68
	Нагрузка давлением для ночного САД, %	-0,03	-0,07	-0,10	0,043
	КЖ, шкала 5, баллы	3,26	0,59	5,92	0,017
Ночного ДАД	Пол	-1,39	-4,00	1,12	0,290
	Возраст, лет	-0,03	-0,15	0,09	0,623
	Дневная температура, °C	0,13	0,01	0,24	0,026
	Ночная температура, °C	0,14	0,01	0,26	0,036
	ЭБХд, мм рт.ст.	-0,17	-0,34	-0,001	0,037
	Дневное ДАД, мм рт.ст.	-0,13	-0,26	0,004	0,043
Многофакторная линейная регрессионная модель					
Дневного САД	ИМТ, кг/м ²	-0,42	-0,96	0,12	0,126
	Нагрузка давлением для ночного САД, %	-0,02	-0,09	0,04	0,505
	КЖ, шкала 3, баллы	3,90	-0,30	8,11	0,067
	КЖ, шкала 5, баллы	3,92	0,14	7,69	0,042
Дневного ДАД	Нагрузка давлением для ночного САД, %	-0,01	-0,048	0,03	0,667
	КЖ, шкала 5, баллы	3,28	0,59	5,97	0,018
Ночного ДАД	Дневная температура, °C	0,11	-0,44	0,66	0,692
	Ночная температура, °C	0,01	-0,61	0,61	0,992
	ЭБХд, мм рт.ст.	-0,19	-0,35	-0,02	0,027
	Дневное ДАД, мм рт.ст.	-0,08	-0,21	0,06	0,240

КЖ, шкала 5 — качество жизни, показатели шкалы 5 опросника GWBQ (психологические способности), ИМТ — индекс массы тела, САД, ДАД — систолическое, диастолическое артериальное давление, ЭБХд, с — эффект белого халата для систолического и диастолического артериального давления

КЖ. Исходные клинические уровни систолического АД (САД) составили $153,2 \pm 1,63$, диастолического АД (ДАД) — $98,8 \pm 1,1$ мм рт.ст. По результатам СМАД определены средние исходные амбулаторные показатели АД: дневные САД — $144,7 \pm 1,8$, ночные САД — $126,1 \pm 1,2$ мм рт.ст., дневные ДАД — $91,6 \pm 0,8$, ДАД за ночь — $75,1 \pm 0,8$ мм рт.ст.

Исходные показатели шкал опросника СМОЛ, характеризующие ПС пациентов, были в пределах нормы — 40-60 Т-баллов (табл. 2). Исходные показатели шкал КЖ представлены в табл. 3.

Сравнение сезонных показателей пациентов с АГ

Выявлено, что при сезонном снижении температуры на 5 °C уровни САД и ДАД у пациентов с АГ Московского региона в основном повышаются, причем в большей степени дневные уровни АД, в меньшей — ночные. Для ЭБХд, с более характерно снижение его уровня в холодный период (табл. 4).

Сезонные показатели АД пациентов представлены в табл. 5. Уровни АД в холодный период выше, но

значимых различий по сравнению с показателями теплого сезона нет.

Корреляционный и линейный регрессионный анализ

Первоначально проведен корреляционный анализ взаимосвязей сезонных изменений АД (ДАД) с исходными социально-демографическими, гемодинамическими, метеорологическими данными, показателями опросников СМОЛ и КЖ (GWBQ). Выявлены корреляционные связи выраженности сезонных изменений АД (ДАД) и различных факторов: А) для ДАД у пациентов с повышением АД в холодный сезон; Б) для ДАД у пациентов со снижением АД в холодный сезон (табл. 6). Затем факторы, для которых были выявлены значимые корреляционные взаимосвязи с сезонными колебаниями АД (ΔСАД и ΔДАД), а также пол и возраст включены в однофакторный регрессионный анализ.

Исходные показатели, продемонстрировавшие значимость в однофакторной регрессионной модели анализа, в дальнейшем включались в многофак-

Таблица 8. Предикторы выраженности сезонных снижений АД при понижении окружающей температуры на 5 °C и больше, в однофакторной и многофакторной линейной регрессионной модели

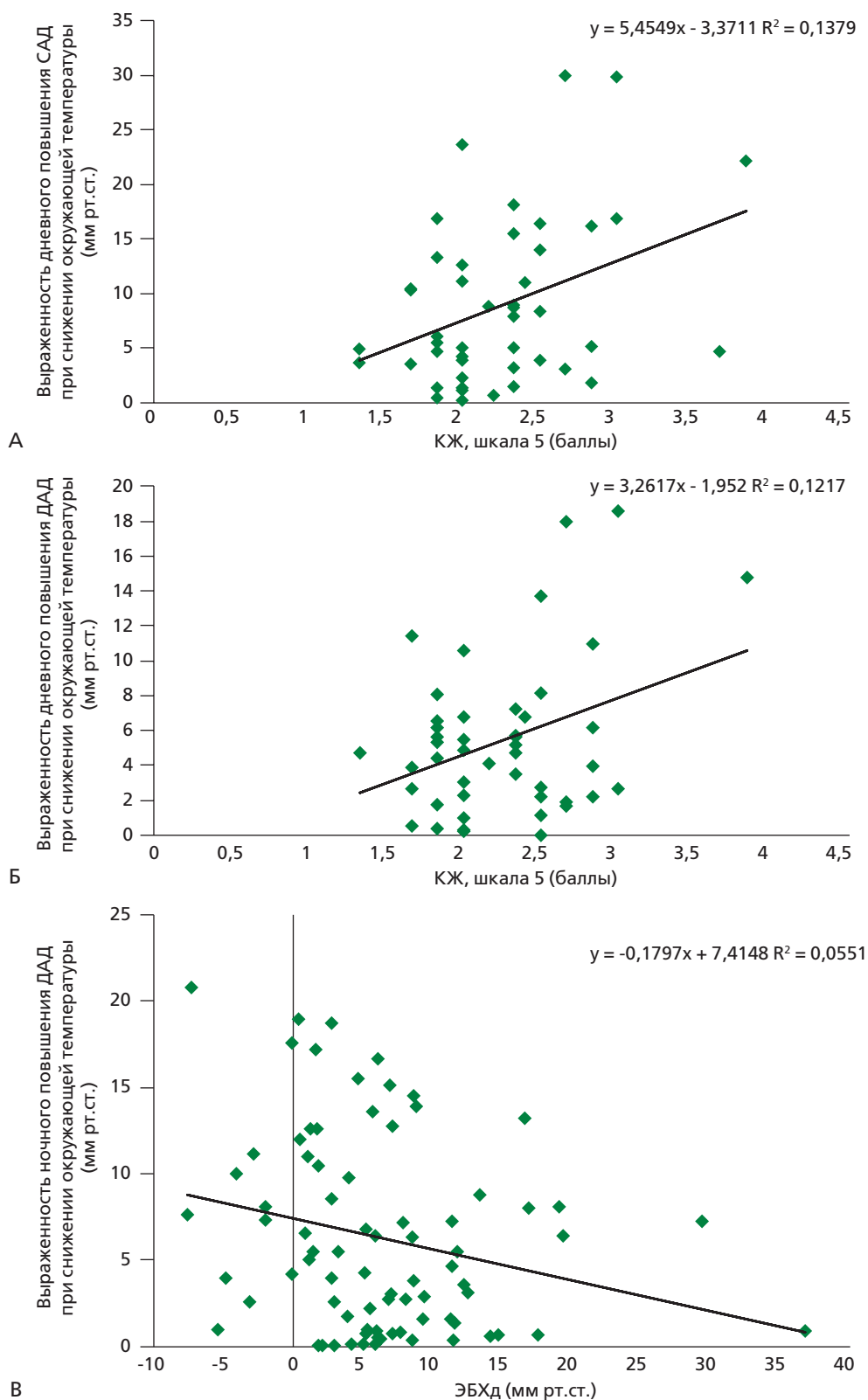
Однофакторная линейная регрессионная модель					
Сезонное снижение	Предикторы	β	95% ДИ		p
			Нижний	Верхний	
Дневного САД	Пол	2,38	-2,40	7,16	0,32
	Возраст, лет	0,04	-0,16	0,26	0,665
	Дневная температура, t °C	-0,22	-0,44	-0,01	0,036
	Ночное ДАД, мм рт.ст.	-0,35	-0,65	-0,05	0,023
	Нагрузка давлением для ночного ДАД, %	-0,09	-0,180	-0,01	0,037
Ночного САД	Пол	4,36	0,06	8,65	0,046
	Возраст, лет	0,25	-0,0002	0,51	0,050
	ЭБХд, мм рт.ст.	0,26	0,001	0,51	0,048
	Продолжительность АГ, лет	0,40	0,16	0,63	0,001
	Нагрузка давлением для дневного ДАД, %	-0,09	-0,17	-0,01	0,025
	СМОЛ, 1 (Нс), Т-баллы	0,55	0,05	1,04	0,029
Дневного ДАД	СМОЛ, 3 (Ну), Т-баллы	0,52	0,07	0,98	0,023
	Пол	2,88	-0,61	6,39	0,104
	Возраст, лет	0,02	-0,17	0,20	0,86
	ИМТ, кг/м ²	0,39	0,003	0,78	0,048
	ЭБХс, мм рт.ст.	0,15	0,009	0,30	0,038
Ночного ДАД	Пол	4,81	1,37	8,25	0,007
	Возраст, лет	0,21	0,02	0,40	0,027
	ЭБХс, мм рт.ст.	0,18	0,02	0,33	0,022
	Дневное ДАД, мм рт.ст.	-0,20	-0,40	-0,01	0,037
	Нагрузка давлением для дневного ДАД, %	-0,07	-0,13	-0,02	0,008
	Нагрузка давлением для ночного ДАД, %	-0,06	-0,12	-0,004	0,037
	СМОЛ, 6 (Ра), Т-баллы	-0,31	-0,62	-0,004	0,047
Многофакторная линейная регрессионная модель					
Дневного САД	Дневная t °C	-0,19	0,02	-0,41	0,083
	Ночное ДАД, мм рт.ст.	-0,39	0,31	-1,11	0,268
	Нагрузка давлением для ночного ДАД, %	0,03	0,24	-0,17	0,760
Ночного САД	Пол	1,48	6,86	9,83	0,716
	Возраст, лет	0,12	-0,27	0,52	0,530
	ЭБХд, мм рт.ст.	0,27	-0,48	1,02	0,464
	Продолжительность АГ, лет	0,57	-0,04	1,19	0,069
	Нагрузка давлением для дневного ДАД, %	-0,06	-0,22	0,09	0,407
	СМОЛ, 1 (Нс), Т-баллы	-0,26	-1,46	0,92	0,645
	СМОЛ, 3 (Ну), Т-баллы	0,40	-0,67	1,48	0,449
Дневного ДАД	ЭБХс, мм рт.ст.	0,19	0,05	0,34	0,009
	ИМТ, кг/м ²	0,42	0,06	0,79	0,023
Ночного ДАД	Пол	4,68	0,08	0,64	0,082
	Возраст, лет	-0,06	0,34	0,22	0,662
	ЭБХс, мм рт.ст.	0,23	0,06	0,52	0,113
	Дневное ДАД, мм рт.ст.	-0,30	-0,64	0,04	0,083
	Нагрузка давлением для дневного ДАД, %	-0,27	0,61	0,06	0,107
	Нагрузка давлением для ночного ДАД, %	-0,07	-0,15	-0,01	0,109
	СМОЛ, 6 (Ра), Т-баллы	-0,25	0,54	0,03	0,076

СМОЛ – Сокращенный Многофакторный Опросник для исследования Личности, 1 (Нс) – ипохондрия, 3 (Ну) – истерия, 6 (Ра) – ригидность аффекта
САД, ДАД – систолическое, диастолическое артериальное давление. ИМТ – индекс массы тела, ЭБХд,с – эффект белого халата для систолического и диастолического артериального давления

торный линейный регрессионный анализ для оценки прогностической значимости различных факторов. После его проведения выявлено несколько предикторов повышения АД в более холодный сезон (табл. 7): 1) для дневного САД и для дневного ДАД – это шкала 5 опросника КЖ (психологические способности,

опросник GWBQ) (p=0,018); 2) для ночного ДАД – это диастолический ЭБХ (ЭБХд) (p=0,027).

На основании аппроксимации данных была построена линейная предиктивная модель повышений САД и ДАД в холодный сезон в зависимости от значимых факторов (шкала 5 опросника GWBQ и ЭБХд) (рис. 1).



АД — артериальное давление, АГ — артериальная гипертензия, САД — систолическое АД, КЖ, шкала 5 — качество жизни, показатели шкалы 5 опросника GWBQ (психологические способности), ЭБХд — эффект белого халата для диастолического АД

Рисунок 1. Предиктивная модель сезонных повышений дневных и ночных САД и ДАД в зависимости от данных показателей КЖ (шкала 5) (А, Б) и ЭБХд (В) при снижении окружающей температуры.

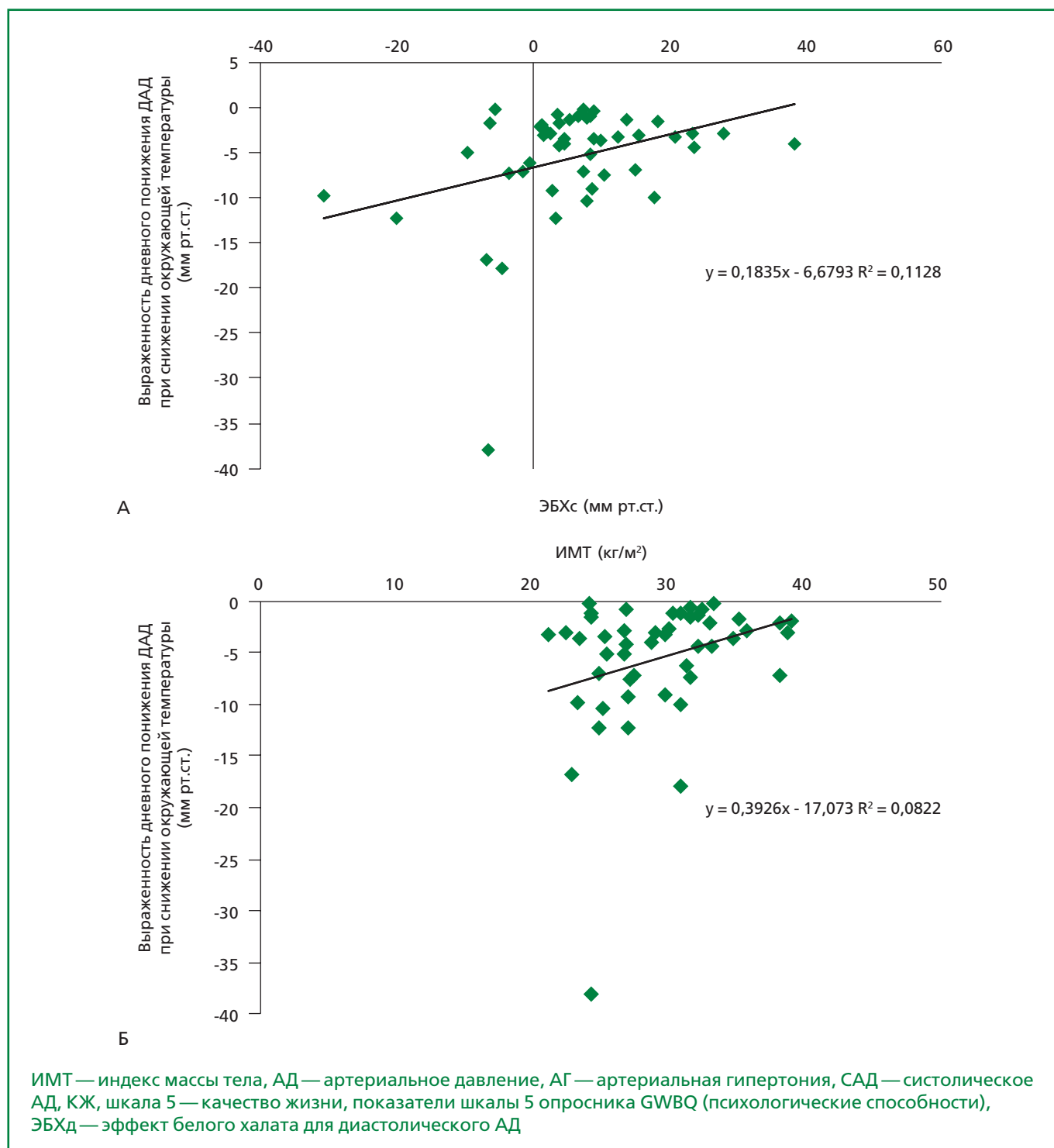


Рисунок 2. Предиктивная модель понижений дневных уровней ДАД при снижении окружающей температуры в зависимости от показателей ЭБХс (А) и ИМТ (Б).

В более холодный сезон у части пациентов с АГ может также отмечаться понижение АД. Выявлены несколько предикторов понижения АД в более холодный сезон (после проведения многофакторного линейного регрессионного анализа) (см. табл. 7): 1) для дневного ДАД — это систолический ЭБХ (ЭБХс) и ИМТ ($p=0,009$ и $p=0,023$); 2) для ночного ДАД —

это систолический ЭБХс ($p=0,015$) и показатель нагрузки давлением ночного ДАД ($p=0,037$) (обратная зависимость).

Была построена линейная предиктивная модель (тренд) снижений ДАД в холодный сезон в зависимости от значимых факторов: выраженности ЭБХс, ИМТ (рис. 2).

Таким образом, предикторами повышения уровня дневного САД и ДАД при снижении окружающей температуры были показатели, характеризовавшие психологическую составляющую КЖ. Кроме того, маркерами ночного повышения ДАД в холодный период стали показатели ЭБХд. Предикторами дневного снижения ДАД в холодные месяцы являлись ИМТ и ЭБХс.

Обсуждение

Общеизвестно, что вариабельность АД влияет на течение, прогноз и развитие сердечно-сосудистых заболеваний [14]. Следует пояснить, что выделяют несколько типов вариабельности АД: краткосрочная (вариабельность АД от удара к удару сердца, дневные и ночные колебания АД), среднесрочная (изменения АД в течение нескольких дней, от визита к визиту к врачу и т.д.) и долгосрочная вариабельность, к которой относится сезонная вариабельность АД [14].

В проведенном исследовании показано, что маркерами ночного повышения ДАД в холодный период стали показатели ЭБХд, а дневного снижения ДАД — ЭБХс. Иными словами, предиктором повышения ночного ДАД и дневного ДАД в холодный сезон может стать отсутствие/незначительная выраженность ЭБХд и ЭБХс (т.е. отсутствие тревожной реакции пациента на измерение АД врачом). Следует напомнить, что ЭБХ в широком понимании этого феномена является проявлением тревожной реакции пациента на измерение АД врачом в клинике и характеризуется симпатическим прессорным ответом АД [22]. Выделяют два типа тревожности: 1) тревожность как черта характера личности; 2) ситуационная тревожность (тревожность состояния), которая возникает в момент воздействия стрессора (в нашем случае во время процедуры измерения АД врачом) и ее можно оценивать до, во время и после процедуры измерения АД исследователем, например при помощи визуальной аналоговой шкалы — visual analog scale — VAS [22, 23]. Выявлено, что выраженность ЭБХ не взаимосвязана с тревожностью как личностной чертой пациента и коррелирует с показателями ситуационной тревожности [23, 24]. Например, в исследовании Т.М. Spruill и соавт. ситуационная тревожность измерялась 8 раз во время тестовой процедуры оценки АД врачом и ее усредненные показатели коррелировали со степенью выраженности ЭБХ [22]. Кроме того, уровень ЭБХ взаимосвязан с реактивностью АД в ответ на воздействие других стрессоров: лабораторных ментальных тестов, публичных выступлений [24, 25]. Можно предположить, что пациенты с высокими показателями ситуационной тревожности, которая сопровождается высокими уровнями ЭБХ, характеризуются выраженной прессорной реакцией АД в ответ на

воздействие внешних стрессоров, появляющихся как в летнее, так и зимнее время и в другие сезоны. Выраженная круглогодичная прессорная реакция АД в ответ на воздействие стрессоров может нивелировать сезонную динамику у пациентов с высокими уровнями ЭБХ. Отсутствие или незначительная выраженность ЭБХ и способность справляться с ситуационной тревожностью сохраняет сезонную динамику АД и может стать предиктором зимнего повышения АД.

Показатели шкалы психологических способностей пациента (шкала 5) опросника КЖ также отражают умение пациента справляться с ситуационной тревожностью, беспокойством, а также радоваться и расслабляться и т.д. в течение 7 дней перед визитом к врачу. Высокие показатели шкалы 5 свидетельствуют о хорошей способности пациентов справляться с ситуационной тревожностью и могут свидетельствовать об отсутствии частых и значительных подъемов АД в ответ на действие внешних стрессоров в течение года. Поэтому у них также сохраняется выраженная сезонная динамика АД (в частности, повышение АД в зимнее время), и высокие показатели шкалы психологических способностей пациента (шкалы 5) могут стать предиктором повышения АД в холодный сезон, что также показано в представленном исследовании. Следует также напомнить, что опросник КЖ не оценивает ПС пациента.

В проведенном исследовании выявлено, что предиктором снижения дневного АД в холодный период был ИМТ. Полученные результаты согласуются с данными немногочисленных исследований. В работе Е. Kristal-Boneh и соавт. также показано, что сезонное нарастание САД зимой находится в обратной зависимости от ИМТ, напротив, рост пациентов был в прямой взаимосвязи с зимним увеличением уровня САД [26]. В другом исследовании рост пациентов с АГ был предиктором зимнего повышения АД [27]. Оценка ИМТ и роста может стать удобным инструментом прогнозирования сезонной динамики АД.

Ограничения исследования

Работа является результатом анализа базы данных, а не проспективного исследования, в котором нашла бы отражение реальная динамика АД в течение всего года.

Заключение

Таким образом, выявлено, что увеличение уровней САД и ДАД в холодный сезон связано с повышением показателей шкалы 5, которая характеризует психологическую составляющую опросника КЖ. Кроме того, маркером ночного повышения ДАД в холодный период стало уменьшение выраженности ЭБХд.

Дневное снижение ДАД в холодные месяцы ассоциировалось с увеличением показателей, характеризующих ИМТ и ЭБХс.

В итоге, универсальным гемодинамическим предиктором повышения ночного и дневного ДАД в холодный сезон может стать отсутствие/незначительная выраженность ЭБХ (иными словами, отсутствие тревожной реакции у пациента на измерение АД врачом). Оценка ЭБХ, ИМТ и роста пациента на приеме

у врача общей практики, кардиолога может служить удобным и простым инструментом прогнозирования сезонной динамики АД.

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

References / Литература

- Boytsov SA, Shalnova SA, Deev AD. The epidemiological situation as a factor determining the strategy for reducing mortality in the Russian Federation. *Terapevticheskii arkhiv*. 2020;92(1):4-9. (In Russ.) [Бойцов С.А., Шальнова С.А., Деев А.Д. Эпидемиологическая ситуация как фактор, определяющий стратегию действий по снижению смертности в Российской Федерации. *Терапевтический архив*. 2020;92(1):4-9]. DOI:10.26442/00403660.2020.01.000510.
- Marti-Soler H, Gonseth S, Gubelmann P, et al. Seasonal variation of overall and cardiovascular mortality: a study in 19 countries from different geographic locations. *PLoS One*. 2014;9(11):e113500. DOI:10.1371/journal.pone.0113500.
- Stewart S, Keates AK, Redfern A, McMurray JJV. Seasonal variations in cardiovascular disease. *Nat Rev Cardiol*. 2017;14(11):654-64. DOI:10.1038/nrcardio.2017.76.
- Abignano MG, Corrao S, Biondo GB, et al. Influence of climatic variables on acute myocardial infarction hospital admissions. *Int J Cardiol*. 2009;137(2):123-9. DOI:10.1016/j.ijcard.2008.06.036.
- Abignano MG, Corrao S, Biondo GB, et al. Effects of ambient temperature, humidity, and other meteorological variables on hospital admissions for angina pectoris. *Eur J Prev Cardiol*. 2012;19(3):342-8. DOI:10.1177/1741826711402741.
- Gotsman I, Zwas D, Admon D, et al. Seasonal variation in hospital admission in patients with heart failure and its effect on prognosis. *Cardiology*. 2010;117(4):268-74. DOI:10.1159/000323511.
- Kershenbaum A, Kershenbaum A, Tarabeia J, et al. Unraveling seasonality in population averages: an examination of seasonal variation in glucose levels in diabetes patients using a large population-based data set. *Chronobiol Int*. 2011;28(4):352-60. DOI:10.3109/07420528.2011.560315.
- Kuzmenko NV, Tsyrlin VA, Pliss MG, et al. Seasonal variations in levels of human thyroid-stimulating hormone and thyroid hormones: a meta-analysis. *Chronobiol Int*. 2021;38(3):301-17. DOI:10.1080/07420528.2020.1865394.
- Donahoo WT, Jensen DR, Shepard TY, Eckel RH. Seasonal variation in lipoprotein lipase and plasma lipids in physically active, normal eight humans. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000;85(9):3065-8. DOI:10.1210/jcem.85.9.6816.
- Woodhouse PR, Khaw KT, Plummer M, et al. Seasonal variations of plasma fibrinogen and factor VII activity in the elderly: winter infections and death from cardiovascular disease. *Lancet*. 1994;343:435-9. DOI:10.1016/s0140-6736(94)92689-1.
- Radke KJ, Izzo Jr JL. Seasonal variation in haemodynamics and blood pressure-regulating hormones. *J Hum Hypertens*. 2010;24(6):410-6. DOI:10.1038/jhh.2009.75.
- Sega R, Cesana G, Bombelli M, et al. Seasonal variation in home ambulatory blood pressure in the PAMELA population. *Pressione Arteriose Monitorate E Loro Associazioni*. *J Hypertens*. 1998;16:1585-92. DOI:10.1097/00004872-199816110-00004.
- Barbosa ECD, Farina GS, Basso CS, et al. Seasonal variation in blood pressure: what is still missing? *Front Cardiovasc Med*. 2023;10:1233325. DOI:10.3389/fcvm.2023.1233325.
- Narita K, Hoshida S, Kario K. Short- to long-term blood pressure variability: Current evidence and new evaluations. *Hypertens Res*. 2023;46(4):950-8. DOI:10.1038/s41440-023-01199-w.
- Kayano H, Koba S, Matsui T, et al. Anxiety disorder is associated with nocturnal and early morning hypertension with or without morning surge: ambulatory blood pressure monitoring. *Circ J*. 2012;76:1670-77. DOI:10.1253/circj.11-1085.
- Rothwell PM, Howard SC, Dolan E, et al. Prognostic significance of visit-to-visit variability, maximum systolic blood pressure, and episodic hypertension. *Lancet*. 2010;375:895-905. DOI:10.1016/S0140-6736(10)60308-X.
- Mena LJ, Felix VG, Melgarejo JD, Maestre GE. 24-Hour Blood Pressure Variability Assessed by Average Real Variability: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Am Heart Assoc*. 2017;6(10):e006895. DOI:10.1161/JAHA.117.006895.
- Kozyulya VG. Application of the psychological test SMOL for the study of adolescents: Brief manual. Second edition. Moscow: Folium, 1995 (In Russ.). [Козюля В.Г. Применение психологического теста СМОЛ для исследования подростков: краткое руководство. 2-е изд. М.: Фолиум, 1995].
- Metelitsa VI, Duda SG, Ostrovskaya TP, et al. The Multicenter Captopril and the Quality of Life Study: the effect of antihypertensive agents from the basic groups on the quality of life of patients in different populations. The working group of the Multicenter Captopril and the Quality of Life Study. *Terapevticheskii arkhiv*. 1996;68(4):29-36. [Метелица В.И., Дуда С.Г., Островская Т.П. и др. Многоцентровое исследование "Каптоприл и качество жизни": влияние антигипертензивных средств основных групп на качество жизни больных из различных популяций. *Терапевтический архив*. 1996;68(4):29-36].
- Owens P, Atkins N, O'Brien E. Diagnosis of white coat hypertension by ambulatory blood pressure monitoring. *Hypertension*. 1999;34(2):267-72. DOI:10.1161/01.hyp.34.2.267.
- Zuther P, Witte K, Lemmer B. ABPM-FIT and CV-SORT: an easy-to-use software package for detailed analysis of data from ambulatory blood pressure monitoring. *Blood Press Monit*. 1996;1(4):347-54.
- Spruill TM, Pickering TG, Schwartz JE, et al. The impact of perceived hypertension status on anxiety and the white coat effect. *Ann Behav Med*. 2007;34(1):1-9. DOI:10.1007/BF028779915.
- Ogedegbe G, Pickering TG, Clemow L, et al. The misdiagnosis of hypertension: the role of patient anxiety. *Arch Intern Med*. 2008;168(22):2459-65. DOI:10.1001/archinte.168.22.2459.
- Lantelme P, Milon H, Gharib C, et al. White coat effect and reactivity to stress: cardiovascular and autonomic nervous system responses. *Hypertension*. 1998;31(4):1021-9. DOI:10.1161/01.hyp.31.4.1021.
- Palatini P, Palomba D, Bertolo O, et al. The white-coat effect is unrelated to the difference between clinic and daytime blood pressure and is associated with greater reactivity to public speaking. *J Hypertens*. 2003;21(3):545-53. DOI:10.1097/00004872-200303000-00020.
- Kristal-Boneh E, Harari G, Green MS, Ribak J. Body mass index is associated with differential seasonal change in ambulatory blood pressure levels. *Am J Hypertens*. 1996;9(12 Pt 1):1179-85. DOI:10.1016/S0895-7061(96)00251-8.
- Nakajima J, Kawamura M, Fujiwara T, Hiramori K. Body height is a determinant of seasonal blood pressure variation in patients with essential hypertension. *Hypertens Res*. 2000;23(6):587-92. DOI:10.1291/hyres.23.587.

Сведения об Авторах/About the Authors

Андреева Галия Фатиховна [Galiya F. Andreeva]

eLibrary SPIN 5401-4631, ORCID 0000-0001-6104-0135

Горбунов Владимир Михайлович [Vladimir M. Gorbunov]

eLibrary SPIN 5111-1303, ORCID 0000-0001-5195-8997

Кошеляевская Яна Николаевна [Yana N. Koshelyaevskaya]

eLibrary SPIN 8660-0502, ORCID 0000-0001-5187-6190

Платонова Елена Вячеславовна [Elena V. Platonova]

eLibrary SPIN 8255-2796, ORCID 0000-0003-3506-6168

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Коррекция анемии препаратом железа с гепсидин-независимым механизмом всасывания у пациентов с хронической сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса левого желудочка

Гуркина А. А.^{1*}, Стуклов Н. И.^{1,2}, Кокорин В. А.^{1,3}, Гимадиев Р. Р.^{1,4}, Вареха Н. В.¹

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

²ФГБУ "Национальный медицинский исследовательский центр радиологии" Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия

³ФГАОУ ВО "Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова" Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия

⁴ООО "Евротест", Москва, Россия

Цель. Охарактеризовать анемию при хронической сердечной недостаточности (ХСН) с сохраненной фракцией выброса левого желудочка (ХСНсФВ) и оценить эффективность применения препарата железа с гепсидин-независимым механизмом всасывания.

Материал и методы. В неконтролируемое исследование включили 30 пациентов с ХСНсФВ I-III функционального класса (ФК) по классификации Нью-Йоркской кардиологической ассоциации (НУНА) и анемией. Пациенты получали стандартную терапию ХСН в сочетании с препаратом сукросомального железа по 60 мг/сут. перорально в течение 3 мес. Ответ на терапию оценивали по показателям клинического анализа крови, обмена железа, маркерам воспаления, изменению функциональных тестов исходно и через 3 мес. после начала лечения.

Результаты. Анемия при ХСНсФВ соответствует анемии хронической болезни с повышенным содержанием гепсидина (219 (149-553) нг/мл) протекает с нарушением всасывания и метаболизма железа и развитием дефицита железа. Концентрация гемоглобина на фоне проводимой комплексной терапии увеличилась с 115 (98-117) г/л до 120 (103-133) г/л, $p=0,01$, уровень эритроцитов повысился с $3,6 (3,5-4,1) \times 10^{12}/л$ до $4 (3,7-5,3) \times 10^{12}/л$, $p=0,05$, ферритина сыворотки — с 106 (40-181) мкг/л до 117 (83-166) мкг/л, $p=0,04$. Выявлено снижение концентрации N-концевого натрийуретического про-пептида (NT-proBNP) с 374 (330-443) нг/мл до 236 (128-349) нг/мл, $p=0,004$. После лечения отмечено повышение толерантности к физической нагрузке в виде снижения ФК по тесту 6-минутной ходьбы с $343,1 \pm 100$ м до 397 ± 73 м, $p=0,01$, установлен прирост качества жизни, определяемый по шкале оценки клинического состояния (ШОКС), $p=0,01$ и по Миннесотскому опроснику качества жизни у больных ХСН (MHFLQ), $p=0,002$.

Заключение. Добавление перорального препарата железа с гепсидин-независимым механизмом действия к "стандартной" схеме лечения у пациентов с ХСНсФВ и анемией приводит к статистически значимому увеличению содержания гемоглобина, ферритина сыворотки, снижению NT-proBNP, повышению толерантности к физической нагрузке через 3 мес. после начала лечения, улучшению показателей качества жизни по ШОКС и MHFLQ в виде снижения баллов, уменьшению ФК ХСН по НУНА.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, сохраненная фракция выброса левого желудочка, анемия, железодефицит, сукросомальное железо, функциональная адаптация, качество жизни.



Для цитирования: Гуркина А. А., Стуклов Н. И., Кокорин В. А., Гимадиев Р. Р., Вареха Н. В. Коррекция анемии препаратом железа с гепсидин-независимым механизмом всасывания у пациентов с хронической сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса левого желудочка. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2025;21(1):33-38. DOI: 10.20996/1819-6446-2025-3121. EDN HLORKH

Correction of anemia using an iron supplement with a hepcidin-independent absorption mechanism in patients with chronic heart failure with preserved left ventricular ejection fraction

Gurkina A. A.^{1*}, Stuklov N. I.^{1,2}, Kokorin V. A.^{1,3}, Gimadiev R. R.^{1,4}, Varekha N. V.¹

¹Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba, Moscow, Russian Federation

²National Medical Research Radiological Center, Moscow, Russia

³N. I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

⁴Eurotest LLC, Moscow, Russia

Aim. To characterize anaemia in chronic heart failure (CHF) with preserved left ventricular ejection fraction (CHFpEF) and evaluate the effectiveness of an iron supplement with a hepcidin-independent absorption mechanism.

Material and methods. An uncontrolled study included 30 patients with CHFpEF NYHA class I-III and anaemia. Patients received "standard therapy" for CHF in combination with sucrosomal iron (60 mg/day orally) for three months. Treatment response was assessed via clinical blood test, iron metabolism parameters, inflammatory markers, and functional tests at baseline and three months post-treatment.

Results. Anaemia in CHFpEF corresponds to anaemia of chronic disease with elevated hepcidin content, 219 (149-553) ng/mL occurs with impaired absorption and metabolism of iron and the development of iron deficiency. Hemoglobin level increased from 115 (98-117) g/L to 120 (103-133) g/L, $p=0,01$, red blood cell count increased from $3.6 (3.5-4.1) \times 10^{12}/L$ to $4 (3.7-5.3) \times 10^{12}/L$, $p=0,05$, and serum ferritin increased from 106 (40-181) µg/L to 117 (83-166) µg/L, $p=0,04$. N-terminal natriuretic propeptide (NT-proBNP) level decreased from 374 (330-443) ng/mL to 236 (128-349) ng/mL, $p=0,004$. After treatment, exercise

tolerance exercise tolerance improved: 6-minute walk test distance increased from 343.1 ± 100 m to 397 ± 73 m ($p=0.01$). Quality of life (QoL) level increased and was determined by the clinical status assessment scale (CAS), $p=0.01$ and by the Minnesota Health Failure Questionnaire (MHFLQ), $p=0.002$.

Conclusion. Adding oral hepcidin-independent iron to standard HFpEF therapy in patients with CHFpEF and anaemia significantly increased hemoglobin and serum ferritin levels, exercise tolerance, and QoL scores while reducing NT-proBNP levels and NYHA functional class after three months.

Keywords: chronic heart failure, preserved left ventricular ejection fraction, anaemia, iron deficiency, sucrosomal iron, functional adaptation.

For citation: Gurkina A. A., Stuklov N. I., Kokorin V. A., Gimadiev R. R., Varekha N. V. Correction of anemia using an iron supplement with a hepcidin-independent absorption mechanism in patients with chronic heart failure with preserved left ventricular ejection fraction. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2025;21(1):33-38. DOI: 10.20996/1819-6446-2025-3121. EDN HLORKH

*Corresponding Author (Автор, ответственный за переписку): enmitchell07@gmail.com

Received/Поступила: 18.10.2024

Review received/Рецензия получена: 15.12.2024

Accepted/Принята в печать: 28.02.2025

Введение

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) в сочетании с анемией является не только кардиологической проблемой, с ней часто сталкиваются и врачи-терапевты. В большинстве случаев такие больные — это пациенты старшей возрастной категории с коморбидной патологией [1-5].

По данным литературы, у больных с ХСН этиология анемии связана с хроническим воспалением (анемия хронических заболеваний, АХЗ), нарушается всасывание и метаболизм железа, то есть развивается гепсидин-зависимый железодефицитный эритропоэз, отмечается повышение С-реактивного белка, нормальные или высокие показатели ферритина сыворотки (ФС) и неадекватная продукция эндогенного эритропоэтина. При этом в подавляющем большинстве встречается дефицит железа (ДЖ) [6-8].

Многочисленные исследования показали, что коррекция ДЖ и анемии легкой степени при ХСН с использованием препаратов железа приводит к улучшению переносимости физических нагрузок, качества жизни (КЖ), сократительной способности миокарда левого желудочка (ЛЖ) [9-12].

В актуальных отечественных и международных клинических рекомендациях по ХСН есть положение о коррекции доказанного ДЖ у пациентов со сниженной фракцией выброса ЛЖ (ФВ ЛЖ), в таких случаях используется только внутривенное введение железа, что требует госпитализации пациента, что в свою очередь резко уменьшает количество пациентов, которым можно своевременно и адекватно применять такое лечение, так как большинство амбулаторных пациентов отказываются от госпитализации в стационар без выраженных клинических проявлений ХСН [13, 14].

Другой гранью проблемы является заведомо предполагаемый низкий уровень абсорбции большинства пероральных препаратов железа, не требующих обязательного определения ФС, но обладающих

прямой зависимостью от гепсидинового механизма всасывания. Чем выше показатели воспаления, тем меньше вероятность всасывания классических пероральных препаратов железа. Это делает актуальным исследование перорального препарата железа с гепсидин-независимым способом поступления через стенку кишечника в кровь, как возможно более эффективного и безопасного метода лечения пациентов с ХСН и анемией, особенно в амбулаторных условиях [9, 15, 16]. Такой подход уже применён в большой группе пациентов, однако остаётся неисследованной проблема эффективности использования этого препарата для лечения анемии у больных с ХСН с сохранённой фракцией выброса левого желудочка (ХСНсФВ) [13, 15].

Цель исследования — охарактеризовать анемию при ХСНсФВ ЛЖ и оценить эффективность применения препарата железа с гепсидин-независимым механизмом всасывания.

Материал и методы

В неконтролируемое исследование включили 30 пациентов с ХСНсФВ I-III функционального класса (ФК) по классификации Нью-Йоркской кардиологической ассоциации (NYHA) и анемией, которые были госпитализированы в стационар в связи с декомпенсацией ХСН. Все пациенты получали стандартную терапию ХСН в сочетании с препаратом сукосомального железа по 60 мг/сут. перорально в течение 3 мес. Исследование проводили на базе ГБУЗ "ГКБ им. С. С. Юдина" ДЗМ, г. Москва. Лабораторные исследования выполняли в лаборатории ООО "Евротест", г. Москва. Проведение исследования одобрено локальным этическим комитетом медицинского института РУДН им. Патриса Лумумбы, протокол заседания № 3 от 22 ноября 2018 г.

ХСН верифицировали в соответствии с клиническими рекомендациями: по наличию характерных жа-

лоб и клинических признаков, данных эхокардиографии (ЭхоКГ) и уровню конечного фрагмента мозгового натрийуретического про-пептида (NT-proBNP) [16]. ЭхоКГ критерии ХСНсФВ: индекс массы миокарда ЛЖ ≥ 95 г/м² (женщины), относительная толщина стенок ≥ 115 г/м² (женщины), индекс объема ЛЖ при наличии фибрилляции предсердий >40 мл/м², систолическое давление в легочной артерии >35 мм рт.ст. и скорость трикуспидальной регургитации в покое $>2,8$ м/с, E/e' в покое >9 . В качестве основных этиологических факторов ХСН определили: артериальную гипертензию у всех 30 (100%) пациентов, ишемическую болезнь сердца — у 30 (100%), перенесенный инфаркт миокарда — у 2 (6,6%), нарушения ритма сердца — у 12 (40%), также у пациентов рассчитывался индекс массы тела (ИМТ) по формуле: $\text{ИМТ (кг/м}^2\text{)} = \text{вес (кг)} / \text{рост (м}^2\text{)}$. ИМТ ≥ 30 кг/м² свидетельствовал о наличии ожирения.

В качестве ферротерапии, согласно клиническим рекомендациям по железодефицитной анемии, использовали пероральный препарат железа. Учитывая характеристики анемии, все пациенты применяли сукосомальное железо в стандартной терапевтической дозе по 60 мг/сут. в течение 3 мес. [13, 17].

В качестве стандартной терапии ХСН до госпитализации в стационар терапия ХСН у пациентов не была оптимально подобранной, после выписки скорректирована. Амбулаторно пациенты (n=30) принимали ингибитор ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ)/антагонист рецепторов ангиотензина (АРА)/ангиотензиновых рецепторов и неприлизина ингибитор (АРНИ) — 9 (30%), бета-блокаторы — 19 (63%), антагонисты минералокортикоидных рецепторов (АМКР) — 14 (47%), ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа (иНГЛТ2) — 5 (17%), петлевые диуретики — 18 (60%). После выписки из стационара иАПФ/АРА/АРНИ принимали 24 (80%) пациента, бета-блокаторы — 25 (83%), АМКР — 26 (87%), иНГЛТ2 — 17 (57%), петлевые диуретики — 28 (93%).

Критерии включения: доказанная ХСНсФВ и анемия, наличие информированного согласия пациента на сбор обезличенных медицинских данных, нижний порог уровня гемоглобина (Hb) у пациентов 90 г/л.

Критерии исключения: ХСН со сниженной или умеренно сниженной ФВ ЛЖ, прием препаратов железа до начала исследования, анемия тяжелой степени, остро возникшая анемия, доказанные иные причины анемии (заболевания желудочно-кишечного тракта, кровотечения, мальабсорбция, системные воспалительные, онкологические, аутоиммунные, инфекционные заболевания, почечная недостаточность, заболевания системы крови).

Для оценки параметров анемии использовали эритроцитарные показатели клинического анализа крови: Hb, количество эритроцитов (RBC), гематокрит (Ht), среднее содержание гемоглобина в эритроците (MCH), средний объем эритроцитов (MCV),

скорость оседания эритроцитов (СОЭ). Для оценки нарушения обмена железа изучили биохимические показатели: ФС, сывороточное железо (СЖ), трансферрин (ТР), растворимые рецепторы трансферрина, общую железосвязывающую способность сыворотки, насыщение трансферрина железом. Активность эритропоэза оценивали по уровню эритропоэтина. Выраженность системного воспаления и его влияние на обмен железа определяли по содержанию С-реактивного белка и гепсидина, значения которого >25 нг/мл расценивали как повышение [18]. В качестве лабораторного маркера, указывающего на наличие ХСН, определяли содержание NT-proBNP (при повышении >125 пг/мл) [13].

Клинический статус и оценку тяжести ХСН проводили согласно клиническим рекомендациям. Для оценки КЖ использовали шкалу оценки клинического состояния (ШОКС) в модификации В. Ю. Мареева. Для оценки эффективности медикаментозной терапии также использовали Миннесотский опросник КЖ пациентов с ХСН (MLHFQ). Исследовали показатель функциональной адаптации пациентов, который определяли методом теста 6-минутной ходьбы (Т6МХ).

Оценку и сравнение указанных параметров проводили исходно и через 3 мес. после начала терапии.

Статистический анализ

Анализ полученных данных производился с помощью стандартных методов статистической обработ-

Таблица 1. Характеристика группы по этиологии, основным клинико-анамнестическим и лабораторным показателям

Показатель	Группа лечения (n=30)
Женщины, n (%)	16 (53)
Мужчины, n (%)	14 (47)
ХСН стадия II-III по Василенко-Стражеско, n (%)	30 (100)
ХСН 1-3 ФК NYHA, n (%)	30 (100)
ГБ, n (%)	30 (100)
ИБС: стенокардия, n (%)	28 (93)
ИБС: постинфарктный кардиосклероз, n (%)	2 (7)
Фибрилляция предсердий постоянная, n (%)	9 (30)
Фибрилляция предсердий пароксизмальная, n (%)	3 (10)
Hb, г/л	115 (98-117)
RBC $\times 10^{12}$ /л	3,6 (3,5-4,1)
MCH, пг	30,5 (27-31)
MCV, фл	92,5 (79-94,5)
СЖ, мкмоль/л	16 (8,7-22)
ФС, нг/мл	106 (40-181)
С-РБ, мг/л	4,7 (2,5-37)
Гепсидин, нг/мл	219 (149-553)
Данные представлены в виде n (%), Me (Q1-Q3)	
ФК — функциональный класс, NYHA — критерии Нью-Йоркской кардиологической ассоциации, ИБС — ишемическая болезнь сердца, Hb — гемоглобин, RBC — количество эритроцитов, MCH — среднее содержание гемоглобина в эритроците, MCV — средний объем эритроцитов, СЖ — сывороточное железо, ФС — ферритин сыворотки, С-РБ — С реактивный белок	

Таблица 2. Лабораторные показатели исходно и через 3 мес. лечения

Показатель	Исходно	Через 3 мес.	p
Hb, г/л	115 (98-117)	120 (103-133)	0,01
RBC, $\times 10^{12}$ /л	3,6 (3,5-4,1)	4 (3,7-5,3)	0,05
MCH, пг	30,5 (27-31)	31 (30,5-31,5)	0,03
MCV, фл	92,5 (79-94,5)	95,7 (93-97)	0,05
СЖ, мкмоль/л	16 (8,7-22)	18,7 (5,6-27,8)	0,003
ФС, нг/мл	106 (40-181)	117 (83-166)	0,04
ТР, г/л	2,9 (2,2-3,2)	2,6 (2,1-3)	0,3
РРТ, мг/л	3,3 (2,5-6,2)	2,8 (2,1-3,5)	0,4
ОЖСС, мкмоль/л	61 (45-67)	55 (43-63)	0,5
ЛЖСС, мкмоль/л	45 (33-58)	37 (25-46)	0,5
ЭПО, мМЕ/мл	19,5 (10-23,5)	16 (14-19)	0,1
НТЖ, %	19 (12-22)	19 (14-26)	0,09
С-РБ, мг/л	4,7 (2,5-37)	4,6 (1-17)	0,06
Гепсидин, нг/мл	219 (149-553)	238 (169-468)	0,1
NT-proBNP, г/мл	374 (330-443)	236 (128-349)	0,004

Данные представлены в виде Me (Q1-Q3), p – уровень значимости

Hb – гемоглобин, RBC – количество эритроцитов, MCH – среднее содержание гемоглобина в эритроците, MCV – средний объем эритроцитов, СЖ – сывороточное железо, ФС – ферритин сыворотки, ТР – трансферрин, РРТ – растворимые рецепторы трансферрина, ОЖСС – общая железосвязывающая способность сыворотки, ЛЖСС – латентная железосвязывающая способность сыворотки, ЭПО – эритропоэтин, НТЖ – коэффициент насыщения трансферрина железом, С-РБ – С реактивный белок, NT-proBNP – концевой натрийуретический пептид

ки на персональном компьютере с использованием пакетов программ: IBM SPSS Statistics 20 для Windows и Microsoft Office Excel 2016. Для ряда количественных показателей с помощью критерия Шапиро-Уилка выявлено отклонение от нормального распределения, в связи с чем они были представлены в виде медианы и нижнего (25%) и верхнего (75%) квартилей. Для остальных количественных показателей рассчитывалось среднее арифметическое значение и стандартное отклонение. Данные представлены в виде $M \pm SD$, где M – среднее значение, SD – стандартное отклонение среднего значения. При сравнении средних значений использовался двусторонний t-критерий Стьюдента. Качественные переменные описаны абсолютными (n) и относительными (%) частотами. Оценку значимости различий между группами проводили при помощи непараметрического критерия Манна-Уитни в случаях отсутствия нормального распределения для парных независимых совокупностей, различия в одной группе в разных точках – по критерию Вилкоксона. Различия считали статистически значимыми при $p \leq 0,05$.

Результаты

У пациентов исследуемой группы ИМТ составил $26,6 (22,5-32,2)$ кг/м², анемия до начала лечения была нормохромной, нормоцитарной, легкой степени тяжести (Hb – $115 (98-117)$ г/л, MCH – $30,5 (27-31)$ пг, MCV – $92,5 (79-94,5)$ фл), с нормальными показателями ФС $106 (40-181)$ мкг/л и С-РБ $4,7 (2,5-37)$ мг/л, и повышенным значением уровня гепсидина $219 (149-553)$ нг/мл (табл. 1).

Количество больных с доказанным абсолютным ДЖ составило 40% (n=12); функциональным ДЖ – 27% (n=8); с анемией без ДЖ – 33% (n=10). При детальном изучении групп с абсолютным и функциональным ДЖ не выявлено различий по основным показателя обмена железа, таким образом, 67% больных анемией и ХСН в исследованной выборке имели признаки ДЖ.

По результатам ЭхоКГ до назначения препарата железа у пациентов с анемией средние значения показателей составили: ФВ ЛЖ – $65,5 \pm 7,4\%$; индекс объема левого предсердия – $51,8 (41,5-61,6)$ см²/м²; систолическое давление в легочной артерии – $38 (30-48)$ мм рт.ст.; отношение трансмитрального пика Е к тканевому миокардиальному доплеровскому $e'(E/e'_{avg})$, где $E – 0,6 (0,5-0,9)$ м/с; $E/e'_{avg} – 10,8 (9,2-12,0)$; индекс массы миокарда ЛЖ – $132 (123-145)$ г/м²; индекс относительной толщины – $0,63 (0,55-0,75)$. Через 3 мес. контрольная ЭхоКГ не проводилась.

После терапии препаратом сукосомального железа отмечен существенный положительный эффект в отношении лабораторных показателей. Статистически значимо увеличились Hb (у 53% пациентов купирована анемия), MCH, MCV, отмечен значимый прирост СЖ, ФС, при этом содержание NT-proBNP существенно уменьшилось (табл. 2).

За 3 мес. наблюдения отмечалось повышение толерантности к физической нагрузке: улучшение ФК по Т6МХ, прирост КЖ в виде значимого снижения баллов при анкетировании по шкале ШОКС и MHFLQ (табл. 3).

Таблица 3. Уровень функциональной адаптации и КЖ пациента исходно и через 3 мес. лечения

Показатель	Группа лечения (n=30)		
	исходно	через 3 мес.	p
Т6МХ (м)	343,1±100	397±73	0,01
MHFLQ (баллы)	31,7±10,7	28,9±8,9	0,002
ШОКС (баллы)	6 (5-8)	4 (2-6)	0,01
Данные представлены в виде M±SD, Me (Q1-Q3), p – уровень значимости Т6МХ – тест шестиминутной ходьбы, MHFLQ – Миннесотский опросник качества жизни, ШОКС – шкала оценки клинического состояния			

Таблица 4. КЖ и толерантность к физической нагрузке исходно и через 3 мес. лечения в зависимости от первоначальных значений ФК (NYHA)

Показатель	Исходно			Через 3 мес.			p
	I ФК (n=4)	II ФК (n=20)	III ФК (n=6)	I ФК (n=7)	II ФК (n=23)	III ФК (0)	
Т6МХ (м)	500 (467-534)	356 (304-410)	190 (176-275)	458 (417-480)	403 (317-422)	0	0,01
ШОКС (баллы)	4 (3-5,5)	5 (4-6)	8,5 (6-10)	3 (2-5)	6 (3-6)	0	0,01
MHFLQ (баллы)	23 (18-29)	28 (22-34)	43 (41-46)	22 (20-26)	29 (25-34,5)	0	0,002
Данные представлены в виде Me (Q1-Q3), p – уровень значимости Т6МХ – тест шестиминутной ходьбы, MHFLQ – Миннесотский опросник качества жизни, ШОКС – шкала оценки клинического состояния							

После завершения терапии препаратом сукросомального железа наблюдались изменения показателей функциональных тестов и опросников ХСН по ФК, в том числе перераспределение пациентов III ФК между I и II ФК (табл. 4).

Обсуждение

В отечественных и зарубежных публикациях указывается существенное влияние высоких цифр гепсидина и повышения факторов воспаления на возможность усвоения пероральной ферротерапии [19, 20].

В проведенном исследовании анемия у больных ХСНсФВ не являлась классической железодефицитной анемией, имела признаки АХЗ. У большинства обследованных пациентов показатели обмена железа соответствуют критериям ДЖ для ХСН, а признаки АХЗ, особенно высокие показатели гепсидина, не дают возможности рассчитывать на успешное применение "классических" пероральных препаратов железа для коррекции анемии в изучаемой выборке пациентов.

По ранее опубликованным данным на небольшой выборке (n=50) проведено открытое нерандомизированное исследование, которое показало, что сукросомальное железо у больных с ХСН и ДЖ статистически значимо повышало уровень Hb, СЖ, ФС и ассоциировано с повышением КЖ пациентов в виде увеличения толерантности к физической нагрузке [15].

По результатам проведенного исследования, эффективность терапии можно связать как с добавлением препарата железа с гепсидин-независимым механизмом всасывания к стандартной терапии

ХСН, так и исходной разницей в терапии пациентов ХСН до госпитализации: амбулаторно принимали иНГЛТ2 – 5 (17%) пациентов, после выписки – 17 (57%); иАПФ/АРА/АРНИ до 9 (30%), после – 24 (80%); бета-блокаторы до 19 (63%), после – 25 (83%). Это привело к купированию анемии у 53% больных, значимому повышению показателей Hb, МСН, СЖ, ФС и снижению NT-proBNP за счёт эффективности комбинированной терапии. Помимо этого, использование сукросомального железа и скорректированной терапии ХСН позволило улучшить клиническое течение ХСНсФВ, а именно повысить функциональную адаптацию при Т6МХ, добиться значимого улучшения КЖ по ШОКС и MHFLQ, уменьшить выраженность клинических проявлений в этой категории пациентов. Случаев плохой переносимости лечения сукросомальным железом не отмечалось, а КЖ пациентов значимо выросло, что подтвердило ранее опубликованные результаты лечения других групп кардиологических больных [9, 14].

Ограничения исследования

В представленном исследовании отсутствовала контрольная группа, изучена небольшая выборка. Необходимы дальнейшие исследования с контролируемым дизайном и увеличением числа пациентов.

Заключение

Анемия у обследованных больных ХСНсФВ связана преимущественно с нарушением всасывания и метаболизма железа, что приводит к развитию ДЖ у 67% больных и требует ферротерапии, причем обосновано использование именно пероральных препаратов с гепсидин-независимым механизмом всасы-

вания. Использование сукросомального железа для лечения анемии в сочетании с существенной коррекцией терапии ХСНсФВ через 3 мес. привело как к улучшению показателей Hb, MCH, MCV, СЖ, повышению ФС, так и снижению NT-proBNP. Назначение препаратов сукросомального железа в комплексе с оптимальной стандартной терапией ХСН обеспечило уменьшение тяжести симптомов ХСНсФВ и зна-

чимое улучшение КЖ, что позволяет рекомендовать такую схему лечения в рутинной врачебной практике.

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

Финансирование: Нет.
Funding: None.

References / Литература

- Larina VN, Bart BY, Larin VG. Clinical significance of anemic syndrome in patients with chronic heart failure. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2010;6(3):311-7 (In Russ.) [Ларина В.Н., Барт Б.Я., Ларин В.Г. Клиническая значимость анемического синдрома у больных хронической сердечной недостаточностью. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2010;6(3):311-7]. DOI:10.20996/1819-6446-2010-6-3-311-317.
- Larina VN. Anemia in the practice of a general practitioner: a new look at an old problem. *RMJ*. 2019;27(12):44-50 (In Russ.) [Ларина В.Н. Анемия в практике врача-терапевта: новый взгляд на старую проблему. *РМЖ*. 2019;27(12):44-50].
- Vatutin NT, Taradin GG, Kanisheva IV, Venzheha VV. Anemia and iron deficiency in patients with chronic heart failure. *Kardiologiya*. 2019;59(45):4-20 (In Russ.) [Ватутин Н.Т., Тарадин Г.Г., Канишева И.В., Венжега В.В. Анемия и железодефицит у больных с хронической сердечной недостаточностью. *Кардиология*. 2019;59(45):4-20]. DOI:10.18087/cardio.2638.
- Zykov MV, Kashtalap VV, Bykova IS, et al. Comorbidity in myocardial infarction complicated by acute heart failure. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(7):3427 (In Russ.) [Зыков М.В., Кашталап В.В., Быкова И.С. и др. Коморбидность при инфаркте миокарда, осложненном острой сердечной недостаточностью. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(7):3427]. DOI:10.15829/1560-4071-2020-3427.
- Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al.; ESC Scientific Document Group. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J*. 2016;37(27):2129-200. DOI:10.1093/eurheartj/ehw128.
- Ezekowitz JA, O'Meara E, McDonald MA, et al. 2017 Comprehensive update of the Canadian Cardiovascular Society guidelines for the management of heart failure. *Can J Cardiol*. 2017;33(11):1342-433. DOI:10.1016/j.cjca.2017.08.022.
- Cohen-Solal A, Damy T, Terbah M, et al. High prevalence of iron deficiency in patients with acute decompensated heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2014;16(9):984-91. DOI:10.1002/ehf.139.
- Núñez J, Domínguez E, Ramón JM, et al. Iron deficiency and functional capacity in patients with advanced heart failure with preserved ejection fraction. *Int J Cardiol*. 2016;207:365-7. DOI:10.1016/j.ijcard.2016.01.187.
- Stuklov NI. Iron deficiency and anemia in patients with chronic heart failure. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2017;13(5):651-60 (In Russ.) [Стуклов Н.И. Дефицит железа и анемия у больных хронической сердечной недостаточностью. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2017;13(5):651-60]. DOI:10.20996/1819-6446-2017-13-5-651-660.
- Silverberg DS, Wexler D, Schwartz D. Is Correction of Iron Deficiency a New Addition to the Treatment of the Heart Failure? *Int J Mol Sci*. 2015;16(6):14056-74. DOI:10.3390/ijms160614056.
- Niehaus ED, Malhotra R, Cocca-Spofford D, et al. Repletion of Iron Stores with the Use of Oral Iron Supplementation in Patients with Systolic Heart Failure. *J Card Fail*. 2015;21(8):694-7. DOI:10.1016/j.cardfail.2015.05.006.
- Melnik MV, Shilov AM, Kim IR, et al. Chronic heart failure and iron deficiency anemia. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2007;3(1):9-14 (In Russ.) [Мельник М.В., Шилов А.М., Ким И.Р. и др. Хроническая сердечная недостаточность и железодефицитная анемия. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2007;3(1):9-14]. DOI:10.20996/1819-6446-2007-3-1-9-14.
- Galyavich AS, Tereshchenko SN, Uskach TM, et al. Chronic heart failure. Clinical guidelines 2024. *Russian Journal of Cardiology*. 2024;29(11):6162 (In Russ.) [Галевич А.С., Терещенко С.Н., Ускач Т.М. и др. Хроническая сердечная недостаточность. Клинические рекомендации 2024. *Российский кардиологический журнал*. 2024;29(11):6162]. DOI:10.15829/1560-4071-2024-6162.
- McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al.; ESC Scientific Document Group. 2023 Focused Update of the 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2023;44(37):3627-39. DOI:10.1093/eurheartj/ehad195.
- Karavadas A, Trognan E, Lazaros G, et al. Oral sucrosomal iron improves exercise capacity and quality of life in heart failure with reduced ejection fraction and iron deficiency: a non-randomized, open-label, proof-of-concept study. *Eur J Heart Fail*. 2021;23(4):593-7. DOI:10.1002/ehf.2092.
- Fabiano A, Brilli E, Mattii L, et al. Ex Vivo and in Vivo Study of Sucrosomal Iron Intestinal Absorption and Bioavailability. *Int J Mol Sci*. 2018;19(9):2722. DOI:10.3390/ijms19092722.
- Baranov II, Salnikova IA, Nesterova LA. Clinical guidelines for the diagnosis and treatment of iron deficiency conditions: a view from 2022. *Obstetrics and Gynecology: news, opinions, training*. 2022;10(2):56-64 (In Russ.) [Баранов И.И., Сальникова И.А., Нестерова Л.А. Клинические рекомендации по диагностике и лечению железодефицитных состояний: взгляд из 2022 г. *Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение*. 2022;10(2):56-64]. DOI:10.33029/2303-9698-2022-10-2-56-64.
- Smirnova MP, Chizhov PA, Baranov AA, Rechkina OP. Inflammatory markers interleukin-6, C-reactive protein and hepcidin in patients with chronic heart failure and iron deficiency. *Vyatka Medical Bulletin*. 2022;2(74):47-53 (In Russ.) [Смирнова М.П., Чижов П.А., Баранов А.А., Речкина О.П. Маркеры воспаления интерлейкин-6, С-реактивный белок и гепсидин у больных с хронической сердечной недостаточностью и дефицитом железа. *Вятский медицинский вестник*. 2022;2(74):47-53]. DOI:10.24412/2220-7880-2022-2-47-53.
- Levina AA, Kazyukova TV, Tsvetaeva NV, et al. Hepcidin as a regulator of iron homeostasis. *Pediatrics. Journal im. G.N. Speransky*. 2008;87(1):67-74 (In Russ.) [Левина А.А., Казюкова Т.В., Цветаева Н.В. и др. Гепсидин как регулятор гомеостаза железа. *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского*. 2008;87(1):67-74].
- Papanikolaou G, Tzilianos M, Christakis JI, et al. Hepcidin in iron overload disorders. *Blood*. 2005;105(10):4103-5. DOI:10.1182/blood-2004-12-4844.

Сведения об Авторах/About the Authors

Гуркина Анна Андреевна [Anna A. Gurkina]

eLibrary SPIN 7417-6967, ORCID 0000-0003-4164-0058

Стуклов Николай Игоревич [Nikolai I. Stuklov]

eLibrary SPIN 6928-7006, ORCID 0000-0002-4546-1578

Кокорин Валентин Александрович [Valentin A. Kokorin]

eLibrary SPIN 9772-2288, ORCID 0000-0001-8614-6542

Гимадиев Ринат Рашитович [Rinat R. Gimadiev]

eLibrary SPIN 3777-1207, ORCID 0000-0002-9567-3317

Вареха Николай Вячеславович [Nikolai V. Varekha]

eLibrary SPIN 6704-6370, ORCID 0009-0004-0969-6144

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Роль критериев Бирса в прогнозировании кровотечений на фоне приёма прямых оральных антикоагулянтов у пациентов с фибрилляцией предсердий старше 80 лет

Черняева М. С.^{1-3*}, Рожкова М. А.⁴, Ильина Е. С.¹, Моисеева Е. А.³, Горелов Е. А.⁵, Егорова Л. А.², Масленникова О. М.², Ломакин Н. В.^{1,6}, Сычев Д. А.¹

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

²ФГБУ ДПО "Центральная государственная медицинская академия" Управления делами Президента России, Москва, Россия

³ГБУЗ "Госпиталь для ветеранов войн № 2 Департамента здравоохранения города Москвы", Москва, Россия

⁴Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий ФМБА России, Москва, Россия

⁵ФГАОУ ВО "Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова" Минздрава России, Москва, Россия

⁶ФГБУ "Центральная клиническая больница с поликлиникой" Управления делами Президента России, Москва, Россия

Цель. Проанализировать лекарственную терапию пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий (ФП) 80 лет и старше для выявления частоты ненадлежащего назначения лекарственных средств (ЛС) согласно критериям Бирса и оценить их роль в прогнозировании клинически значимого небольшого кровотечения (КЗНК) на фоне приема прямых оральных антикоагулянтов.

Материал и методы. Обследованы 367 пациентов с ФП 80 лет и старше (медиана (Ме) возраста – 84 (82; 88) года, 69,5% женщин). Проведено сравнение по частоте встречаемости ненадлежащего назначения ЛС между группами: пациенты с КЗНК (195 (53,1%), Ме возраста – 84 (82; 87) года) и контрольная группа – без КЗНК (172 (46,9%), Ме возраста – 84 (82; 88) года).

Результаты. Частота и среднее количество ненадлежащего назначения ЛС на одного пациента – 98,6% и $3,8 \pm 1,7$ назначений соответственно. Пациенты с КЗНК в сравнении с пациентами без КЗНК имели более высокую частоту и среднее количество ненадлежащего назначения ЛС на одного пациента – 100% vs 97,1% ($p=0,022$) и $4,6 \pm 1,4$ vs $2,9 \pm 1,4$ назначений ($p<0,001$) соответственно. Каждое дополнительное ненадлежащее назначение ЛС ассоциировано с увеличением шансов наличия КЗНК в 2,66 (95% ДИ 2,15; 3,38) раз ($p<0,001$). Наличие ненадлежащего назначения ЛС ассоциировано с КЗНК (отношение шансов 12,8 (95% ДИ 0,7; 234, $p=0,022$)).

Заключение. В работе показана высокая частота ненадлежащего назначения ЛС согласно критериям Бирса у пациентов с ФП 80 лет и старше. Выявлена значительная роль критериев Бирса в прогнозировании КЗНК на фоне приема прямых оральных антикоагулянтов.

Ключевые слова: критерии Бирса, ненадлежащее назначение лекарственных средств, пожилые пациенты, клинически значимое небольшое кровотечение, фибрилляция предсердий, прямые оральные антикоагулянты, прогнозирование кровотечений, безопасность прямых оральных антикоагулянтов, фармакобезопасность.



Для цитирования: Черняева М. С., Рожкова М. А., Ильина Е. С., Моисеева Е. А., Горелов Е. А., Егорова Л. А., Масленникова О. М., Ломакин Н. В., Сычев Д. А. Роль критериев Бирса в прогнозировании кровотечений на фоне приема прямых оральных антикоагулянтов у пациентов с фибрилляцией предсердий старше 80 лет. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2025;21(1):39-46. DOI: 10.20996/1819-6446-2025-3157. EDN JZNTKW

The Beers criteria role in predicting bleeding during the use of direct oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation over 80 years of age

Cherniaeva M. S.^{1-3*}, Rozhkova M. A.⁴, Ilyina E. S.¹, Moiseeva E. A.³, Gorelov E. A.⁵, Egorova L. A.², Maslennikova O. M.², Lomakin N. V.^{1,6}, Sychev D. A.¹

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

²Central State Medical Academy, Moscow, Russia

³Hospital for War Veterans No. 2, Moscow, Russia

⁴Federal Scientific and Clinical Center of the Federal Medical and Biological Agency of Russia, Moscow, Russia

⁵Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

⁶Central Clinical Hospital with Outpatient Clinic, Moscow, Russia

Aim. To analyze drug therapy to identify the rate of inappropriate drug administration according to Beers criteria in patients with non-valvular atrial fibrillation (AF) aged 80 years and older and to evaluate the Beers criteria role in predicting clinically relevant non-major bleeding (CRNMB) during the use direct oral anticoagulants (DOACs).

Materials and methods. A total of 367 patients with AF aged 80 years and older (median (Me) age 84 [82; 88] years, 69.5% women) were examined. A comparison was made of the incidence of inappropriate drug prescription between the groups: patients with CRNMB (195 (53.1%), Me age 84 [82; 87] years) and the control group without CRNMB (172 (46.9%), Me age 84 [82; 88] years).

Results. The rate and mean number of inappropriate drug prescriptions per patient were 98.6% and 3.8 ± 1.7 prescriptions, respectively. Patients with CRNMB compared to patients without CRNMB had a higher incidence rate and mean number of inappropriate drug prescriptions per patient – 100% versus 97.1% ($p=0.022$) and 4.6 ± 1.4 versus 2.9 ± 1.4 prescriptions ($p<0.001$), respectively. Each additional inappropriate drug prescription was associated with a 2.66-fold [95% CI 2.15; 3.38] increase in the odds of having CRNMB ($p<0.001$). The presence of inappropriate drug prescription was associated with CRNMB (odds ratio 12.8 [95% CI 0.7; 234], $p=0.022$).

Conclusion. The analysis showed an extremely high incidence of inappropriate drug prescription according to the Beers criteria in patients with AF aged 80 years and older. It also revealed a significant role of the Beers criteria in predicting the development of CRNMB during the use DOACs.

Keywords: Beers criteria, inappropriate drug prescribing, elderly patients, clinically relevant non-major bleeding, atrial fibrillation, direct oral anticoagulants, bleeding prediction, safety of direct oral anticoagulants, pharmacosafety.

For citation: Cherniaeva M. S., Rozhkova M. A., Ilyina E. S., Moiseeva E. A., Gorelov E. A., Egorova L. A., Maslennikova O. M., Lomakin N. V., Sychev D. A. The Beers criteria role in predicting bleeding during the use of direct oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation over 80 years of age. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2025;21(1):39-46. DOI: 10.20996/1819-6446-2025-3157. EDN JZNTKW

*Corresponding Author (Автор, ответственный за переписку): Doctor@cherniaeva.ru

Received/Поступила: 13.01.2025

Review received/Рецензия получена: 23.01.2025

Accepted/Принята в печать: 19.02.2025

Введение

Одним из наиболее часто встречающихся в клинической практике возраст-ассоциированных заболеваний является неклапанная фибрилляция предсердий (ФП) [1-3]. Так, по данным Фремингемского исследования [4], у лиц в возрасте 60-69 лет риск развития ФП повышается в 5 раз (относительный риск (ОР) 4,98; 95% доверительный интервал (ДИ) 3,49-7,10), а у лиц 80-89 лет — в 9 раз. В клинической практике, согласно рекомендациям Российского и Европейского кардиологических обществ [1, 2], для предотвращения тромбоэмболических осложнений у пожилых пациентов с ФП используют прямые оральные антикоагулянты (ПОАК). Стоит учитывать, что на фоне антикоагулянтной терапии может повышаться риск геморрагических осложнений, который тесно взаимосвязан с возрастом и увеличивается параллельно с ним [5, 6]. Геморрагические осложнения могут быть разной степени тяжести [7]. Как в клинической практике, так и в рандомизированных контролируемых исследованиях особое внимание уделяют большим кровотечениям, ввиду опасности, которую они представляют для жизни и здоровья пациента [7]. Тем не менее "клинически значимое небольшое кровотечение" (КЗНК) может приводить к существенному снижению качества жизни пациента, а также нарушениям приёма или отмене антикоагулянтной терапии, что в свою очередь повышает риск развития тромбоэмболических осложнений [7]. При этом частота развития КЗНК в несколько раз превышает частоту развития больших кровотечений и также увеличивается с возрастом [7-9]. В рамках комплексного принятия решений по обеспечению безопасности и предотвращению больших кровотечений у пациентов, имеющих показания для приёма ПОАК в рекомендациях Российского кардиологического об-

щества используется шкала Bleeding risk assessment scale (HAS-BLED) (шкала оценки риска кровотечений при ФП) [2], а в обновлённых рекомендациях Европейского кардиологического общества [1] сделан акцент на оценку и контроль модифицируемых факторов риска кровотечения, однако четкой формулировки мер для профилактики развития КЗНК рекомендации не предлагают. Пожилой возраст пациента считают немодифицируемым фактором риска всех видов кровотечений, поэтому обеспечение фармакобезопасности в данной когорте пациентов — актуальная задача.

Для повышения безопасности и рационализации фармакотерапии у пожилых людей существуют разные фармакологические ограничительные перечни, одними из которых являются критерии Бирса [10-12]. Использование критериев Бирса в клинической практике позволяет выявить назначение ненадлежащих лекарственных средств (ЛС), снизить частоту нежелательных лекарственных реакций и, как следствие, улучшить качество жизни пожилого населения [10-12]. Критерии Бирса представляют ряд таблиц, распределяющих назначение ЛС на разные категории: ненадлежащее назначение ЛС; ненадлежащее назначение ЛС при определенных заболеваниях и синдромах; ненадлежащее назначение ЛС, которые следует применять с осторожностью; ненадлежащее назначение ЛС в связи с возможным развитием клинически значимых лекарственных взаимодействий; ненадлежащее назначение ЛС, дозировку которых следует корректировать в зависимости от уровня функции почек; ненадлежащее назначение ЛС с выраженным антихолинергическим действием. Каждая таблица имеет раздел "Обоснование", в котором подробно описана причина опасения приёма конкретного ЛС или фармакотерапевтической группы, раздел "Рекомендации" и классификацию по гра-

Таблица 1. Ненадлежащее назначение ЛС согласно критериям Бирса

Параметр	Все пациенты (n=367)	КЗНК		p
		Нет (n=172)	Есть (n=195)	
Общее количество ненадлежащего назначения ЛС, n	1405	500	905	–
Среднее количество, медиана ненадлежащего назначения ЛС на одного пациента, M±SD и Me [25%; 75%]	3,8±1,7 4 [3; 5]	2,9±1,4 3 [2; 4]	4,6±1,4 4 [4; 5,5]	<0,001
Количество пациентов с ненадлежащим назначением ЛС, n (%)	362 (98,6)	167 (97,1)	195 (100)	0,022
КЗНК – клинически значимое небольшое кровотечение, ЛС – лекарственное средство				

дации качества доказательств и силы рекомендаций [11]. Критерии Бирса включают отдельный блок по выбору антикоагулянтной терапии у пожилых пациентов с учетом риска развития большого кровотечения, однако риск развития КЗНК данные критерии не затрагивают.

Таким образом, цель исследования – проанализировать лекарственную терапию и определить частоту ненадлежащего назначения ЛС согласно критериям Бирса у пациентов с ФП 80 лет и старше и оценить роль критериев Бирса в прогнозировании КЗНК на фоне приема ПОАК.

Материал и методы

Проведено наблюдательное, продольное, проспективное исследование реальной клинической практики пациентов 80 лет и старше с неклапанной ФП, включённых в период с февраля 2019 г. по декабрь 2022 г. Исследование одобрено этическим комитетом Федерального государственного бюджетного учреждения дополнительного профессионального образования "Центральная государственная медицинская академия" Управления делами Президента Российской Федерации (протокол № 1-Л/19 от 05.02.2019) и проведено в соответствии с Хельсинкской декларацией и соблюдением правил надлежащей клинической практики. Информированное согласие получено от всех участников, включённых в исследование.

Участники исследования

Пациенты находились на лечении в многопрофильном стационаре г. Москвы и были последовательно включены в исследование, если они соответствовали критериям включения. Дизайн исследования, критерии включения и невключения подробно описаны в предшествующей публикации [8]. Включены 367 пациентов 80 лет и старше (медиана (Me) возраста – 84 [82; 88] года, 69,5% женщин) с неклапанной ФП. Для профилактики тромбоэмболических осложнений все пациенты принимали ПОАК (ривароксабан – 65%, апиксабан – 26% и дабигатрана этексилат – 9% больных). Анализ лекарственных назначений для выявления распространенности ненадлежащего назначения ЛС согласно критериям Бирса (версия от 2023 г.) [10, 11] выполнен

на основании данных карты пациента, получающего медицинскую помощь в стационарных условиях. Для оценки КЗНК использовали критерии кровотечений Международного общества по тромбозу и гемостазу (International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH) [7], продолжительность наблюдения – 12 мес. Частота развития КЗНК в исследуемой когорте составила 53,1%. Исходная характеристика групп в зависимости от принимаемых ПОАК и наличия КЗНК подробно описана ранее [8]. Все пациенты были разделены на две группы: пациенты с КЗНК (195 (53,1%) больных, Me возраста – 84 (82; 87) лет) и контрольная группа – без КЗНК (172 (46,9%) человека, Me возраста – 84 (82; 88) года). Для оценки роли критериев Бирса в прогнозировании КЗНК на фоне приема ПОАК в каждой группе выполнен анализ лекарственных назначений на выявление частоты ненадлежащего назначения ЛС и проведено сравнение между группами.

Статистический анализ

Статистический анализ проводился с использованием среды для статистических вычислений R 4.4.0 (R Foundation for Statistical Computing, Вена, Австрия). Описательные статистики представлены в виде абсолютных и относительных частот для качественных переменных, среднего ($M \pm$ стандартное отклонение, SD) и медианы (Me) [1-й; 3-й квартили] – для количественных переменных. Для сравнения групп в отношении количественных переменных использовали тест Манна–Уитни. Для сравнения групп в отношении категориальных переменных – тест χ^2 Пирсона и точный тест Фишера (при минимальном ожидаемом количестве наблюдений в ячейках таблицы сопряженности <5). В качестве меры силы различий количественных и бинарных предикторов с бинарными исходами оценивались отношения шансов (ОШ) с соответствующими 95% ДИ, в том числе с использованием поправки Холдейна–Энскомб. Различия считали статистически значимыми при уровне $p < 0,05$.

Результаты

Во всей выборке пациентов частота ненадлежащего назначения ЛС согласно критериям Бирса составила 98,6%. Всего выявлено 1405 случаев ненадлежащего назначения ЛС по 46 критериям (из

6 категорий), среднее количество ненadleжащего назначения ЛС на одного пациента составила 3,8 ($\pm 1,7$) назначений (табл. 1).

При оценке роли критериев Бирса в прогнозировании КЗНК на фоне приема ПОАК выявлено, что пациенты с КЗНК характеризовались более высокой частотой ненadleжащего назначения ЛС (100% vs 97,1%, $p=0,022$) и средним количеством ненadleжащего назначения ЛС на одного пациента (4,6 ($\pm 1,4$) vs 2,9 ($\pm 1,4$) назначений, $p<0,001$). Каждое дополнительное ненadleжащее назначение ЛС ассоциировано с увеличением шансов наличия КЗНК в среднем в 2,66 [95% ДИ 2,15; 3,38] раз ($p<0,001$). Ненadleжащее назначение ЛС ассоциировано с наличием КЗНК (ОШ=12,8 [95% ДИ 0,7; 234], $p=0,022$) (см. табл. 1).

Наличие КЗНК ассоциировано с определённым рядом критериев Бирса, причём по некоторым из них значения достигли статистической значимости или были близки к её достижению, тогда как по другим не достигли статистической значимости, однако они оказались важны для расчёта общего вклада всех критериев (табл. 2). Так, в первой категории выявлено 18 критериев по ненadleжащему назначению ЛС,

однако наличие КЗНК статистически значимо ассоциировано с приёмом амиодарона (ОШ=27,6 [95% ДИ 1,63; 46,6], $p<0,001$) и ЛС для обезболивания (ОШ=13,7 [95% ДИ 3,2; 58,4], $p<0,001$). Пациенты с КЗНК характеризовались большим количеством ненadleжащего назначения ЛС из первой категории ($p=0,037$), каждое дополнительное ЛС ассоциировано с увеличением шансов наличия КЗНК в среднем в 1,31 [95% ДИ 1,02; 1,69] раз ($p=0,033$).

Во второй категории выявлено 16 критериев по ненadleжащему назначению ЛС при определённых заболеваниях и синдромах, при этом наличие КЗНК ассоциировано с приёмом ЛС нежелательных к применению при падениях в анамнезе (ОШ=2,75 [95% ДИ 0,87; 8,7], $p=0,073$). Пациенты с КЗНК характеризовались большим количеством ненadleжащего назначения ЛС из второй категории ($p=0,02$) и в целом чаще имели такие назначения по сравнению с пациентами без КЗНК (ОШ=2,22 [95% ДИ 1,12; 4,42], $p=0,02$).

В третьей категории выявлено 3 критерия по ненadleжащему назначению ЛС, которые следует применять с осторожностью, причём наличие КЗНК ассоциировано с применением ЛС, которые могут вызвать

Таблица 2. Анализ ненadleжащего назначения ЛС по категориям, представленным в критериях Бирса

ЛС или фармакотерапевтическая группа	Все пациенты (n=367)	КЗНК		p
		Нет (n=172)	Есть (n=195)	
Категория 1: ненадлежащее назначение ЛС				
ЛС для обезболивания, n (%)	29 (7,9)	2 (1,2)	27 (13,8)	<0,001
Амиодарон, n (%)	14 (3,8)	0 (0)	14 (7,2)	<0,001
Доксазозин, n (%)	8 (2,2)	3 (1,7)	5 (2,6)	0,728
Нифедипин, n (%)	2 (0,5)	1 (0,6)	1 (0,5)	>0,999
Дигоксин, n (%)	21 (5,7)	8 (4,7)	13 (6,7)	0,407
ЛС для лечения заболеваний сердечно-сосудистой системы и антитромботические, n (%)	254 (69,2)	127 (73,8)	127 (65,1)	0,071
Антигистаминные ЛС 1-го поколения, n (%)	3 (0,8)	1 (0,6)	2 (1)	>0,999
Амитриптилин, n (%)	2 (0,5)	0 (0)	2 (1)	0,501
Нейролептики, n (%)	12 (3,3)	4 (2,3)	8 (4,1)	0,339
Зопиклон, n (%)	1 (0,3)	0 (0)	1 (0,5)	>0,999
ЛС для лечения заболеваний центральной нервной системы, n (%)	15 (4,1)	4 (2,3)	11 (5,6)	0,109
Инсулины, n (%)	3 (0,8)	1 (0,6)	2 (1)	>0,999
Производные сульфонилмочевины, n (%)	36 (9,8)	19 (11)	17 (8,7)	0,454
ЛС для лечения заболеваний эндокринной системы, n (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	–
Ингибиторы протонной помпы, n (%)	63 (17,2)	27 (15,7)	36 (18,5)	0,483
Атропин, n (%)	1 (0,3)	1 (0,6)	0 (0)	0,469
Вазелиновое масло, n (%)	1 (0,3)	0 (0)	1 (0,5)	>0,999
ЛС для лечения заболеваний желудочно-кишечного тракта, n (%)	64 (17,4)	27 (15,7)	37 (19)	0,409
Количество ненадлежащего назначения ЛС на одного пациента из категории 1, M±SD и Me [25%; 75%]	1,2±0,8 1 [1; 2]	1,1±0,7 1 [1; 1]	1,3±0,9 1 [1; 2]	0,037
Количество пациентов, имеющих ненадлежащее назначение ЛС из категории 1, n (%)	293 (79,8)	139 (80,8)	154 (79)	0,661
Категория 2: ненадлежащее назначение ЛС при определенных заболеваниях и синдромах				
Падения в анамнезе в сочетании с ЛС с выраженным антихолинергическим действием, n (%)	4 (1,1)	2 (1,2)	2 (1)	>0,999
Падения в анамнезе в сочетании с нейролептиками, n (%)	5 (1,4)	1 (0,6)	4 (2,1)	0,377
Падения в анамнезе в сочетании с зопиклоном, n (%)	1 (0,3)	0 (0)	1 (0,5)	>0,999
Падения в анамнезе в сочетании с противоэпилептическими ЛС, n (%)	5 (1,4)	1 (0,6)	4 (2,1)	0,377

Таблица 2. Продолжение

ЛС или фармакотерапевтическая группа	Все пациенты (n=367)	КЗНК		p
		Нет (n=172)	Есть (n=195)	
Падения в анамнезе в сочетании с опиоидами, n (%)	1 (0,3)	0 (0)	1 (0,5)	>0,999
Падения в анамнезе в сочетании с трициклическими антидепрессантами, n (%)	2 (0,5)	0 (0)	2 (1)	0,501
Все ЛС нежелательные к применению при падениях, n (%)	16 (4,4)	4 (2,3)	12 (6,2)	0,073
ХСН в сочетании с недигидропиридиновыми блокаторами кальциевых каналов, n (%)	2 (0,5)	0 (0)	2 (1)	0,501
ХСН в сочетании с нестероидными противовоспалительными средствами, n (%)	18 (4,9)	6 (3,5)	12 (6,2)	0,238
Все ЛС нежелательные к применению при ХСН, n (%)	20 (5,4)	6 (3,5)	14 (7,2)	0,12
Деменция в сочетании с ЛС с выраженным антихолинергическим действием, n (%)	2 (0,5)	1 (0,6)	1 (0,5)	>0,999
Деменция в сочетании с нейролептиками, n (%)	10 (2,7)	4 (2,3)	6 (3,1)	0,755
Деменция в сочетании с "Z-препаратами", n (%)	1 (0,3)	0 (0)	1 (0,5)	>0,999
Все ЛС нежелательные к применению при деменции или когнитивных расстройствах, n (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	–
Язвенная болезнь желудка или 12-перстной кишки в сочетании с нестероидными противовоспалительными средствами, n (%)	3 (0,8)	0 (0)	3 (1,5)	0,251
Симптомы нижних мочевых путей и/или доброкачественная гиперплазия предстательной железы в сочетании с ЛС с выраженным антихолинергическим действием, n (%)	3 (0,8)	2 (1,2)	1 (0,5)	0,602
Количество ненадлежащего назначения ЛС на одного пациента из категории 2, M±SD и Me [25%; 75%]	0,2±0,5 0 [0; 0]	0,1±0,4 0 [0; 0]	0,2±0,5 0 [0; 0]	0,02
Количество пациентов, имеющих ненадлежащее назначение ЛС из категории 2, n (%)	43 (11,7)	13 (7,6)	30 (15,4)	0,02
Категория 3: ненадлежащее назначение ЛС, которые следует применять с осторожностью				
ЛС, которые могут вызвать синдром неадекватной секреции антидиуретического гормона или гипонатриемию, n (%)	280 (76,3%)	124 (72,1%)	156 (80%)	0,076
Дабигатрана этексилат, n (%)	34 (9,3)	13 (7,6)	21 (10,8)	0,29
Ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 типа, n (%)	9 (2,5)	3 (1,7)	6 (3,1)	0,51
Количество ненадлежащего назначения ЛС на одного пациента из категории 3, M±SD и Me [25%; 75%]	1,4±0,8 1 [1; 2]	0,8±0,5 1 [1; 1]	1,9±0,6 2 [2; 2]	<0,001
Количество пациентов, имеющих ненадлежащее назначение ЛС из категории 3, n (%)	325 (88,6)	130 (75,6)	195 (100)	<0,001
Категория 4: ненадлежащее назначение ЛС, в связи с возможным развитием клинически значимых лекарственных взаимодействий				
Комбинация ингибиторов ренин-ангиотензиновой системы с калийсберегающими диуретиками, n (%)	325 (88,6)	130 (75,6)	195 (100)	<0,001
Комбинация ≥2 ЛС с выраженным антихолинергическим действием, n (%)	2 (0,5)	0 (0)	2 (1)	0,501
Комбинация неселективных α-адреноблокаторов с диуретиками, n (%)	22 (6)	8 (4,7)	14 (7,2)	0,309
Количество ненадлежащего назначения ЛС на одного пациента из категории 4, M±SD и Me [25%; 75%]	1±0,4 1 [1; 1]	0,8±0,5 1 [1; 1]	1,1±0,3 1 [1; 1]	<0,001
Количество пациентов, имеющих ненадлежащее назначение ЛС из категории 4, n (%)	325 (88,6)	130 (75,6)	195 (100)	<0,001
Категория 5: ненадлежащее назначение ЛС, дозировку которых следует корректировать в зависимости от уровня функции почек				
Дабигатрана этексилат при клиренсе креатинина <30 мл/мин, n (%)	1 (0,3)	0 (0)	1 (0,5)	>0,999
Ривароксабан при клиренсе креатинина <15 мл/мин, n (%)	27 (7,4)	10 (5,8)	17 (8,7)	0,288
Спиронолактон при клиренсе креатинина <30 мл/мин, n (%)	10 (2,7)	6 (3,5)	4 (2,1)	0,525
Нестероидные противовоспалительные средства при клиренсе креатинина <30 мл/мин, n (%)	3 (0,8)	0 (0)	3 (1,5)	0,251
Количество ненадлежащего назначения ЛС на одного пациента из категории 5, M±SD и Me [25%; 75%]	0,1±0,3 0 [0; 0]	0,1±0,3 0 [0; 0]	0,1±0,4 0 [0; 0]	0,423
Количество пациентов, имеющих ненадлежащее назначение ЛС из категории 5, n (%)	39 (10,6)	16 (9,3)	23 (11,8)	0,439
Категория 6: ненадлежащее назначение ЛС, с выраженным антихолинергическим действием				
Пациенты, имеющие в назначениях ЛС с выраженным антихолинергическим действием, n (%)	4 (1,1)	2 (1,2)	2 (1)	>0,999
КЗНК – клинически значимое кровотечение, ЛС – лекарственное средство, ХСН – хроническая сердечная недостаточность				

синдром неадекватной секреции антидиуретического гормона или гипонатриемия (ОШ=1,55 [95% ДИ 0,95; 2,51], $p=0,076$). Пациенты с КЗНК характеризовались большим количеством ненадлежащего назначения ЛС из третьей категории ($p<0,001$) и в целом чаще имели такие назначения по сравнению с пациентами без КЗНК (ОШ=127 [95% ДИ 7,77; 2087], $p<0,001$). При этом каждое дополнительное ЛС ассоциировано с увеличением шансов наличия КЗНК в среднем в 46 [95% ДИ 23,4; 101] раз ($p<0,001$).

В четвертой категории выявлено 3 критерия по ненадлежащему назначению ЛС, в связи с возможным развитием клинически значимых лекарственных взаимодействий, причем наличие КЗНК было ассоциировано с применением комбинации ингибиторов ренина-льдостероновой системы совместно с калийсберегающими диуретиками (ОШ=127 [95% ДИ 7,77; 2087], $p<0,001$). Пациенты с КЗНК характеризовались большим количеством ненадлежащего назначения ЛС из четвертой категории ($p<0,001$) и чаще имели такие назначения по сравнению с пациентами без КЗНК (ОШ=127 [95% ДИ 7,77; 2087], $p<0,001$). Каждая дополнительная комбинация ЛС в назначениях ассоциирована с увеличением шансов наличия КЗНК в среднем в 7,85 [95% ДИ 3,95; 17,9] раз ($p<0,001$).

В пятой категории выявлено 4 критерия по ненадлежащему назначению ЛС, дозировку которых следует корректировать в зависимости от функции почек, однако без значимых различий между группой пациентов с КЗНК и без КЗНК. В шестой категории по ненадлежащему назначению ЛС, с выраженным антихолинергическим действием, также не выявлено значимых различий между группой пациентов с КЗНК и без КЗНК.

Обсуждение

В исследовании выявлено, что среди пациентов 80 лет и старше с ФП на фоне приёма ПОАК 98,6% пациентов имели в назначениях хотя бы одно ненадлежащее назначение ЛС согласно критериям Бирса, что подтверждает их крайне высокую частоту и может быть связано с недостаточной осведомлённостью врачей о существовании данных критериев или небольшим опытом их использования в реальной клинической практике. Кроме того, установлено, что пациенты с КЗНК характеризовались более высокой частотой и средним количеством ненадлежащего назначения ЛС на одного пациента, причём каждое дополнительное ненадлежащее назначение ЛС ассоциировано с увеличением шансов наличия КЗНК, что свидетельствует о значительной роли критериев Бирса в прогнозировании КЗНК на фоне приёма ПОАК.

Наличие полученных ассоциаций КЗНК с конкретными ЛС или фармакотерапевтическими группами

можно объяснить следующим образом. Амiodарон является сильным ингибитором Р-гликопротеина — белка-транспортера, который осуществляет транспорт ПОАК из просвета желудочно-кишечного тракта и принимает участие в печеночной, а также почечной элиминации антикоагулянтов. Таким образом, применение амиодарона совместно с ПОАК приводит к снижению метаболизма и повышению концентрации ПОАК и, как следствие, может приводить к КЗНК [13].

Среди ЛС для обезболивания абсолютное большинство относилось к группе нестероидных противовоспалительных препаратов, которые способны подавлять циклооксигеназу-1 в тромбоцитах, в результате чего нарушается синтез тромбоксана A₂, а соответственно снижается агрегация тромбоцитов и повышается риск развития геморрагических осложнений, особенно при совместном приеме с ПОАК [14]. Кроме того, приём нестероидных противовоспалительных препаратов может быть связан с непосредственным повреждающим действием их на стенку желудка, приводящим к эрозивно-язвенному поражению желудочно-кишечного тракта, которое в совокупности с изменёнными реологическими свойствами крови на фоне приёма ПОАК, может приводить к развитию кровотечения из желудочно-кишечного тракта [5, 14].

Падение является потенциально модифицируемым фактором развития геморрагических осложнений [1, 2], при этом наиболее часто развиваются кровотечения по типу КЗНК. Таким образом, приём ЛС, способных повысить риск развития падений, совместно с ПОАК закономерно приводит к более высокой частоте развития КЗНК.

В группе ЛС, которые могут вызвать синдром неадекватной секреции антидиуретического гормона или гипонатриемия, абсолютное большинство составили амитриптилин, карбамазепин, трамадол, нейролептики и диуретики. Психотропные средства, также как и опиоидный анальгетик трамадол, могут иметь побочные эффекты со стороны центральной нервной системы, в том числе такие как головокружение, слабость, нарушение координации и т.д., что способствует повышенному риску развития падений и травматизации, особенно у пожилых пациентов. Следовательно, при совместном приёме данных ЛС с ПОАК возрастает частота развития КЗНК. Диуретики тоже могут способствовать повышению риска развития кровотечений. В исследовании J. Launbjerg и соавт. [15] обнаружено, что включение в терапию тиазидных диуретиков у пациентов, находящихся на лечении ПОАК, увеличивает риск развития кровотечения на 5,2%. Авторы подчеркивают, что данный факт требует тщательного дальнейшего изучения. Можно предположить, что подобные результаты связаны с электролитными нарушениями, которые могут развиваться на фоне приема диуретиков. Так, гипокалиемия и гипомagneмия способствуют развитию аритмий, гипонатриемия — гипотонии, что в свою

очередь может приводить к слабости, нарушениям сознания и падениям. Гипокальциемия может приводить к судорогам и падениям. Повышенный риск падений, как уже упомянуто ранее, влечет повышенный риск развития кровотечений, в первую очередь по типу КЗНК.

При совместном приёме ингибиторов ренин-ангиотензиновой системы с калийсберегающими диуретиками возрастает риск электролитных нарушений в виде гиперкалиемии, проявляющейся приступами судорог, общей слабостью и брадикардией. Данный комплекс симптомов закономерно приводит к повышенному риску падений у пожилых пациентов, а соответственно к повышению частоты КЗНК. Кроме того, спиронолактон в высоких дозах (>25 мг/сут.) ингибирует Р-гликопротеин, что способствует повышению концентрации ПОАК в плазме крови [13].

Ограничения исследования

К ограничениям исследования следует отнести то, что выборка пациентов в зависимости от типа ПОАК была неравномерной — большинство пациентов принимали ривароксабан (65%), чуть меньше — апиксабан (26%) и самая малочисленная группа — дабигатрана этексилат (9%). Такая разница обусловлена дизайном, так как изучена реальная клиническая практика и пациенты последовательно включались в исследование. Также фокус маркера оценки безопасности ПОАК был сделан на развитие КЗНК без учета больших кровотечений. Это объясняется тем фактом, что все существующие исследования в основном сосредоточены на прогнозировании возникновения большого кровотечения, тогда как количество исследований, изучающих роль критериев Бирса в прогнозировании КЗНК в выборке пожилых пациентов ограничено, поэтому в цели исследования сделан акцент на прогнозировании возникновения КЗНК. Кроме того, предположения, высказанные авторами, почему некоторые критерии могли привести к падениям и повлиять на развитие КЗНК, следует интерпретировать с осторожностью. Так как в работе не проводился дополнительный анализ факта падения у пациентов на фоне приёма данных ЛС, заключить, что приём определённых ЛС стал причиной падения не представляется возможным и остаётся только в рам-

ках предположения. Возможно, для более точного объяснения причинно-следственной связи необходимы специально спланированные исследования. Необходимо также отметить, что критерии Бирса существенно шире, чем оценка безопасности антикоагулянтной терапии и предназначены для принятия решений о всей фармакологической терапии у пациентов 65 лет и старше. Принимать решение о выборе ЛС и схемы лечения необходимо совместно с пациентом или лицами, осуществляющими уход за ним, поскольку могут возникнуть ситуации, в которых начало или продолжение приёма ЛС, использование которого является ненадлежащим в соответствии с критериями Бирса, в конкретном случае будет рациональным, так как отвечает заявленным предпочтениям, материальным возможностям и конечным целям лечения пожилого пациента. Также следует отметить, что критерии Бирса не одинаково применимы ко всем странам, например, в связи с национальными различиями в доступности ЛС.

Заключение

В исследовании показана высокая частота ненадлежащего назначения ЛС согласно критериям Бирса у пациентов с ФП 80 лет и старше, в связи с чем необходимо повышать информированность врачей о наличии данного фармакологического ограничительного перечня и обучать их использованию в реальной клинической практике. Обнаружена ассоциация между ненадлежащим назначением ЛС и частотой развития КЗНК, при этом чем больше ненадлежащих назначений ЛС имел пациент, тем выше был шанс развития КЗНК. Продemonстрированная связь указывает на высокий потенциал использования критериев Бирса в качестве инструмента, позволяющего предсказать и в перспективе предотвратить развитие КЗНК на фоне приёма ПОАК, что поможет обеспечить фармакобезопасность ПОАК и повысить качество жизни пожилых пациентов с ФП.

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

References / Литература

1. Van Gelder IC, Rienstra M, Bunting KV, et al; ESC Scientific Document Group. 2024 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). Eur Heart J. 2024;45(36):3314-414. DOI:10.1093/eurheartj/ehae176.
2. Arakelyan MG, Bockeria LA, Vasilieva EY, et al. 2020 Clinical guidelines for Atrial fibrillation and atrial flutter. Russian Journal of Cardiology. 2021;26(7):4594. (In Russ.) [Аракелян М.Г., Бокерия Л.А., Васильева Е.Ю. и др. Фибрилляция и трепетание предсердий. Клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал. 2021;26(7):4594]. DOI:10.15829/1560-4071-2021-4594.
3. Praskurnichy EA, Morozova OI. Clinical status and burden of atrial fibrillation in obese individuals: assessment of the effects of implementing weight control programs. The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine. 2021;14(4):15-26. (In Russ.) [Праскурничий Е.А., Морозова О.И. Клинический статус и бремя фибрилляции предсердий у лиц с ожирением: оценка эффектов реализации программ по контролю массы тела. Вестник современной клинической медицины. 2021;14(4):15-26]. DOI:10.20969/VSKM.2021.14(4).15-26.
4. Schnabel RB, Yin X, Gona P, et al. 50 year trends in atrial fibrillation prevalence, incidence, risk factors, and mortality in the Framingham Heart Study: a cohort study. Lancet. 2015;386(9989):154-62. DOI:10.1016/S0140-6736(14)61774-8.
5. Tkacheva ON, Vorobyova NM, Kotovskaya YuV, et al. Antithrombotic therapy in the elderly and senile age: the consensus opinion of experts of the Russian Association of Gerontologists and Geriatricians and the National Society of Preventive Cardiology. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2021;20(3):2847. (In Russ.) [Ткачева О.Н., Воробьева Н.М., Котовская Ю.В. и др. Антитромботическая терапия в пожилом и старческом возрасте: согласованное мнение экспертов Российской ассоциации геронтологов и гериатров и Национального общества профилактической кардиологии. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2021;20(3):2847]. DOI:10.15829/1728-8800-2021-2847.

6. Vorobyova NM, Tkacheva ON. Use of oral anticoagulants in elderly patients with geriatric syndromes: what's new? Rational Pharmacotherapy in Cardiology. 2020;16(6):984-93. (In Russ.) [Воробьева Н.М., Ткачева О.Н. Применение пероральных антикоагулянтов у пожилых пациентов с гериатрическими синдромами: что нового? Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2020;16(6):984-93]. DOI:10.20996/1819-6446-2020-12-03.
7. Sychev DA, Chernyaeva MS, Rozhkova MA, et al. Safety of direct oral anticoagulants in the treatment of atrial fibrillation in geriatric patients: focus on clinically relevant non-major bleeding. Pharmateca. 2024;2024;31(4):8-23. (In Russ.) [Сычев Д. А., Черняева М. С., Рожкова М. А. и др. Безопасность прямых оральных антикоагулянтов в лечении фибрилляции предсердий у гериатрических пациентов: фокус на клинически значимые небольшие кровотечения. Фарматека. 2024;31(4):8-23]. DOI:10.18565/pharmateca.2024.4.8-23.
8. Chernyaeva MS, Rozhkova MA, Kondrakhin AP, et al. Frequency and Structure of Clinically Relevant Non-Major Bleeding During Direct Oral Anticoagulants in Patients Over 80 Years Old with Non-Valvular Atrial Fibrillation. Effective Pharmacotherapy. 2024;20(6):28-38. [Черняева М.С., Рожкова М.А., Кондрахин А.П. и др. Частота встречаемости и структура клинически значимых небольших кровотечений на фоне приема прямых оральных антикоагулянтов у пациентов 80 лет и старше с неклапанной фибрилляцией предсердий. Эффективная фармакотерапия. 2024;20(6):28-38]. DOI:10.33978/2307-3586-2024-20-26-28-38.
9. Catalani F, Campello E, Occhipinti G, et al. Efficacy and safety of direct oral anticoagulants in older adults with atrial fibrillation: a prospective single-centre cohort study. Intern Emerg Med. 2023;18(7):1941-9. DOI:10.1007/s11739-023-03375-9.
10. 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.183724.
11. Sychev DA, Chernyaeva MS, Rozhkova MS, Vorobyova AE. Potentially Inappropriate Medications for Use in Older Adults: Beers Criteria (2023 American Geriatrics Society Guidelines). Safety and Risk of Pharmacotherapy. 2024;12(3):253-67. (In Russ.) [Сычев Д.А., Черняева М.С., Рожкова М.С., Воробьева А.Е. Потенциально не рекомендованные лекарственные средства для применения у пациентов пожилого возраста: критерии Бирса (рекомендации Американского гериатрического общества 2023 г.). Безопасность и риск фармакотерапии. 2024;12(3):253-67]. DOI:10.30895/2312-7821-2024-420.
12. Chernyaeva MS, Rozhkova MA, Kazakova MV, et al. Experience of using Beers criteria in clinical practice (according to Russian literature). FARMAKOEKONOMIKA. Modern Pharmacoeconomics and Pharmacoepidemiology. 2024;17(3):384-95. (In Russ.) [Черняева М.С., Рожкова М.А., Казакова М.В. и др. Опыт использования критериев Бирса в клинической практике (по данным отечественной литературы). ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология. 2024;17(3):384-95]. DOI:10.17749/2070-4909/farmakoeconomika.2024.262.
13. Sychev DA, Ostroumova OD, Pereverzev AP, et al. Risk factors for drug-induced diseases. Part 3. Drug-drug interactions and drug-food interactions. Pharmateca. 2022;29(1):10-8. (In Russ.) [Сычев Д.А., Остроумова О.Д., Переверзев А.П. и др. Факторы риска лекарственно-индуцированных заболеваний. Часть 3. Межлекарственные взаимодействия и взаимодействие лекарственных средств с пищей. Фарматека. 2022;29(1):10-8.] DOI:10.18565/pharmateca.2022.1.10-18.
14. Sychev IN, Fedina LV, Gabrielyan DA, et al. Anticoagulant therapy with direct oral anticoagulants in conditions of polypharmacy: a course for safety. Medical Council. 2022;16(17):52-64. (In Russ.) [Сычев И.Н., Федина Л.В., Габриелян Д.А. и др. Антикоагулянтная терапия прямыми пероральными антикоагулянтами в условиях полипрагмазии: курс на безопасность. Медицинский Совет. 2022;16(17):52-64]. DOI:10.21518/2079-701X-2022-16-17-52-64.
15. Launbjerg J, Egeblad H, Heaf J, et al. Bleeding complications to oral anticoagulant therapy: multivariate analysis of 1010 treatment years in 551 outpatients. J Intern Med. 1991;229(4):351-5. DOI:10.1111/j.1365-2796.1991.tb00358.x.

Сведения об Авторах/About the Authors

Черняева Марина Сергеевна [Marina S. Chernyaeva]

eLibrary SPIN 2244-0320, ORCID 0000-0003-3091-7904

Рожкова Мария Александровна [Maria A. Rozhkova]

eLibrary SPIN 7918-9248, ORCID 0009-0001-9329-7477

Ильина Екатерина Сергеевна [Ekaterina S. Ilina]

eLibrary SPIN 1472-7776, ORCID 0000-0003-3012-551X

Моисеева Екатерина Александровна [Ekaterina A. Moiseeva]

eLibrary SPIN 3244-5642, ORCID 0009-0004-5050-4220

Горелов Егор Алексеевич [Egor A. Gorelov]

eLibrary SPIN 5783-8682, ORCID 0009-0008-5956-7681

Егорова Лариса Александровна [Larisa A. Egorova]

eLibrary SPIN 8260-2686, ORCID 0000-0001-9777-3832

Масленникова Ольга Михайловна [Olga M. Maslennikova]

eLibrary SPIN 5516-9979, ORCID 0000-0001-9599-7381

Ломакин Никита Валерьевич [Nikita V. Lomakin]

eLibrary SPIN 8761-0678, ORCID 0000-0001-8830-7231

Сычев Дмитрий Алексеевич [Dmitry A. Sychev]

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

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Влияние гиперлипопротеидемии(а) на диагноз семейной гиперхолестеринемии и оценку сердечно-сосудистого риска

Намиток А. М.^{1,2*}, Чубыкина У. В.³, Зафираки В. К.², Ежов М. В.³

¹ГБУЗ "Научно-исследовательский институт — Краевая клиническая больница № 1 им. С. В. Очаповского" Минздрава Краснодарского края, Краснодар, Россия

²ФГБОУ ВО "Кубанский государственный медицинский университет" Минздрава России, Краснодар, Россия

³ФГБУ "Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии им. акад. Е. И. Чазова" Минздрава России, Москва, Россия

Цель. Оценить вклад экстремально повышенной концентрации липопротеида(а) (Лп(а)) в стратификацию сердечно-сосудистого риска по шкале SCORE-2 и вероятность диагноза семейной гиперхолестеринемии (СГХС).

Материал и методы. В ретроспективное исследование включены 45 пациентов (из них 25 мужчин) с гиперлипопротеидемией (а) из федерального регистра "РЕНЕССАНС". Участники исследования были старше 40 лет и имели уровень Лп(а) ≥ 180 мг/дл. Диагноз гетерозиготной СГХС подтвержден с использованием критериев сети голландских липидных клиник (Dutch Lipid Clinic Network, DLCN). Корректировка уровня холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛНП) выполнена по формуле Фридвальда в модификации Далена. Сердечно-сосудистый риск (по шкале SCORE2) рассчитывался с учётом уровня ХС ЛНП до и после проведённой коррекции.

Результаты. Среди 45 пациентов уровень ХС ЛНП, рассчитанный по формуле Фридвальда, составил 5,1 [3,17; 7,19] ммоль/л. После корректировки с использованием модификации Далена уровень ХС ЛНП составил 3,03 [1,54; 4,96] ммоль/л, т.е. оказался значительно ниже исходного (на 2,07 ммоль/л и на 40,6%, $p < 0,001$). Пересчёт на основе скорректированных уровней ХС ЛНП повлиял на диагноз СГХС у 8 (26%) из 31 пациентов. Корректировка значений риска по SCORE2 с учетом Лп(а) показала значительное увеличение величины сердечно-сосудистого риска. Исходная медиана значения SCORE2 составила 14% [7; 20], а после корректировки увеличилась до 27,2% [13,6; 54,5] — на 94% ($p < 0,005$).

Заключение. Включение Лп(а) в рутинную оценку сердечно-сосудистого риска и диагностику СГХС является важным дополнением для более точной стратификации риска и назначения медикаментозного лечения. У пациентов с экстремальной гиперлипопротеидемией (а) уровень ХС ЛНП может быть завышенным в сравнении с истинным, что неизбежно повлияет на точность диагноза СГХС и стратегию лечения. Будущие многоцентровые исследования должны включать более крупные и разнообразные группы населения для подтверждения этих выводов.

Ключевые слова: липопротеид(а), семейная гиперхолестеринемия, SCORE-2, формула Фридвальда, поправка Далена, гиперлипопротеидемия(а), липидный профиль.



Для цитирования: Намиток А. М., Чубыкина У. В., Зафираки В. К., Ежов М. В. Влияние гиперлипопротеидемии(а) на диагноз семейной гиперхолестеринемии и оценку сердечно-сосудистого риска. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2025;21(1):47-53. DOI: 10.20996/1819-6446-2025-3106. EDN GUFWHD

Impact of hyperlipoproteinemia(a) on the diagnosis of familial hypercholesterolemia and cardiovascular risk assessment

Namitokov A. M.^{1,2*}, Chubykina U. V.³, Zafiraki V. K.², Ezhov M. V.³

¹Scientific Research Institute — S. V. Ochapovsky Regional Clinical Hospital No 1, Krasnodar, Russia

²Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia

³E. I. Chazov National Medical Research Center of Cardiology, Moscow, Russia

Aim. To assess the contribution of extremely elevated Lipoprotein(a) [Lp(a)] level to cardiovascular risk stratification using the SCORE-2 scale and the likelihood of familial hypercholesterolemia (FH) diagnosis.

Material and methods. A retrospective cohort study included 45 patients (25 men) with hyperlipoproteinemia(a) from the federal registry "RENESSANS." Participants were over 40 years old and had Lp(a) levels ≥ 180 mg/dL. The diagnosis of heterozygous FH was confirmed using the Dutch Lipid Clinic Network (DLCN) criteria. Low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) levels were adjusted using Friedewald formula modified by Dahlen. Cardiovascular risk (SCORE-2) was calculated considering LDL-C levels before and after adjustment.

Results. Among the 45 patients, the LDL-C level calculated using Friedewald formula was 5.1 [3.17; 7.19] mmol/L. After adjustment with Dahlen's modification, the LDL-C level decreased to 3.03 [1.54; 4.96] mmol/L, representing a significant reduction (by 2.07 mmol/L or 40.6%, $p < 0.001$). Adjusted LDL-C levels affected the FH diagnosis in 8 (26%) out of 31 patients. Incorporating Lp(a) into the SCORE-2 risk assessment significantly increased cardiovascular risk estimates. The median SCORE-2 value initially was 14% [7; 20], which increased to 27.2% [13.6; 54.5] after adjustment, representing a 94% increase ($p < 0.005$).

Conclusion. Including Lp(a) in routine cardiovascular risk assessment and FH diagnosis is an important addition for more accurate risk stratification and appropriate pharmacological management. In patients with extreme hyperlipoproteinemia(a), LDL-C levels may be overestimated compared to true values, potentially affecting the accuracy of FH diagnosis and treatment strategies. Future multicenter studies should include larger and more diverse populations to validate these findings.

Keywords: lipoprotein (a), familial hypercholesterolemia, SCORE-2, Friedewald formula, Dahlen's correction, hyperlipoproteinemia (a), lipid profile.

For citation: Namitokov A. M., Chubykina U. V., Zafiraki V. K., Ezhov M. V. Impact of hyperlipoproteinemia(a) on the diagnosis of familial hypercholesterolemia and cardiovascular risk assessment. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2025;21(1):47-53. DOI: 10.20996/1819-6446-2025-3106. EDN GUFWHD

Введение

Липопротеид(а) (Лп(а)) — уникальная липидная частица с наиболее сложной и вариабельной структурой. Как и холестерин липопротеидов низкой плотности (ХС ЛНП), Лп(а) имеет апобелок В-100 в составе ЛНП-подобной частицы. Но специфичный структурный компонент Лп(а) — наличие апобелка(а), который обладает высокой степенью гомологии (78-100%) с одним из основных проферментов системы гемостаза — молекулой плазминогена [1]. Благодаря такой уникальной структуре в эквивалентном соотношении Лп(а) является более значимым фактором риска, чем ХС ЛНП, поскольку считается одновременно проатерогенным, провоспалительным и протромбогенным фактором [2]. Используемые в клинической практике способы определения уровня ХС ЛНП (прямым или расчётным методом с применением формулы Фридвальда) учитывают холестерин, входящий как в состав Лп(а), так и ЛНП. Для расчёта скорректированного уровня ХС ЛНП, учитывающего холестерин, входящий в состав Лп(а), используют формулу Фридвальда в модификации Далена [3]. В частности, если у пациента в анализах крови выявлено повышение ХС ЛНП до 6 ммоль/л, но при этом концентрация Лп(а) очень высокая, например, 180 мг/дл, то истинный уровень ХС ЛНП у него будет ниже и составит 4,6 ммоль/л [3]. Применение модификации формулы Фридвальда для расчёта скорректированного уровня ХС ЛНП, учитывающего концентрацию Лп(а), может существенно изменить оценку сердечно-сосудистого риска и, следовательно, повлиять на выбор стратегии гиполипидемической терапии. Например, при очень высоком уровне Лп(а) истинный уровень ХС ЛНП может быть ниже, чем рассчитанный традиционными методами, что требует пересмотра тактики лечения. Согласно эпидемиологическим исследованиям, проведённым в Европе и России, около 20% людей в российской популяции имеют уровень Лп(а) >30 мг/дл [4], что близко к показателям в западных странах [5]. При экстраполяции этих данных можно предположить, что значительная часть российского населения также подвержена повышенному риску сердечно-сосудистых заболеваний, связанному с высоким уровнем Лп(а).

Согласно текущим российским и европейским рекомендациям, пациенты с экстремальным уровнем Лп(а) — наиболее уязвимая группа больных, у которых сердечно-сосудистый риск сопоставим с таковым

у пациентов с гетерозиготной формой семейной гиперхолестеринемией (СГХС) [6, 7]. СГХС наряду с гиперлипопротеидемией(а) является распространённым генетически детерминированным нарушением липидного обмена [8, 9], в том числе в России [10], которое характеризуется повышением уровня ХС ЛНП уже с рождения и высоким риском развития атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний (АССЗ) в молодом возрасте. Пациенты с СГХС имеют значительно более высокие уровни Лп(а), чем лица без СГХС [11]. Сочетание этих двух нарушений липидного обмена имеет связь не только с более тяжёлым течением АССЗ, но также влияет на корректность постановки диагноза СГХС, поскольку используемые критерии диагностики заболевания учитывают стандартный уровень ХС ЛНП без оценки влияния концентрации Лп(а). По данным исследования, проведённого среди 206 пациентов с СГХС из российского регистра РЕНЕССАНС [12], у 23% баллы в критериях сети голландских липидных клиник (Dutch Lipid Clinic Network, DLCN) были скорректированы после пересчёта уровня ХС ЛНП с поправкой на концентрацию Лп(а) [13]. Это подразумевает, что часть пациентов с клиническим диагнозом СГХС на самом деле может иметь очень высокий уровень Лп(а), который скрывается под маской СГХС. Информация о скорректированном уровне ХС ЛНП помогает врачу уточнить диагноз СГХС и определяет необходимость проведения генетического тестирования, а также позволяет стратифицировать сердечно-сосудистый риск пациента и выбрать правильную стратегию каскадного скрининга для выявления гиперлипопротеинемии(а) и СГХС у членов семьи.

Стандартные шкалы сердечно-сосудистого риска SCORE (Systematic COronary Risk Evaluation) и SCORE2 включают такие параметры, как возраст, пол, уровень общего холестерина или холестерина, не входящего в состав Лп(а) высокой плотности (ХС неЛВП), артериальное давление и курение, с поправкой на регион проживания. Несмотря на эффективность этих шкал в стратификации риска и решении вопроса об инициации гиполипидемической терапии, точность прогнозирования с их помощью может быть далека от оптимальной в силу ограниченного количества принимаемых во внимание переменных, в том числе благодаря некорректной оценке уровня Лп(а). Согласно клиническим рекомендациям, всем необходимо измерять концентрацию Лп(а) по крайней мере один раз в течение жизни для стратификации сердечно-

сосудистого риска и определения тактики лечения [7]. Акцентирование внимания на выявлении пациентов с гиперлипотеидемией(а) особенно актуально в эпоху разработки таргетных препаратов, изолированно воздействующих на уровень Лп(а) [6].

Цель исследования — оценить вклад экстремально повышенной концентрации Лп(а) в стратификацию сердечно-сосудистого риска по шкале SCORE2 и постановку диагноза СГХС.

Материал и методы

В ретроспективное исследование включались пациенты из федерального регистра "РЕНЕССАНС" (Регистр пациентов с СГХС и пациентов очень высокого сердечно-сосудистого риска с недостаточной эффективностью проводимой гиполипидемической терапии, NCT02208869), отвечающие следующим критериям: возраст старше 40 лет (возраст с которого учитывается SCORE-2), уровень Лп(а) ≥ 180 мг/дл, подписанное информированное согласие. Всего в регистре на момент отбора состояло 4676 пациентов, из них с СГХС — 3174 и 1502 пациента категории очень высокого сердечно-сосудистого риска (ОВССР). Критериям включения соответствовали 45 пациентов. Критериев исключения не было. Схема отбора пациентов отражена на рис. 1.

Для верификации диагноза гетерозиготной СГХС в регистре использовали критерии DLCN. При установлении диагноза учитывали отягощенный наследственный и персональный анамнез ранних АССЗ, уровень ХС ЛНП у пациента и его родственников, данные объективного осмотра (сухожильные ксантомы и липоидная дуга роговицы). Пациенты, имеющие 9 и более баллов, соответствовали определенному диагнозу СГХС, от 6 до 8 баллов — вероятному диагнозу СГХС, от 3 до 5 баллов — возможному диагнозу гетерозиготной СГХС. В соответствии с данными регистра в проведенном исследовании "определенному" диагнозу СГХС соответствовало 18 пациентов, "вероятному" — 10 пациентов, "возможному" — 3 пациента, остальные 14 пациентов — из категории ОВССР.



Рисунок 1. Схема отбора пациентов.

У 8 больных с СГХС ранее проводился генетический анализ, по результатам которого у 3 пациентов обнаружены патогенные варианты нуклеотидной последовательности гена рецептора *LDLR* в гетерозиготном состоянии и у 1 — в гомозиготном состоянии. У 4 пациентов патогенные варианты не обнаружены.

Для оценки риска по шкале SCORE2 использовали следующие параметры: пол, возраст, статус курения, уровень систолического артериального давления, уровень ХС неЛВП. Для расчёта уровня ХС неЛВП использовали данные о максимальных зарегистрированных и внесённых в регистр уровни ОХС и ХС ЛВП. Применяли формулу: ХС неЛВП = ОХС — ХС ЛВП. Концентрацию ХС ЛНП рассчитывали по формуле Фридвальда: ХС ЛНП (ммоль/л) = ОХС — ХС ЛВП — ТГ/2,2. Скорректированный уровень ХС ЛНП (ХС ЛНП корр. Лп(а)), учитывающий холестерин, входящий в состав Лп(а), рассчитывали по формуле Фридвальда в модификации Далена: ХС ЛНП корр. Лп(а) (ммоль/л) = ХС ЛНП — 0,3 x Лп(а) (мг/

Таблица 1. Сердечно-сосудистый риск с учетом уровня Лп(а), адаптировано из [6]

Исходный ССР (%) без учета Лп(а)	Уровень Лп(а) в плазме, мг/дл				
	30 (70 нмоль/л)	50 (115 нмоль/л)	75 (175 нмоль/л)	100 (230 нмоль/л)	150 (350 нмоль/л)
5	6,1% ($\Delta=1,1\%$)	7,0% ($\Delta=2,0\%$)	8,3% ($\Delta=3,3\%$)	9,8% ($\Delta=4,8\%$)	13,6% ($\Delta=8,6\%$)
10	12,2% ($\Delta=2,2\%$)	14,0% ($\Delta=4,0\%$)	16,5% ($\Delta=6,5\%$)	19,5% ($\Delta=9,5\%$)	27,2% ($\Delta=17,2\%$)
15	18,3% ($\Delta=3,3\%$)	20,9% ($\Delta=5,9\%$)	24,8% ($\Delta=9,8\%$)	29,3% ($\Delta=14,3\%$)	40,8% ($\Delta=25,8\%$)
20	24,4% ($\Delta=4,4\%$)	27,9% ($\Delta=7,9\%$)	33,0% ($\Delta=13,0\%$)	39,0% ($\Delta=19,0\%$)	54,5% ($\Delta=34,5\%$)
25	30,5% ($\Delta=5,5\%$)	34,9% ($\Delta=9,9\%$)	41,3% ($\Delta=16,3\%$)	48,8% ($\Delta=23,8\%$)	68,1% ($\Delta=43,1\%$)

ССР — сердечно-сосудистый риск, Лп(а) — липопропротеид(а)

Таблица 2. Общая характеристика пациентов с уровнем липопротеида(а) ≥ 180 мг/дл

Показатель	n=45
Мужчины, n (%)	25 (56)
Возраст, лет*	57 [49; 63]
Ожирение, n (%)	9 (20)
Сахарный диабет, n (%)	7 (15)
Курение, n (%)	10 (22)
Артериальная гипертония, n (%)	9 (20)
Липидный профиль	
ОХС, ммоль/л*	6,7 [4,7; 9,1]
ХС ЛВП, ммоль/л*	1,30 [1,08; 1,64]
ТГ, ммоль/л*	1,52 [1,08; 2,24]
ХС ЛНП, ммоль/л*	5,10 [3,17; 7,19]
Лп(а), мг/дл *	214,8 [199,5; 284,7]
ХС ЛНП корр. Лп(а), ммоль/л*	3,03 [1,54; 4,96]

* — данные представлены в виде Me [Q1; Q3]
ОХС — общий холестерин, ХС ЛВП — холестерин липопротеидов высокой плотности, ХС ЛНП — холестерин липопротеидов низкой плотности, ТГ — триглицериды, Лп(а) — липопротеид(а)

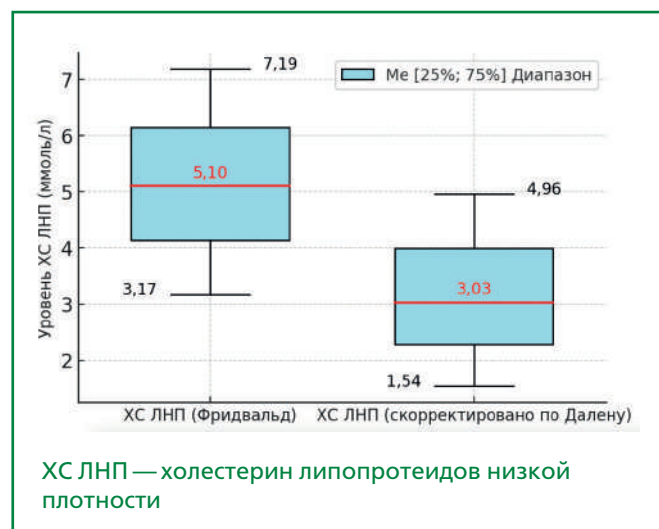


Рисунок 2. Сравнение уровня ХС ЛНП, рассчитанного по формуле Фридвальда с уровнем ХС ЛНП, рассчитанным по формуле Фридвальда в модификации Далена.

дл)/38,7. Коррекция риска по шкале SCORE2 с поправкой на концентрацию Лп(а) проводилась в соответствии с консенсусом Европейского общества по изучению атеросклероза от 2022 г. [6].

В табл. 1 представлены базовые категории риска (5, 10, 15, 20 и 25%), оцененные на основе значений традиционных факторов риска, и пошаговое увеличение риска, вызванное всё более высокими концентрациями Лп(а) — от 30 до 150 мг/дл (от 75 до 375 ммоль/л). Цветом указаны категории риска: зеленый — низкий, желтый — умеренный, голубой — высокий, красный — очень высокий. Дельта отражает процент увеличения риска с учетом Лп(а).

Статистический анализ

Статистический анализ был выполнен с использованием инструментов языка программирования Python версии 3.10 и следующих библиотек: pandas (версия 1.3.5) для обработки и анализа данных; statsmodels (версия 0.13.1) для проведения расчётов мощности и анализа эффекта; scipy (версия 1.7.3) для выполнения непараметрических тестов (критерий Уилкоксона и другие). Непрерывные переменные, такие как уровни общего холестерина, ХС ЛНП, ХС ЛВП, триглицеридов и Лп(а), представлены в виде медиан и интерквартильных размахов (медиана (Me) [Q1; Q3]), так как данные не соответствовали нормальному распределению (проверено с помощью визуального анализа гистограмм и теста Шапиро–Уилка). Для проверки гипотез о различиях между связанными выборками использовался непараметрический критерий Уилкоксона. Уровень статистической значимости принимался на уровне $p < 0,05$.

Перед началом исследования проведён анализ мощности, чтобы убедиться в достаточности выборки для выявления значимых различий между уровнями ХС ЛНП до и после корректировки по формуле Далена. На основании ожидаемого стандартизованного эффекта, равного 0,74, и уровня значимости 0,05 расчёт показал, что мощность исследования составляет 93,5%. Тем самым подтверждая, что выборка в 45 пациентов является достаточной для определения статистически значимых различий.

Результаты

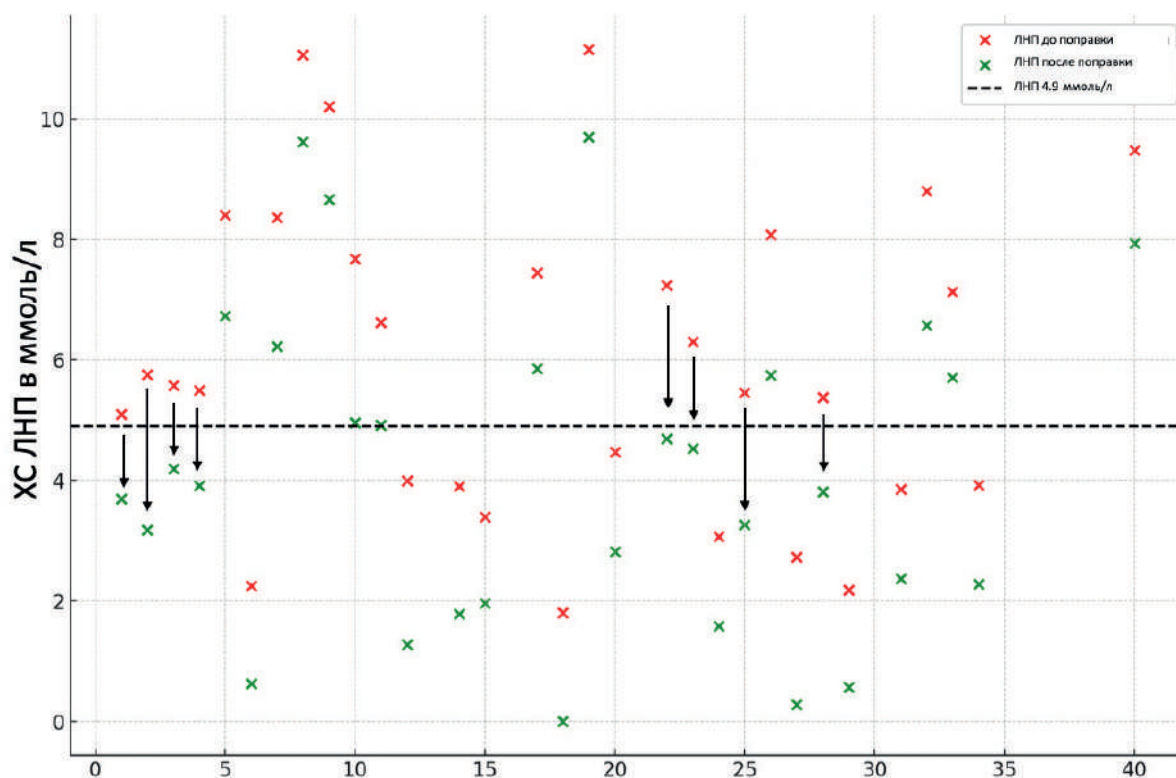
Общая характеристика пациентов представлена в табл. 2.

У 45 включённых в исследование пациентов уровень ХС ЛНП, рассчитанный по формуле Фридвальда составил 5,10 [3,17; 7,19] ммоль/л. После корректировки с использованием модификации Далена скорректированный уровень ХС ЛНП составил 3,03 [1,54; 4,96] ммоль/л (т.е. был ниже исходного на 2,07 ммоль/л и на 40,6%, $p < 0,001$ по критерию Уилкоксона) (рис. 2).

Перерасчёт критериев DLCN

Для 31 пациента в исследуемой выборке на основании критериев DLCN установлен диагноз СГХС. Одним из ключевых критериев, на которых основывается диагноз СГХС является уровень ХС ЛНП $> 4,9$ ммоль/л. Однако для пациентов с экстремальной гиперлипопротеидемией (а) необходим пересчёт показателя ЛНП с поправкой Далена. После проведения данного расчёта оказалось, что исходный уровень ЛНП $< 4,9$ ммоль/л у 8 (26%) из 31 пациента (рис. 3).

Таким образом, у каждого четвертого пациента с гиперлипопротеидемией (а) в исследованной выборке степень уверенности в диагнозе СГХС может снижаться из-за потери от 2 до 3 баллов по шкале



ХС ЛНП — холестерин липопротеидов низкой плотности, СГХС — семейная гиперхолестеринемия. Стрелкой показано изменение ХС ЛНП у пациентов со снижением <4,9 ммоль/л после коррекции

Рисунок 3. Изменение уровня ХС ЛНП при перерасчёте по формуле Фридвальда с поправкой Далена.

DLCN за счёт более низкой истинной концентрации ХС ЛНП.

Перерасчёт сердечно-сосудистого риска

Корректировка значений риска по SCORE2 с учетом Лп(а) показала его значительное увеличение. Исходная медиана значения SCORE2 была 14 [7; 20]%, после корректировки — 27,2 [13,6; 54,5]%, что составило увеличение значения на 94% ($p < 0,005$) (рис. 4).

Обсуждение

В последние годы наблюдается переосмысление значимости Лп(а) — от дополнительного фактора риска раннего атерогенеза к одной из наиболее перспективных целей таргетной терапии. Одновременно с этим увеличился интерес к переоценке места и роли Лп(а) в параметрах липидограммы. В ряде работ продемонстрирована необходимость включения Лп(а) в стандартную липидограмму по программе обязательного медицинского страхования [14].

В некоторых исследованиях авторы подчеркивают важность учета уровня Лп(а) при диагности-

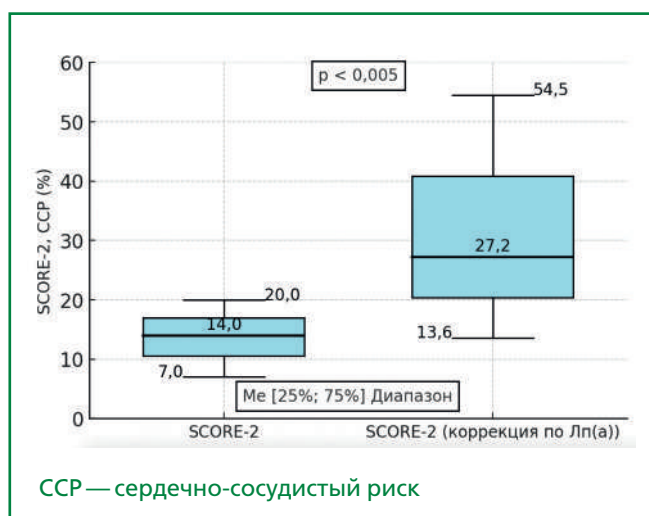


Рисунок 4. Значение SCORE2 до и после поправки на Лп(а).

ке СГХС и интерпретации уровня ХС ЛНП. Результаты исследования, проведенного в Копенгагене [15], показали, что гиперлипопротеидемия (а) может объ-

яснять до четверти случаев СГХС, что указывает на возможную ошибочную диагностику у этих пациентов. Это исследование стало первым крупным свидетельством того, что высокий уровень Лп(а) может маскировать истинное значение ХС ЛНП, что приводит к ошибочному диагнозу и последующей гипердиагностике. Результаты исследования, проведенного в Австралии, подтвердили эти выводы [16]. В исследовании, включавшем 907 пациентов с подозрением на СГХС, установлено, что после корректировки уровня ХС ЛНП с учетом Лп(а), 8,2% пациентов были реклассифицированы как не имеющие СГХС. Это особенно отчетливо наблюдалось у пациентов с Лп(а) >50 мг/дл. В исследовании Е.М. Fatica с соавт. выявлено значительное влияние Лп(а) на диагностику СГХС [17]. В этой работе 36,1% пациентов, которые изначально соответствовали критериям СГХС по DLCN, были переклассифицированы после учета Лп(а). Наконец, в работе У.В. Чубыкиной и соавт. показано, что из 206 пациентов с исходным уровнем ХС ЛНП >4,9 ммоль/л, после корректировки уровня ЛНП по формуле Далена у 34 (17%) были реклассифицированы в менее тяжелую форму СГХС либо диагноз был снят [13].

Существенным отличием выборки является тот факт, что в исследование вошли исключительно пациенты с экстремально высокими значениями Лп(а) — >180 мг/дл.

Представляется целесообразным акцентировать внимание на ряде позиций, отражающих важность точного (с поправкой на Лп(а)) определения ХС ЛНП:

- достижение целевых значений ХС ЛНП, в особенности у пациентов высокого и очень высокого риска стало не просто целью терапии, а контролируемым показателем контроля качества лечения со стороны страховых компаний. Отсутствие оптимальной терапии при нецелевых показателях влечёт применение штрафных санкций. Однако тяжелая гиперлипопропротеидемия (а) является состоянием, зачастую препятствующим достижению цели <1,4 ммоль/л и не менее чем на 50% от исходного уровня". В связи с этим точная интерпретация показателей липидограммы способна повысить достижение показателей качества лечения. Еще в 2005 г. в метаанализе С. Baigent с соавт. было показано, что снижение уровня ХС ЛНП на 1 ммоль/л дает 21% снижение риска крупных сосудистых событий [18]. В нашем исследовании скорректированный уровень ХС-ЛНП по формуле Далена изменился (снизился) на 2,07 ммоль/л и на 40,6% ($p < 0,001$);

- точная интерпретация липидограммы позволяет оценить предел возможностей медикаментозной терапии и своевременно прибегнуть к применению афферентных методов коррекции нарушений липидного обмена;

- важным аспектом является корректное определение диагноза, стоящего за аномальными значениями

липидограммы. Как было показано в проведенном исследовании, у четверти пациентов после поправки ХС ЛНП диагноз СГХС стал неправомерен по критериям DLCN ввиду потери одного из ключевых признаков — уровня ХС ЛНП >4,9 ммоль/л;

- сложным и не до конца понятным остаётся вопрос увеличения доз гиполипидемических препаратов у пациентов с экстремальной гиперлипопропротеидемией (а), которые достигли целевых значений ЛНП при корректном определении данного значения. Имеющиеся рекомендации основываются на определении ХС ЛНП по формуле Фридвальда и никак не поясняют: надо ли практикующему врачу усиливать терапию у данного контингента больных? С одной стороны, всеми признаются дополнительные "сосудистые" преимущества снижения ХС ЛНП до экстремально низких значений, с другой — очевидны и дополнительные побочные эффекты от применения максимальных доз статинов. Также необходимо акцентировать внимание на экономическом аспекте проблемы, равно как и на аспекте безопасности проводимой терапии.

Реклассификация категории риска по SCORE2 с поправкой на Лп(а) привела к более правильной оценке риска развития фатальных и нефатальных сердечно-сосудистых событий среди исследуемой популяции в ближайшие 10 лет. Лица с уровнем Лп(а) >150 мг/дл заведомо имеют риск >13%, что приравнивает этот риск к таковому у пациентов с гетерозиготной СГХС и предполагает необходимость приёма липидснижающей терапии до достижения ХС ЛНП <1,8 ммоль/л. В настоящем исследовании риск по SCORE2 с поправкой на Лп(а) увеличился в 2 раза, что в очередной раз подчеркивает важность широкого внедрения определения Лп(а) в рутинную амбулаторную практику.

Ограничения исследования

Одно из ограничений проведенного исследования — небольшой размер выборки, что обусловлено низкой частотой экстремально высоких значений Лп(а) в популяции и их редкой выявляемостью, даже среди пациентов с ранним анамнезом сердечно-сосудистых катастроф. Чтобы подтвердить полученные выводы, будущие исследования должны включать более крупные и разнообразные группы населения. Кроме того, проспективные наблюдательные и интервенционные исследования могут дать более глубокое понимание долгосрочных преимуществ включения Лп(а) в модели кардиоваскулярного риска.

Заключение

Результаты проведенного исследования подчеркивают важность учета уровня Лп(а) при диагностике СГХС и стратификации сердечно-сосудистого риска. Экстремально высокий уровень Лп(а) может при-

водить к завышенной оценке концентрации ХС ЛНП, что в свою очередь влияет на диагностику СГХС, определение показаний к гиполипидемической терапии и прогноз пациентов.

Применение формулы Фридвальда в модификации Далена позволило скорректировать уровень ХС ЛНП у пациентов с гиперлипопротеидемией(а), что привело к реклассификации диагноза СГХС у 26% пациентов в исследуемой выборке. Это подтверждает необходимость внедрения скорректированной методики расчета ХС ЛНП в клиническую практику для повышения точности диагностики. Кроме того, учёт Лп(а) в шкале SCORE2 показал значительное увеличение прогнозируемого сердечно-сосудистого риска, что указывает на необходимость включения данного параметра в стандартные методы оценки риска.

Полученные данные свидетельствуют, что оценка Лп(а) должна стать неотъемлемой частью рутинной диагностики пациентов с нарушениями липидного обмена. Это особенно актуально в контексте разработки таргетных терапевтических стратегий, направленных на снижение уровня Лп(а). Будущие исследования с включением более крупных и репрезентативных когорт позволят уточнить влияние Лп(а) на прогноз пациентов и разработать оптимальные подходы к его коррекции.

Отношения и деятельность. Нет
Relationships and Activities. None.

Финансирование: Нет.
Funding: None.

References / Литература

1. Berg K. A new serum type system in man — the Lp system. Acta Pathol Microbiol Scand. 1963;59:369-82. DOI:10.1111/j.1699-0463.1963.tb01808.x.
2. 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.
3. Dahlen GH. Incidence of Lp(a) among populations. In: Scannu AM, editor. Lipoprotein(a). San Diego, CA, USA: Academic Press; 1990. pp. 151-73.
4. Metelskaya VA, Shalnova SA, Yarovaia EB, et al. Lipoprotein profile in populations from regions of the Russian Federation: data from the ESSE-RF study. Int J Environ Res Public Health. 2022;19(2):931. DOI:10.3390/ijerph19020931.
5. Kronenberg F, Utermann G. Lipoprotein(a): resurrected by genetics. J Intern Med. 2013;273(1):6-30. DOI:10.1111/j.1365-2796.2012.02592.x.
6. Kronenberg F, Mora S, Stroes ES, et al. Lipoprotein(a) in atherosclerotic cardiovascular disease and aortic stenosis: a European Atherosclerosis Society consensus statement. Eur Heart J. 2022;43(39):3925-46. DOI:10.1093/eurheartj/ehac361.
7. Ezhov MV, Kukharchuk VV, Sergienko IV, et al. Lipid metabolism disorders. 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.
8. Kindt I, Mata P, Knowles JW. The role of registries and genetic databases in familial hypercholesterolemia. Curr Opin Lipidol. 2017(2):152-60. DOI:10.1097/MOL.0000000000000398.
9. EAS Familial Hypercholesterolaemia Studies Collaboration (FHSC). Global perspective of familial hypercholesterolaemia: a cross-sectional study from the EAS Familial Hypercholesterolaemia Studies Collaboration (FHSC). Lancet. 2021;398(10312):1713-25. DOI:10.1016/S0140-6736(21)01122-3.
10. Meshkov AN, Ershova AI, Kiseleva AV, et al; On Behalf Of The Fh-Esse-Rf Investigators. The prevalence of heterozygous familial hypercholesterolemia in selected regions of the Russian Federation: The Fh-ESSE-RF Study. J Pers Med. 2021;11(6):464. DOI:10.3390/jpm11060464.
11. Trinder M, DeCastro ML, Azizi H, et al. Ascertainment bias in the association between elevated lipoprotein(a) and familial hypercholesterolemia. J Am Coll Cardiol. 2020;75(21):2682-93. DOI:10.1016/j.jacc.2020.03.065.
12. Chubykina UV, Ezhov MV, Rozhkova TA, et al. Compliance of patients with heterozygous familial hypercholesterolemia: 5-year follow-up of the Renaissance registry. Russian Cardiology Bulletin. 2023;18(3):35-48 (In Russ.) [Чубыкина У.В., Ежов М.В., Рожкова Т.А. и др. Комплаентность пациентов с гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией: 5 лет наблюдения регистра Ренессанс. Кардиологический вестник. 2023;18(3):35-48]. DOI:10.17116/Cardiobulletin20231803135.
13. Chubykina UV, Ezhov MV, Afanasieva OI, et al. Elevated lipoprotein(a) level influences familial hypercholesterolemia diagnosis. Diseases. 2022;10(1):6. DOI:10.3390/diseases10010006.
14. Namitokov AM, Zafiraki VK, Kruchinova SV, et al. Practical significance of lipoprotein(a) level measurement for risk stratification. The Journal of Atherosclerosis and Dyslipidemias. 2022;(2):15-20 (In Russ.) [Намитокوف А.М., Зафираки В.К., Кручинова С.В. и др. Практическая значимость измерения уровня липопротеида(а) для стратификации риска. Атеросклероз и Дислипидемии. 2022;(2):15-20]. DOI:10.34687/2219-8202.JAD.2022.02.0003.
15. Langsted A, Kamstrup PR, Benn M, et al. High lipoprotein(a) as a possible cause of clinical familial hypercholesterolaemia: a prospective cohort study. Lancet Diabetes Endocrinol. 2016;4(7):577-87. DOI:10.1016/S2213-8587(16)30042-0.
16. Chan D, Pang J, Hooper AJ, et al. Effect of lipoprotein(a) on the diagnosis of familial hypercholesterolemia: does it make a difference in the clinic? Clin Chem. 2019;65(10):1258-66. DOI:10.1373/clinchem.2019.306738.
17. Fatica EM, Meeusen JW, Vasile VC, et al. Measuring the contribution of Lp(a) cholesterol towards LDL-C interpretation. Clin Biochem. 2020;86:45-51. DOI:10.1016/j.clinbiochem.2020.09.007.
18. Baigent C, Keech A, Kearney PM, et al.; Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. Lancet. 2005;366(9493):1267-78. DOI:10.1016/S0140-6736(05)67394-1.

Сведения об Авторах/About the Authors

Намитокوف Алим Муратович [Alim M. Namitokov]
eLibrary SPIN 6937-7443, ORCID 0000-0002-5866-506X
Чубыкина Ульяна Валерьевна [Uliana V. Chubykina]
eLibrary SPIN 4141-1984, ORCID 0000-0003-2760-2792

Зафираки Виталий Константинович [Vitaliy K. Zafiraki]
eLibrary SPIN 9844-3747, ORCID 0000-0003-3883-8696
Ежов Марат Владиславович [Marat V. Ezhov]
eLibrary SPIN 7623-2135, ORCID 0000-0002-1518-6552

СТРАНИЦЫ НАЦИОНАЛЬНОГО ОБЩЕСТВА ДОКАЗАТЕЛЬНОЙ ФАРМАКОТЕРАПИИ

Оценка самолечения в рамках регистра нерационального назначения лекарственных препаратов

Марцевич С. Ю.¹, Царегородцева В. В.^{2*}, Кутишенко Н. П.¹, Лукина Ю. В.¹,
Загребельный А. В.¹, Михайлова И. В.³, Драпкина О. М.¹

¹ФГБУ "Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины" Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия

²БУ "Республиканский кардиологический диспансер" Министерства здравоохранения Чувашской Республики, Чебоксары, Россия

³ФГБОУ ВО "Чувашский государственный университет им. И. Н. Ульянова", Чебоксары, Россия

Цель. В рамках регистра нерационального применения лекарственных препаратов (Chuvashia Inappropriate Prescribing Study, CHIP) у больных сердечно-сосудистыми заболеваниями оценить частоту и особенности самолечения (СМЛ).

Материал и методы. Исследование CHIP является одномоментным, в него последовательно включались пациенты >50 лет, обратившиеся к кардиологу в консультативную поликлинику БУ "Республиканский кардиологический диспансер" Министерства здравоохранения Чувашской Республики. Критерии исключения: наличие психических, онкологических заболеваний, выявленных менее 5 лет назад, острой сердечно-сосудистой патологии в течение 6 мес. до обращения. Период включения пациентов – с 14.12.2023 по 07.08.2024. Врачом на приеме проводился осмотр, оценивалась лекарственная терапия, приверженность к ней, проводилась коррекция терапии в соответствии с действующими на момент исследования клиническими рекомендациями. Пациенты заполняли оригинальные опросники по оценке приверженности (шкала приверженности Национального общества доказательной фармакотерапии) и особенностей фармакотерапии. В настоящей работе описывается протокол исследования и анализируются данные, касающиеся СМЛ.

Результаты. В исследование включены 300 пациентов (120 мужчин и 180 женщин), у 120 (40%) из них выявлен факт СМЛ. В число самостоятельно принимаемых больными лекарственных препаратов (ЛП) вошло 140 наименований. Поскольку часть пациентов принимала более 1 препарата, выявлено 164 случая СМЛ. При этом выделены следующие типы СМЛ: самоназначение не показанного препарата (38,4%), самоназначение противопоказанного препарата (0,6%), самоназначение показанного препарата, но не назначенного врачом (2,4%), дублирование препаратов, относящихся к одному классу (3,6%), замена назначенного препарата аналогом (5,5%), оправданное СМЛ (использование как безрецептурных, так и рецептурных препаратов, 23,2%), самостоятельное симптоматическое применение безрецептурных препаратов, не относящееся к оправданному – 26,3%). При оценке результатов СМЛ выявлено 7 (4,3%) случаев, когда оно приводило к созданию потенциально опасной комбинации ЛП. При дублировании ЛП в 2 (1,2%) случаях их комбинация была нерациональной. Замена препарата в 4 (2,4%) случаях считалась неэквивалентной. Статистически значимых различий между пациентами групп с выявленным СМЛ и без него не было, за исключением перенесенного острого нарушения мозгового кровообращения в анамнезе: среди таких пациентов значимо меньше тех, кто принимал лекарства самостоятельно.

Заключение. В регистре CHIP 40% больных, наблюдающихся у врача по поводу сердечно-сосудистых заболеваний, самостоятельно принимали ЛП (как безрецептурные, так и рецептурные) вместе или вместо назначенной лечащими врачами терапии. Самоназначение непоказанного препарата – самый частый вид СМЛ у пациентов регистра CHIP (38,4%). В 4% случаев последствием СМЛ были потенциально опасные лекарственные комбинации.

Ключевые слова: сердечно-сосудистые заболевания, лекарственные препараты, самоназначение, самолечение, безрецептурные препараты, рецептурные препараты, нерациональное назначение лекарственных препаратов, регистр.



Для цитирования: Марцевич С. Ю., Царегородцева В. В., Кутишенко Н. П., Лукина Ю. В., Загребельный А. В., Михайлова И. В., Драпкина О. М. Оценка самолечения в рамках регистра нерационального назначения лекарственных препаратов. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2025;21(1):54-60. DOI: 10.20996/1819-6446-2025-3160. EDN MOXVLY

Assessment of self-treatment in terms of inappropriate prescribing registry

Martsevich S. Yu.¹, Tsaregorodtseva V. V.^{2*}, Kutishenko N. P.¹, Lukina Yu. V.¹, Zagrebelskiy A. V.¹, Mihailova I. V.³, Drapkina O. M.¹

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

²Republican Cardiological Dispensary, Cheboksary, Russia

³I. N. Ulianov Chuvash State University, Cheboksary, Russia

Aim. To evaluate the frequency and characteristics of self-medication in patients with cardiovascular diseases within the Chuvashia Inappropriate Prescribing Study (CHIP) Registry.

Material and methods. The CHIP study is a cross-sectional study, which consistently included patients over the age of 50 who applied to a cardiologist at the outpatient clinic of the Republican Cardiological Dispensary. Exclusion criteria: presence of mental illnesses, oncological diseases detected less than 5 years ago, acute cardiovascular disorders within 6 months prior to treatment. The patient recruitment period is from 12/14/2023 to 08/07/2024. The physician conducted an examination, assessed drug therapy, adherence to it, and adjusted therapy in accordance with the clinical recommendations in force at the time of the study. The patients

completed original adherence assessment questionnaires (the National Society for Evidence-based Pharmacotherapy Adherence Scale) and the pharmacotherapy features. This paper describes the research protocol and analyzes the data related to self-medication.

Results. The study included 300 patients (120 men and 180 women), 120 (40%) of them had self-medication. 140 types of medicines were included in the number of medicines taken by patients on their own. Since some of the patients took more than 1 drug, 164 cases of self-medication were identified. The following types of self-medication were identified: self-administration of an unspecified drug (38.4%), self-administration of a contraindicated drug (0.6%), self-administration of an indicated drug but not prescribed by a doctor (2.4%), duplication of drugs belonging to the same class (3.6%), replacement of the prescribed drug with an analog (5.5%), justified self-medication (use of both over-the-counter and prescription drugs; 23.2%), independent symptomatic use of over-the-counter drugs, which is not justified (26.3%). When evaluating the results of self-medication, 7 (4.3%) cases were identified when it led to the creation of a potentially dangerous combination of drugs. When duplicating drugs in 2 (1.2%) cases, their combination was irrational. The replacement of the drug in 4 (2.4%) cases was nonequivalent. There were no statistically significant differences between patients in the groups with and without self-medication, except for the presence of a history of acute cerebrovascular accident: among these patients, there were significantly fewer of those who took medications on their own.

Conclusion. In the CHIP registry, 40% of patients observed by a physician for cardiovascular diseases independently took drugs (both over-the-counter and prescription) together with or instead of the therapy prescribed by their physicians. Self-administration of an unspecified drug was the most common type of self-medication in CHIP register patients (38.4%). In 4% of cases, potentially dangerous drug combinations were the consequence of self-medication.

Keywords: cardiovascular diseases, drugs, self-prescription, self-medication, over-the-counter drugs, prescription drugs, inappropriate prescribing, registry.

For citation: Martsevich S. Yu., Tsaregorodtseva V. V., Kutishenko N. P., Lukina Yu. V., Zagrebelnyi A. V., Mihailova I. V., Drapkina O. M. Assessment of self-treatment in terms of inappropriate prescribing registry. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2025;21(1):54-60. DOI: 10.20996/1819-6446-2025-3160. EDN MOXVLY

*Corresponding Author (Автор, ответственный за переписку): my715@yandex.ru

Received/Поступила: 20.01.2025

Review received/Рецензия получена: 28.01.2025

Accepted/Принята в печать: 28.02.2025

Введение

Нерациональное назначение лекарственных препаратов (ННЛП) является одной из проблем современной медицины. ННЛП возникают на самых разных стадиях лечебного процесса. Их причиной может быть неправильное действие одного врача, несогласованность в назначениях нескольких врачей одной или разных специальностей у multimorbidных пациентов, ошибки пациента при интерпретации назначений врача, наконец, самостоятельный прием лекарственных препаратов (ЛП).

Зарубежные исследования по изучению ННЛП достаточно многочисленны [1-3], в нашей стране таких исследований значительно меньше. Регистры ННЛП в России в настоящее время отсутствуют.

Проблеме самолечения (СМЛ) посвящён ряд работ зарубежных авторов. Так, результаты иранского систематического обзора показали, что мужчины (9,5%), проживающие в сельской местности (21%) и не имеющие высшего образования (37,5%) имели более высокую вероятность СМЛ [4].

По данным китайских исследователей, экономические (доход на душу населения, телевизионная реклама) и индивидуальные (образование, профессия, влияние членов семьи, физические упражнения) факторы, а также доступность лекарств имели положительную связь с вероятностью СМЛ. Различные симптомы, тяжесть и продолжительность заболевания демонстрируют отрицательную связь с вероятностью СМЛ, определяя степень рациональности в принятии решений [5].

Примечательно, что существует мало исследований по СМЛ среди людей среднего и пожилого возраста [6].

Цель создания регистра нерационального применения лекарственных препаратов CHIP (Chuvashia Inappropriate Prescribing Study) — оценить частоту ННЛП и его связи с multimorbidностью у больных сердечно-сосудистыми заболеваниями, обращающихся в консультативную поликлинику.

Цель работы — изучить частоту и структуру СМЛ в регистре CHIP.

Материал и методы

Одномоментное исследование проведено в рамках регистра CHIP. Протокол исследования одобрен независимым этическим комитетом ФГБУ "НМИЦ ТПМ" Минздрава России. Каждый пациент давал письменное информированное согласие на обработку персональных данных и на участие в анкетировании с использованием стандартных и оригинальных опросников. В регистр включались все пациенты >50 лет, обратившиеся к кардиологу консультативной поликлиники БУ "Республиканский кардиологический диспансер" Минздрава Чувашии. Критериями исключения были: психические и/или онкологические заболевания, выявленные <5 лет назад, острая сердечно-сосудистая патология в течение 6 мес. до обращения. Период включения пациентов — с 14.12.2023 по 07.08.2024. Врачом на приёме проводился осмотр пациентов, оценивалась

Таблица 1. Клинико-демографическая характеристика пациентов в регистре СНР

Клинико-демографическая характеристика пациентов					
показатель		без самолечения, n=180	самолечение, n=120	всего, n=300	p-значение
Пол, n (%)	Жен.	106 (58,9)	74 (61,7)	180 (60)	0,719
	Муж.	74 (41,1)	46 (38,3)	120 (40)	
Возраст, лет (M±SD)	Жен.	66,9±7,0	68,3±7,9	67,5±7,4	0,492
	Муж.	64,4±8,0	65,4±7,4	64,8±7,7	0,418
Место жительства, n (%)	Город	112 (62,2)	71 (59,2)	183 (61)	0,682
	Село	68 (37,8)	49 (40,8)	117 (39)	
Образование, n (%)	Высшее	43 (23,9)	27 (22,5)	70 (23,3)	0,107
	Среднее специальное	77 (42,8)	65 (54,2)	142 (47,3)	
	Среднее	60 (33,3)	28 (23,3)	88 (29,3)	
Работает, n (%)	Да	43 (23,9)	26 (21,7)	69 (23,0)	0,759
	Нет	137 (76,1)	94 (78,3)	231 (77)	
Инвалидность, n (%)	Да	50 (27,8)	27 (22,5)	77 (25,7)	0,376
	Нет	130 (72,2)	93 (77,5)	223 (74,3)	
Курение, n (%)	Да	11 (6,1)	5 (4,2)	16 (5,3)	0,637
	Нет	169 (93,9)	115 (95,8)	284 (94,7)	
Употребление алкоголя, n (%)	Нет	138 (76,7)	96 (80)	234 (78)	0,783
	Умеренно	38 (21,1)	22 (18,3)	60 (20)	
	Злоупотребление	4 (2,2)	2 (1,7)	6 (2,0)	
Физическая активность, n (%)	Высокая	119 (66,1)	77 (64,2)	196 (65,6)	0,073
	Средняя	49 (27,2)	41 (34,2)	89 (29,8)	
	Низкая	12 (6,7)	2 (1,7)	14 (4,7)	
Наследственность ранней смерти от ССЗ, n (%)	Да	35 (19,4)	21 (17,5)	56 (18,7)	0,888
	Нет	140 (77,8)	95 (79,2)	235 (78,3)	
	Неизвестно	5 (2,8)	4 (3,3)	9 (3)	
Сопутствующие заболевания в анамнезе					
АГ, n (%)	Да	175 (97,2)	117 (97,5)	292 (97,3)	0,827
	Нет	5 (2,8)	3 (2,5)	8 (2,7)	
ИБС, n (%)	Да	93 (51,7)	59 (49,2)	152 (50,7)	0,012
	Нет	87 (48,3)	61 (50,8)	148 (49,3)	
ИМ в анамнезе (указана доля в % от больных ИБС), n (%)	Да	51 (54,8)	32 (54,2)	83 (27,7)	0,925
	Нет	42 (45,2)	27 (45,8)	217 (72,3)	
ОНМК, n (%)	Да	17 (9,4)	2 (1,7)	19 (6,3)	0,007
	Нет	163 (90,6)	118 (98,3)	281 (93,7)	
ФП, n (%)	Да	36 (20)	31 (25,8)	67 (22,3)	0,235
	Нет	144 (80)	89 (74,2)	233 (77,7)	
Нарушения углеводного обмена, n (%)	Да	61 (33,9)	37 (30,8)	98 (32,7)	0,581
	СД 2 типа	45 (73,8)	22 (59,5)	67 (68,4)	
	СД 1 типа	1 (1,6)	0 (0)	1 (1,0)	
	НТГ	15 (24,6)	15 (40,5)	30 (30,6)	
	Нет	119 (66,1)	83 (69,2)	202 (67,3)	
Ожирение, n (%)	Да	65 (36,1)	44 (36,7)	109 (36,3)	0,922
	Нет	115 (63,9)	76 (63,3)	191 (63,7)	
ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания, АГ – артериальная гипертония, ИБС – ишемическая болезнь сердца, ИМ – инфаркт миокарда, ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения, ФП – фибрилляция предсердий, СД – сахарный диабет, НТГ – нарушение толерантности к глюкозе					

назначенная лекарственная терапия, её соответствие установленному диагнозу. С помощью оригинальных опросников оценивались приверженность пациента к назначенной терапии (шкала приверженности Национального общества доказательной фармакотерапии [7]), определялись все фактически принимаемые ЛП, наличие СМЛ, его особенности. Также проводилась коррекция терапии в соответствии с клиническими рекомендациями, действовавшими на момент проведения исследования.

Под СМЛ понимали самостоятельное применение больным ЛП (как рецептурных, так и безрецептурных) без назначения лечащего врача и без консультации с другими медицинскими работниками. Оправданное СМЛ – самостоятельное использование пациентом как безрецептурных, так и рецептурных ЛП для симптоматической терапии.

Статистический анализ

Для статистической обработки данных использовалось программное обеспечение SPSS 23.0. Дан-

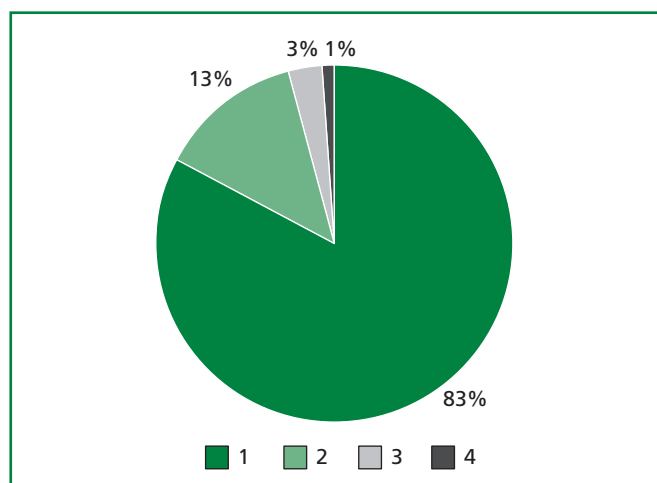


Рисунок. Распределение пациентов в регистре СНП по количеству принимаемых препаратов при самолечении

ные представлены в виде среднего и среднеквадратичного отклонения в случае нормального распределения непрерывных количественных величин или медианы и интерквартильного размаха в случаях, когда распределение отличается от нормального. Нормальность распределения определялась при помощи критерия Колмогорова–Смирнова. Для качественных параметров указывались доли (в процентах) от общего числа наблюдений. Различия по количественным признакам оценены с помощью t-критерия Стьюдента для независимых выборок (при нормальном распределении данных), или при помощи критерия Манна–Уитни (при распределении отличном от нормального); по качественным – с помощью критерия χ^2 Пирсона (с поправкой Йейтса на непрерывность) или при необходимости с помощью точного теста Фишера. Значимыми считались различия при $p < 0,05$.

Результаты

Всего в исследование включены 300 больных: 120 мужчин и 180 женщин. Средний возраст мужчин составил $64,8 \pm 7,7$ лет, женщин – $67,5 \pm 7,4$ лет. Клинико-демографическая характеристика больных, включённых в исследование, представлены в табл. 1.

Статистически значимых различий между группами пациентов с выявленным СМЛ и без него не было, за исключением перенесённого острого нарушения мозгового кровообращения в анамнезе: среди таких пациентов значимо меньше тех, кто принимал лекарства самостоятельно.

По результатам анкетирования у 120 человек выявлен факт СМЛ. Распределение пациентов по количеству принимаемых самостоятельно ЛП представлено на рис. 1.

Таблица 2. Распределение препаратов, применяемых при самолечении, по группам

Группы препаратов	Количество пациентов, n (%)
Антиагреганты	4 (2,9)
Диуретики	5 (3,6)
иАПФ	8 (5,7)
Антагонисты кальция	4 (2,9)
БРА	5 (3,6)
β -блокаторы	1 (0,7)
Статины	1 (0,7)
Цитопротекторы	2 (1,4)
Антибактериальные препараты	2 (1,4)
ПНЖК	10 (7,1)
ИПП	36 (25,7)
НПВП	16 (11,4)
Другие	45 (32,2)
Гипогликемические препараты	1 (0,7)
Всего	140 (100)

иАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, БРА – блокаторы рецепторов ангиотензина II, ПНЖК – полиненасыщенные жирные кислоты, ИПП – ингибиторы протонной помпы, НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты

Таблица 3. Типы самолечения пациентов в регистре СНП

Типы самолечения	Количество случаев, n (%)
Самоназначение не показанного препарата	63 (38,4)
Самоназначение противопоказанного препарата	1 (0,6)
Самоназначение показанного, не назначенного врачом	4 (2,4)
Дублирование	6 (3,6)
Замена аналогом	9 (5,5)
Прочее (безрецептурные препараты)*	43 (26,3)
Оправданное	38 (23,2)
Всего	164 (100)

* – самостоятельное симптоматическое применение безрецептурных препаратов, не относящееся к оправданному

В число принимаемых больными самостоятельно ЛП вошло 140 наименований.

Четверть пациентов группы СМЛ самостоятельно принимала ингибиторы протонной помпы (25,7%) (из них 91% – омепразол), 11,4% – различные нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), 7,1% – полиненасыщенные жирные кислоты, 5,7% – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, 3,6% – диуретики. В группу "Другие" вошли антациды, ферменты, венотоники, цитопротекторы, ноотропные, метаболические и антибактериальные препараты, а также спазмолитики и анксиолитики. Общая доля приема этих препаратов составила 32,2%. Наиболее часто пациенты принимали ингибиторы протонной помпы (четверть всех случаев). Каждый десятый самостоятельно лечился препаратами группы НПВП (табл. 2).

Таблица 4. Опасные комбинации в результате самолечения пациентов в регистре CHIP

Группы	МНН	Количество случаев, n (%)
Антиагреганты + ОАК	Ацетилсалициловая кислота + варфарин	1 (4,5)
иАПФ + БРА	Периндоприл + лозартан Лизиноприл + лозартан	2 (9,1)
иАПФ + АРНИ	Периндоприл + валсартан + сакубитрил	1 (4,5)
НПВП + комбинированный препарат	Нимесулид + АСК + парацетамол Мелоксикам + АСК + парацетамол	2 (9,1)
НПВП + НПВП	Кеторолак + ибупрофен	1 (4,5)

МНН – международное непатентованное название, ОАК – оральные антикоагулянты, иАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, БРА – блокаторы рецепторов ангиотензина II, АРНИ – антагонисты ангиотензиновых рецепторов и неприлизина, НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты

При анализе полученных данных выделены следующие типы СМЛ:

- самоназначение не показанного ЛП;
- самоназначение противопоказанного ЛП;
- самоназначение показанного ЛП, но не назначенного врачом;
- дублирование ЛП, относящихся к одному классу;
- замена назначенного ЛП аналогом;
- прочее (использование безрецептурных ЛП);
- оправданное СМЛ.

Приём одного препарата мог относиться к разным типам СМЛ, например, самоназначение не показанного ЛП, и дублирование, таким образом, выявлено 164 случая СМЛ у 120 пациентов (табл. 3). Самоназначение не показанного препарата было самым частым видом СМЛ у пациентов регистра CHIP (38,4%).

Препараты без показаний самостоятельно принимали более трети (38,4%) пациентов, 1 (0,6%) пациент принимал ЛП, который был ему противопоказан, приём двух препаратов одной группы зарегистрирован в 3,6% случаев, в 5,5% – замена назначенного препарата аналогом. Оправданное СМЛ регистрировалось менее чем в четверти (23,2%) случаев.

При оценке результатов СМЛ выявлены 7 случаев, когда оно приводило к созданию потенциально опасной комбинации ЛП. При дублировании ЛП в двух случаях их комбинация была нерациональной за счёт дополнительного приёма препарата в составе фиксированной комбинации (амлодипин и индапамид). Замена ЛП в четырёх случаях была неэквивалентной (табл. 4).

Обсуждение

Регистр CHIP является первым в Российской Федерации регистром ННЛП, выполненным с соблюдением всех правил формирования: одинаковый набор показателей для каждого пациента, сплошное включение пациентов, т.е. включение всех пациентов, удовлетворявших заданным целям регистра, ограниченное только временными и территориальными рамками [8].

Проблема СМЛ больных, рассматриваемая в настоящей работе, изучена недостаточно. В литературе имеются отдельные публикации по СМЛ психотропными препаратами, антибиотиками, а также безрецептурными препаратами [9-11]. Удалось найти только одну работу по изучению СМЛ сердечно-сосудистыми препаратами, выполненную в Индонезии [12].

В литературе в настоящее время нет единого мнения, что относится к СМЛ. Согласно определению Всемирной организации здравоохранения, под СМЛ понимают "активность отдельных больных, семей и сообществ, предпринимаемую с целью улучшения здоровья, предупреждения болезней, ограничения болезней и восстановления здоровья"¹. Ряд зарубежных авторов под СМЛ понимают "сценарий, когда человек использует безрецептурные ЛП или другие подходы для того, чтобы справиться с болезнью" [13], не видя в этом ничего предосудительного. В ряде стран считают целесообразным обучать больных лечению антибиотиками, причём считается, что этим должны заниматься фармацевты и другие работники, занятые в продаже лекарств [14].

Тем не менее в ряде случаев СМЛ может приводить к применению противопоказанных ЛП, нерациональных комбинаций ЛП, в том числе потенциально опасных для жизни больного.

В представленном исследовании под СМЛ понимали самостоятельный приём ЛП (как рецептурных, так и безрецептурных) больным в дополнение или вместо ЛП, назначенных лечащим врачом. Такой тип СМЛ принципиально отличен от ответственного СМЛ, принцип которого состоит в создании условий и предпосылок к формированию у населения ответственного отношения к своему здоровью, здоровью детей и близких за счёт ведения здорового образа жизни, более широкого и грамотного применения, в первую очередь, безрецептурных ЛП с целью профилактики или самостоятельного лечения легких недомоганий и хронических неинфекционных заболеваний при продолжении терапии, назначенной врачом [15].

¹ WHO guideline on self-care interventions for health and well-being, 2022 revision. <https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/357828/9789240052192-eng.pdf?sequence=1>

Представленное исследование показало, что СМЛ практикуется значительной частью больных (40%). При этом около половины больных для СМЛ использовали безрецептурные ЛП. Следует отметить, однако, что при нерациональном использовании безрецептурных ЛП могут возникать достаточно серьезные проблемы как вследствие их применения в нарушение инструкции (off-label), так и за счёт нежелательного взаимодействия с другими ЛП, в том числе выписанными врачом [16, 17]. Другая часть больных самостоятельно использовала ЛП, считающиеся рецептурными, но в реальной практике свободно отпускаемые в аптеке. Сюда входили почти все группы ЛП, использующихся для лечения артериальной гипертензии и стабильно протекающей ишемической болезни сердца.

В исследовании, проведённом в Индонезии, выявлена высокая частота СМЛ у пациентов с артериальной гипертензией, 70% принимают безрецептурные препараты для лечения легких заболеваний [12].

Национальный опрос, проведённый в 2008 г. в Китае, показал, что общая распространённость самолечения составила 27%. В настоящем исследовании доля пациентов с выявленным фактом СМЛ оказалась 40%.

В Китае распространённость самолечения значительно выше в городских районах по сравнению с сельскими (31,2% против 14,9%). В настоящем исследовании также прослеживалась подобная тенденция (59,2% vs 40,8%) [13].

Частота самостоятельного использования антибактериальных препаратов в регистре СНР значительно ниже (1,4%), чем в исследовании учёных из Танзании, где самолечение антибиотиками было широко распространено — от 41,0% (по самооценке) до 60,3% (по наблюдениям) [14].

В исследовании, проведённом в Эритрее, 93,7% покупателей в аптеке занимались СМЛ с помощью безрецептурных препаратов, причём в 15 раз чаще это были люди с низким уровнем образования [15]. В представленном исследовании такой взаимосвязи не наблюдалось.

По данным зарубежных авторов, частота СМЛ также зависит от вида страхования, религиозных и иных

факторов [16, 17]. Для пациентов в регистре СНР эти факторы существенного влияния не имели.

Показано, что практикуемое СМЛ в сочетании с принимаемыми больным препаратами, назначенными лечащим врачом, может приводить к проблемам, относящимся к нерациональному применению ЛП: назначение противопоказанных лекарств, дублированию ЛП, неэквивалентной замене, и самое главное появлению так называемых потенциально опасных комбинаций ЛП [18], приём которых может привести к серьёзным побочным явлениям, в том числе к смертельному исходу. Такими комбинациями, в частности, были выявленное сочетание антиагреганта и антикоагулянта, а также сочетание иАПФ и АРА.

Ограничения исследования

Все включённые в настоящее исследование больные находились под наблюдением лечащего врача, направившего их на консультацию, и не охватывало тех больных, которые, занимаясь СМЛ, вообще не обращаются к врачу или обращаются только эпизодически [19]. По-видимому, реальная частота СМЛ существенно выше, чем была выявлена в представленном исследовании.

Закключение

Таким образом, исследование показало, что более трети больных, наблюдающихся у врача по поводу сердечно-сосудистых заболеваний, самостоятельно назначают себе ЛП (как безрецептурные, так и рецептурные) вместе или вместо назначенной лечащими врачами терапии. В ряде случаев это может приводить к применению противопоказанных ЛП, нерациональных комбинаций ЛП, в том числе потенциально опасных для жизни больного.

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

Финансирование: Нет.
Funding: None.

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. O'Connor MN, Gallagher P, O'Mahony D. Inappropriate prescribing: criteria, detection and prevention. Drugs Aging. 2012;29(6):437-52. DOI:10.2165/11632610-000000000-00000.
3. Roux B, Berthou-Contreras J, Beuscart JB, et al. REview of potentially inappropriate MEDication pr[e]scribing in Seniors (REMEDI[e]S): French implicit and explicit criteria. Eur J Clin Pharmacol. 2021;77(11):1713-24. DOI:10.1007/s00228-021-03145-6.
4. Shaghghi A, Asadi M, Allahverdipour H. Predictors of Self-Medication Behavior: A Systematic Review. Iran J Public Health. 2014;43(2):136-46.
5. Wang R, Ma C, Jiang K, et al. Descriptions of self-treatment for the middle-aged and elderly in Shanxi, China. PLoS One. 2018;13(6):e0198554. DOI:10.1371/journal.pone.0198554.
6. Yuefeng L, Keqin R, Xiaowei R. Use of and factors associated with self-treatment in China. BMC Public Health. 2012;12:995. DOI:10.1186/1471-2458-12-995.
7. Lukina YV, Kutishenko NP, Martsevich SY, Drapkina OM. The Questionnaire Survey Method in Medicine on the Example of Treatment Adherence Scales. Rational Pharmacotherapy in Cardiology. 2020;17(4):576-83 (In Russ.) [Лукина Ю.В., Кутишенко Н.П., Марцевич С.Ю., Драпкина О.М. Разработка и валидизация новых опросников в медицине на примере шкалы приверженности к лекарственной терапии. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2020;17(4):576-83]. DOI:10.20996/1819-6446-2021-08-02.
8. Martsevich SY, Kutishenko NP, Lukina YV, et al. Observational studies and registers. Their quality and role in modern evidence-based medicine. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2021;20(2):2786 (In Russ.) [Марцевич С.Ю., Кутишенко Н.П., Лукина Ю.В. и др. Наблюдательные исследования и регистры. Их качество и роль в современной доказательной медицине. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2021;20(2):2786]. DOI:10.15829/1728-8800-2021-2786.

9. Schepis TS, Klare DL, Ford JA, McCabe SE. Prescription Drug Misuse: Taking a Lifespan Perspective. *Subst Abuse*. 2020;14:1178221820909352. DOI:10.1177/1178221820909352.
10. Chang J, Lizer A, Patel I, et al. Prescription to over-the-counter switches in the United States. *J Res Pharm Pract*. 2016;5(3):149-54. DOI:10.4103/2279-042X.185706.
11. Bell J, Dziekan G, Pollack C, Mahachai V. Self-Care in the Twenty First Century: A Vital Role for the Pharmacist. *Adv Ther*. 2016;33(10):1691–703. DOI:10.1007/s12325-016-0395-5.
12. Rahmawati R, Bajorek BV. Self-medication among people living with hypertension: a review. *Fam Pract*. 2017;34(2):147-53. DOI:10.1093/fampra/cmw137.
13. Zhao Y, Ma S. Observations on the Prevalence, Characteristics, and Effects of Self-Treatment. *Front Public Health*. 2016;4:69. DOI:10.3389/fpubh.2016.00069.
14. Loosli K, Nasuwa F, Melubo M, et al. Exploring drivers of self-treatment with antibiotics in three agricultural communities of northern Tanzania. *Antimicrob Resist Infect Control*. 2024;13(1):94. DOI:10.1186/s13756-024-01453-x.
15. Tolpygina SN, Martsevich SY, Kontsevaya AV, et al. Responsible self-care — the fundamental principles and place in the modern Russian healthcare system. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2018;14(1):101-10 (In Russ.) [Толпыгина С.Н., Марцевич С.Ю., Концевая А.В. и др. Ответственное самолечение — основополагающие принципы и место в современной системе здравоохранения. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2018;14(1):101-10]. DOI:10.20996/1819-6446-2018-14-1-101-110.
16. Lifshitz A, Arrieta O, Burgos R, et al. Self-medication and self-prescription. *Gac Med Mex*. 2020;156(6):600-2. DOI:10.24875/GMM.M21000456.
17. Tesfamariam S, Anand IS, Kaleab G, et al. Self-medication with over the counter drugs, prevalence of risky practice and its associated factors in pharmacy outlets of Asmara, Eritrea. *BMC Public Health*. 2019;19(1):159. DOI:10.1186/s12889-019-6470-5.
18. Martsevich SY, Kutishenko NP, Lukina YV, 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.
19. Martsevich SY, Zolotareva NP, Zagrebelnyy AV, et al. Refusal of prescribed drug therapy (absolute non-adherence) after acute myocardial infarction/unstable angina: data from prospective observation in the LIS-3 registry. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2023;19(6):572-8 (In Russ.) [Марцевич С.Ю., Золотарева Н.П., Загребельный А.В. и др. Отказ от назначенной лекарственной терапии (абсолютная неприверженность) после перенесенного острого инфаркта миокарда/нестабильной стенокардии: данные проспективного наблюдения в регистре ЛИС-3. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2023;19(6):572-8]. DOI:10.20996/1819-6446-2023-2988.

Сведения об Авторах/About the Authors

Марцевич Сергей Юрьевич [Sergey Yu. Martsevich]

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

Царегородцева Виктория Витальевна [Victoria V. Tsaregorodtseva]

eLibrary SPIN 4676-0118, ORCID 0009-0006-2944-8695

Кутишенко Наталья Петровна [Natalia P. Kutishenko]

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

Лукина Юлия Владимировна [Yulia V. Lukina]

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

Загребельный Александр Васильевич [Alexandr V. Zagrebelnyi]

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

Михайлова Ирина Владимировна [Irina V. Mihailova]

eLibrary SPIN 1998-0610, ORCID 0000-0001-7665-2572

Драпкина Оксана Михайловна [Oksana M. Drapkina]

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

СТРАНИЦЫ НАЦИОНАЛЬНОГО ОБЩЕСТВА ДОКАЗАТЕЛЬНОЙ ФАРМАКОТЕРАПИИ

Роль клинических рекомендаций в разработке инструментов контроля качества фармакотерапии

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

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

Зарубежный опыт по внедрению в клиническую практику специальных программ, помогающих медицинским работникам реализовывать на практике доказательно обоснованное, отражённое в клинических рекомендациях (КР) лечение, подтверждает эффективность и успешность данной тактики – значимое устойчивое повышение качества медицинской помощи, улучшение результатов лечения, снижения количества неблагоприятных исходов. Неотъемлемой частью таких программ являются специальные инструменты (индексы, перечни критериев, шкалы), позволяющие оценить качество назначенного лечения, в том числе фармакотерапии, проконтролировать соответствие этого лечения положениям КР. С 2018 г. в Российской Федерации за КР законодательно закреплена роль нормативных документов, согласно которым должна оказываться медицинская помощь населению нашей страны. С января 2025 г. завершён поэтапный переход к обязательному соблюдению положений КР при оказании медицинской помощи всех уровней. Учитывая, что наиболее распространённым видом медицинского вмешательства является фармакотерапия, возрастает потребность в разработке и применении индикаторов её качества, определяющих в том числе соответствие назначенного лекарственного лечения указанному в КР, и необходимость внедрения таких индикаторов в медицинскую практику.

В статье рассматриваются разработанные и апробированные к настоящему времени зарубежные и отечественные инструменты контроля качества фармакотерапии. Применение этих индексов в качестве самостоятельных инструментов для систем контроля качества или в составе комплексных электронных программ помощи принятия врачебных решений и самопроверки лечащими врачами лекарственных назначений, представляется весьма перспективным направлением в сфере здравоохранения и требует дальнейшего изучения, развития и внедрения в медицинскую практику.

Ключевые слова: клинические рекомендации, рациональное назначение лекарственных средств, качество фармакотерапии, инструменты контроля качества лечения, коэффициент качества фармакотерапии.



Для цитирования: Лукина Ю. В., Кутишенко Н. П., Марцевич С. Ю., Драпкина О. М. Роль клинических рекомендаций в разработке инструментов контроля качества фармакотерапии. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2025;21(1):61-64. DOI: 10.20996/1819-6446-2025-3165. EDN LUQOYX

The role of clinical guidelines in developing quality control tools for pharmacotherapy

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

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

International experience in implementing specialized programs into clinical practice – programs that assist healthcare professionals in applying evidence-based treatment outlined in clinical guidelines (CG) – confirms the effectiveness of this approach. It demonstrates significant, sustained improvement in healthcare quality, improved treatment outcomes, and reduced adverse events. An integral part of such programs are special tools (indices, checklists, scales) that enable evaluation of treatment quality, including pharmacotherapy (PhT), and monitoring adherence to CG. Since 2018, in the Russian Federation, CG have been legally recognized as regulatory documents governing the provision of medical care. Since January 2025, a phased transition to mandatory compliance with CG provision across all levels of healthcare has been completed. Given that PhT is the most common type of medical intervention, there is an increasing need to develop and implement quality indicators for PhT. These indicators would assess alignment of prescribed treatments with CGs and must be integrated into clinical practice. The article discusses international and domestic PhT quality control tools that have been developed and tested to date. The use of these indices as independent tools for quality control systems or as part of comprehensive electronic programs for medical decision-making and self-examination of prescriptions by attending physicians seems to be a very promising area in the field of healthcare and requires further study, development, and implementation into practice.

Keywords: clinical guidelines, rational prescribing, pharmacotherapy quality, treatment quality control tools, pharmacotherapy quality coefficient.

For citation: Lukina Yu. V., Kutishenko N. P., Martsevich S. Yu., Drapkina O. M. The role of clinical guidelines in developing quality control tools for pharmacotherapy. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2025;21(1):61-64. DOI: 10.20996/1819-6446-2025-3165. EDN LUQOYX

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

Received/Поступила: 04.02.2025

Review received/Рецензия получена: 10.02.2025

Accepted/Принята в печать: 28.02.2025

Введение

В Российской Федерации 01 января 2025 г., согласно федеральному закону от 02.07.2021 № 315-ФЗ¹, завершён поэтапный переход к обязательному соблюдению положений клинических рекомендаций (КР) при оказании медицинской помощи всех уровней. Таким образом, возникает потребность в инструментах для оценки качества оказываемой медицинской помощи, в том числе для определения соответствия этой помощи современным КР, размещённым в рубрикаторе на сайте Минздрава России.

Одной из наиболее важных составляющих в оказании медицинской помощи населению является лекарственное лечение. Фармакотерапия (ФТ) является наиболее распространенным из всех видов медицинских вмешательств. Точного определения понятию "качество ФТ", как и общего перечня критериев этого качества, нет [1]. Тем не менее анализ перечней, предложенных Всемирной организацией здравоохранения², рядом организаций зарубежных систем здравоохранения, а также профессиональных медицинских и фармацевтических сообществ^{3,4,5}, позволяет определить ведущие параметры качества ФТ: рациональное назначение лекарственных средств (ЛС) с доказанной, согласно КР, эффективностью, в соответствии с имеющимися у пациента показаниями, учётом персонифицированной безопасности (отсутствием противопоказаний и индивидуальной непереносимости ЛС). Кроме того, назначенное лечение должно быть экономически целесообразным [1-3]. Очевидно, что перечисленные параметры являются значимыми индикаторами качества ФТ и должны включаться в разрабатываемые инструменты для оценки этого качества.

Инструменты и основные индикаторы для оценки качества ФТ

КР — основополагающие документы, согласно которым определяется рациональность лекарственных назначений в наиболее распространенных клинических ситуациях.

Следует отметить, что в той или иной степени оценка соответствия положениям КР присутствует во многих шкалах и индексах, разработанных для определения качества медицинской помощи и ФТ.

Тем не менее среди этих инструментов можно выделить такие, в которых соответствие врачебных назначений КР является приоритетным критерием ка-

чества. Например, в США под эгидой Американской кардиологической ассоциации (American Heart Association), Американской коллегии кардиологов (American College of Cardiology, ACC), Американской ассоциации по борьбе с инсультом (American Stroke Association, ASA) создана специальная программа для контроля лечения сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), их осложнений и снижения сердечно-сосудистой смертности [4-6]. Программа получила название "Следуйте рекомендациям" ("Get With The Guidelines, GWTG") и была реализована при помощи оригинального интерактивного веб-инструмента (GWTG Web tool), к которому открыт доступ со всех компьютеров медицинских организаций, присоединившихся к программе. При помощи одностраничного веб-экрана лечащие врачи имели возможность проверить и сравнить свои назначения (медикаментозные и немедикаментозные) при лечении пациентов с острым инфарктом миокарда, острым нарушением мозгового кровообращения, хронической сердечной недостаточностью (ХСН) с соответствующими рекомендациями АНА, ACC, ASA (которые можно вызвать при помощи всплывающих окон) [4]. 20-летний опыт применения данной программы показал значимое устойчивое повышение качества медицинской помощи при ССЗ, улучшение результатов лечения, снижение количества неблагоприятных исходов у таких пациентов [7].

Одним из наиболее известных, валидных и надежных индексов для оценки качества ФТ является индекс целесообразности (или рациональности) применения ЛС (Medication Appropriateness Index, MAI) [8-10]. MAI вычисляется по 10 пунктам, отдельно для каждого анализируемого ЛС. Наибольший "вес" (3 балла) имеют пункты наличия показаний для назначения ЛС, а также эффективность применения конкретного ЛС при заболевании, имеющемся у пациента. Также учитывают правильность используемой дозировки препарата, наличие у пациента противопоказаний к приему ЛС, неблагоприятных межлекарственных взаимодействий, дублирования ЛС. Кроме того, MAI — один из немногих индексов, в котором учитывается экономическая целесообразность применения каждого из назначенных препаратов⁶. Наибольшую уязвимость индекс демонстрирует в отношении интерпретации и стандартизации суммарного результата. В качестве одного из подходов, минимизирующих этот недостаток, предложено деление общей суммы баллов для всех ЛС на количество назначенных лекарств [9].

Французскими авторами создан количественный индекс приверженности врачей КР (Guidelines Adherence Index, GAI) по лечению пациентов с ХСН, который представляет собой соотношение назначенного лекарственного лечения ХСН к теоретически требуемому. Наивысший балл, начисляемый за каж-

¹ Федеральный закон N315-ФЗ от 02.07.2021. Доступ: <https://docs.cntd.ru/document/607142391?marker=64U0IK>

² WHO Guide to Good Prescribing. The Politics of Medicines (e-Encyclopaedia), 2012:1-14. <https://haiweb.org/encyclopaedia/who-guide-to-good-prescribing/>

³ The National Strategy for Quality Use of Medicines. https://www.health.gov.au/sites/default/files/documents/2022/04/national-strategy-for-quality-use-of-medicines_0.pdf

⁴ Ten Principles of Good Prescribing. Available at <https://www.bps.ac.uk/education-engagement/teaching-pharmacology/ten-principles-of-good-prescribing>

⁵ PQA Measure Overview. https://www.pqaalliance.org/assets/Measures/PQA_Measures_Overview.pdf

⁶ Medication Appropriateness Index. <https://www.hqsc.govt.nz/assets/Our-work/System-safety/Reducing-harm/Medicines/Publications-resources/Use-of-the-Medication-Appropriateness-Index.pdf>

дый из индикаторов формулы, равен 1, наименьший — 0. Помимо показаний к назначению ЛС, авторы учитывают наличие противопоказаний (в таком случае неназначение необходимого, согласно КР, препарата не приводит к снижению начисляемого балла), а также дозировки (их соответствие целевым, указанным в КР). На основании расчетов определяют степень приверженности (низкая, средняя, высокая) [11].

Аналогичные подходы по оценке соответствия назначенного лечения прописанному в КР применены при разработке ряда отечественных индексов.

Так, фармакотерапевтический индекс соответствия клиническим рекомендациям (ФИСКР), разработанный для оценки качества ФТ при ишемической болезни сердца (ИБС) представляет собой сумму баллов, начисляемых за назначение препаратов каждого из 3 (при отсутствии у пациента инфаркта миокарда в анамнезе) или 4 (при наличии ИМ в анамнезе) обязательных к применению при ИБС классов ЛС (т.е. имеющих I класс КР при уровне доказательности А или В). Таким образом, ФИСКР определяются по принципу "все или ничего" и, следовательно, не учитывают конкретные наименования ЛС внутри каждого из 3 или 4 рекомендованных классов. Тем не менее индекс прост в вычислении и удобен в использовании в условиях реальной клинической практики в качестве индикатора качества проводимого лекарственного лечения ИБС. При помощи ФИСКР была выполнена оценка и подтверждена эффективность стандартной операционной процедуры по ФТ пациентов с ИБС [12].

Для оценки качества ФТ, назначенной пациентам, перенёсшим острое нарушение мозгового кровообращения, предложен индекс профилактики повторного нарушения мозгового кровообращения, представляющий собой отношение назначенной ФТ к показанному, согласно КР I или IIa класса, лекарственному лечению [13]. В связи с тем, что в данном индексе, помимо классов ЛС, введен ряд конкретных международных непатентованных наименований (что, безусловно, повышает точность оценки соответствия качества назначенной ФТ клиническим рекомендациям), для вычисления индекса требуется программное обеспечение.

Похожий принцип положен и в основу вычисления разработанного авторами данной статьи коэффициента качества ФТ (ККФТ), входящего в формулу расчёта комплексного показателя — индекса рациональной фармакотерапии (ИРФТ) [14]. Преимущества данного коэффициента — универсальность и возможность использования для контроля качества ФТ при любой нозологии, а также при коморбидных состояниях. ККФТ является отношением назначенной ФТ (состоит из множителей назначенных пациенту видов лекарственного лечения (например, антигипертензивной, сахароснижающей, липидснижающей и др.) и показателей

его эффективности (достижение целевых показателей (при наличии), согласно современным КР) к необходимой ФТ (сумма множителей из необходимых пациенту видов ФТ (согласно КР I или IIa класса) и коэффициенту индивидуальной безопасности каждого из этих видов лечения):

$$\text{ККФТ} = \frac{\text{ФТ назначенная}}{\text{ФТ необходимая}} \times 100\%$$

В развёрнутом виде вычисление ККФТ выглядит следующим образом:

$$\text{ККФТ} = \frac{\text{ФТ1} \times \text{Кэф.} + \text{ФТ2} \times \text{Кэф.} + \text{ФТ3} \times \text{Кэф.} + \text{ФТ4} \times \text{Кэф.} + \text{ФТ5} \times \text{Кэф.}}{\text{ФТ1н} \times \text{Кб.} + \text{ФТ2н} \times \text{Кб.} + \text{ФТ3н} \times \text{Кб.} + \text{ФТ4н} \times \text{Кб.} + \text{ФТ5н} \times \text{Кб.}} \times 100\%$$

где

ФТ1н, ФТ2н, ФТ3н и т.д. — все виды терапии, показанные пациенту, согласно положениям КР I или IIa класса (например, антигипертензивная, гиполипидемическая, сахароснижающая, антитромботическая и т.д.).

Кб. — индивидуальный коэффициент безопасности для каждого вида терапии у конкретного пациента. Кб=1 при отсутствии абсолютных противопоказаний и сведений об индивидуальной непереносимости каждого из показанных видов терапии, Кб=0 — при наличии абсолютных противопоказаний к терапии данного вида.

ФТ1, ФТ2, ФТ3 и т.д. — виды терапии, назначенные пациенту лечащим врачом. За назначение ФТ, показанной конкретному пациенту, согласно КР, начисляется 1 балл, за назначение непоказанной ФТ (в связи с отсутствием показаний у пациента, отсутствием данного вида ФТ в КР или при III классе КР, а также при наличии у пациента противопоказаний к данному виду ФТ — 0 баллов. Назначения ФТ с уровнем доказательности IIb по КР не считается ошибочным, однако повышает риск нерациональной полипрагмазии и в формуле не учитывается.

Кэф. — коэффициент эффективности назначенной терапии: при наличии критериев эффективности ФТ (например, целевых показателей артериального давления, гликированного гемоглобина и др.) оценивается в 1 балл при достижении целевых значений, согласно КР, и 0,5 баллов — при их недостижении. Для видов ФТ с отсутствием критериев эффективности (например, прямые оральные антикоагулянты) Кэф.=1.

В связи с тем, что реализация ожидаемых эффектов ФТ во многом зависит от приверженности пациентов рекомендованному лечению, разработан ИРФТ, объединивший ККФТ и показатели приверженности пациентов [14]. За отрезное значение как для ККФТ, так и для ИРФТ, вычисляемых в процентах, принята медиана (50%). Выявлена статистически значимая ассоциация между ИРФТ ниже 50% и повышением риска неблагоприятных исходов у пациентов с ССЗ [14].

Для расчета ККФТ и ИРФТ (особенно при большом числе вводимых множителей, например, при оценке ФТ у коморбидных пациентов) требуется программное обеспечение.

Заключение

Значимость роли КР как доказательного ориентира при назначении лекарственного лечения и при контроле качества проводимой ФТ очевидна. В арсенале современной медицины имеется ряд отечественных индексов для оценки качества ФТ по её соответствию положениям КР, которые могут использоваться как в рамках научных клинических исследований, так и в условиях практического здравоохранения. Применение этих индексов в качестве самостоятельных

инструментов для систем контроля качества или в составе комплексных электронных программ помощи принятия врачебных решений и самопроверки лечащими врачами лекарственных назначений, представляется весьма перспективным направлением в сфере здравоохранения и требует дальнейшего изучения, развития и внедрения в медицинскую практику.

Отношения и деятельность: нет.
Relationships and Activities. None.

Финансирование: ФГБУ "НМИЦ терапии и профилактической медицины" Минздрава России.

Funding: National Medical Research Center of Therapy and Preventive Medicine" of the Ministry of Health of the Russian Federation.

References / Литература

1. Lukina YV, Kutishenko NP, Martsevich SY, Drapkina OM. Problematic issues and the development of classifications of the main parameters of quality and adherence to pharmacotherapy. Part III: the quality of drug therapy. Cardiovascular therapy and prevention. 2024;23(12):4268 (In Russ.) [Лукина Ю.В., Кутишенко Н.П., Марцевич С.Ю., Драпкина О.М. Проблемные вопросы и разработка классификаций основных параметров качества и приверженности фармакотерапии. Часть III: качество лекарственной терапии. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2024;23(12):4268]. DOI:10.15829/1728-8800-2024-4268.
2. Khafizyanova RH, Burykin IM, Aleeva GN. The role of indicators in assessing the quality of pharmacotherapy and medical care. Bulletin of St. Petersburg State University. Medicine. 2011;11(4):103-11 (In Russ.) [Хафизьянова Р.Х., Буркин И.М., Алеева Г.Н. Роль индикаторов в оценке качества фармакотерапии и оказания медицинской помощи. Вестник СПбГУ. Медицина. 2011;11(4):103-11].
3. Martsevich SY, Kutishenko NP, Lukina YV, et al. Main Approaches to Assessing the Quality of Drug Therapy in Cardiology. Rational Pharmacotherapy in Cardiology. 2018;14(4):558-66 (In Russ.) [Марцевич С.Ю., Кутишенко Н.П., Лукина Ю.В. и др. Основные подходы к оценке качества медикаментозной терапии в кардиологии. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2018;14(4):558-66]. DOI:10.20996/1819-6446-2018-14-4-558-566.
4. Smaha LA; American Heart Association. The American Heart Association Get With The Guidelines program. Am Heart J. 2004;148(5 Suppl):S46-8. DOI:10.1016/j.ahj.2004.09.015.
5. Ormseth CH, Sheth KN, Saver JL, et al. The American Heart Association's Get With the Guidelines (GWTG)-Stroke development and impact on stroke care. Stroke Vasc Neurol. 2017;2(2):94-105. DOI:10.1136/svn-2017-000092.
6. LaBresh KA, Ellrodt AG, Gliklich R, et al. Get with the guidelines for cardiovascular secondary prevention: pilot results. Arch Intern Med. 2004;164(2):203-9. DOI:10.1001/archinte.164.2.203.
7. Xian Y, Li S, Jiang T, et al. Twenty Years of Sustained Improvement in Quality of Care and Outcomes for Patients Hospitalized With Stroke or Transient Ischemic Attack: Data From The Get With The Guidelines-Stroke Program. Stroke. 2024;55(11):2599-610. DOI:10.1161/STROKEAHA.124.048174.
8. Krisch L, Mahlkecht A, Bauer U, et al. The challenge to define a relevant change in medication appropriateness index score in older adults — An approach. Br J Clin Pharmacol. 2020;86(2):398-9. DOI:10.1111/bcp.14167.
9. Hanlon JT, Schmader KE. The medication appropriateness index at 20: where it started, where it has been, and where it may be going. Drugs Aging. 2013;30(11):893-900. DOI:10.1007/s40266-013-0118-4.
10. Sychev DA, Sosnovsky EE, Orekhov RE, Bordovsky SP. Contemporary methods of dealing polypharmacy in elderly and senile patients. Siberian Medical Review. 2016;(2):13-21 (In Russ.) [Сычев Д.А., Сосновский Е.Е., Орехов Р.Е., Бордовский С.П. Современные методы борьбы с полипрагмазией у пациентов пожилого и старческого возраста. Сибирское медицинское обозрение. 2016;(2):13-21].
11. Komajda M, Cowie MR, Tavazzi L, et al. QUALIFY Investigators. Physicians' guideline adherence is associated with better prognosis in outpatients with heart failure with reduced ejection fraction: the QUALIFY international registry. Eur J Heart Fail. 2017;19(11):1414-23. DOI:10.1002/ehfj.887.
12. Zyryanov SK, Fitilev SB, Vozhaev AV, et al. Implementation of the concept of standard operating procedures into primary care practice: utopia or urgent need? Kachestvennaya klinicheskaya praktika = Good Clinical Practice. 2020;(3):75-84 (In Russ.) [Зырянов С.К., Фитилев С.Б., Возжаев А.В. и др. Внедрение концепции стандартных операционных процедур в практику первичного амбулаторного звена — утопия или назревшая необходимость? Качественная клиническая практика. 2020;(3):75-84]. DOI:10.37489/2588-0519-2020-3-75-84.
13. Suvorov AY, Martsevich SY, Kutishenko NP, et al. The way of assessing the adherence to modern drug therapy clinical guidelines aimed at reducing the risk of recurrent stroke (according to the LIS-2 register). Rational Pharmacotherapy in Cardiology. 2015;11(1):45-52 (In Russ.) [Суворов А.Ю., Марцевич С.Ю., Кутишенко Н.П. и др. Способ оценки соответствия современным клиническим рекомендациям медикаментозной терапии, направленной на снижение риска повторного инсульта (по данным регистра ЛИС-2). Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2015;11(1):45-52]. DOI:10.20996/1819-6446-2015-11-1-45-52.
14. Lukina YuV, Kutishenko NP, Martsevich SYu, et al. Novel approaches to the comprehensive assessment of the quality and adherence to pharmacotherapy and its use in cardiovascular patients. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2023;22(1):3522 (In Russ.) [Лукина Ю.В., Кутишенко Н.П., Марцевич С.Ю., Драпкина О.М. Новый метод комплексной оценки качества и приверженности фармакотерапии у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2023;22(1):3522]. DOI:10.15829/1728-8800-2023-3522.

Сведения об Авторах/About the Authors

Лукина Юлия Владимировна [Yulia V. Lukina]
eLibrary SPIN 8949-4964, ORCID 0000-0001-8252-3099
Кутишенко Наталья Петровна [Natalia P. Kutishenko]
eLibrary SPIN 7893-9865, ORCID 0000-0001-6395-2584

Марцевич Сергей Юрьевич [Sergey Yu. Martsevich]
eLibrary SPIN 7908-9554, ORCID 0000-0002-7717-4362
Драпкина Оксана Михайловна [Oksana M. Drapkina]
eLibrary SPIN 4456-1297, ORCID 0000-0002-4453-8430

АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ КЛИНИЧЕСКОЙ ФАРМАКОЛОГИИ

Феномен no-reflow: современные возможности лечения и профилактики

Диль С. В.^{1*}, Вышлов Е. В.¹, Керчева М. А.^{1,2}, Маслов Л. Н.¹, Рябов В. В.^{1,2}

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

²ФГБОУ ВО "Сибирский государственный медицинский университет", Томск, Россия

Феномен no-reflow остаётся серьёзным препятствием в лечении инфаркта миокарда, несмотря на прогресс в реперфузионной терапии, включая широкое применение первичного чрескожного коронарного вмешательства. Это явление, характеризующееся недостаточной микроциркуляцией после восстановления коронарного кровотока, значительно ухудшает клинические исходы, повышая риск сердечной недостаточности и смерти. С развитием методов диагностики, таких как магнитно-резонансная томография и динамическая скintiграфия миокарда, стала возможной более точная оценка микроциркуляторных изменений, позволяющая лучше понять механизмы no-reflow и целенаправленно подойти к его профилактике.

Профилактические стратегии включают использование пролонгированного баллонирования стента, антитромботических препаратов (ингибиторов IIb/IIIa и внутрикортонного тромболитика), а также никорандила, который благодаря своим вазодилатирующим и цитопротективным свойствам демонстрирует обнадеживающие результаты в улучшении ангиографических и суррогатных маркеров реперфузии. Лечение уже развившегося no-reflow остаётся сложной задачей, так как текущие методы улучшают лишь суррогатные маркеры (TIMI и сегмент ST) без влияния на долгосрочные клинические исходы. Приоритетными средствами для лечения рефрактерного no-reflow являются никорандил и эпинефрин, особенно второй, который благодаря мощному коронаролитическому действию показал хорошие результаты в виде улучшения коронарного кровотока и снижения объёма микроваскулярной обструкции.

Перспективные направления исследований включают использование моноклональных антител, способных избирательно блокировать ключевые воспалительные пути, а также гипероксемическую реперфузию. Однако требуется проведение дополнительных клинических исследований для подтверждения эффективности и безопасности данных подходов. Таким образом, поиск оптимальных терапевтических решений для управления no-reflow является важной задачей, требующей дальнейшего изучения для улучшения исходов у пациентов с инфарктом миокарда.

Ключевые слова: инфаркт миокарда, no-reflow, рефрактерный no-reflow, чрескожное коронарное вмешательство, микроваскулярная обструкция, тромбоаспирация, аденозин, никорандил, эпинефрин, магнитно-резонансная томография.



Для цитирования: Диль С. В., Вышлов Е. В., Керчева М. А., Маслов Л. Н., Рябов В. В. Феномен no-reflow: современные возможности лечения и профилактики. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2025;21(1):65-73. DOI: 10.20996/1819-6446-2025-3134. EDN FSSKRO

The no-reflow phenomenon: current treatment and prevention strategies

Dil S. V.^{1*}, Vyshlov E. V.¹, Kercheva M. A.^{1,2}, Maslov L. N.¹, Ryabov V. V.^{1,2}

¹Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russia

²Siberian State Medical University, Tomsk, Russia

The no-reflow phenomenon remains a significant challenge in the management of myocardial infarction, despite advances in reperfusion therapy, including widespread use of primary percutaneous coronary intervention (PCI). This condition, characterized by inadequate microcirculation following the restoration of coronary blood flow, significantly worsens clinical outcomes by increasing the risk of heart failure and mortality. The advent of advanced diagnostic modalities, such as magnetic resonance imaging (MRI) and dynamic myocardial scintiography, has enabled more precise assessment of microcirculatory disturbances, offering a better understanding of the mechanisms underlying no-reflow and facilitating targeted prevention strategies. Preventive measures include prolonged stent ballooning, antithrombotic agents (e.g., IIb/IIIa inhibitors and intracoronary thrombolysis), and the use of nicorandil. Nicorandil, with its vasodilatory and cytoprotective properties, has shown promising results in improving angiographic and surrogate markers of reperfusion. However, treating established no-reflow remains a formidable challenge, as current interventions primarily improve surrogate markers (e.g., TIMI flow and ST-segment resolution) without significantly affecting long-term clinical outcomes. The most effective treatments for refractory no-reflow include nicorandil and epinephrine, with the latter demonstrating robust coronary vasodilation and improved coronary blood flow, as well as a reduction in microvascular obstruction volume. Future research directions involve the exploration of monoclonal antibodies capable of selectively blocking key inflammatory pathways and the use of hyperoxemic reperfusion. Nonetheless, additional clinical trials are required to confirm the efficacy and safety of these approaches. Thus, the search for optimal therapeutic solutions for managing no-reflow remains a critical priority, demanding further investigation to improve outcomes for myocardial infarction patients.

Keywords: myocardial infarction, no-reflow, refractory no-reflow, percutaneous coronary intervention, microvascular obstruction, thrombus aspiration, adenosine, nicorandil, epinephrine, magnetic resonance imaging.

For citation: Dil S. V., Vyshlov E. V., Kercheva M. A., Maslov L. N., Ryabov V. V. The no-reflow phenomenon: current treatment and prevention strategies. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2025;21(1):65-73. DOI: 10.20996/1819-6446-2025-3134. EDN FSSKRO

Введение

Несмотря на значительные достижения в области реперфузионной терапии инфаркта миокарда (ИМ), феномен no-reflow остаётся серьёзной клинической проблемой, ограничивающей улучшение исходов у пациентов. Внедрение систем маршрутизации и создание специализированных региональных сосудистых центров, работающих круглосуточно, позволили существенно снизить смертность и улучшить доступность своевременной помощи [1]. Современные методы лечения, такие как чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ) и тромболизис, привели к значительному снижению летальности, однако даже при успешной реваскуляризации у ряда пациентов сохраняются нарушения микроциркуляции миокарда, известные как феномен no-reflow [2]. Этот феномен ассоциирован с ухудшением перфузии миокарда и увеличением риска ранних и поздних осложнений, включая увеличение зоны инфаркта, развитие сердечной недостаточности и повышение летальности [3]. Феномен no-reflow был изучен в экспериментальных моделях, однако его патогенез у людей существенно сложнее [4].

Понимание патогенеза no-reflow расширилось благодаря новым диагностическим и терапевтическим инструментам. Современные методы визуализации, такие как магнитно-резонансная томография (МРТ) сердца и динамическая сцинтиграфия миокарда, дают детальное представление о функциях микроциркуляции и степени ишемии на тканевом уровне. Эти методы позволили более точно диагностировать no-reflow, что даёт возможность более полно оценить микроциркуляторные нарушения, влияющие на клинические исходы.

Также в последние годы появились новые препараты и терапевтические подходы, которые нацелены на устранение основных компонентов no-reflow, включая воспаление и эндотелиальное повреждение.

В свете этих достижений важно оценить эффективность новых методов в лечении феномена no-reflow и определить, насколько они способствуют улучшению клинических исходов.

Цель обзора — синтез актуальных данных и оценка влияния современных диагностических и терапевтических подходов на управление no-reflow. Это позволит выявить возможности для дальнейшего внедрения инновационных методов в лечение ИМ, что в перспективе может улучшить прогноз пациентов в этой сложной клинической ситуации.

Методология исследования

Проанализированы результаты исследований и метаанализов. Поиск проводили в библиографической базе данных PubMed по ключевым словам: no-reflow, intracoronary, percutaneous coronary intervention без ограничений по языку. Глубина поиска составила 2019–2024 гг., однако, учитывая значимость ранее опубликованных данных, в анализ также были включены ключевые рандомизированные контролируемые исследования и метаанализы 2015–2018 гг. (2 работы — 2015 г., 1 — 2016 г., 1 — 2017 г., 2 — 2018 г.), имеющие высокую научную ценность для рассматриваемой темы. В качестве фильтров были установлены типы статей (Article Type): Clinical Trial, Meta-Analysis, Randomized Controlled Trial. Исключены исследования с неподходящим названием, небольшие по количеству ретроспективные исследования, клинические случаи и обзоры литературы. Основные фармакологические и нефармакологические методы лечения и профилактики феномена no-reflow приведены в таблице.

Результаты

Диагностика

Долгое время изучение феномена no-reflow было затруднено из-за отсутствия точного метода диагностики. Феномен диагностируется во время коронарной ангиографии (КАГ) сразу после коронарной реканализации в виде замедления коронарного кровотока по шкале, разработанной для стратификации риска развития смерти и ИМ (Thrombolysis In Myocardial Infarction (TIMI) [5]. Однако более точной метрикой стала скорректированная шкала TIMI (сTFC), которая учитывает количество кадров для достижения контраста дистальных отделов в эпикардальных артериях [6]. Другим подходом является оценка перфузии миокарда с помощью степени миокардиального контрастирования по шкале Myocardial Blush Grade (MBG), при этом значения MBG 0–1 указывают на наличие no-reflow даже при нормальном эпикардальном кровотоке [7].

Но диагностируемый на КАГ no-reflow является только "вершиной айсберга" как наиболее выраженное проявление микроваскулярной обструкции (МВО), которая в свою очередь диагностируется с помощью контрастной магнитно-резонансной томографии и выявляется намного чаще, чем no-reflow

Таблица. Фармакологические и нефармакологические методы лечения и профилактики феномена no-reflow

Метод, исследование, год	Когорта, n	Конечные точки	Результат
Профилактика no-reflow			
Тромбаспирация Post hoc TOTAL (2023) [15]	ИМnST, n=1800	TIMI	Нет эффекта в общей группе. ↑TIMI после тромбаспирации в группе прямого стентирования
Дистальная эмболическая защита (2020) [16]	ИМnST + АБ >5 мм, n=194	TIMI, cTFC, MACE через 12 мес.	↑TIMI, ↓ cTFC, ↑ MACE в группе вмешательства
Отсроченная реваскуляризация DANAMI-3-DEFER (2022) [48]	ИМnST, n=1205	TIMI, дистальная эмболизация	↑TIMI, ↓ эмболизации
Пролонгированное баллонирование стента (2022) [17]	ИМnST, n=120	TIMI, cTFC, MBG, разрешение ST, MACE через 1 мес., MBO	↑TIMI и MBG, ↓ cTFC, лучшее разрешение ST, ↓ MBO
Гипероксемическая реперфузия IC-HOT (2019) [44]	Передний ИМnST, n=1466	Индекс спасённого миокарда по MPT	↑Индекса спасённого миокарда по MPT
ИК тромболизис vs Ингибиторы IIb/IIIa vs Тромбаспирация IPAT-STEMI (2022) [18]	ИМnST, n=1466	TIMI, MBG, разрешение ST, MACE	↑TIMI и MBG, лучшее разрешение ST, ↓ MACE в группе ИК тромболизиса
ИК тромболизис или Ингибиторы IIb/IIIa (2024) [20]	ИМnST, n=4546	TIMI, cTFC, MBG, разрешение ST, MACE 6 мес.	↑TIMI и MBG, ↓ cTFC, лучшее разрешение ST, снижение MACE в группе ИК тромболизиса и ингибиторов IIb/IIIa
Тирофибан + нитроглицерин + верапамил + тромбаспирация vs Тромбаспирация	ИМnST+СД, n=413	cTFC, MBG, ФВ 6 мес., MACE 6 мес.	↑ MBG, ↓ cTFC, ↑ ФВ ЛЖ в группе комбинированного лечения
Аденозин (2022) [26]	ИМnST, n=228	TIMI, cTFC, MBG	↑TIMI и MBG, ↓ cTFC
Колхицин PodCAST-PCI (2022) [50]	ИМnST, n=351	TIMI, разрешение ST, маркеры воспаления, MACE через 1 мес. и год	Нет эффекта
Простагландин E1 (2024) [34]	ИМnST, n=1458	TIMI, MACE 30 и 180 дней	↑TIMI, ↓ MACE на 30 и 180 день в группе простагландина
Никорандил CHANGE (2022) [30]	ИМnST, n=238	TIMI, cTFC, разрешение ST, ФВ ЛЖ, размер инфаркта по MPT	↑TIMI, ↓ cTFC, лучшее разрешение ST, ↓ размер инфаркта и ↑ФВ ЛЖ
Лечение no-reflow			
Аденозин VS Нитропруссид натрия REFLO-STEMI (2016) [28]	no-reflow, n=247	Размер ИМ, объём МВО по MPT, разрешение ST, MACE через 6 мес.	Нет эффекта, ↓ ФВ и ↑ частоты ОСН в группе аденозина
Никорандил (2021) [31]	no-reflow, n=84	TIMI, cTFC	↑TIMI, ↓ cTFC,
Верапамил или Дилтиазем (2015) [32]	no-reflow, n=494	Кровоток по шкале TIMI, cTFC, ИНЛС, ФВ ЛЖ, MACE через 6 мес.	↑ TIMI, ↓ cTFC, ↓ ИНЛС, ↓ события MACE через 6 мес.
Абциксимаб (2020) [23]	no-reflow, n=50	TIMI, разрешение ST, MACE через 1 мес.	Нет эффекта
Эпинефрин (2024) [40]	Резистентный no-reflow, n=90	TIMI, разрешение ST, объём МВО по MPT, ФВ ЛЖ, MACE через 1 мес.	↑ TIMI, лучшее разрешение ST, ↓ МВО, ↑ ФВ ЛЖ в группе эпинефрина
АБ – атеросклеротическая бляшка, ИК – интракоронарное, ИМnST – инфаркт миокарда с подъёмом сегмента ST, ИНЛС – индекс нарушения локальной сократимости, МВО – микроваскулярная обструкция, МРТ – магнитно-резонансная томография, ОСН – острая сердечная недостаточность, СД – сахарный диабет, ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка, cTFC – corrected TIMI frame count, MBG – myocardial blush grade, TIMI – thrombolysis in myocardial infarction, MACE – Major Adverse Cardiovascular Events			

по данным КАГ. Таким образом, МВО можно рассматривать как no-reflow по данным МРТ. МРТ предоставляет информацию не только о размере инфаркта, но и о функциях левого желудочка (ЛЖ), отёке и геморрагическом пропитывании миокарда, что делает её "золотым стандартом" в диагностике МВО [8].

В последние годы был проведён ряд исследований с использованием МРТ-визуализации. Показано,

что МВО ассоциирована с большим ИМ и увеличением частоты серьёзных неблагоприятных сердечных событий (major adverse cardiovascular events (MACE)) [3, 9]. При этом объём МВО прямо коррелировал с увеличением смертности, госпитализаций по поводу острой сердечной недостаточности и неблагоприятным ремоделированием ЛЖ, независимо от размера инфаркта [10]. На этой основе было предложено

использовать этот феномен не только для прогнозирования исходов заболевания [11], но и в качестве новой мишени в лечении ИМ с подъемом сегмента ST (ИМпST) [9].

Распространенность феномена no-reflow у пациентов с ИМпST варьирует от 5 до 50% в зависимости от метода верификации [12]. Важно отметить, что даже при достижении TIMI 3, которое обычно свидетельствует о полноценной реперфузии, по данным контрастной МРТ, у части пациентов выявляется МВО [9]. Это указывает на вероятность недооценки истинной распространенности no-reflow при использовании стандартных методов оценки. Современные методы визуализации, такие как МРТ, позволяют точнее выявлять скрытые микроциркуляторные нарушения, подчеркивая, что феномен no-reflow может быть более распространенным, чем предполагалось ранее.

Патогенез феномена no-reflow и методы воздействия

Дистальная эмболизация

Манипулирование в окклюзированной коронарной артерии с использованием проводников, баллонов и стентов, неизбежно приводит к дистальной эмболизации фрагментов тромба, атеросклеротической бляшки, кристаллов холестерина, гиалина [13]. Это важное патогенетическое звено феномена no-reflow. Предотвращение дистальной эмболизации может способствовать потенциальному снижению степени МВО и, следовательно, вероятности развития no-reflow.

Несмотря на обнадеживающие результаты ранних исследований по применению тромбаспирации, последующие работы, post hoc-анализы и метаанализы показали, что эта процедура улучшает лишь ранние ангиографические показатели, такие как более быстрое снижение сегмента ST и более высокая частота достижения потока TIMI 3, но не сопровождается улучшением долгосрочных клинических результатов и может быть связана с повышенной частотой ишемических инсультов [14, 15]. В связи с этим рутинная тромбаспирация в настоящее время не рекомендуется как стандартная практика при ИМпST.

Другим механическим методом предотвращения эмболизации является использование устройств дистальной эмболической защиты перед стентированием. Однако применение этой технологии у пациентов с атеросклеротическими бляшками, выявленными с помощью внутрисосудистого ультразвука перед ЧКВ, может привести к повышению частоты нежелательных событий MACE в течение 12 мес., несмотря на снижение частоты no-reflow [16].

Пилотное рандомизированное исследование, оценивающее эффективность пролонгированного (>30 с) баллонирования стента, продемонстрировало положительные результаты в профилактике феномена no-reflow у пациентов с ИМпST. В группе вмешательства ангиографический кровоток значительно улучшился, а частота МВО снизилась до 6,7% по сравнению с 50% в контрольной группе ($p=0,023$) [17]. Механизм такого

профилактического действия заключается в оптимизации раскрытия стента и снижении риска дистальной эмболии тромботического материала, что является ключевым фактором в развитии no-reflow. Пролонгированное баллонирование также минимизирует повреждение эндотелия, улучшая микроциркуляцию и снижая частоту микрососудистой обструкции.

Внутрикоронарное введение тромболитиков, согласно последним исследованиям и их метаанализам, продемонстрировало улучшение ангиографических показателей, скорости разрешения элевации ST и снижение частоты MACE [18-21]. Применение ингибиторов IIb/IIIa рецепторов тромбоцитов также значительно улучшает реперфузию миокарда и снижает частоту MACE в течение 6 мес. после ЧКВ, при этом не увеличивая риск кровотечений [20]. Комбинированное внутрикоронарное введение эпителифибрина с вазодилататорами показало преимущество в снижении частоты no-reflow у пациентов с высокой тромботической нагрузкой, превосходя тромбаспирацию [22]. В то же время применение абиксимаба не продемонстрировало значимого улучшения реперфузии¹. В недавнем исследовании применение ингибиторов IIb/IIIa у пациентов с высоким риском развития no-reflow по специально разработанной шкале [23] привело к снижению частоты этого осложнения, что было сопоставимо с результатами в группе низкого риска [24].

Таким образом, ингибиторы IIb/IIIa и тромболитики способствуют предотвращению тромбообразования, что, в свою очередь, снижает риск развития no-reflow. Однако применение ингибиторов IIb/IIIa и тромболитиков требует осторожности из-за потенциально высокого риска кровотечений. Вопрос использования устройств дистальной эмболической защиты остаётся спорным: хотя они могут снизить риск эмболизации, их влияние на долгосрочные клинические исходы до сих пор неясно.

Вазоконстрикция

Вазоспазм является ключевым компонентом патогенеза феномена no-reflow и благодаря своей динамической природе представляет привлекательную терапевтическую цель. Это стимулировало проведение большого количества исследований для оценки эффективности коронаролитических агентов. Вазоспазм может быть частично обусловлен эмболизацией микроциркуляторного русла компонентами атеросклеротической бляшки.

Аденозин, воздействуя на рецепторы миокарда и артериол, вызывает расслабление гладких мышц за счет активации аденозиновых A_{2A}-рецепторов, что приводит к расширению сосудов и улучшению микроциркуляторного кровотока. В нескольких исследованиях было показано, что интракоронарное введение аденозина перед стентированием улучшает пока-

¹ Бессонов И.С., Дьячков С.М. Калькулятор расчета риска возникновения феномена "no-reflow". Свидетельство о регистрации программы для ЭВМ 2020661255 (21.09.2020)

затели ангиографического кровотока, включая шкалу TIMI, TIMI frame count и степень миокардиального контрастирования по шкале MBG [25]. Исследования, направленные на оценку эффективности аденозина в лечении феномена no-reflow, демонстрировали улучшение суррогатных маркеров реперфузии, хотя без влияния на общую смертность [26]. В то же время исследование REFLO-STEMI (REperfusion Facilitated by Local adjunctive therapy in STEMI) показало увеличение частоты MACE в течение шести месяцев после интракоронарного введения аденозина [27].

Метаанализ 9 рандомизированных клинических исследований, проведённый позже, не подтвердил значимого снижения частоты неблагоприятных исходов или улучшения ангиографического кровотока по шкале TIMI. Более того, был отмечен рост частоты побочных эффектов, особенно у пациентов с ИМнСТ, прошедших первичную коронарную ангиопластику [28]. Таким образом, аденозин демонстрирует перспективные результаты в улучшении микроциркуляции, однако для окончательной оценки его клинической эффективности и безопасности требуются дополнительные исследования, особенно в контексте долгосрочных исходов.

Нитропруссид натрия, являясь донором оксида азота, вызывает активную вазодилатацию. В ряде исследований его применение в сочетании со стандартной терапией при ИМнСТ снижало частоту ангиографического феномена no-reflow после первичной коронарной ангиопластики. Однако улучшений в ключевых конечных точках, таких как частота MACE, размер инфаркта и MBO, не выявлено [27].

Никорандил, активируя калиевые каналы благодаря своему двойному механизму действия — вазодилатации и цитопroteкции — выделяется среди других препаратов и демонстрирует обнадеживающие результаты в профилактике no-reflow. Никорандил показал положительный эффект в исследовании CHANGE (Effects of Nicorandil Administration on Infarct Size in Patients With ST-Segment-Elevation Myocardial Infarction Undergoing Primary Percutaneous Coronary Intervention), где его применение перед первичной коронарной ангиопластикой улучшило перфузию миокарда, фракцию выброса (ФВ) ЛЖ и уменьшило размер инфаркта по данным МРТ [29]. В недавних исследованиях указано, что дистальная инфузия никорандила через перфорированный баллон улучшает эпикардиальный кровоток по шкале TIMI и TIMI frame count у пациентов с феноменом no-reflow [30].

Наиболее изученными блокаторами кальциевых каналов для профилактики и лечения феномена no-reflow являются верапамил и дилтиазем. Эти агенты оказывают коронаролитическое действие и положительно влияют на реперфузионное повреждение за счёт модуляции ионного обмена, что способствует улучшению коронарной микроциркуляции. Метаанализ 8 рандомизированных исследований с участием 494 пациентов показал, что блокато-

ры кальциевых каналов снижают проявления феномена no-reflow и частоту MACE в течение 6 мес. [31]. Также в недавнем исследовании отмечено, что комплексный подход, включающий использование ингибиторов IIb/IIIa, тромбаспирации и вазодилататоров, при ЧКВ у пациентов с ИМнСТ ассоциирован с четырехкратным снижением риска смерти в течение 805 дней наблюдения [32].

Rho-киназы играют ключевую роль в регуляции тонуса сосудистой стенки и сосудистого сопротивления. Их подавление приводит к расслаблению гладких мышц артерий и улучшению микрососудистого кровотока. Таким образом, фасудил, блокируя активность Rho-киназы, уменьшает спазм сосудов и улучшает перфузию, что потенциально эффективно при феномене no-reflow. В ретроспективном исследовании показано, что интракоронарное введение селективного ингибитора Rho-киназы, фасудила, улучшает ангиографический кровоток по шкале TIMI и скорректированную шкалу TIMI Frame Count у пациентов с феноменом no-reflow [33].

Простагландин E1, являясь вазодилататором и антиагрегантом, улучшает микроциркуляцию и снижает воспалительные реакции, что объясняет его потенциал как средство профилактики no-reflow. Метаанализ, включающий 5 исследований с участием 1,200 пациентов, показал, что применение простагландина E1 при ИМнСТ значительно снижает частоту феномена no-reflow и улучшает исходы после ЧКВ, включая снижение MACE в течение 30 и 180 дней [34].

Эпинефрин (адреналин), обладая положительными инотропными и хронотропными эффектами, в низких дозах активирует бета-2 адренорецепторы артериол, что приводит к расслаблению сосудов и коронаролитическому эффекту. В сравнительных исследованиях эпинефрин превзошел аденозин по улучшению ангиографического кровотока по шкале TIMI и cTFC, а также по долгосрочным исходам [35, 36]. В недавних рандомизированных исследованиях с участием пациентов с рефрактерным no-reflow эпинефрин улучшил коронарный кровоток и привёл к снижению частоты MACE и повышению ФВ ЛЖ [37, 38]. В последнем исследовании, основанном на модифицированном протоколе, опубликованном в 2022 г. [39], продемонстрирована эффективность интракоронарного эпинефрина при рефрактерном no-reflow, что выразилось в улучшении показателей микроциркуляции, увеличении ФВ ЛЖ и тенденции к снижению частоты MACE [40].

Таким образом, эпинефрин благодаря своему мощному коронаролитическому эффекту показал высокую эффективность в ситуациях, когда другие методы, такие как аденозин или ингибиторы IIb/IIIa рецепторов, не дали должного эффекта. Однако, как и в случае с никорандилом, требуется больше рандомизированных исследований для окончательного подтверждения его клинической эффективности и безопасности.



Рисунок. Механизмы и подходы к лечению феномена no-reflow

Ишемическое и реперфузионное повреждение

Ишемическое повреждение не только приводит к некрозу кардиомиоцитов, но также вызывает повреждение эндотелия микрососудов. Это сопровождается образованием эндотелиальных выступов, некрозом эндотелиальных клеток с разрывом межклеточных соединений и увеличением осмолярности интерстиция, что является одним из механизмов развития no-reflow. Реперфузионное повреждение приводит к интенсивной нейтрофильной и тромбоцитарной инфильтрации. Поврежденные нейтрофилы, тромбоциты и эндотелиальные клетки высвобождают воспалительные цитокины, вазоконстрикторы и активные формы кислорода. Ишемическое и реперфузионное повреждение миокарда сопровождаются развитием отека, который приводит к экстравазальной компрессии микрососудистого русла. В свете этого были предприняты попытки разработать вспомогательные методы реперфузии с целью снижения выраженности реперфузионного повреждения [4, 41].

Для лечения ишемических и реперфузионных повреждений после остановки кровообращения и повреждения головного мозга с успехом используется гипотермия. Есть основание считать, что такое воздействие может быть эффективным с целью профилактики no-reflow во время коронарной реперфузии. Терапевтическая гипотермия успешно прошла испытания на животных, однако результаты на людях оказались менее обнадеживающими. При охлаждении всего тела пациентов с помощью теплообменных одеял и внутривенных инфузий охлажденного физио-

логического раствора уменьшения размеров ИМ не получено [42]. Однако в настоящее время продолжают рандомизированные исследования, в том числе исследование COOL-AMI EU, в которых изучается локальная гипотермия путем интракоронарного введения охлажденного физиологического раствора [43].

Гипероксемическая реперфузия – это альтернативный метод, который недавно получил предварительное одобрение FDA (Food and Drug Administration). Результаты проспективного исследования IC-HOT (Evaluation of intracoronary hyperoxemic oxygen therapy in acute anterior myocardial infarction), проведенного на 100 пациентах с передним ИМnST, показали эффективность и безопасность внутрикоронарного введения гипероксемической крови в течение 60 мин после ангиопластики в отношении увеличения индекса спасенного миокарда по данным MPT [44].

Результаты метаанализа, объединившего 2175 пациентов, показали, что стратегия отсроченного стентирования не оказывает влияния на частоту no-reflow и клиническое течение заболевания, однако наблюдается улучшение функции ЛЖ в долгосрочной перспективе [45]. В другом метаанализе выявлено, что отсроченное стентирование способствует улучшению ангиографического кровотока, однако не оказывает влияния на объем МВО и клинические результаты [46]. Последующее небольшое одноцентровое исследование показало эффективность отсроченной реваскуляризации у больных с массивным тромбозом КА при наличии кровотока TIMI 2-3 в профилактике развития no-reflow [47]. Согласно результатам исследо-

вания DANAMI 3-DEFER (deferred versus conventional stent implantation in patients with ST-segment elevation myocardial infarction), при обнаружении кровотока TIMI 2-3 или достижении его "минимальным" вмешательством проводником и/или тромбаспирацией во время первичной ангиопластики, рутинная задержка ревазуляризации на 48 ч способствует снижению частоты развития no-reflow [48].

Воспаление

Воспаление играет ключевую роль в развитии феномена no-reflow. Повреждение эндотелия и снижение выработки оксида азота (NO) способствуют адгезии лейкоцитов к сосудистой стенке, что усугубляет микроциркуляторные нарушения. Лейкоциты создают механическое препятствие для кровотока, усиливая эндотелиальную дисфункцию и провоцируя локальное воспаление. Этот процесс связан с оксидативным стрессом, когда избыток реактивных кислородных форм снижает доступность NO, что усиливает воспалительный ответ и способствует дальнейшему повреждению сосудов и ткани [49].

Применение противовоспалительного препарата колхицина в исследовании PodCAST-PCI не улучшило показатели реперфузии ИМ [50]. Вероятно, требуются более эффективные противовоспалительные препараты с сильным воздействием на ключевые патогенетические механизмы воспаления. Перспективным направлением может быть использование моноклональных антител, которые способны селективно блокировать ключевые воспалительные пути и мишени. Такие препараты могут предложить более выраженное подавление воспалительного каскада по сравнению с традиционными средствами.

Ключевые механизмы и терапевтические стратегии при феномене no-reflow представлены на рисунке.

Заключение

Феномен no-reflow остаётся значительной клинической проблемой, несмотря на существенный про-

гресс в его изучении. Основные ограничения современных данных связаны с небольшими размерами выборок, отсутствием единых диагностических критериев и использованием суррогатных маркеров реперфузии, которые зачастую недостаточно чувствительны для точного выявления МВО. Недостаточное применение МРТ ограничивает возможности точной диагностики и оценки микроциркуляции. Кроме того, исследований, посвящённых долгосрочной оценке клинических исходов у пациентов с no-reflow, крайне мало.

Ряд методов, таких как пролонгированное баллонирование стента, никорандил и антитромботические препараты, показали перспективность в профилактике no-reflow, однако для подтверждения их эффективности требуются крупные рандомизированные исследования. В настоящее время эффективные и универсальные подходы к лечению no-reflow остаются неразработанными, вероятно, из-за сложной многофакторной патофизиологии, требующей индивидуализированного подхода в терапии. Особый интерес вызывают никорандил и эпинефрин, последний из которых способен быстро улучшить коронарный кровоток и уже продемонстрировал свою эффективность в нескольких исследованиях.

Перспективными направлениями в борьбе с no-reflow являются применение моноклональных антител, селективно блокирующих ключевые воспалительные пути и мишени, а также гипероксемическая реперфузия. Оба подхода открывают новые горизонты для адресного воздействия на ключевые патогенетические процессы, лежащие в основе микроциркуляторных нарушений.

Отношения и деятельность. Нет.

Relationships and Activities. None.

Финансирование: НИИ Кардиологии Томского НИМЦ.

Funding: Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences.

References / Литература

1. Bessonov IS, Sapozhnikov SS, Shadrin AA, et al. Effect of the "door-to-balloon" time on the results of treatment of patients with ST-segment elevation myocardial infarction, depending on the duration of the pre-hospital delay. *Kardiologiya*. 2023;63(6):28-36 (In Russ.) [Бессонов И.С., Сапожников С.С., Шадрин А.А. и др. Влияние времени "дверь-баллон" на результаты лечения пациентов с острым инфарктом миокарда с элевацией сегмента ST в зависимости от длительности догоспитальной задержки. *Кардиология*. 2023;63(6):28-36]. DOI:10.18087/cardio.2023.6.n2245.
2. Ma M, Diao K, Yang Z, et al. Clinical associations of microvascular obstruction and intramyocardial hemorrhage on cardiovascular magnetic resonance in patients with acute ST segment elevation myocardial infarction (STEMI): An observational cohort study. *Medicine* (Baltimore). 2018;97(30):e11617. DOI:10.1097/MD.00000000000011617.
3. De Waha S, Patel MR, Granger CB, et al. Relationship between microvascular obstruction and adverse events following primary percutaneous coronary intervention for ST-segment elevation myocardial infarction: an individual patient data pooled analysis from seven randomized trials. *Eur Heart J*. 2017;38(47):3502-10. DOI:10.1093/eurheartj/ehx414.
4. Ryabov VV, Popov SV, Vyshlov EV, et al. Reperfusion cardiac injury. The role of microvascular obstruction. *Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine*. 2023;38(2):14-22 (In Russ.) [Рябов В.В., Попов С.В., Вышлов Е.В. и др. Реперфузионное повреждение сердца. Роль микроваскулярной обструкции. *Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины*. 2023;38(2):14-22]. DOI:10.29001/2073-8552-2023-39-2-14-22.
5. 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.
6. Gibson CM, Cannon CP, Daley WL, et al. TIMI frame count: a quantitative method of assessing coronary artery flow. *Circulation*. 1996;93(5):879-88. DOI:10.1161/01.cir.93.5.879.
7. Van 't Hof AW, Liem A, Suryapranata H, et al. Angiographic assessment of myocardial reperfusion in patients treated with primary angioplasty for acute myocardial infarction: Myocardial blush grade. *Zwolle Myocardial Infarction Study Group*. *Circulation*. 1998;97(23):2302-6. DOI:10.1161/01.cir.97.23.2302.
8. Beijniuk CWH, van der Hoeven NW, Konijnenberg LSF, et al. Cardiac MRI to Visualize Myocardial Damage after ST-Segment Elevation Myocardial Infarction:

- A Review of Its Histologic Validation. Radiology. 2021;301(1):4-18. DOI:10.1148/radiol.202104265.
9. Kranenburg MV, Magro M, Thiele H, et al. Prognostic value of microvascular obstruction and infarct size, as measured by CMR in STEMI patients. JACC Cardiovasc Imaging. 2014;7(9):930-9. DOI:10.1016/j.jcmg.2014.05.010.
 10. Kloner RA. The importance of no-reflow/microvascular obstruction in the STEMI patient. Eur Heart J. 2017;38(47):3511-3. DOI:10.1093/eurheartj/ehx288.
 11. Reinstadler SJ, Stiermaier T, Reindl M, et al. Intramyocardial haemorrhage and prognosis after ST-elevation myocardial infarction. Eur Heart J Cardiovasc Imaging. 2019;20(2):138-46. DOI:10.1093/ehjci/jej101.
 12. Bouleti C, Mewton N, Germain S. The no-reflow phenomenon: State of the art. Arch Cardiovasc Dis. 2015;108(12):661-74. DOI:10.1016/j.acvd.2015.09.006.
 13. Limbruno U, De Carlo M, Pistolesi S, et al. Distal embolization during primary angioplasty: histopathologic features and predictability. Am Heart J. 2005;150(1):102-8. DOI:10.1016/j.ahj.2005.01.016.
 14. Ryabov VV, Samoilova YuO, Gombozhapova AE, et al. Thrombus aspiration in patients with ST-segment elevation myocardial infarction: a literature review. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2023;22(7):3577 (In Russ.) [Рябов В.В., Самойлова Ю.О., Гомбожапова А.Э. и др. Применение метода тромбоспирации у пациентов с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST: обзор литературы. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2023;22(7):3577]. DOI:10.15829/1728-8800-2023-3577.
 15. d'Entremont MA, Alazzoni A, Dzavik V, et al. No-reflow after primary percutaneous coronary intervention in patients with ST-elevation myocardial infarction: an angiographic core laboratory analysis of the TOTAL Trial. EuroIntervention. 2023;19(5):e394-401. DOI:10.4244/EIJ-D-23-00112.
 16. Hibi K, Kozuma K, Maejima N, et al.; VAMPIRE 3 Investigators. Long-Term Clinical Outcomes After Filter Protection During Percutaneous Coronary Intervention in Patients With Attenuated Plaque — 1-Year Follow up of the VAMPIRE 3 (Vacuum Aspiration Thrombus Removal 3) Trial. Circ J. 2020;85(1):44-9. DOI:10.1253/circj.CJ-20-0449.
 17. Ma M, Wang L, Diao KY, et al. A randomized controlled clinical trial of prolonged balloon inflation during stent deployment strategy in primary percutaneous coronary intervention for ST-segment elevation myocardial infarction: a pilot study. BMC Cardiovasc Disord. 2022;22(1):30. DOI:10.1186/s12872-022-02477-0.
 18. Kaddoura R, Mohamed Ibrahim MI, Al-Badriyeh D, et al. Intracoronary pharmacological therapy versus aspiration thrombectomy in STEMI (IPAT-STEMI): A systematic review and meta-analysis of randomized trials. PLoS One. 2022;17(5):e0263270. DOI:10.1371/journal.pone.0263270.
 19. Alexiou S, Patoulas D, Theodoropoulos KC, et al. Intracoronary Thrombolysis in ST-Segment Elevation Myocardial Infarction Patients Undergoing Primary Percutaneous Coronary Intervention: an Updated Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. Cardiovasc Drugs Ther. 2024;38(2):335-46. DOI:10.1007/s10557-022-07402-3.
 20. Geum MJ, Yu YM, Jeon J, et al. Intracoronary antithrombotic therapy during primary percutaneous coronary intervention in patients with STEMI: A systematic review and network meta-analysis. Thromb Res. 2024;233:127-34. DOI:10.1016/j.thromres.2023.11.022.
 21. Yu S, Jia H, Ding S, et al. Efficacy and safety of intracoronary pro-urokinase combined with low-pressure balloon pre-dilatation during percutaneous coronary intervention in patients with anterior ST-segment elevation myocardial infarction. J Cardiothorac Surg. 2024;19(1):180. DOI:10.1186/s13019-024-02699-7.
 22. Hamza M, Elgendy IY. Intracoronary eptifibatide with vasodilators to prevent no-reflow in diabetic STEMI with high thrombus burden. A randomized trial. Rev Esp Cardiol (Engl Ed). 2022;75(9):727-33. DOI:10.1016/j.rec.2021.10.012.
 23. Rgeeb AN, Alsalkh HA, Radhi AK, et al. Effect of Intravenous Abciximab on Coronary Flow Improvement After Re-vascularization in Primary Coronary Intervention and Short Term Impact. Med Arch. 2020;74(4):265-9. DOI:10.5455/medarch.2020.74.265-269.
 24. Bessonov IS, Shadrin AA, Sapozhnikov SS, et al. Preventive use of glycoprotein IIb/IIIa inhibitors in patients with ST-segment elevation myocardial infarction and a high risk of no-reflow phenomenon. Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine. 2023;38(2):122-31 (In Russ.) [Бессонов И.С., Шадрин А.А., Сапожников С.С. и др. Превентивное использование ингибиторов гликопротеина IIb/IIIa рецепторов тромбоцитов при проведении чрескожных коронарных вмешательств у пациентов с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST и высоким риском развития феномена микроваскулярной обструкции. Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины. 2023;38(2):122-31]. DOI:10.29001/2073-8552-2023-38-2-122-131.
 25. Sadeghian M, Mousavi SH, Aamarae Z, Shafiee A. Administration of intracoronary adenosine before stenting for the prevention of no-reflow in patients with ST-elevation myocardial infarction. Scand Cardiovasc J. 2022;56(1):23-7. DOI:10.1080/14017431.2022.2035807.
 26. Niu X, Zhang J, Bai M, et al. Effect of intracoronary agents on the no-reflow phenomenon during primary percutaneous coronary intervention in patients with ST-elevation myocardial infarction: a network meta-analysis. BMC Cardiovasc Disord. 2018;18(1):3. DOI:10.1186/s12872-017-0722-z.
 27. Nazir SA, Khan JN, Mahmoud IZ, et al. The REFLO-STEMI (REperfusion Facilitated by Local adjunctive therapy in ST-Elevation Myocardial Infarction) trial: a randomised controlled trial comparing intracoronary administration of adenosine or sodium nitroprusside with control for attenuation of microvascular obstruction during primary percutaneous coronary intervention. Southampton (UK): NIHR Journals Library; 2016.
 28. Su Q, Nyi TS, Li L. Adenosine and verapamil for no-reflow during primary percutaneous coronary intervention in people with acute myocardial infarction. Cochrane Database Syst Rev. 2015;2015(5):CD009503. DOI:10.1002/14651858.CD009503.pub3.
 29. Qian G, Zhang Y, Dong W, et al. Effects of Nicorandil Administration on Infarct Size in Patients With ST-Segment-Elevation Myocardial Infarction Undergoing Primary Percutaneous Coronary Intervention: The CHANGE Trial. J Am Heart Assoc. 2022;11(18):e026232. DOI:10.1161/JAHA.122.026232.
 30. Sinha SK, Kumar P, Sharma AK, et al. Perforated balloon technique mediated intracoronary delivery of nicorandil to treat coronary no-reflow phenomenon: a novel pharmacological solution to precarious situation. Am J Cardiovasc Dis. 2021;11(5):544-54.
 31. Wang L, Cheng Z, Gu Y, Peng D. Short-Term Effects of Verapamil and Diltiazem in the Treatment of No Reflow Phenomenon: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. Biomed Res Int. 2015;2015:382086. DOI:10.1155/2015/382086.
 32. Frolov AA, Pochinka IG, Frolov IA, et al. Coronary microvascular obstruction in percutaneous coronary interventions in myocardial infarction patients: a comprehensive approach to prevention and treatment. Circulation Pathology and Cardiac Surgery. 2024;28(3):64-77 (In Russ.) [Фролов А.А., Починка И.Г., Фролов И.А. и др. Синдром коронарной микрососудистой обструкции при чрескожных коронарных вмешательствах у пациентов с инфарктом миокарда: комплексный подход к профилактике и лечению. Патология кровообращения и кардиохирургия. 2024;28(3):64-77]. DOI:10.21688/1681-3472-2024-3-64-77.
 33. Kikuchi Y, Takahashi J, Hao K, et al. Usefulness of intracoronary administration of fasudil, a selective Rho-kinase inhibitor, for PCI-related refractory myocardial ischemia. Int J Cardiol. 2019;297:8-13. DOI:10.1016/j.ijcard.2019.09.057.
 34. Chen Y, Wang M, Yang Y, et al. Efficacy and Safety of Alprostadil in Microcirculatory Disturbances During Emergency PCI: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. Am J Cardiovasc Drugs. 2024;24(4):547-56. DOI:10.1007/s40256-024-00655-3.
 35. Khan KA, Qamar N, Saghir T, et al. Comparison of Intracoronary Epinephrine and Adenosine for No-Reflow in Normotensive Patients With Acute Coronary Syndrome (COAR Trial). Circ Cardiovasc Interv. 2022;15(2):e011408. DOI:10.1161/CIRCINTERVENTIONS.121.011408.
 36. Darwish A, Frere AF, Abdelsamie M, et al. Intracoronary epinephrine versus adenosine in the management of refractory no-reflow phenomenon: a single-center retrospective cohort study. Ann Saudi Med. 2022;42(2):75-82. DOI:10.5144/0256-4947.2022.75.
 37. Vyshlov EV, Dil SV, Baev AE, et al. Intracoronary Administration of Epinephrine in the Refractory No-Reflow Phenomenon in Patients With Acute Myocardial Infarction. Kardiologiya. 2024;64(6):34-42 (In Russ.) [Вышлов Е.В., Диль С.В., Баев А.Е. и др. Интракоронарное введение эпинефрина при рефрактерном феномене No-reflow у пациентов с острым инфарктом миокарда. Кардиология. 2024;64(6):34-42]. DOI:10.18087/cardio.2024.6.n2493.
 38. Navarese EP, Frediani L, Kandzari DE, et al. Efficacy and safety of intracoronary epinephrine versus conventional treatments alone in STEMI patients with refractory coronary no-reflow during primary PCI: The RESTORE observational study. Catheter Cardiovasc Interv. 2021;97(4):602-11. DOI:10.1002/ccd.29113.
 39. Dil SV, Vyshlov EV, Ryabov VV. Intracoronary epinephrine and verapamil in the refractory no-reflow phenomenon inpatients with acute myocardial infarction. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2022;21(1):2936 (In Russ.) [Диль С.В., Вышлов Е.В., Рябов В.В. Интракоронарное введение эпинефрина и верапамила при рефрактерном феномене no-reflow у пациентов с острым инфарктом миокарда. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2022;21(1):2936]. DOI:10.15829/1728-8800-2022-2936.
 40. Ryabov V, Dil S, Vyshlov E, et al. Efficiency and Safety of Intracoronary Epinephrine Administration in Patients With ST-Elevation Myocardial Infarction With Refractory Coronary No-Reflow. Am J Cardiol. 2024;226:118-27. DOI:10.1016/j.amjcard.2024.07.011.
 41. Ryabov VV, Vyshlov EV, Maslov LN, et al. The Role of Microvascular Obstruction and Intra-Myocardial Hemorrhage in Reperfusion Cardiac Injury. Analysis of Clinical Data. Rev Cardiovasc Med. 2024;25(3):105. DOI:10.31083/j.rcm.2503105.
 42. Ryabov VV, Vyshlov EV. Therapeutic hypothermia in acute myocardial infarction. Russian Journal of Cardiology. 2023;28(7):5412 (In Russ.) [Рябов В.В., Вышлов Е.В. Терапевтическая гипотермия при остром инфаркте миокарда. Российский кардиологический журнал. 2023;28(7):5412]. DOI:10.15829/1560-4071-2023-5412.
 43. Keeble TR, Karamasis GV, Noc M, et al. Effect of intravascular cooling on microvascular obstruction (MVO) in conscious patients with ST-elevation myocardial infarction undergoing primary PCI: results from the COOL AMI EU pilot study. Cardiovasc. Revasc. Med. 2019;20(9):799-804. DOI:10.1016/j.carrev.2018.09.014.
 44. David SW, Khan ZA, Patel NC, et al. Evaluation of intracoronary hyperoxemic oxygen therapy in acute anterior myocardial infarction: The IC-HOT study. Catheter Cardiovasc Interv. 2019;93(5):882-90. DOI:10.1002/ccd.27905.
 45. Qiao J, Pan L, Zhang B, et al. Deferred Versus Immediate Stenting in Patients With ST-Segment Elevation Myocardial Infarction: A Systematic Review and Meta-Analysis. J Am Heart Assoc. 2017;6(3):e004838. DOI:10.1161/JAHA.116.004838.
 46. Cassese S, Belle L, Ndrepepa G, et al. Deferred vs Immediate Stenting in Primary Percutaneous Coronary Intervention: A Collaborative Meta-analysis of Randomized Trials With Cardiac Magnetic Resonance Imaging Data. Can J Cardiol. 2018;34(12):1573-80. DOI:10.1016/j.cjca.2018.07.480.

47. Vyshlov EV, Krylov AL, Syrkina AG, et al. Two-Stage Revascularization in Patients with Acute Myocardial Infarction and Massive Coronary Thrombosis. *Kardiologiia*. 2019;59(2):5-9 (In Russ.) [Вышлов Е.В., Крылов А.Л., Сыркина А.Г. и др. Двухэтапная реваскуляризация у пациентов с острым инфарктом миокарда и массивным тромбозом коронарной артерии. *Кардиология*. 2019;59(2):5-9]. DOI:10.18087/cardio.2019.2.10224.
48. Nepper-Christensen L, Kelbæk H, Ahtarovski KA, et al. Angiographic outcome in patients treated with deferred stenting after ST-segment elevation myocardial infarction-results from DANAMI-3-DEFER. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*. 2022;11(10):742-8. DOI:10.1093/ehjacc/zuac098.
49. Janaszak-Jasiecka A, Ploska A, Wierońska JM, et al. Endothelial dysfunction due to eNOS uncoupling: molecular mechanisms as potential therapeutic targets. *Cell Mol Biol Lett*. 2023;28(1):21. DOI:10.1186/s11658-023-00423-2.
50. Hosseini SH, Talasaz AH, Alidoosti M, et al. Preprocedural Colchicine in Patients With Acute ST-elevation Myocardial Infarction Undergoing Percutaneous Coronary Intervention: A Randomized Controlled Trial (PodCAST-PCI). *J Cardiovasc Pharmacol*. 2022;80(4):592-9. DOI:10.1097/FJC.0000000000001317.

Сведения об Авторах/About the Authors

Диль Станислав Викторович [Stanislav V. Dil]
eLibrary SPIN 9345-3007, ORCID 0000-0003-3692-5892

Вышлов Евгений Викторович [Evgenii V. Vyshlov]
eLibrary SPIN 8323-9641, ORCID 0000-0002-3699-4807

Керчева Мария Анатольевна [Maria A. Kercheva]
eLibrary SPIN 9641-2091, ORCID 0000-0003-1444-1037

Маслов Леонид Николаевич [Leonid N. Maslov]
eLibrary SPIN 5843-2490, ORCID 0000-0002-6020-1598

Рябов Вячеслав Валерьевич [Vyacheslav V. Ryabov]
eLibrary SPIN 5230-4887, ORCID 0000-0002-4358-7329

АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ КЛИНИЧЕСКОЙ ФАРМАКОЛОГИИ

Практические аспекты периоперационного ведения пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий, получающих прямые пероральные антикоагулянты

Маркова Е. Н.^{1*}, Веденикин Т. Ю.², Кузуб А. А.³, Кучиева Н. В.¹, Навасардян А. Р.^{1,4},
Джиоева О. Н.^{4,5}

¹АО "Байер", Москва, Россия

²ГБУЗ "ГКБ им. В. В. Вересаева", Москва, Россия

³ГБУЗ Псковской области "Псковская областная клиническая больница", Псков, Россия

⁴ФГБУ "Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины" Минздрава России, Москва, Россия

⁵ФГБОУ ВО "Российский университет медицины" Минздрава России, Москва, Россия

Статья посвящена периоперационному ведению пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий, получающих прямые оральные антикоагулянты при проведении плановых хирургических вмешательств или инвазивных процедур. Рассматриваются ключевые факторы, влияющие на тактику отмены и возобновления антикоагулянтной терапии, включая классификацию хирургических вмешательств по степени риска кровотечения, вид анестезии, клиренс креатинина и фармакокинетические свойства конкретного прямого орального антикоагулянта. Представлен унифицированный алгоритм, позволяющий определить оптимальные сроки отмены и возобновления приёма антикоагулянтов. Подробно анализируются возможные клинические сценарии, такие как эндоскопическая холецистэктомия, экстракция зубов, радикальная простатэктомия и эндопротезирование коленного сустава. Для каждого из этих случаев предлагаются практические рекомендации по периоперационному ведению, учитывающие индивидуальные особенности пациентов, риск тромбоэмболических и геморрагических осложнений, а также необходимость профилактики венозных тромбоэмболических осложнений. Отдельное внимание уделяется проблемам реальной клинической практики, таким как несогласованность действий между специалистами, различия в интерпретации рекомендаций и отсутствие единых внутрибольничных алгоритмов. Подчеркивается важность мультидисциплинарного подхода, обеспечивающего сбалансированное принятие решений. Обозначена необходимость применения индивидуального подхода при принятии решения об отмене и возобновлении антикоагулянтной терапии, а также важность стандартизированных протоколов для повышения безопасности пациентов с фибрилляцией предсердий. Рекомендуется учитывать фармакокинетические характеристики препаратов, особенности пациента и запланированного вмешательства, а также возможные риски. Использование чётких алгоритмов и активное мультидисциплинарное сотрудничество между клиницистами помогут минимизировать частоту как тромбоэмболических, так и геморрагических осложнений в периоперационном периоде.

Ключевые слова: периоперационное ведение, плановые инвазивные вмешательства, фибрилляция предсердий, прямые оральные антикоагулянты, клиренс креатинина, геморрагический риск, тромботический риск, риск кровотечения.



Для цитирования: Маркова Е. Н., Веденикин Т. Ю., Кузуб А. А., Кучиева Н. В., Навасардян А. Р., Джиоева О. Н. Практические аспекты периоперационного ведения пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий, получающих прямые пероральные антикоагулянты. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2025;21(1):74-81. DOI: 10.20996/1819-6446-2025-3141. EDN WELGXR

Practical aspects of perioperative management in patients with non-valvular atrial fibrillation receiving direct oral anticoagulants

Markova E. N.^{1*}, Vedenikin T. Yu.², Kuzub A. A.³, Kuchieva N. V.¹, Navasardyan A. R.^{1,4}, Dzhioeva O. N.^{4,5}

¹JSC Bayer, Moscow, Russia

²V. V. Veresaev City Clinical Hospital, Moscow, Russia

³Pskov Regional Clinical Hospital, Pskov, Russia

⁴National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine, Moscow, Russia

⁵Russian University of Medicine, Moscow, Russia

The article is dedicated to the perioperative management of patients with non-valvular atrial fibrillation (AF) receiving direct oral anticoagulants (DOACs) and undergoing elective surgical interventions or invasive procedures. It discusses key factors influencing the strategy for discontinuing and resuming anticoagulant therapy, including the classification of surgical procedures by bleeding risk, type of anesthesia, creatinine clearance, and the pharmacokinetic properties of specific DOACs. A standardized algorithm is presented to determine the optimal timing for discontinuation and resumption of anticoagulants. The detailed analysis of possible clinical scenarios, such as endoscopic cholecystectomy, tooth extraction, radical prostatectomy, and knee arthroplasty is described. Practical recommendations for perioperative management are offered for each case, considering individual patient characteristics, the risk of thromboembolic and hemorrhagic complications, and the need for venous thromboembolism (VTE) prophylaxis. Special attention is given to challenges in real-world clinical practice, such as a lack of coordination between specialists, differences in the interpretation of guidelines, and the absence of standardized in-hospital protocols. The importance of a multidisciplinary approach is emphasized to ensure balanced decision-making. It highlighted the necessity of an individualized approach when deciding on the discontinuation and resumption of anticoagulant therapy, as well as the importance of standardized protocols to enhance patient safety in AF management. It is recommended to consider the pharmacokinetic

properties of the drugs, patient-specific factors, and the planned procedure, along with potential risks. The use of clear algorithms and active multidisciplinary collaboration among clinicians can help minimize both thromboembolic and hemorrhagic complications in the perioperative period.

Keywords: perioperative management, elective invasive procedures, atrial fibrillation, direct oral anticoagulants, creatinine clearance, hemorrhagic risk, thrombotic risk, intraoperative bleeding risk.

For citation: Markova E. N., Vedenikin T. Yu., Kuzub A. A., Kuchieva N. V., Navasardyan A. R., Dzhioeva O. N. Practical aspects of perioperative management in patients with non-valvular atrial fibrillation receiving direct oral anticoagulants. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2025;21(1):74-81. DOI: 10.20996/1819-6446-2025-3141. EDN WELGXR

*Corresponding Author (Автор, ответственный за переписку): elena.markova@bayer.com

Received/Поступила: 26.11.2024

Review received/Рецензия получена: 19.12.2024

Accepted/Принята в печать: 28.02.2025

Введение

Распространённость фибрилляции предсердий (ФП) у взрослых, согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов, составляет от 2 до 4% [1]. По результатам эпидемиологического исследования ЭПОХА, проведённого в Европейской части России, показано, что 2,04% населения имеют ФП, причём частота встречаемости этого заболевания увеличивается с возрастом и достигает пика (9,6%) в возрасте от 80 до 89 лет. Кроме того, ФП более распространена у людей с сопутствующими сердечно-сосудистыми заболеваниями и сахарным диабетом, а также у тех, кто имеет статус коморбидного пациента [2]. М.Ю. Шапкина и соавт. проанализировали выборку пациентов г. Новосибирска и отметили, что среди пациентов 45-69 лет частота ФП за 13 лет наблюдения увеличилась с 1,6 до 8,3% [3]. Таким образом, частота выявления ФП повышается и ожидается её увеличение в 2,3 раза в связи с активной диагностикой и ростом продолжительности жизни населения в целом [1].

Антикоагулянтная терапия (АКТ) назначается пациентам с ФП умеренного и высокого риска тромбоэмболических событий на неопределённо долгий срок при отсутствии абсолютных противопоказаний. Пероральные антикоагулянты (ПОАК), не являющиеся антагонистами витамина К, рассматриваются в международных и Российских клинических рекомендациях по лечению ФП как предпочтительный выбор для профилактики инсульта у пациентов с данной патологией [4, 5]. Однако в реальной практике только каждый четвертый российский пациент с ФП (23,9%), имеющий абсолютные показания для назначения АКТ ($\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{VASc} \geq 2$ баллов у мужчин и $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{VASc} \geq 3$ баллов у женщин), их получает. Более половины пациентов с ФП (56,9%), имеющих высокий риск инсульта по шкале $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{VASc}$, получают антитромбоцитарную терапию, несмотря на то что ацетилсалициловая кислота, клопидогрел и их комбинация не рекомендованы для профилактики инсульта и системных эмболий у пациентов с ФП [2].

Среди пациентов с ФП, которая является доминирующим показанием к назначению длительной АКТ, от 10 до 15% пациентов ежегодно нуждаются в прерывании лечения в связи с плановым хирургическим вмешательством или инвазивной процедурой [6]. Ведение таких пациентов может быть затруднительным, поскольку перед вмешательством чаще всего требуется прерывание терапии, что приводит к возрастанию риска тромбоэмболических осложнений. С другой стороны, проведение манипуляции на фоне АКТ повышает вероятность геморрагических осложнений. В подобной ситуации рекомендации каждому пациенту должны быть индивидуальными: необходимо найти оптимальный баланс между эффективностью и безопасностью АКТ, минимизировав частоту как геморрагических, так и тромботических осложнений [7, 8].

Таким образом, врачи разных специальностей (в том числе работающие в амбулаторном звене) сталкиваются с необходимостью принятия решения по тактике отмены и возобновления ПОАК, которая должна включать индивидуальную оценку риска тромбоэмболических и геморрагических осложнений.

Настоящая публикация представляет собой практические рекомендации по тактике периоперационного ведения пациентов, получающих ПОАК при ФП. В статье описаны клинические ситуации, а также практические трудности и спорные вопросы, с которыми сталкивается специалист при выборе оптимальной медикаментозной терапии у коморбидного пациента.

Факторы, которые должны быть оценены у пациентов с ФП, получающих ПОАК, перед плановым внесердечным вмешательством

Тактика периоперационного ведения зависит от факторов, связанных с операцией, с пациентом и с фармакокинетическими характеристиками конкретного ПОАК.

Таблица 1. Стратификация внесердечных хирургических вмешательств по степени риска кровотечений

Минимальный риск кровотечения	Низкий риск кровотечения	Высокий риск кровотечения
Хирургическое лечение катаракты и глаукомы	Абдоминальная хирургия: холецистэктомия, грыжесечение, резекция толстой кишки	Абдоминальная хирургия с биопсией печени, экстракорпоральной ударноволновой литотрипсией
Стоматологические процедуры: удаление (1-3 зуба), пародонтальная хирургия, установка имплантов, эндодонтические процедуры (депульпирование), субдесневая чистка	Грудная хирургия	Обширная хирургия рака (например, поджелудочной железы, печени)
Эндоскопия без биопсии или резекции	Сложные стоматологические процедуры (удаление >3 зубов)	Нейроаксиальная (спинальная или эпидуральная) анестезия
Поверхностная хирургия (например, вскрытие абсцесса, небольшие разрезы кожи/биопсия)	Эндоскопия с простой биопсией	Нейрохирургия (внутричерепная, спинальная)
	Гастроскопия или колоноскопия с простой биопсией	Обширные ортопедические операции
	Процедуры с использованием игл большого диаметра (например, биопсия костного мозга или лимфатических узлов) Офтальмологическая хирургия (за исключением катаракты)	Процедуры с биопсией васкуляризированных органов (почки или простаты)
	Малая ортопедическая хирургия (артроскопия стопы или кисти)	Реконструктивная пластическая хирургия
		Специфические вмешательства (полипэктомия толстой кишки, люмбальная пункция, эндоваскулярное лечение аневризм)
		Торакальная хирургия, резекция легкого
		Урологические вмешательства (простатэктомия, резекция опухоли мочевого пузыря)
		Сосудистая хирургия (например, лечение аневризмы брюшной аорты, сосудистое шунтирование)

Факторы, связанные с хирургическим вмешательством

Факторы, связанные с хирургическим вмешательством, включают срочность вмешательства (в настоящей статье рассматриваются только плановые вмешательства у пациентов с ФП), риск кровотечения во время операции (отражающий как вероятность возникновения интраоперационного кровотечения, так и риск осложнений в случае развития кровотечения, например, при нейрохирургических, больших торакальных или абдоминальных вмешательствах), а также вид анестезиологического пособия.

В то время как одни инвазивные хирургические вмешательства требуют временного прекращения приема ПОАК ввиду большой травматичности и высокой вероятности кровопотери во время операции, другие сопряжены с относительно низким риском кровотечения и могут проводиться без отмены/на фоне АКТ [4, 8]. Таким образом, при принятии решения о тактике периоперационного ведения в первую очередь необходимо определить к какому типу относится запланированное вмешательство (табл. 1) [8].

Для оценки сроков отмены и возобновления ПОАК также необходимо учитывать тип анестезиологического пособия. При использовании регионарной

Таблица 2. Сроки отмены ПОАК при проведении нейроаксиальной анестезии

ПОАК	Клиренс креатинина, мл/мин	Срок отмены, ч
Ривароксбан/апиксабан	≥15	72
Дабигатран	≥80	72
	50-79	96
	30-49	120
ПОАК – прямые оральные антикоагулянты		

анестезии нейроаксиального типа (спинномозговая, эпидуральная) увеличивается риск кровотечений в месте проведения пункции, развития эпидуральных гематом, которые могут приводить к стойкому или необратимому параличу. С одной стороны, многие руководства относят нейроаксиальную анестезию к вмешательствам с высоким риском кровопотери, а с другой, они же предлагают руководствоваться ещё более продолжительными периодами предоперационной отмены ПОАК, чем при операциях с высоким геморрагическим риском [7-10]. Таким образом, при решении вопроса о сроках отмены АКТ важно отметить тип анестезиологического пособия.

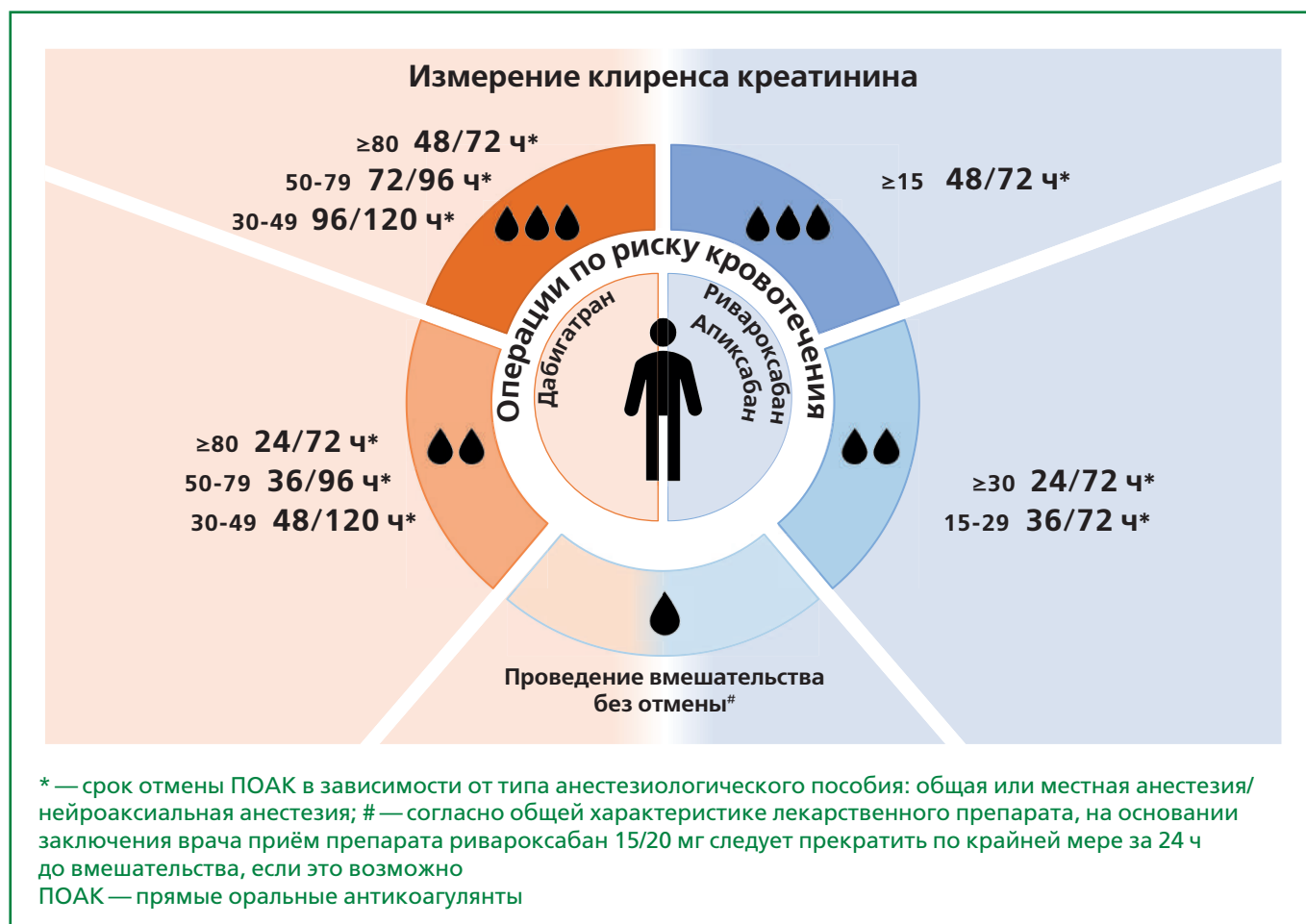


Рисунок. Алгоритм отмены антикоагулянтной терапии при внесердечном хирургическом вмешательстве.

При применении ПОАК время отмены каждого препарата до проведения манипуляции рассчитывается отдельно с учётом индивидуальной фармакокинетики и составляет не менее 5 интервалов полувыведения. При этом сроки отмены дабигатрана также зависят от функции почек (табл. 2) [7, 11].

Важно отметить, что позиции экспертов по срокам отмены дабигатрана расходятся. Так, например, согласно рекомендациям Российского кардиологического общества (РКО) (2023 г.) и Европейского общества кардиологов (European Society of Cardiology (ESC) (2022 г.) дабигатран должен быть отменен не менее, чем за 4-5 дней до нейроаксиальной анестезии без учёта функции почек [8, 9].

Возобновление АКТ рекомендовано спустя 6-24 ч после извлечения катетера [7-10].

При проведении оперативного вмешательства с использованием общей анестезии сроки отмены и возобновления АКТ зависят от конкретного пациента, объёма операции и фармакокинетических свойств ПОАК.

Факторы, связанные с пациентом

Факторы, связанные с пациентом, включают возраст, индивидуальный риск развития тромботических

осложнений, наличие ишемических или геморрагических осложнений в анамнезе, приём лекарственных препаратов, сопутствующую патологию (заболевания печени или почек) и др. [9]. Факторы, связанные с пациентом, наиболее трудны с точки зрения объективной оценки, а также полноты их учёта, так как всегда остаётся вероятность того, что какой-то параметр не учтён или скрыт пациентом (приём биологических активных добавок, злоупотребление алкоголем и др.).

Так, недавно перенесённый инсульт (в предшествующие 3 мес.), тромб в полости левого желудочка или очень высокий риск тромбоэмболических событий по шкале CHA₂DS₂-VASc (≥7 баллов) говорят о высоком тромбоэмболическом риске пациента, а недавнее геморрагическое осложнение (≤3 мес.) может повышать вероятность развития повторного эпизода [11, 12].

Приём антиагрегантных или нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) способствует повышению геморрагического риска [12].

Перед оперативным вмешательством крайне важно оценить функцию почек пациента, рассчитав клиренс креатинина с использованием формулы Кокрофта–Голта, поскольку наличие хронической болезни почек (ХБП) может повышать геморрагический

риск [4]. В случае, если у пациента функция почек сохранена — выполнение инвазивных процедур, ассоциированных с минимальным риском кровотечений, рекомендуется без отмены ПОАК. У больных с нормальной функцией почек и низким геморрагическим риском рекомендуется прекратить терапию ПОАК за 24 ч до операции, при высоком геморрагическом риске — не менее чем за 48 ч [4, 7].

Если у пациента есть ХБП, то сроки отмены будут зависеть от степени нарушения функции почек, типа хирургического вмешательства по степени риска кровотечений и конкретного ПОАК.

У пациентов, получающих терапию ривароксабаном, аписабаном с клиренсом креатинина 30-79 мл/мин по формуле Кокрофта–Голта, рекомендуется прекратить их приём за 48 ч до операции при высоком геморрагическом риске и за 24 ч при низком геморрагическом риске [4, 7].

У пациентов, принимающих ривароксабан, аписабан, с клиренсом креатинина 15-29 мл/мин, терапию рекомендуется прекратить за 48 ч до операции при высоком геморрагическом риске и за 36 ч при низком геморрагическом риске [4, 7].

У пациентов, принимающих дабигатран, с клиренсом креатинина 50-79 мл/мин, рекомендуется прекратить приём препарата за 72 ч до операции при высоком геморрагическом риске и за 36 ч при низком геморрагическом риске. У пациентов с клиренсом креатинина 30-49 мл/мин терапию дабигатраном рекомендуется прекратить за 96 ч до операции при высоком геморрагическом риске и за 48 ч при низком геморрагическом риске [4, 7].

У пациентов после хирургического вмешательства с низким геморрагическим риском рекомендуется начать приём ПОАК через 6-12 ч, у пациентов после хирургического вмешательства с высоким геморрагическим риском рекомендуется начать приём ПОАК через 48 ч [7, 9].

Независимо от функции почек, риска кровопотери во время операции и применяемого ПОАК терапия "моста" не требуется.

В 2022 г. были опубликованы результаты пилотного исследования применения методики Failure Mode and Effects Analysis (FMEA) для разработки алгоритма периоперационного ведения пациентов, принимающих пероральные антикоагулянты. FMEA — "превентивная" методика, позволяющая выявить потенциальный риск процедуры/методики [13]. Согласно результатам исследования, наиболее критичными с точки зрения вероятности развития нежелательных явлений при периоперационном ведении пациента являются некорректный выбор времени приостановки АКТ (ввиду отсутствия учета состояния функции почек) и её возобновления, а также неправильная или неполная оценка риска интраоперационной кровопотери. Именно эти аспекты рекомендуют учитывать при составлении внутрибольничных алгоритмов назначения антикоагулянтов.

Алгоритм отмены АКТ при внесердечном хирургическом вмешательстве представлен на рис. 1.

Нерешённые вопросы

Несмотря на многочисленные алгоритмы и рекомендации, в реальной практике каждая клиника продолжает работать "по-своему". Именно поэтому и решено осветить этот вопрос в статье с точки зрения трудностей, с которыми сталкивается практикующий врач, принимая решение о тактике периоперационного ведения конкретного пациента.

Возможные клинические сценарии назначения антикоагулянтных препаратов

Для конкретизации рассмотрены несколько типичных клинических сценариев и предложены соответствующие подходы к периоперационной антикоагуляции. В качестве примера представлен ингибитор Х фактора ривароксабан, поскольку препарат применяется один раз в сутки и с точки зрения сроков отмены по данной группе ПОАК информация не столь противоречива, как у пациентов, принимающих ингибитор тромбина дабигатран.

Пациентка с ФП, которой планируется проведение холецистэктомии

Пациентка, 68 лет, индекс массы тела 36,4 кг/м², в анамнезе гипертоническая болезнь (ГБ) 3 стадии (достигнуты целевые значения артериального давления), пароксизмальная форма ФП, сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса левого желудочка, неалкогольная жировая болезнь печени, гиперурикемия. Постоянно получает: фиксированная комбинация периндоприл + амлодипин + индапамид 5 мг + 5 мг + 1,25 мг, соталол 160 мг/сут., ривароксабан 20 мг/сут. (клиренс креатинина 55 мл/мин), дапаглифлозин 10 мг/сут., аллопуринол 100 мг/сут.

Планируется плановое хирургическое вмешательство: эндоскопическая холецистэктомия. Анестезиологическое пособие: эндотрахеальная анестезия.

В соответствии с предложенным алгоритмом (см. рис. 1) необходимо определить, к какому типу вмешательства по риску кровотечения относится эндоскопическая холецистэктомия. Согласно рекомендациям РКО по оценке и коррекции сердечно-сосудистых рисков при несердечных операциях (2023 г.) (см. табл. 1), такая операция относится к вмешательствам с низким уровнем кровопотери [8]. При этом в более ранних документах любые абдоминальные вмешательства относили к операциям с высоким риском кровопотери [4, 7]. На следующем этапе необходимо оценить функцию почек пациентки — клиренс креатинина ≥ 30 мл/мин. Последний вопрос, ответ на кото-

рый необходим для принятия решения о сроке отмены АКТ — тип анестезиологического пособия. У пациентки запланировано оперативное вмешательство под эндотрахеальной анестезией. Соответственно можно отменить антикоагулянт за 24 ч до операции, не переводя пациентку на парентеральные формы (без терапии "моста"). Возобновить АКТ при стабильном гемостазе можно будет спустя 24 ч после операции.

Практические аспекты: пациентка относится к старшей возрастной группе, имеет сердечно-сосудистую коморбидность (ожирение, ГБ, ХБП, сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса), а также неалкогольную жировую болезнь печени. Принимая во внимание отмену антикоагулянтов перед операцией, а также наличие триггеров (стресс, инфузионная терапия) периоперационной ФП, больная относится к категории высокого тромбоэмболического риска. Наличие ожирения может искажать картину ультразвукового исследования (визуализация у пациентов с ожирением нередко значительно снижена, например, ультразвуковая картина калькулезного холецистита или мочекаменной болезни напрямую зависит от качества изображения), и интраоперационные находки могут удлинить время операции, что повышает градацию риска кровотечений. Также потребность в послеоперационном обезболивании и приеме препаратов, повышающих риск кровотечений у таких коморбидных пациентов встречается довольно часто. Функция почек у больных с сопутствующей сердечной недостаточностью на фоне анальгетиков также может снижаться. Поэтому существует вероятность реклассификации данного вмешательства в операцию с высоким риском кровопотери [14].

Важен вопрос по возобновлению АКТ. Если риск тромбоэмболических осложнений (как артериальных, так и венозных событий) высок, но могут быть интраоперационные факторы и послеоперационные последствия, не позволяющие восстановить прежний режим приёма ПОАК, тогда возможно использование парентеральных форм низкомолекулярного гепарина (НМГ)/нефракционированного гепарина (НФГ) до того момента, когда станет возможным возобновление терапии ПОАК (в данном случае речь идет не о терапии "моста", а о первичной профилактике венозных тромбоэмболических осложнений (ВТЭО)). Все это должно иметь отражение в истории болезни и зафиксировано как мнение консилиума междисциплинарной команды (хирург, терапевт, клинический фармаколог). Специалист амбулаторного звена в своих рекомендациях должен отразить, что время возобновления терапии будет установлено после оперативного вмешательства через 12–24 ч, а препарат, дозы и формы введения определены в раннем послеоперационном периоде.

Пациент с ФП, принимающий ПОАК, которому требуется плановая экстракция зуба (зубов)

Пациент, 65 лет, в анамнезе ГБ (контролируемая), сахарный диабет 2 типа, пароксизмальная форма

ФП, планируется удаление разрушенного зуба с последующей имплантацией. Постоянно получает лозартан 50 мг + гидрохлоротиазид 12,5 мг, ривароксабан 20 мг/сут., метформин 2000 мг/сут., амиодарон 200 мг/сут.

В соответствии с предложенным алгоритмом (см. рис. 1) необходимо определить, к какому типу вмешательства по степени риска кровотечения относится экстракция зуба. Экстракция 1-3 зубов относится к вмешательствам с минимальным риском кровопотери, поэтому в рутинной ситуации может проводиться на фоне приёма АКТ.

Практические аспекты: в реальной практике проблема экстракции зубов у пациентов, получающих ПОАК, стоит довольно остро. Специалисты по дентальной хирургии нередко отменяют антикоагулянты вне сроков и регламентов клинических рекомендаций, без учёта риска тромбоэмболических осложнений. Поэтому целесообразно принимать это во внимание в работе кабинетов медицинской профилактики, и, если процедура экстракции зуба плановая, то для пожилого пациента, принимающего ПОАК, лучшей стратегией будет предварительная консультация терапевта по алгоритмам перипроцедуральной отмены ПОАК.

Однако нередко экстракция зуба возникает при острой боли с сопутствующей воспалительной инфильтрацией тканей. Если есть вероятность, что экстракция зуба может проходить с определёнными сложностями, например назначением антибактериальной терапии, приёмом НПВП, может быть сопряжена с отсутствием быстрого и стабильного гемостаза из-за длительно текущего воспалительного процесса, тогда следует рассмотреть периоперационную отмену ПОАК за 24 ч до вмешательства. В случае, если предполагается терапия НПВП продолжительностью от 3 до 10 дней на фоне приёма антикоагулянта, необходимо назначение ингибиторов протонной помпы (ИПП) с целью профилактики кровотечений из желудочно-кишечного тракта. Следует отдать предпочтение назначению селективного НПВП и назначить ИПП на срок приема НПВП при отсутствии других показаний к продолжению приема ИПП [15]. Таким образом, при принятии решения по тактике периоперационного ведения такого пациента необходимо минимизировать геморрагический риск и отменять АКТ строго по показаниям.

Пациент с ФП, у которого запланирована радикальная простатэктомия

Пациент, 75 лет, в анамнезе ГБ, пароксизмальная форма ФП. Постоянно получает периндоприл 5 мг + индапамид 1,25 мг/сут., ривароксабан 20 мг/сут., состоит на диспансерном учете у онколога. Направлен на консультацию терапевта перед плановой радикальной простатэктомией.

В соответствии с предложенным алгоритмом (см. рис. 1) необходимо определить, к какому типу вмешательства по риску кровотечения относится планируемая операция. Согласно рекомендациям ESC

2022 г. и РКО 2023 г., простатэктомия относится к вмешательствам с высоким риском кровопотери [8, 9]. Учитывая, что пациент принимает ривароксабан, предполагается периоперационная отмена за 48 ч до вмешательства. Однако в этой ситуации важно учитывать планируемый тип анестезиологического пособия. В случае применения общей анестезии антикоагулянт должен быть отменён за 48 ч, при этом в случае применения нейроаксиального пособия срок отмены будет увеличиваться и составит 72 ч. В ситуациях, когда есть расхождение по срокам отмены, целесообразно руководствоваться более продолжительным периодом для снижения риска развития осложнений. При этом важно подчеркнуть, что терапия "моста" при отмене ПОАК даже за 72 ч не требуется.

Стоит отметить, что при решении вопроса о периоперационном ведении представленного пациента возникает вопрос о первичной профилактике ВТЭО при онкологической патологии (на практике рекомендовано использовать шкалу Хорана) и у пациентов хирургического профиля (шкала Каприни). У больных, принимающих ПОАК, введение НФГ или НМГ в периоперационном периоде было ассоциировано с повышением риска кровотечения без снижения частоты тромбоэмболических осложнений [8]. Поэтому большинству пациентов терапия "моста" не рекомендуется, за исключением тех, которые имеют высокий риск тромбообразования: больные с недавним (в течение 3 мес.) тромбоэмболическим событием (инсульт, системная эмболия или ВТЭО); пациенты, перенёсшие ВТЭО во время предыдущего перерыва в терапии ПОАК. Однако профилактику тромбозов в послеоперационном периоде с применением НМГ следует использовать у пациентов, у которых быстрое возобновление терапии ПОАК невозможно. У пациентов, находящихся на терапии "моста" с применением НМГ, может быть рассмотрен мониторинг анти-FXa активности с коррекцией дозы до целевого уровня 0,5–1,0 ЕД/мл [8].

В реальной практике в стационаре возможно периоперационное назначение НМГ или НФГ в профилактических дозах с целью профилактики ВТЭО, однако такое назначение не является терапией "моста". Терапию ПОАК можно будет возобновить через 48 ч при условии достижения удовлетворительного гемостаза.

Пациент с ФП, которому планируется плановое эндопротезирование коленного сустава

Пациент, 60 лет, 3 года назад перенес плановое чрескожное коронарное вмешательство, стентирование ветви тупого края. В анамнезе пароксизмальная форма ФП, выполнена криобаллонная абляция, приступы не рецидивируют. Принимает ривароксабан 20 мг/сут., бисопролол 5 мг/сут., аторвастатин 40 мг + эзетимиб 10 мг. Направлен на консультацию терапевта перед плановой операцией (эндопротезирование левого коленного сустава).

Согласно рекомендациям ESC 2022 г. и РКО 2023 г., эндопротезирование коленного сустава относится к вмешательствам с высоким риском кровопотери,

поэтому прерывание терапии ривароксабаном должно осуществляться за 48 ч при условии, если операция планируется под общей анестезией [8, 9]. Достаточно часто замена коленного сустава проводится под эпидуральной анестезией. Согласно Российским рекомендациям, при нейроаксиальной анестезии пациентам, принимающим ривароксабан в терапевтических дозах, рекомендовано прерывание терапии за 72 ч до манипуляции [7, 8]. Одновременно важно помнить, что большие ортопедические операции относятся к факторам высокого риска ВТЭО. Поэтому решение о необходимости первичной профилактики ВТЭО находится в зоне ответственности врачебной комиссии с записью в историю болезни. Возобновление терапии при проведении операций с высоким риском кровопотери происходит спустя 48 ч. В рекомендациях, которые кардиолог/терапевт дает по периоперационному ведению такого пациента, важно подчеркнуть, что при возобновлении терапии доза ривароксабана должна соответствовать таковой по показанию "фибрилляция предсердий" 20/15 мг (а не 10 мг по показанию "первичная профилактика ВТЭО при больших ортопедических операциях").

Заключение

Периоперационное ведение пациентов, получающих ПОАК при ФП, представляет сложную клиническую задачу. Врачам разных специальностей и уровней оказания медицинской помощи необходимо учитывать фармакокинетические особенности конкретных ПОАК, а также факторы, связанные с пациентом, планируемой хирургической процедурой и типом анестезиологического пособия при решении вопроса о периоперационном ведении пациента. Подход к отмене и возобновлению АКТ должен быть тщательно обоснован, учитывая риск тромбоэмболических и геморрагических осложнений. В неоднозначных случаях рекомендована мультидисциплинарная оценка для определения оптимальной тактики ведения пациента. Представленные в статье клинические сценарии демонстрируют необходимость индивидуального подхода к каждому случаю и важность учёта множества факторов при принятии решений о периоперационном ведении.

Отношения и деятельность. Маркова Е.Н., Кучиева Н.В., Навасардян А.Р. — сотрудники АО "Байер". Публикация статьи поддержана АО "Байер", что не повлияло на собственное мнение авторов.

Relationships and Activities. Markova E. N., Kuchieva N. V., Navasardyan A. R. is an employee of JSC Bayer. The publication of the article was supported by JSC Bayer, which did not affect the authors' own opinion.

Финансирование: Нет.
Funding: None.

References / Литература

1. Hindricks G, Potpara T, Dagres N, et al. ESC Scientific Document Group. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. Eur Heart J. 2021;42(5):373-498. DOI:10.1093/eurheartj/ehaa612.
2. Mareev YuV, Polyakov DS, Vinogradova NG, et al. Epidemiology of atrial fibrillation in a representative sample of the European part of the Russian Federation. Analysis of EPOCH-CHF study. Kardiologiia. 2022;62(4):12-9 (In Russ.) [Мареев Ю.В., Поляков Д.С., Виноградова Н.Г. и др. ЭПОХА: Эпидемиология фибрилляции предсердий в репрезентативной выборке Европейской части Российской Федерации. Кардиология. 2022;62(4):12-9]. DOI:10.18087/cardio.2022.4.n1997.
3. Shapkina MYu, Mazdorova EV, Avdeeva EM, et al. Changes in the prevalence of atrial fibrillation in the Russian population over a 13-year follow-up. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2022;21(8):3108 (In Russ.) [Шапкина М.Ю., Маздорова Е.В., Авдеева Е.М. и др. Динамика частоты фибрилляции предсердий в российской популяционной выборке за 13 лет наблюдения. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2022;21(8):3108]. DOI:10.15829/1728-8800-2022-3108.
4. 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.
5. Arakelyan MG, Bokeriya LA, Vasilieva EYu, et al. Atrial fibrillation and fluttering. Clinical guidelines 2020. Russian Journal of Cardiology. 2021;(7):4594 (In Russ.) [Аракелян М.Г., Бокерия Л.А., Васильева Е.Ю. и др. Фибрилляция и трепетание предсердий. Клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал. 2021;26(7):4594]. DOI:10.15829/1560-4071-2021-4594.
6. Beyer-Westendorf J, Gelbricht V, Forster K, et al. Peri-interventional management of novel oral anticoagulants in daily care: results from the prospective Dresden NOAC registry. Eur Heart J. 2014;35(28):1888-96. DOI:10.1093/eurheartj/ehf557.
7. Zabolotskikh IB, Kirov MYu, Afonchikov VS, et al. Perioperative management of patients receiving long-term antithrombotic therapy. Clinical practice recommendations of the national "Federation of Anesthesiologists and Reanimatologists". Annals of Critical Care. 2021;(3):7-26 (In Russ.) [Заболотских И.Б., Киров М.Ю., Афончиков В.С. и др. Периоперационное ведение пациентов, получающих длительную антитромботическую терапию. Методические рекомендации Общероссийской общественной организации "Федерация анестезиологов и реаниматологов". Вестник интенсивной терапии им. А.И. Салтанова. 2021;(3):7-26]. DOI:10.21320/1818-474X-2021-3-7-26.
8. Sumin AN, Belyalov FI. Novel Russian guidelines for the assessment and modification of cardiovascular risk in non-cardiac surgery. Russian Journal of Cardiology. 2023;28(4S):5704 (In Russ.) [Сумин А.Н., Белялов Ф.И. Новые Российские рекомендации по оценке и коррекции сердечно-сосудистых рисков при несердечных операциях. Российский кардиологический журнал. 2023;28(4S):5704]. DOI:10.15829/1560-4071-2023-5704.
9. Halvorsen S, Mehilli J, Cassese S, et al.; ESC Scientific Document Group. 2022 ESC Guidelines on cardiovascular assessment and management of patients undergoing non-cardiac surgery. Eur Heart J. 2022;43(39):3826-924. DOI:10.1093/eurheartj/ehac270.
10. Horlocker TT, Vandermeulen E, Kopp SL, et al. Regional Anesthesia in the Patient Receiving Antithrombotic or Thrombolytic Therapy: American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine Evidence-Based Guidelines (Fourth Edition). Reg Anesth Pain Med. 2018;43(3):263-309. DOI:10.1097/AAP.0000000000000763.
11. Doherty JU, Gluckman TJ, Hucker WJ, et al. 2017 ACC Expert Consensus Decision Pathway for Periprocedural Management of Anticoagulation in Patients With Nonvalvular Atrial Fibrillation: A Report of the American College of Cardiology Clinical Expert Consensus Document Task Force. J Am Coll Cardiol. 2017;69(7):871-98. DOI:10.1016/j.jacc.2016.11.024.
12. Joglar JA, Chung MK, Armbruster AL, et al.; Peer Review Committee Members. 2023 ACC/AHA/ACCP/HRS Guideline for the Diagnosis and Management of Atrial Fibrillation: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. Circulation. 2024;149(1):e1-156. DOI:10.1161/CIR.0000000000001193.
13. Micheletta F, Ferrara M, Bertozzi G, et al. Proactive Risk Assessment through Failure Mode and Effect Analysis (FMEA) for Perioperative Management Model of Oral Anticoagulant Therapy: A Pilot Project. Int J Environ Res Public Health. 2022;19(24):16430. DOI:10.3390/ijerph192416430.
14. Randall JA, Dennis SO, Brody F. Non-Cardiac Perioperative Mortality Factors at a Single Urban Veterans Affairs Medical Center. J Laparoendosc Adv Surg Tech A. 2024;34(11):980-84. DOI:10.1089/lap.2024.0213.
15. Abrignani MG, Gatta L, Gabrielli D, et al. Gastroprotection in patients on antiplatelet and/or anticoagulant therapy: a position paper of National Association of Hospital Cardiologists (ANMCO) and the Italian Association of Hospital Gastroenterologists and Endoscopists (AIGO). Eur J Intern Med. 2021;85:1-13. DOI:10.1016/j.iejim.2020.11.014.

Сведения об Авторах/About the Authors

Маркова Елена Николаевна [Elena N. Markova]

ORCID 0009-0008-1585-1410

Веденикин Тимофей Юрьевич [Timofei Yu. Vedenikin]

eLibrary SPIN 6304-5380, ORCID 0000-0001-5321-676X

Кузуб Алина Александровна [Alina A. Kuzub]

eLibrary SPIN 4187-4664, ORCID 0000-0002-7727-3942

Кучиева Наталья Валерьевна [Natalia V. Kuchieva]

eLibrary SPIN 5363-6961, ORCID 0009-0009-9879-469X

Навасардян Артур Рубенович [Artur R. Navasardyan]

eLibrary SPIN 8497-8485, ORCID 0000-0002-4022-2981

Джигоева Ольга Николаевна [Olga N. Dzhiyeva]

eLibrary SPIN 1803-5454, ORCID 0000-0002-5384-3795

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Развитие дистантного инфаркта миокарда нижней стенки левого желудочка с формированием зубца Q электрокардиограммы (клинический случай)

Переверзева К. Г. *, Якушин С. С., Бирюков С. А., Перегудова Н. Н., Черкасова Ю. О.

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

Описан клинический случай развития инфаркта миокарда (ИМ) нижней стенки левого желудочка (ЛЖ) с формированием зубца Q электрокардиограммы у 71-летнего пациента с ИМ в анамнезе, хроническими окклюзиями правой и огибающей коронарных артерий (КА), протяжённым сужением интермедиарной ветви в верхнем и среднем сегментах от 50 до 80% и стенозом передней межжелудочковой артерии в верхнем сегменте 99%. При поступлении в стационар на электрокардиограмме пациента на фоне синусового ритма регистрировалась полная блокада правой ножки пучка Гиса и подъём сегмента ST в III отведении до 0,5 мм. Диагноз ИМ подтверждён диагностически значимым уровнем высокочувствительного тропонина I. Отказ от попыток стентирования хронических окклюзий правой и огибающей КА, а также стентирование проксимального отдела передней межжелудочковой артерии привели к купированию боли за грудиной, стабилизации состояния пациента и последующей выписке его из стационара. При эхокардиографии при выписке выявлены акинезия и небольшое выбухание верхней половины нижней стенки ЛЖ, выраженная гипокинезия верхней и средней третей задней стенки ЛЖ, верхней трети нижнеперегородочной стенки ЛЖ. Фракция выброса ЛЖ по Симпсону — 44-45%. Клинический случай демонстрирует важность верной тактики ведения пациентов с дистантным ИМ, когда правильный выбор инфаркт-связанной КА и ее стентирование привели к благоприятному исходу у пациента пожилого возраста с тяжёлым многососудистым поражением КА и развившимся повторным Q-образующим нижним дистантным ИМ.

Ключевые слова: дистантный инфаркт миокарда, стентирование, хроническая окклюзия коронарной артерии, артерия-донор, реваскуляризация миокарда, инфаркт-связанная коронарная артерия, многососудистое поражение, передняя межжелудочковая артерия, правая коронарная артерия, огибающая артерия.



Для цитирования: Переверзева К. Г., Якушин С. С., Бирюков С. А., Перегудова Н. Н., Черкасова Ю. О. Развитие дистантного инфаркта миокарда нижней стенки левого желудочка с формированием зубца Q электрокардиограммы (клинический случай). *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2025;21(1):82-88. DOI: 10.20996/1819-6446-2025-3126. EDN NMTYVH

Distant inferior myocardial infarction with pathological Q-wave: a clinical case

Pereverzeva K. G. *, Yakushin S. S., Biryukov S. A., Peregudova N. N., Cherkasova Yu. O.
Pavlov Ryazan State Medical University, Ryazan, Russia

A clinical case of Q-myocardial infarction (MI) of the lower wall of the left ventricle in a 71-year-old patient with a history of MI in the presence of chronic occlusions of the right and circumflex coronary arteries (CA), extended narrowing of the intermediate branch in the upper and middle segments from 50% to 80% and stenosis of the anterior interventricular artery in the upper the 99% segment is described. Upon admission to the hospital, the patient's ECG revealed a completely right bundle branch block and ST-segment elevation of up to 0.5 mm in lead III against the background of sinus rhythm. The diagnosis of myocardial infarction was confirmed by a diagnostically significant high-sensitivity troponin I level. The refusal of attempts to stent chronic occlusions of the right and circumflex CA and stenting of the proximal anterior interventricular artery led to relief of pain, stabilization of the patient's condition and subsequent discharge from the hospital. Echocardiography at discharge revealed akinesia and mild bulging of the upper half of the left ventricular (LV) inferior wall, severe hypokinesia of the upper and middle thirds of the LV posterior wall, and hypokinesia of the upper third of the LV inferoseptal wall. The LV ejection fraction (Simpson's method) was 44-45%. The clinical case presented in the article demonstrates the importance of the correct management tactics for patients with distant MI, when the correct choice of infarct-related CA and its stenting led to a favorable outcome in an elderly patient with severe multivessel CA lesion and developed recurrent Q-lower distant MI.

Keywords: distant myocardial infarction, stenting, coronary artery chronic occlusion, donor artery, myocardial revascularization, infarction-associated coronary artery, multivessel disease, anterior interventricular artery, right coronary artery, circumflex artery.

For citation: Pereverzeva K. G., Yakushin S. S., Biryukov S. A., Peregudova N. N., Cherkasova Yu. O. Distant inferior myocardial infarction with pathological Q-wave: a clinical case. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2025;21(1):82-88. DOI: 10.20996/1819-6446-2025-3126. EDN NMTYVH

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

Received/Поступила: 24.10.2024

Review received/Рецензия получена: 12.11.2024

Accepted/Принята в печать: 28.02.2025

Введение

Важность верного определения инфаркт-связанной коронарной артерии (ИСКА) описана рядом авторов [1-3]. Несмотря на то, что у пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС) с типичным подъемом сегмента ST на электрокардиограмме (ЭКГ) в большинстве случаев возможно быстро и правильно определить ИСКА, в отдельных ситуациях это затруднительно. Особая сложность в диагностике ИСКА наблюдается в тех случаях, когда на ЭКГ отсутствует типичный подъем сегмента ST и/или по данным коронароангиографии (КАГ) выявляется многососудистое поражение коронарных артерий (КА). Сложность определения ИСКА в этих случаях может быть обусловлена тем, что

ИСКА анатомически напрямую не кровоснабжает зону инфаркта миокарда (ИМ). Она является "артерией-донором", из которой развились коллатерали к ишемизированной области миокарда вследствие того, что артерия, анатомически напрямую кровоснабжающая данную стенку миокарда, хронически окклюзирована. В связи с этим возникает несоответствие – на ЭКГ устанавливают ишемию той стенки миокарда левого желудочка (ЛЖ), за чье кровоснабжение ответственна КА с хронической окклюзией КА (ХОКА), но артерия с ХОКА не считается ИСКА, так как функцию кровоснабжения миокарда области ХОКА взяла на себя "артерия-донор", являющаяся в данном случае ИСКА. В отечественной литературе данное состояние названо "дистантным инфарктом миокарда" [4, 5].

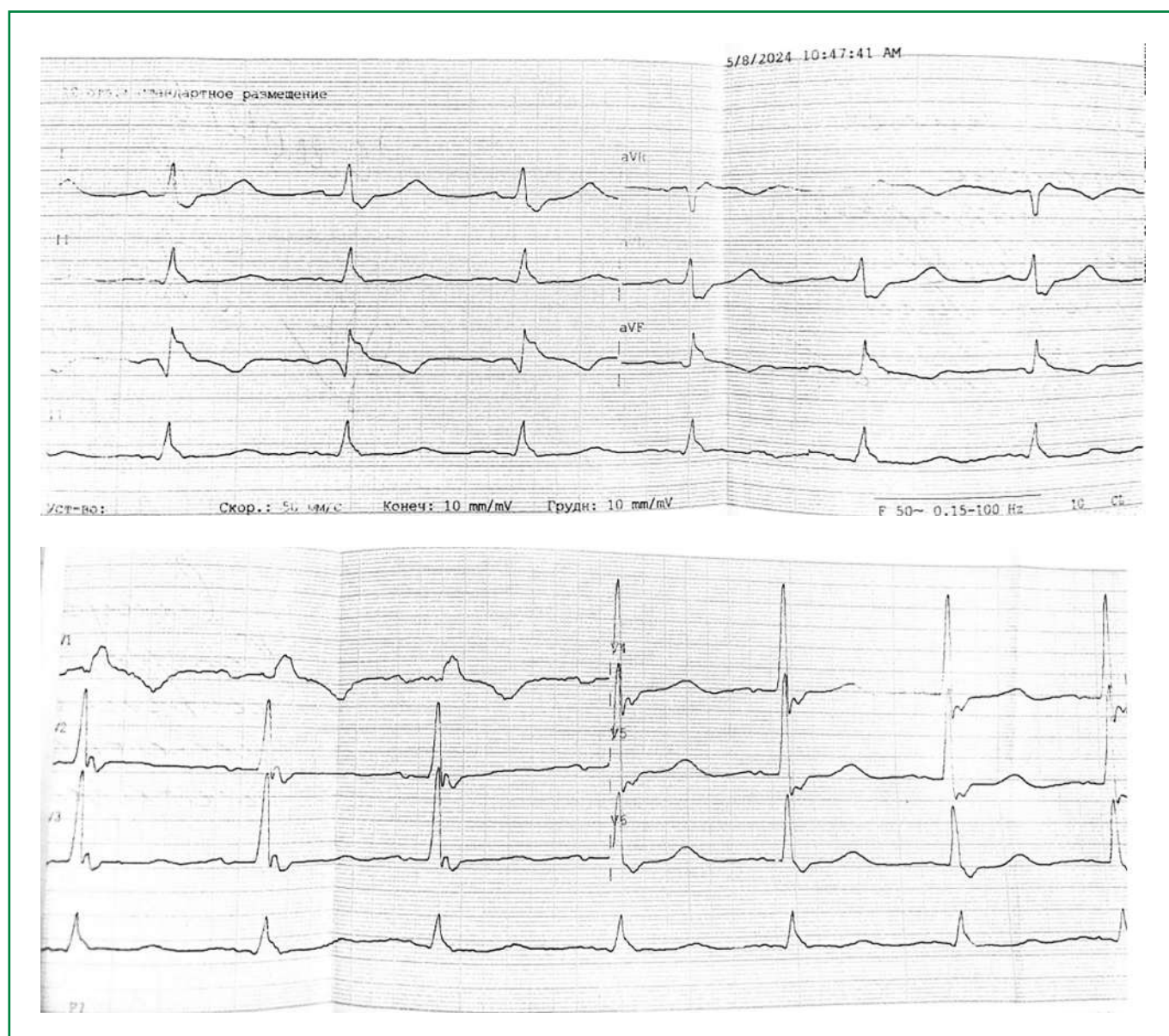


Рисунок 1. Электрокардиограмма, зарегистрированная в приемном отделении кардиологического стационара 08.05.2024. Полная блокада правой ножки пучка Гиса, подъем сегмента ST в III отведениях до 0,5 мм



Рисунок 2. Коронароангиограмма. Стенозы передней межжелудочковой ветви левой коронарной артерии

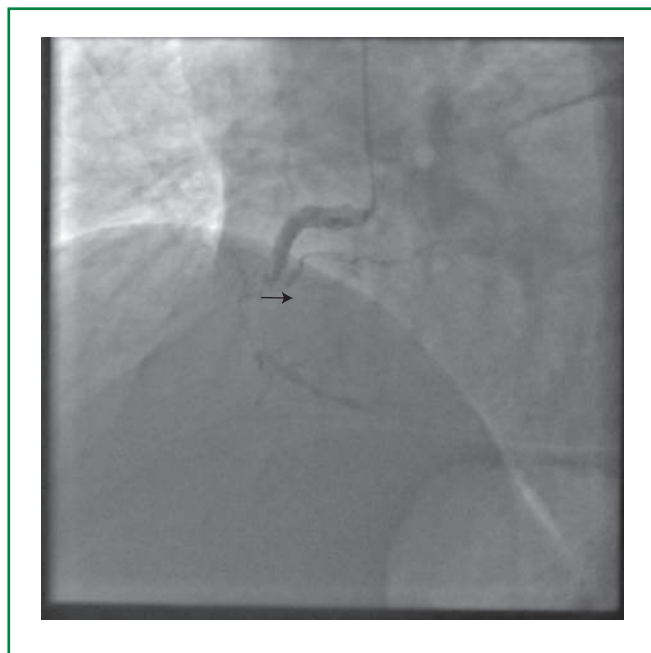


Рисунок 3. Коронароангиограмма. Окклюзия правой коронарной артерии

Интересен факт, что в обеих опубликованных ранее работах [4, 5] ХОКА была передняя межжелудочковая артерия (ПМЖА), а "артерией-донором" — правая КА (ПКА). В представленном клиническом случае дистантный ИМ развился у пациента с хроническими окклюзиями ПКА и огибающей артерии (ОА), ПМЖА являлась "артерией-донором".

Описание клинического случая

Пациент Р., 1952 г.р., госпитализирован 08.05.2024 в 10:40 в кардиологический стационар г. Рязани. Длительно страдает гипертонической болезнью, в 2004 г. перенёс ИМ (реваскуляризация не проводилась). Регулярно принимает индапамид 2,5 мг и небиволол 2,5 мг. Изредка отмечает эпизоды ангинозной боли, возникающей при физической нагрузке и купирующейся в покое или после приёма нитросорбида.

Настоящее ухудшение с 20:00 07.05.2024, когда возникла интенсивная боль за грудиной, которая продолжалась всю ночь и утром 08.05.2024. Пациент вызвал бригаду скорой медицинской помощи, доставлен в кардиологический стационар. На ЭКГ, зарегистрированной в приёмном отделении: синусовый ритм, полная блокада правой ножки пучка Гиса (ПБПНПГ), подъём сегмента ST в III отведении до 0,5 мм (рис. 1).

При поступлении: состояние средней степени тяжести. В лёгких дыхание везикулярное, в нижних от-

делах обоих лёгких единичные влажные мелкопузырчатые хрипы. Частота дыхательных движений — 19 уд./мин. I и II тоны сердца над верхушкой ослаблены, ритм правильный. Артериальное давление (АД) — 150/90 мм рт.ст., частота сердечных сокращений — 78 уд./мин. Живот мягкий, безболезненный. Отёков нет.

Предварительный диагноз: ОКС без подъёма сегмента ST от 07.05.2024. Постинфарктный кардиосклероз (2004). Гипертоническая болезнь III стадии, целевой уровень АД не достигнут, риск 4 (очень высокий). Острая сердечная недостаточность, Killip II. ПБПНПГ.

Из приёмного отделения пациент направлен в рентгенооперационную для КАГ и чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ). По данным КАГ (08.05.2024): смешанный тип коронарного кровоснабжения. Ствол левой КА с неровными контурами. ПМЖА в верхнем сегменте сужена на 99%, в среднем сегменте — до 70% (рис. 2), диагональная ветвь в верхнем сегменте — до 70%. Интермедиарная ветвь в верхнем и среднем сегментах протяженно сужена от 50 до 80%. ОА в верхнем сегменте окклюзирована, постокклюзионные отделы заполняются по внутрисистемным коллатералям (рис. 3). ПКА в среднем сегменте окклюзирована, постокклюзионные отделы заполняются по меж- и внутрисистемным коллатералям (рис. 4).

После КАГ проводниковый катетер установлен в ствол левой КА. Далее коронарный проводник заведён в дистальные отделы ПМЖА. Затем выпол-

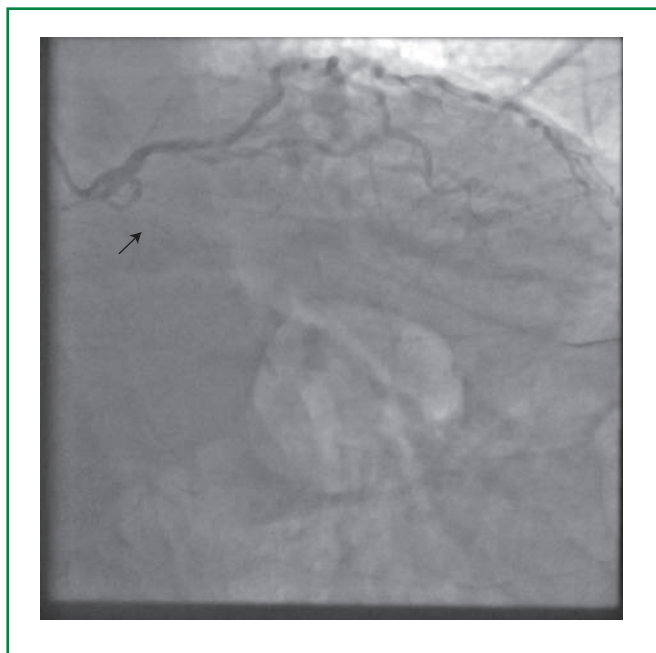


Рисунок 4. Коронароангиограмма. Окклюзия огибающей артерии



Рисунок 5. Коронароангиограмма. Передняя межжелудочковая ветвь левой коронарной артерии после стентирования

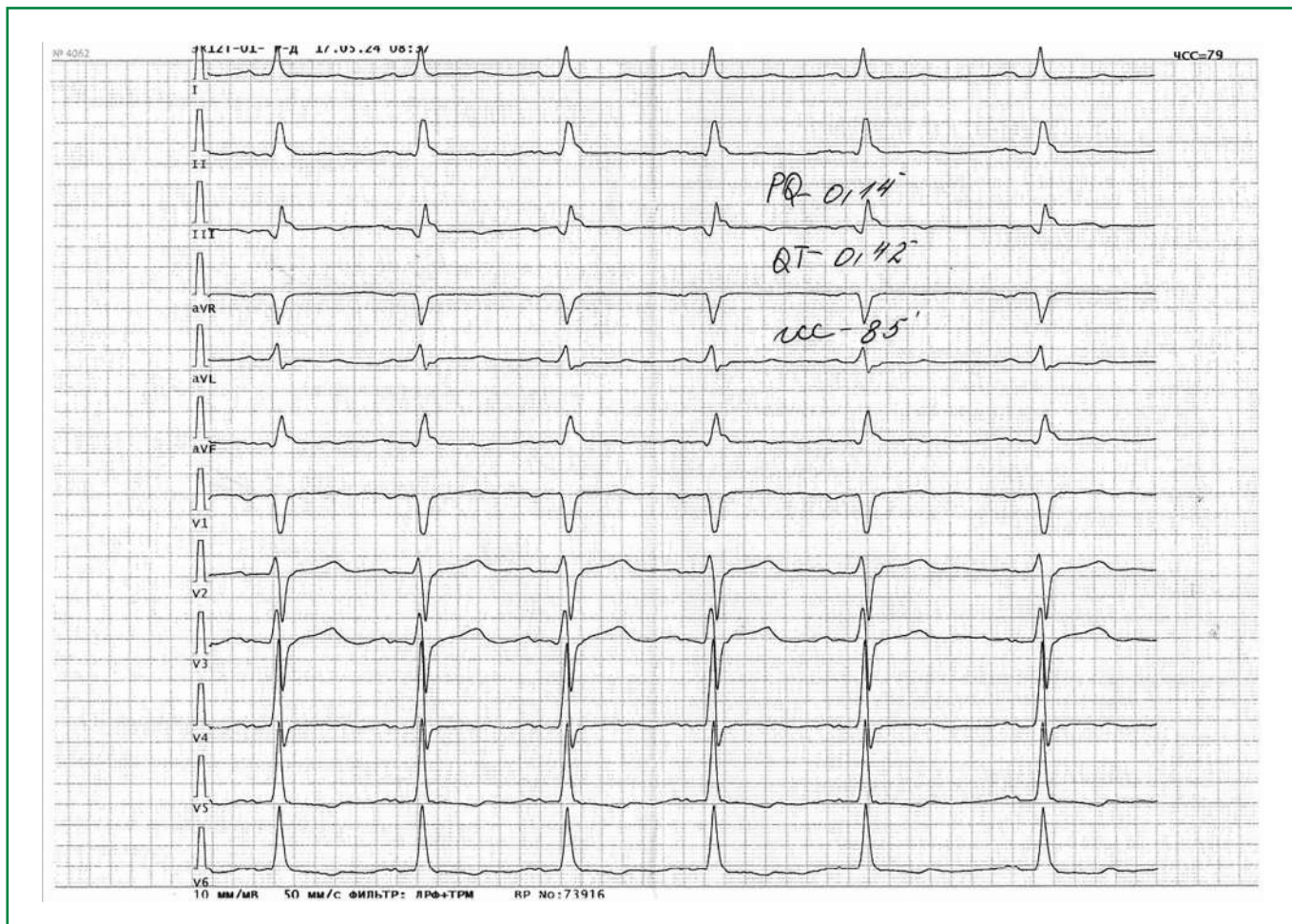


Рисунок 6. Электрокардиограмма пациента Р. от 17.05.2024. Инфаркт миокарда нижней стенки левого желудочка с формированием зубца Q

нены чрескожная транслюминальная ангиопластика и стентирование зоны стеноза верхнего сегмента ПМЖА стентом с лекарственным покрытием 3,0×13 мм. На контрольной КАГ просвет ПМЖА в зоне стентирования восстановлен полностью, кровоток по шкале коронарного кровотока Thrombolysis In Myocardial Infarction (TIMI) III (рис. 5).

08.05.2024 у пациента определён уровень высокочувствительного тропонина I, который составил 9020 нг/л (норма до 29 нг/л).

С 08.05.2024 по 20.05.2024 пациенту проводили ЭКГ, на которой регистрировали синусовый ритм, динамику нижнего ИМ с формированием патологического зубца Q, преходящую блокаду ЛБПНПГ. На рис. 6 представлена ЭКГ от 17.05.2024.

При эхокардиографии 17.05.2024 выявлены акинезия и небольшое выбухание верхней половины нижней стенки ЛЖ, выраженная гипокинезия верхней и средней третьей задней стенки ЛЖ, верхней трети нижнеперегородочной стенки ЛЖ. Фракция выброса ЛЖ по Симпсону — 44-45%. Также выявлены: дилатация всех камер сердца; гипертрофия ЛЖ; диастолическая дисфункция 1 типа; недостаточность митрального клапана (2 степень), трикуспидального клапана (2 степень), клапана лёгочной артерии (1 степень).

Выписан на 13-е сутки в удовлетворительном состоянии.

Заключительный диагноз: ишемическая болезнь сердца: ИМ 1 типа с формированием зубца Q нижней стенки от 07.05.2024. Постинфарктный кардиосклероз (2004). Атеросклероз КА: окклюзии ОА в верхнем сегменте и ПКА в среднем сегменте, протяжённый стеноз интермедиарной ветви в верхнем и среднем сегментах от 50 до 80%, стеноз ПМЖА в верхнем сегменте на 99% (КАГ 08.05.2024). Чрескожная транслюминальная ангиопластика и стентирование зоны стеноза верхнего сегмента ПМЖА (08.05.2024).

Фоновый: гипертоническая болезнь 3 стадии, целевой уровень АД не достигнут, риск 4 (очень высокий). Гипертрофия ЛЖ. Сахарный диабет 2 типа, впервые выявленный, целевой уровень гликированного гемоглобина <8,0%.

Осложнения: острая сердечная недостаточность, Killip II. Преходящая ЛБПНПГ. Недостаточность митрального клапана (2 степень), трикуспидального клапана (2 степень).

Обсуждение

Демонстрируемый клинический случай — пример дистантного ИМ, благоприятный исход которого, несмотря на тяжелое многососудистое поражение КА (ХОКА ПКА и ОА, протяжённое сужение интермедиарной ветви в верхнем и среднем сегментах от 50 до 80%, стеноз ПМЖА в верхнем сегменте 99%), предопределила верная тактика ведения пациента — от-

каз от попыток стентирования ХОКА ПКА и ОА и стентирование проксимального отдела ПМЖА.

Представленный клинический случай подчёркивает также важность решения вопроса о целесообразности восстановления кровотока у пациентов с ХОКА. Однако в работе L. Cilia и соавт. указано, что число направлений пациентов с ХОКА на ЧКВ и попыток их проведения остаётся по-прежнему низким [6]. Вместе с тем показатели успешности ЧКВ ХОКА за последние годы повысились с 60 до 80-90% [6]. По данным литературы, ЧКВ ХОКА чаще всего выполняется для уменьшения симптомов стенокардии и улучшения качества жизни пациента, реже — для уменьшения выраженности ишемии, обнаруживаемой с помощью неинвазивного тестирования; уменьшения симптомов сердечной недостаточности, связанной со снижением функции ЛЖ при очевидных доказательствах жизнеспособности миокарда и улучшения долгосрочного прогноза у пациентов с прогностически значимым многососудистым поражением КА [6]. Менее определённым клиническим показанием является предотвращение ОКС с "двойной опасностью" ("double jeopardy"), возникающего при острой окклюзии КА, обеспечивающей коллатеральный кровоток на участке миокарда, анатомически кровоснабжаемом ХОКА, что приводит к ИМ вследствие многососудистого поражения КА (когда имеется поражение как минимум двух сосудов: ХОКА, анатомически кровоснабжающей эту область миокарда, и острой окклюзии КА, обеспечивающей коллатеральный кровоток) с риском развития кардиогенного шока [6].

Необходимо отметить, что отдельные авторы считают такой механизм развития ИМ основной причиной неблагоприятного исхода при ОКС с подъёмом сегмента ST при наличии ХОКА неИСКА [7, 8].

Особое значение в отдельных работах придается месту острой окклюзии ИСКА: если окклюзия ИСКА произошла до отхождения коллатералей в зону кровоснабжения ХОКА, а не после него, то прогноз хуже [7, 9]. Однако эти данные неоднозначны, и в отдельных работах показано не только отсутствие такой связи, но и наличие обратной. Так, в работе M. Scholz с соавт. продемонстрировано, что смертность пациентов с ИМ с подъемом сегмента ST на ЭКГ при коллатералях, происходящих из ИСКА до (проксимальнее) места острой окклюзии, составляет 29,4%, а при коллатералях, происходящих из ИСКА после (дистальнее) места острой окклюзии, — 3,3% ($p=0,044$) [10]. При этом многофакторная регрессионная модель подтвердила, что проксимальное начало коллатералей приводило к значительно более высокой смертности по сравнению с коллатеральными в дистальном положении от острой окклюзии ($p=0,027$; отношение шансов = 20,8 (95% доверительный интервал 1,4-34,1)) [10]. Авторы объясняют это тем, что с точки зрения гемодинамики гипотеза "двойной опасности" ("double jeopardy") может быть правдоподобной, если предположить, что кровоснабжение зоны

ХОКА обеспечивается только одним коллатеральным сосудом. Однако известно, что участки миокарда, зависящие от ХОКА, обычно кровоснабжаются широкой коллатеральной сетью, в связи с чем необходимо учитывать более сложное гемодинамическое взаимодействие. Таким образом, вывод о благоприятном воздействии коллатералей, берущих свое начало дистальнее очага поражения ИСКА, по мнению М. Scholz с соавт. [10] может быть объяснен двумя предполагаемыми патофизиологическими механизмами:

1. Острая тромботическая окклюзия ИСКА с коллатеральными сосудами, отходящими дистальнее основного поражения приводит к резкому прекращению коллатерального кровотока из сосуда с острой окклюзией в область кровоснабжения ХОКА. При уже существующей обширной сети коллатералей ХОКА и, следовательно, поддерживаемой перфузии области ХОКА, это может привести к инверсии градиента давления из области ХОКА в область вновь развившегося ИМ с реверсом кровотока в уже существующую коллатеральную ветвь ИСКА. Соответственно, может быть получена защитная остаточная перфузия области острого ИМ, особенно пограничной зоны ИМ. В результате у пациентов с ИМ с подъемом сегмента ST и ХОКА неИСКА с дистальным расположением коллатералей наблюдались бы менее тяжёлые клинические события с более низкой частотой кардиогенного шока и смерти [10].

2. В противоположном случае, когда коллатерали возникают проксимально, острая окклюзия в ИСКА может привести к увеличению оттока крови через коллатеральную ветвь проксимальнее места окклюзии, тем самым дополнительно лишая область острого ИМ кровоснабжения. Более высокая доля пациентов с низкой скоростью кровотока TIMI (0-1) в ИСКА перед ЧКВ в группе с проксимально расположенными коллатеральными (94%) по сравнению с пациентами с дистальной коллатерализацией (73%) подтверждает эту гипотезу. Этот предполагаемый вариант коронарного обкрадывания может оказывать негативное влияние на микроциркуляцию в ишемизированной перинфарктной зоне, приводя к более высокой частоте осложнений, включая кардиогенный шок и смерть [10]. Вместе с тем необходимо отметить, что исследование, выполненное М. Scholz и соавт., включившее всего 93 пациента только с односудистой ХОКА, было ретроспективным, а также имело ряд других ограничений: разрешающая способность КАГ, затруднение выявления коллатералей из-за снижения перфузии КА у пациентов с кардиогенным шоком, высокая летальность пациентов в раннем периоде ИМ или нахождение их в критическом состоянии не позволили авторам получить коли-

чественные данные о размере ИМ и фракции выброса ЛЖ [10].

В приведённом клиническом случае у пациента было две КА с ХОКА, что на фоне 99% проксимального стеноза ПМЖА создавало прямую угрозу жизни пациента, избежать которой удалось только благодаря своевременной активной и правильной тактике ведения пациента.

Важно отметить, что "реканализация многосудистой ХОКА может быть рассмотрена у пациентов и с целью позднего "донорства" уже реканализированной артерии, то есть коллатеральной поддержки в случае поражения других эпикардиальных артерий, так как в таком случае возможна как инверсия коллатералей (от "артерии-реципиента" к "артерии-донору"), так и появление новых коллатеральных каналов" [11]. В представленном клиническом случае такая реканализация не проводилась, но её стоит рассмотреть в дальнейшем, особенно в связи с тем, что ПМЖА у пациента в среднем сегменте сужена до 70% и пациент не защищён от будущих коронарных событий, связанных с острой окклюзией ПМЖА, которые могут развиваться на фоне ХОКА ПКА и ОА.

Особого интереса заслуживает ЭКГ пациента при поступлении, на которой присутствует признак Аслангера, возникающий при сочетании нижнего ИМ и ишемии другой локализации [12]. Этот электрокардиографический признак часто встречается при многосудистом поражении КА и проявляется любой, чаще незначительной (subtle) элевацией сегмента ST в III, но не в других нижних отведениях, депрессией сегмента ST в любом из отведений с V4 до V6 с положительным или изодвуфазным конечным сегментом зубца T, а также диагностически незначимым подъемом сегмента ST в отведениях V1-V2, при этом сегмент ST в V1 выше, чем ST в V2 [13].

Заключение

Представленный клинический случай демонстрирует важность правильной тактики ведения пациента с дистантным ИМ, когда верный выбор ИСКА для реперфузии и её стентирование привели к благоприятному исходу заболевания у пациента с развившимся дистантным нижним ИМ с формированием зубца Q и тяжёлым многосудистым поражением КА.

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

Финансирование: Нет.
Funding: None.

References / Литература

1. 2020 Clinical practice guidelines for Acute ST-segment elevation myocardial infarction. Russian Journal of Cardiology. 2020;25(11):4103 (In Russ.) [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. Russian Journal of Cardiology. 2021;26(4):4449 (In Russ.) [Барбараш О.Л., Дупляков Д.В., Затеищikov Д.А. и др. Острый коронарный синдром без подъема сегмента ST электрокардиограммы. Клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал. 2021;26(4):4449]. DOI:10.15829/1560-4071-2021-4449.
3. Khalilov ShJ. Determination of the infarct-related artery in patients with myocardial infarction without ST segment elevation. Bulletin of the Medical Institute "REAVIZ" (Rehabilitation, Doctor and Health). 2024;14(1):62-7 (In Russ.) [Халилов Ш.Д. Определение инфаркт-связанной артерии у пациентов с инфарктом миокарда без подъема сегмента ST. Вестник медицинского института "РЕАВИЗ". Реабилитация, Врач и Здоровье. 2024;14(1):62-7]. DOI:10.20340/vmi-rvz.2024.1.CLIN.4.
4. Klimovsky SD, Travin NO, Koledinsky AG. Distant myocardial infarction: determination of the term, features of diagnosis and endovascular recanalization of coronary arteries. Herald National Medical and Surgical Center named after N.I. Pirogov 2018; 3(1):42-8 (In Russ.) [Климовский С.Д., Травин Н.О., Колединский А.Г. Дистантный инфаркт миокарда: определение термина, особенности диагностики и эндоваскулярной реканализации коронарных артерий. Вестник Национального медико-хирургического Центра им. Н.И. Пирогова. 2018;13(1):42-8].
5. Pereverzeva KG, Antonenko AO, Tishkina IE, et al. Distant myocardial infarction: a case report. Rational Pharmacotherapy in Cardiology. 2023;19(6):579-85 (In Russ.) [Переверзева К.Г., Антоненко А.О., Тишкина И.Е. и др. Дистантный инфаркт миокарда: клинический случай. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2023;19(6):579-85]. DOI:10.20996/1819-6446-2023-2989.
6. Cilia L, Megaly M, Davies R, et al. A non-interventional cardiologist's guide to coronary chronic total occlusions. Front Cardiovasc Med. 2024;11:1350549. DOI:10.3389/fcvm.2024.1350549.
7. Elias J, Hoebers LPC, van Dongen IM, et al. Impact of collateral circulation on survival in ST-segment elevation myocardial infarction patients undergoing primary percutaneous coronary intervention with a concomitant chronic total occlusion. JACC Cardiovasc Interv. 2017;10(9):906-14. DOI:10.1016/j.jcin.2017.01.026.
8. O'Connor SA, Garot P, Sanguinetti F, et al. Meta-Analysis of the Impact on Mortality of Noninfarct-Related Artery Coronary Chronic Total Occlusion in Patients Presenting With ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. Am J Cardiol. 2015;116(1):8-14. DOI:10.1016/j.amjcard.2015.03.031.
9. Şen Ö, Şen F, Topuz M, et al. Defining the prognosis of chronic total occlusions during primary percutaneous coronary intervention. Coron Artery Dis. 2016;27(3):207-12. DOI:10.1097/MCA.0000000000000348.
10. Scholz M, Meyer T, Maier LS, Scholz KH. Infarct-Related Artery as a Donor of Collaterals in ST-Segment-Elevation Myocardial Infarction With Concomitant Chronic Total Occlusion: Challenge of the Double-Jeopardy Thesis. J Am Heart Assoc. 2023;12(7):e028115. DOI:10.1161/JAHA.122.028115.
11. Babunashvili AM, Ivanov VA. Chronic coronary artery occlusion: anatomy, pathophysiology, endovascular treatment. 2nd ed. Moscow: BINOM. 2021. (In Russ.) [Бабунашвили А.М., Иванов В.А. Хронические окклюзии коронарных артерий: анатомия, патофизиология, эндоваскулярное лечение. 2-е изд. М.: БИНОМ. 2021].
12. Aslanger E, Yıldırım Türk Ö, Şimşek B, et al. A new electrocardiographic pattern indicating inferior myocardial infarction. J Electrocardiol. 2020;61:41-6. DOI:10.1016/j.jelectrocard.2020.04.008.
13. Pereverzeva KG, Yakushin SS, Dubova NV. Electrocardiographic criteria for occlusive and prognostically unfavorable coronary artery disease. Russian Journal of Cardiology. 2024;29(35):5699 (In Russ.) [Переверзева К.Г., Якушин С.С., Дубова Н.В. Электрокардиографические критерии окклюзирующих и прогностически неблагоприятных поражений коронарных артерий. Российский кардиологический журнал. 2024;29(35):5699]. DOI:10.15829/1560-4071-2024-5699.

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
Бирюков Сергей Александрович [Sergey A. Biryukov]
ORCID 0000-0002-5603-5400

Перегудова Наталия Николаевна [Natalia N. Peregudova]
eLibrary SPIN 6639-0651, ORCID 0000-0001-6177-1405
Черкасова Юлия Олеговна [Yulia O. Cherkasova]
ORCID 0009-0006-2462-0839

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Успешное лечение острой воспалительной кардиомиопатии у молодого пациента с новой коронавирусной инфекцией (клинический случай)

Солдатова О. В.*, Горянская И. Я.

ФГАОУ ВО "Крымский Федеральный университет им. В. И. Вернадского" Ордена Трудового Красного Знамени Медицинский институт им. С. И. Георгиевского, Симферополь, Россия

Миокардиальное повреждение при новой коронавирусной инфекции (COroNaVirus Disease 2019, COVID-19) преимущественно возникает у мужчин молодого возраста и сопряжено с тяжёлым течением, сомнительным прогнозом и высокой госпитальной летальностью, особенно в сочетании с повышением уровня тропонина и мозгового натрийуретического пептида. Кардиоваскулярные проявления могут возникать как в острый период заболевания, так и отсрочено, иметь краткосрочные (кардиогенный шок, тахикардия, острая сердечная недостаточность) и долгосрочные последствия (трансформация в дилатационную кардиомиопатию, хроническая сердечная недостаточность), предопределяя неблагоприятный исход.

Представлено клиническое наблюдение пациента молодого возраста, госпитализированного в отделение реанимации и интенсивной терапии в связи с впервые развившейся острой левожелудочковой недостаточностью в виде отека лёгких на фоне тяжёлого течения COVID-19. В ходе обследования выявлено повышение маркеров миокардиального повреждения, дилатация всех камер сердца, снижение фракции выброса левого желудочка (ЛЖ) до 30%, что свидетельствовало о миокардиальной дисфункции, а увеличение концентраций провоспалительных маркеров доказывало её воспалительный генез. Значительно повышенный уровень N-концевого фрагмента натрийуретического гормона и клинические признаки отека лёгких свидетельствовали об острой левожелудочковой недостаточности Killip III. Установлен заключительный клинический диагноз: острая воспалительная кардиомиопатия, осложнённая острой сердечной недостаточностью Killip III, тромб в полости ЛЖ на фоне COVID-19, внебольничной двусторонней полисегментарной пневмонии, дыхательная недостаточность 3 ст. Следствие своевременно начатой патогенетической терапии состояние пациента удалось стабилизировать и, несмотря на потенциально неблагоприятный прогноз, избежать летального исхода. Мониторинг клинического состояния пациента в течение 3 мес. после выписки выявил положительную динамику в виде рассасывания тромба в полости сердца, исчезновения признаков воспаления, незначительное увеличение фракции выброса ЛЖ, что позволяет думать о постепенном регрессе миокардиального повреждения.

Ключевые слова: миокардиальное повреждение, воспалительная кардиомиопатия, вирусный миокардит, COVID-19, SARS-CoV-2, сердечная недостаточность, смертность, кардиоваскулярные заболевания, клинический случай.



Для цитирования: Солдатова О. В., Горянская И. Я. Успешное лечение острой воспалительной кардиомиопатии у молодого пациента с новой коронавирусной инфекцией (клинический случай). *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2025;21(1):89-93. DOI: 10.20996/1819-6446-2025-3158. EDN SMQDYD

Successful treatment of acute inflammatory cardiomyopathy in a young patient with COVID-19: a clinical case

Soldatova O. V.*, Goryanskaya I. Ya.

V.I. Vernadsky Crimean Federal University, Simferopol, Russia

Myocardial injury in COroNaVirus Disease 2019 (COVID-19) mainly occurs in young and middle-aged men and is associated with severe course, unfavorable prognosis and high hospital mortality, especially in combination with elevated troponin and brain natriuretic peptide (BNP) levels. Cardiovascular manifestations may occur in the acute period of the disease or later, have short-term (cardiogenic shock, tachyarrhythmias, acute heart failure) and long-term consequences (transformation into dilated cardiomyopathy, chronic heart failure), ultimately contributing to adverse outcomes.

We present a clinical case of a young male admitted to the intensive care unit with the acute left ventricular failure (pulmonary edema). The examination revealed elevated myocardial injury markers, dilation of all heart chambers, and reduced left ventricular ejection fraction (LVEF) to 30%, indicating myocardial dysfunction. Increased pro-inflammatory markers confirmed its inflammatory origin. A significantly elevated N-terminal pro-BNP (NT-proBNP) level and clinical signs of pulmonary edema indicated acute left ventricular failure (Killip III). The background disease: severe COVID-19 complicated by inflammatory cardiomyopathy, acute heart failure Killip III. Due to timely initiated pathogenetic therapy, the patient's condition was stabilized and a fatal outcome was avoided despite the poor prognosis. Three-month post-discharge follow-up revealed positive trends, including thrombus resolution in the cardiac cavity, disappearance of inflammation signs, and a slight increase in LVEF, suggesting gradual regression of myocardial injury.

Keywords: myocardial injury, inflammatory cardiomyopathy, viral myocarditis, COVID-19, SARS-CoV-2, heart failure, mortality, cardiovascular diseases, clinical case.

For citation: Soldatova O. V., Goryanskaya I. Ya. Successful treatment of acute inflammatory cardiomyopathy in a young patient with COVID-19: a clinical case. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2025;21(1):89-93. DOI: 10.20996/1819-6446-2025-3158. EDN SMQDYD

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

Received/Поступила: 13.01.2025

Review received/Рецензия получена: 28.01.2025

Accepted/Принята в печать: 28.02.2025

Введение

Частота развития острого миокардиального повреждения, ассоциированного с новой коронавирусной инфекцией (COronaVirus Disease 2019, COVID-19), весьма разнится, зависит от используемых диагностических критериев, составляя от 5 до 62% [1]. В условиях пандемии схожесть клинической симптоматики COVID-19 и миокардиального повреждения, наряду с диагностическими трудностями в проведении магнитно-резонансной томографии и эндомикардиальной биопсии как основных методов верификации воспалительных заболеваний миокарда, непосредственно влияют на частоту диагностирования этого осложнения. Согласно опубликованным в 2021 г. результатам метаанализа, объединившим 26 исследований, миокардиальное повреждение возникало с частотой от 17 до 23% [1]. Первоначально считалось, что вирус SARS-CoV-2 (severe acute respiratory syndrome-related coronavirus-2) поражает респираторную систему, а появление симптоматики со стороны других органов и систем считается осложнением основного заболевания. Доказана возможность прямого инфицирования SARS-CoV-2 других органов, в тканях которых экспрессируется рецептор ангиотензинпревращающего фермента 2 (АПФ-2), ответственный за проникновение вируса в клетки человеческого организма [2]. Рецептор АПФ-2 не является тканеспецифичным и его экспрессия происходит в 72 различных типах клеток, расположенных в желудочно-кишечном тракте, печени, кардиоваскулярной, эндокринной, мочевыводящей и респираторной системах [3]. Прямое повреждающее действие SARS-CoV-2 на миокард может повлечь развитие миокардита, кардиомиопатии такоубо либо инфаркта миокарда 1 типа [4]; опосредованное же действие может приводить к развитию нарушений ритма сердца, гипотонии, кардиогенного шока, остановки сердца, тромбоэмболий [5]. Так, по результатам немецкого исследования, при появлении острых кардиоваскулярных событий в период госпитализации по поводу COVID-19 госпитальная летальность возрастала почти в 5 раз [6].

Представлено клиническое наблюдение пациента молодого возраста с впервые развившейся острой левожелудочковой недостаточностью на фоне тяжёлого течения COVID-19.

Описание клинического случая

Пациент Д., мужчина 27 лет, переведён в отделение реанимации и интенсивной терапии Республиканского клинического кардиологического диспансера в тяжёлом состоянии, обусловленном сердечно-лёгочной недостаточностью на фоне воспалительной кардиомиопатии, тяжёлой пневмонией, необходимостью проведения неинвазивной искусственной

вентиляции лёгких, интоксикационным синдромом. При поступлении предъявлял жалобы на общую слабость, одышку в покое, усиливающуюся при движении, кровохарканье, учащённое сердцебиение, дискомфорт в левой половине грудной клетки.

Из анамнеза известно, что в течение недели до настоящей госпитализации больной находился на стационарном лечении по поводу COVID-19 (вирус SARS-CoV-2 идентифицирован) тяжёлого течения, внебольничной двухсторонней полисегментарной пневмонии, осложнённой дыхательной недостаточностью (ДН) 3 ст. По данным обследования, экспресс-тест антиген SARS-CoV-2 положительный; повышенные воспалительные маркеры крови; компьютерная томография органов грудной клетки (КТ ОГК) с внутривенным усилением — двухсторонняя полисегментарная пневмония, КТ-признаки альвеолярного отёка лёгких; эхокардиография (ЭхоКГ) — тромб в полости левого желудочка (ЛЖ), признаки перегрузки правых отделов сердца расценены как проявления тромбоэмболии мелких ветвей лёгочной артерии. Лечение осуществлялось согласно 16-й версии временных методических рекомендаций по профилактике, диагностике и лечению COVID-19. Из-за дальнейшего прогрессирования ДН и развития отёка лёгких переведён в клинический кардиологический диспансер с диагнозом: острый миокардит, осложнённый острой левожелудочковой недостаточностью и формированием тромба в полости ЛЖ, тромбоэмболия лёгочной артерии мелких ветвей высокого риска (клинически), лёгочная гипертензия, ДН 3 степени.

Состояние пациента на момент поступления: сознание ясное, адекватное. Индекс массы тела — 27,1 кг/м². Кожный покров и видимые слизистые бледные, чистые, цианоз губ, отёков нет, тургор сохранён. Температура тела — 36,5° С. Проводится неинвазивная искусственная вентиляция лёгких. Частота дыхательных движений — 26 в мин. Сатурация кислорода (SaO₂) — 80% без кислородной поддержки, 99% — при доле вдыхаемого кислорода (FiO₂) 0,7. Аускультативно в лёгких дыхание жёсткое, фокусы влажных мелкопузырчатых хрипов в небольшом количестве с обеих сторон. Гемодинамика стабильная: тоны сердца приглушены, ритм правильный с частотой 102 уд./мин., артериальное давление — 110/60 мм рт.ст.

Лабораторные исследования при поступлении: в клиническом анализе крови — лейкоцитоз (лейкоциты — 23,88×10⁹/л), лимфопения (лимфоциты — 6%); гемостазиограмма: активированное частичное тромбопластиновое время — 29,3 с, протромбиновый индекс — 62%, международное нормализованное отношение — 1,61, фибриноген — 3,5 г/л, D-димер — 24 830 нг/мл. В биохимическом анализе крови отмечено повышение уровня С-реактивного белка — 57,8 мг/л, ферритина — 82,0 мкг/л, глюкозы — 7,12 ммоль/л, креатинина — 139

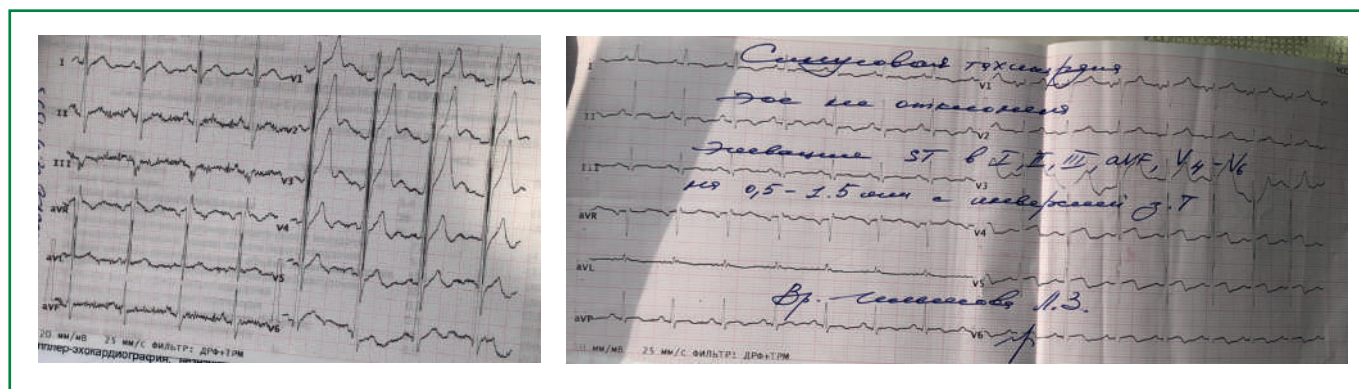


Рисунок 1. ЭКГ при поступлении.

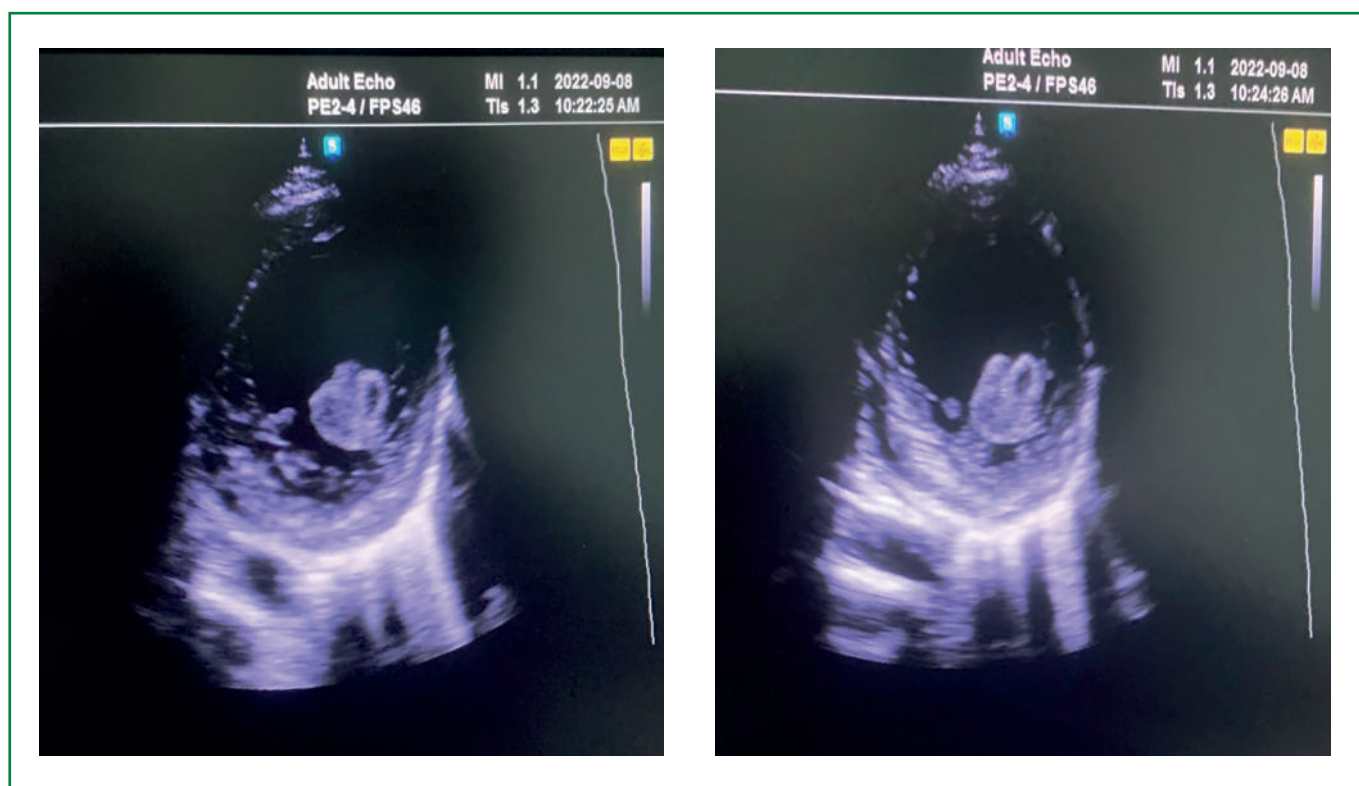


Рисунок 2. Фиксированный тромб в полости ЛЖ при трансторакальной ЭхоКГ (парастернальная позиция по короткой оси).

мкмоль/л, мочевины — 8,5 мкмоль/л, аланиновой трансферазы 58 МЕ/л, аспарагиновой трансферазы — 57 МЕ/л. Прокальцитонин — 0,02 нг/мл (норма <0,07 нг/мл). Бактериологический анализ крови стерил. Маркеры миокардиального повреждения: миоглобин — 107,0 нг/мл (норма <70 нг/мл), тропонин I — 0,14 нг/мл (норма <0,01 нг/мл), миокардиальная фракция креатинфосфокиназы — 2,50 нг/мл. Антиядерные антитела (RNP/Sm, Sm, SS-A, Ro-52, SS-B, Scl-70, Jo-1, centromere B, dsDNA, nucleosomes, histones, rib. P-prot) не обнаружены. N-концевой фрагмент натрийуретического пропептида B-типа (NT-proBNP) — 7137 пг/мл; другие значе-

ния лабораторных показателей были в пределах референсных значений.

Инструментальные исследования: на электрокардиограмме (ЭКГ) — синусовая тахикардия, электрическая ось сердца не отклонена, элевация сегмента ST в V4, V5, V6 на 0,5-1,5 мм с инверсией зубца Т (рис. 1). Данные трансторакальной ЭхоКГ: левое предсердие (ЛП) — 43 мм, индекс объема ЛП — 40 мл/м², конечно-диастолический размер ЛЖ — 74 мм, конечно-систолический размер ЛЖ — 63 мм, индекс конечно-диастолического объема ЛЖ — 138 мл/м², толщина задней стенки ЛЖ — 8 мм, толщина межжелудочковой перегородки — 8 мм, фракцией выброса

ЛЖ по Simpson — 30%, правый желудочек — 18 мм. Умеренная дилатация ЛП, выраженная дилатация ЛЖ, клапаны интактны. В полости ЛЖ визуализируется подвижное фрагментированное эхо-негетогенное объёмное образование, фиксированное к задней стенке размером 28×27×26 мм — тромб в полости ЛЖ (рис. 2), сократительная способность миокарда резко диффузно снижена. Свободной жидкости в полости перикарда и плевральных полостях не выявлено.

При проведении КТ ОГК выявлены консолидирующие участки лёгочной ткани в виде "матового стекла" более чем в 75% лёгких (КТ-4), подтверждена двусторонняя полисегментарная пневмония, признаков тромбоэмболии лёгочной артерии не выявлено.

Ультразвуковое триплексное ангиосканирование вен нижних конечностей: тромботических масс в просвете вен не выявлено.

Установлен клинический диагноз: острая воспалительная кардиомиопатия. Осложнения: острая сердечная недостаточность Killip III, тромб в полости ЛЖ на фоне COVID-19, внебольничной двухсторонней полисегментарной пневмонии, ДН 3 ст.

Начата соответствующая клиническим рекомендациям и стандартам оказания медицинской помощи терапия, включающая антикоагулянтную терапию (эноксапарин 0,8 мл/сут.), противовоспалительную (дексаметазон 8 мг/сут.), антибактериальную терапию (меропенем 3 г/сут.), лечение сердечной недостаточности (фуросемид 80 мг/сут., спиронолактон 50 мг/сут., метопролол 50 мг/сут., сакубитрил/валсартан 100 мг/сут., дапаглифлозин 10 мг/сут.). На фоне проводимой терапии состояние пациента удалось стабилизировать, и на 10 день госпитализации наблюдалось клиническое улучшение: уменьшилась выраженность симптомов сердечной недостаточности, разрешились лабораторные и клинические признаки интоксикации и воспаления, количество лейкоцитов, лимфоцитов, биохимические показатели крови и маркеры миокардиального воспаления достигли референсных значений, за исключением D-димера — 973 нг/мл и NT-proBNP — 3856 пг/мл. ЭКГ-картина оставалась стабильной: сохранялся синусовый ритм, не регистрировалась элевация сегмента ST, отмечалось нарушение процессов реполяризации в I, II, III, AVF, V4, V5, V6. Эхокардиографическая картина в динамике оставалась без существенных изменений показателей структурно-функционального состояния сердца; размеры тромба в полости ЛЖ сперва увеличились до 43×30×26 мм, эхоструктура его стала более гомогенной, а контуры — нечёткими, а затем фиксированный пристеночный тромб фрагментировался по меньшей мере на две части размерами 33×18×17 и 17×13×13 мм; сократительная способность миокарда ЛЖ оставалась резко сниженной.

На 21-й день госпитализации на фоне сохраняющегося умеренно выраженного астенического синдрома достигнута положительная динамика течения

заболевания: уменьшились признаки сердечной недостаточности, в кислородной поддержке больной не нуждался, гемодинамика стабильная, данные ЭКГ без динамики. ЭхоКГ-показатели: нормализация размеров и объёмов всех камер сердца, за исключением сохраняющейся дилатации ЛЖ, некоторое уменьшение размеров до 28×26×19 мм и выраженности фрагментации тромба ЛЖ, сократительная способность миокарда ЛЖ резко диффузно снижена (фракция выброса — 33%). Проведена коррекция терапии: перевод на варфарин 5 мг/сут. под контролем протромбинового индекса и международного нормализованного отношения (целевое значение 2-3), отменены петлевые диуретики, уменьшена доза спиронолактона до 25 мг/сут., назначен метилпреднизолон 4 мг/сут. Пациент выписан в удовлетворительном состоянии под наблюдение кардиолога по месту жительства, рекомендации даны.

Спустя 3 мес. после выписки на контрольном амбулаторном приеме отмечается значительное улучшение клинических показателей: жалобы практически отсутствуют, сохраняется незначительная слабость при умеренной физической нагрузке, лабораторные показатели в пределах референсных значений (за исключением NT-proBNP — 1623 пг/мл), при суточном мониторинге ЭКГ: синусовый ритм со средней частотой сердечных сокращений 78 уд./мин., 2 одиночные желудочковые экстрасистолы, инверсия зубца Т в отведениях II, III, aVF; V4-V6; ST-T без диагностически значимой динамики. По данным ЭхоКГ: ЛП — 34 мм, индекс объёма ЛП — 20 мл/м², конечно-диастолический размер ЛЖ — 68 мм, конечно-систолический размер ЛЖ — 57 мм, индекс конечно-диастолического объёма ЛЖ — 122 мл/м², толщина задней стенки ЛЖ — 9 мм, толщина межжелудочковой перегородки — 9 мм, ФВ (по Simpson) — 38%, диаметр правого желудочка — 20 мм; сохранялась выраженная дилатация ЛЖ; клапаны интактны; патологические эхомассы/тромбы в полостях сердца не визуализируются, сократительная способность миокарда резко диффузно снижена; свободной жидкости в полости перикарда и плевральных полостях не выявлено. Рекомендовано продолжить четырёхкомпонентную терапию сердечной недостаточности, которая включает эплеренон 25 мг/сут., метопролол 50 мг/сут., сакубитрил/валсартан 100 мг/сут., дапаглифлозин 10 мг/сут., под контролем уровня артериального давления и пульса, креатинина, калия в сыворотке крови.

Обсуждение

Воспалительное поражение миокарда согласно проекту Российских клинических рекомендаций¹

¹ Клинические рекомендации. Миокардиты. 2023. https://scardio.ru/content/Guidelines/Proekt_2023_M.pdf

2023 г. является миокардитом, а миокардит, повлекший развитие миокардиальной дисфункции, то есть систолической и/или диастолической дисфункцией ЛЖ – воспалительной кардиомиопатией.

У представленного пациента дебютом кардиоваскулярных проявлений был отёк легких как проявление декомпенсации левожелудочковой недостаточности на фоне острого инфекционного миокардита, ассоциированного с тяжёлым течением COVID-19. Повышенные сывороточные уровни маркеров воспаления и миокардиального повреждения, одновременно с неспецифическими ЭКГ-изменениями (элевация сегмента ST с инверсией зубца Т) и структурно-анатомическими изменениями сердца по ЭхоКГ: дилатация левых отделов со снижением его сократительной функции, подтвердили развитие воспалительной кардиомиопатии. Аутоиммунный характер повреждения миокарда был исключен из-за отсутствия сывороточных кардиальных аутоантител и отсутствия других клинических проявлений системных заболеваний соединительной ткани. Следовательно, вероятной причиной развития воспалительной кардиомиопатии рассматривалась смешанная инфекция. Во-первых, вирусная – COVID-19 (вирус SARS-CoV-2 идентифицирован) с достаточной доказательной базой кардиотропности вируса, во-вторых – бактериальная, в пользу которой свидетельствуют данные КТ ОГК (полисегментарная пневмония) и эффективность антибактериальной терапии. Из-за отсутствия возможности проведения магнитно-резонансной томографии и эндомикардиальной биопсии не получено гистологическое подтверждение воспалительного заболевания миокарда и этиологическая идентификация генома вируса, что не является исключением и совпадает с данными литературы, где наиболее доступными методами верификации диагноза являлись ЭКГ, ЭхоКГ и лабораторные маркеры [7].

У пациента отмечалось значительное повышение сывороточной концентрации NT-proBNP вследствие острого миокардиального повреждения и дилатации

левых отделов сердца (до 7137 пг/мл при поступлении), что свидетельствовало о тяжелом течении заболевания [8]. Однако на фоне проводимой патогенетической терапии концентрация данного маркера неуклонно снижалась до 3856 пг/мл на 10-й день госпитализации и 1623 пг/мл через 3 мес. как свидетельство регресса воспалительного повреждения, дилатации камер сердца и миокардиальной дисфункции. По результатам ЭхоКГ отмечалось уменьшение выраженности дилатации левых отделов сердца наряду с небольшим повышением фракции выброса ЛЖ с 30 до 38%, что также является результатом своевременно начатой эффективной патогенетической терапии хронической сердечной недостаточности и возможным залогом улучшения прогноза.

Заключение

Несмотря на доказанную высокую госпитальную летальность пациентов с миокардиальным повреждением на фоне COVID-19, сопровождающееся значительным повышением кардиальных маркеров, представленный клинический случай доказывает важность своевременной оценки функциональной способности кардиоваскулярной системы, маркеров воспаления и миокардиального повреждения у данной категории пациентов для профилактики, своевременной диагностики возникновения и эффективного применения патогенетических методов лечения миокардиального повреждения и предупреждения неблагоприятных исходов.

У пациента было получено письменное информированное согласие.

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

Финансирование: Нет.
Funding: None.

References / Литература

1. Chilazi M, Duffy EY, Thakkar A, Michos ED. COVID and Cardiovascular Disease: What We Know in 2021. *Curr Atheroscler Rep.* 2021;23(7):37. DOI:10.1007/s11883-021-00935-2.
2. Shang J, Wan Y, Luo C, et al. Cell entry mechanisms of SARS-CoV-2. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2020;117(21):11727-34. DOI:10.1073/pnas.2003138117.
3. Harmer D, Gilbert M, Borman R, Clark KL. Quantitative mRNA expression profiling of ACE 2, a novel homologue of angiotensin converting enzyme. *FEBS Lett.* 2002;532(1-2):107-10. DOI:10.1016/S0014-5793(02)03640-2.
4. Akhmerov A, Marbán E. COVID-19 and the Heart. *Circ Res.* 2020;126(10):1443-55. DOI:10.1161/CIRCRESAHA.120.317055.
5. Tavazzi G, Pellegrini C, Maurelli M, et al. Myocardial localization of coronavirus in COVID-19 cardiogenic shock. *Eur J Heart Fail.* 2020;22(5):911-5. DOI:10.1002/ehfj.1828.
6. Gessler N, Gunawardene MA, Wohlmuth P, et al. Clinical outcome, risk assessment, and seasonal variation in hospitalized COVID-19 patients-Results from the CORONA Germany study. *PLOS One.* 2021;16(6):e0252867. DOI:10.1371/journal.pone.0252867.
7. Castiello T, Georgiopoulos G, Finocchiaro G, et al. COVID-19 and myocarditis: a systematic review and overview of current challenges. *Heart Fail Rev.* 2022;27(1):251-61. DOI:10.1007/s10741-021-10087-9.
8. Gao L, Jiang D, Wen XS, et al. Prognostic value of NT-proBNP in patients with severe COVID-19. *Respir Res.* 2020;21(1):83. DOI:10.1186/s12931-020-01352-w.

Сведения об Авторax/About the Authors

Солдатова Ольга Валериевна [Olga V. Soldatova]
eLibrary SPIN 5578-3280, ORCID 0000-0002-6310-9199

Горянская Ирина Ярославовна [Irina Ya. Goryanskaya]
eLibrary SPIN 8456-3470, ORCID 0000-0003-4048-6458

XXXII РОССИЙСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ КОНГРЕСС

"ЧЕЛОВЕК И ЛЕКАРСТВО"

Москва, 14 — 17 апреля 2025 г.

Уважаемые коллеги!

Приглашаем Вас принять участие в симпозиуме, посвященном 20-летию журнала "Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии"

РАЦИОНАЛЬНАЯ ФАРМАКОТЕРАПИЯ — ОСНОВА КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКИ,

который состоится 15 апреля 2025 г., 16.00 — 17.30, зал 4 по адресу: Москва, Тверская улица, 3

Председатели:

Драпкина Оксана Михайловна — академик РАН, профессор, директор ФГБУ "НМИЦ ТПМ" Минздрава России (Москва, Россия)

Бойцов Сергей Анатольевич — академик РАН, профессор, генеральный директор ФГБУ "НМИЦК им. акад. Е. И. Чазова" Минздрава России (Москва, Россия)

"Оборотная сторона приверженности: отказ от лечения"

Марцевич Сергей Юрьевич — д.м.н., профессор, руководитель отдела профилактической фармакотерапии ФГБУ "НМИЦ ТПМ" Минздрава России (Москва, Россия)

"Ключевые публикации XXI века, которые изменили представление об оптимальных целевых уровнях артериального давления"

Гиляревский Сергей Руджерович — д.м.н., профессор кафедры клинической фармакологии и терапии имени академика Б. Е. Вотчала, ФГБОУ ДПО "РМАНПО" Минздрава России (Москва, Россия)

"Кардиология — новый вызов нашего времени или как поддержать сердце онкологического пациента"

Васюк Юрий Александрович — д.м.н., профессор, заведующий кафедрой госпитальной терапии №1, проректор по региональному развитию, ФГБОУ ВО "Российский университет медицины" Минздрава России (Москва, Россия)

"Путь долгих десятилетий от сердечных гликозидов к квадритерапии ХСН"

Якушин Сергей Степанович — д.м.н., профессор, заведующий кафедрой госпитальной терапии, "Рязанский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова" Минздрава России (Рязань, Россия)

