РОССИЙСКОЕ КАРДИОЛОГИЧЕСКОЕ ОБЩЕСТВО
НМИЦ терапии и профилактической медицины

Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии

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

21 (2)

Rational Pharmacotherapy in Cardiology

Научно-практический рецензируемый журнал для кардиологов и терапевтов

2025

CiteScore Scopus 1,4 2024

Артериальная гипертония в регионах России — есть ли след COVID-19?

Эффективность кавутилида при безуспешной электроимпульсной терапии

Прогностические факторы рестеноза стента у больных ИБС

Отказ от медикаментозного лечения

Антикоагулянтная терапия у пациентов с кардиоэмболическим инсультом

Дефицит магния при нарушениях сердечного ритма

Инфаркт миокарда и тромбоэмболия лёгочной артерии — клинический случай

Рабдомиолиз — осложнение терапии статинами

Синдром Коуниса I типа

Пол и оценка риска при фибрилляции предсердий

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

РФК

Каждый 5-й пациент перенесет повторный инфаркт миокарда
в течение года после первого события[1].

Достижение целевого уровня ХС ЛНП — ключ к улучшению прогноза пациента. Пациент не узнает об этом без **вашей рекомендации.**

<1,4 ммоль/л и снижение ⩾50% от исходного

Достижение целевого уровня ХС ЛНП

8 (±4) недель

Контроль липидного профиля – через 8 (±4) недель после начала терапии и интенсификация терапии при недостижении целевого уровня ХС ЛНП

Если у пациента, перенесшего ИМ, при использовании максимально переносимой дозы статина в сочетании с эзетимибом концентрация ХС ЛНП в крови остаётся выше целевого уровня, рекомендуется добавить инклисиран или ингибитор PCSK9 для дополнительного снижения уровня ХС ЛНП в крови и риска ишемических событий[2,3].

Больше полезных материалов для врачей — в канале «Кардиогид». Подписывайтесь!

ХС ЛНП — холестерин липопротеинов низкой плотности; ИМ — инфаркт миокарда.

1. Jernberg T et al. Eur Heart J 2015; 36: 1163–70. 2. Клинические рекомендации «Острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST электрокардиограммы». Одобрено Научно-практическим советом Минздрава РФ [Электронный ресурс] // https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/157_5 (дата доступа: 20.12.2024). 3. Клинические рекомендации «Острый коронарный синдром без подъема сегмента ST электрокардиограммы». Одобрено Научно-практическим советом Минздрава РФ [Электронный ресурс] // https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/154_4 (дата доступа: 20.12.2024).

ИНФОРМАЦИЯ ПРЕДНАЗНАЧЕНА ДЛЯ РАБОТНИКОВ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

ООО «Новартис Фарма», Россия, 125315, г. Москва, Ленинградский проспект, дом 70, тел.: +7 (495) 967-12-70.

11399934/MED/MODUL/0425/0

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, № 2
RATIONAL PHARMACOTHERAPY IN CARDIOLOGY 2025; v. 21, N 2

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

Учредитель — ФГБУ "НМИЦ ТПМ" МЗ РФ

Установочный тираж: 5000. Периодичность: 6 раз в год

Информация о подписке:
https://roscardio.ru/subscription

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

Журнал с открытым доступом/Open Access Journal

Ответственность за достоверность рекламных публикаций несет рекламодатель

Журнал включен в Перечень рецензируемых научных журналов и изданий ВАК, К1

Представлен в Scopus, Web of Science, DOAJ, Ulrich's Periodicals Directory, Cyberleninka и Российском индексе научного цитирования (включен в ядро РИНЦ) Science Index (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. Рябиновая, д. 51А, стр. 1

Издатель:
ООО "СИЛИЦЕЯ-ПОЛИГРАФ"
119049, г. Москва, ул. Шаболовка, 23-254
Тел.: +7 (495) 585 44 15 (размещение рекламы)
E-mail: vasilyev.rfc@yandex.ru

Директор по маркетингу и продажам	***Marketing and Sales Manager***
Васильева И.В.	Vasilyeva I.V.
Дизайн, верстка	***Design, desktop publishing***
Звездкина В.Ю.	Zvezdkina V.Yu.
Ответственный переводчик	***Senior translator***
Аветисян Г.Р.	Avetisyan G.R.
Создание и поддержка сайта	***Web site is supported by***
NEICON (лаборатория Elpub)	NEICON (Elpub lab)

Лицензия на шрифты: 23071940 от 14 июля 2023 г.

Номер подписан в печать 11 июня 2025 г. Цена свободная.

© РФК, 2005-2024

Главный редактор	***Editor-in-Chief***
Драпкина О.М. (Москва, Россия)	Drapkina O.M. (Moscow, Russia)
Заместители главного редактора	***Deputies Editor-in-Chief***
Марцевич С.Ю. (Москва, Россия)	Martsevich S.Yu. (Moscow, Russia)
Шальнова С.А. (Москва, Россия)	Shalnova S.A. (Moscow, Russia)
Ответственный секретарь	***Executive Editor***
Бутина Е.К. (Москва, Россия)	Butina E.K. (Moscow, Russia)
Редакционная коллегия	***Editorial Board***
Аничков Д.А. (Москва, Россия)	Anichkov D.A. (Moscow, Russia)
Ахмеджанов Н.М. (Москва, Россия)	Akhmedzhanov N.M. (Moscow, Russia)
Бойцов С.А. (Москва, Россия)	Boytsov S.A. (Moscow, Russia)
Бурцев В.И. (Москва, Россия)	Burtsev V.I. (Moscow, Russia)
Васюк Ю.А. (Москва, Россия)	Vasyuk Yu.A. (Moscow, Russia)
Вардас П. (Ираклион, Греция)	Vardas P. (Heraklion, Greece)
Гиляревский С.Р. (Москва, Россия)	Gilyarevskiy S.R. (Moscow, Russia)
Горбунов В.М. (Москва, Россия)	Gorbunov V.M. (Moscow, Russia)
Дощицин В.Л. (Москва, Россия)	Doshchitsin V.L. (Moscow, Russia)
Ежов М.В. (Москва, Россия)	Ezhov M.V. (Moscow, Russia)
Задионченко В.С. (Москва, Россия)	Zadionchenko V.S. (Moscow, Russia)
Закирова А.Н. (Уфа, Россия)	Zakirova A.N. (Ufa, Russia)
Имаева А.Э. (Москва, Россия)	Imaeva A.E. (Moscow, Russia)
Калинина А.М. (Москва, Россия)	Kalinina A.M. (Moscow, Russia)
Кобалава Ж.Д. (Москва, Россия)	Kobalava Z.D. (Moscow, Russia)
Конради А.О. (Санкт-Петербург, Россия)	Konradi A.O. (St-Petersburg, Russia)
Концевая А.В. (Москва, Россия)	Kontsevaya A.V. (Moscow, Russia)
Курбанов Р.Д. (Ташкент, Узбекистан)	Kurbanov R.D. (Tashkent, Uzbekistan)
Кутишенко Н.П. (Москва, Россия)	Kutishenko N.P. (Moscow, Russia)
Лишута А.С. (Москва, Россия)	Lishuta A.S. (Moscow, Russia)
Лопатин Ю.М. (Волгоград, Россия)	Lopatin Yu.M. (Volgograd, Russia)
Лукина Ю.В. (Москва, Россия)	Lukina Yu.V. (Moscow, Russia)
Лукьянов М.М. (Москва, Россия)	Loukianov M.M. (Moscow, Russia)
Матюшин Г.В. (Красноярск, Россия)	Matyushin G.V. (Krasnoyarsk, Russia)
Метельская В.А. (Москва, Россия)	Metelskaya V.A. (Moscow, Russia)
Митьковская Н.П. (Минск, Беларусь)	Mitkovskaya N.P. (Minsk, Belarus)
Напалков Д.А. (Москва, Россия)	Napalkov D.A. (Moscow, Russia)
Небиеридзе Д.В. (Москва, Россия)	Nebieridze D.V. (Moscow, Russia)
Олейников В.Э. (Пенза, Россия)	Oleynikov V.E. (Penza, Russia)
Подзолков В.И. (Москва, Россия)	Podzolkov V.I. (Moscow, Russia)
Пуска П. (Хельсинки, Финляндия)	Puska P. (Helsinki, Finland)
Раджеш Раджан (Эль-Кувейт, Кувейт)	Rajesh Rajan (Kuwait City, Kuwait)
Савенков М.П. (Москва, Россия)	Savenkov M.P. (Moscow, Russia)
Смирнова М.И. (Москва, Россия)	Smirnova M.I. (Moscow, Russia)
Сычев Д.А. (Москва, Россия)	Sychev D.A. (Moscow, Russia)
Ткачева О.Н. (Москва, Россия)	Tkacheva O.N. (Moscow, Russia)
Шалаев С.В. (Тюмень, Россия)	Shalaev S.V. (Tyumen, Russia)
Шостак Н.А. (Москва, Россия)	Shostak N.A. (Moscow, Russia)
Якусевич В.В. (Ярославль, Россия)	Yakusevich V.V. (Yaroslavl, Russia)
Якушин С.С. (Рязань, Россия)	Yakushin S.S. (Ryazan, Russia)
Научный редактор	***Scientific Editor***
Демидова Н.А. (Москва, Россия)	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

Диагностическая ценность моделей предтестовой вероятности Европейского общества кардиологов 2019 г. и консорциума Coronary Artery Disease в оценке обструктивной ишемической болезни сердца

Хоанг Ч. Х., До Д. В. Б., Нгуен Т. Л. Ф., Майсков В. В., Кобалава Ж. Д. 98

Распространённость, осведомлённость, лечение и контроль артериальной гипертонии в зависимости от характеристик регионов России по результатам исследования ЭССЕ-РФ 2012-2022 гг.: есть ли след COVID-19?

Максимов С. А., Шальнова С. А., Баланова Ю. А., Имаева А. Э., Куценко В. А., Котова М. Б., Муромцева Г. А., Евстифеева С. Е., Капустина А. В., Карамнова Н. С., Швабская О. Б., Репкина Т. В., Гоношилова Т. О., Кудрявцев А. В., Белова Н. И., Шагров Л. Л., Самотруева М. А., Ясенявская А. Л., Башкина О. А., Глуховская С. В., Левина И. А., Ширшова Е. А., Доржиева Е. Б., Урбанова Е. З., Боровкова Н. Ю., Курашин В. К., Токарева А. С., Рагино Ю. И., Симонова Г. И., Худякова А. Д., Никулин В. Н., Аслямов О. Р., Хохлова Г. В., Соловьева А. В., Родионов А. А., Крячкова О. В., Шамурова Ю. Ю., Михайлов Е. В., Тарабрина Ю. О., Атаев М. Г., Раджабов М. О., Гасанова З. М., Уметов М. А., Хакуашева И. А., Эльгарова Л. В., Ямашкина Е. И., Балыкова Л. А., Усанова А. А., Никитина А. М., Саввина Н. В., Спиридонова Ю. Е., Наумова Е. А., Юдин В. С., Кескинов А. А., Юдин С. М., Концевая А. В., Драпкина О. М. 108

Эффективность кавутилида в восстановлении синусового ритма у пациентов с фибрилляцией и трепетанием предсердий и предшествующими неэффективными попытками электроимпульсной терапии

Дзаурова Х. М., Миронов Н. Ю., Юричева Ю. А., Беляева М. М., Соколов С. Ф., Миронова Н. А., Голицын С. П., Кореннова О. Ю., Зуева И. М., Турушева Е. А., Терехов Д. С. 119

Рандомизированное конТРолируемое Исследование влияния СТатинотерапии на АНдрогенный статус и эректильную функцию у мужчин с высоким и очень высоким сердечно-сосудистым риском (ТРИСТАН): протокол и обоснование исследования

Раевский К. П., Нестерова О. Ю., Стригунов А. А., Чалый М. Е., Кадрев А. В., Плисюк А. Г., Камалов А. А., Орлова Я. А. 126

Прогностические факторы рестеноза стента у пациентов с ишемической болезнью сердца, перенёсших чрескожное коронарное вмешательство

Мешкова М. А., Стародубцева И. А., Пашкова А. А. 132

CONTENTS

ORIGINAL STUDIES

Diagnostic performance of the 2019 ESC pre-test probability and Coronary Artery Disease consortium models in estimating obstructive coronary artery disease

Hoang Truong Huy, Do Dan Van Buu, Nguyen Thao Le Phuong, Maiskov V. V., Kobalava Z. D. 98

Prevalence, awareness, treatment and control of arterial hypertension depending on regional characteristics in Russia: results of the ESSE-RF study 2012-2022 — evidence of COVID-19 impact?

Maksimov S. A., Shalnova S. A., Balanova Yu. A., Imaeva A. E., Kutsenko V. A., Kotova M. B., Muromtseva G. A., Evstifeeva S. E., Kapustina A. V., Karamnova N. S., Shvabskaya O. B., Repkina T. V., Gonoshilova T. O., Kudryavtsev A. V., Belova N. I., Shagrov L. L., Samotrueva M. A., Yasenyavskaya A. L., Bashkina O. A., Glukhovskaya S. V., Levina I. A., Shirshova E. A., Dorzhieva E. B., Urbanova E. Z., Borovkova N.Yu., Kurashin V. K., Tokareva A. S., Ragino Yu. I., Simonova G. I., Khudyakova A. D., Nikulin V. N., Aslyamov O. R., Khokhlova G. V., Solovieva A. V., Rodionov A. A., Kryachkova O. V., Shamurova Yu. Yu., Mikhailov E. V., Tarabrina Yu. O., Ataev M. G., Radzhabov M. O., Gasanova Z. M., Umetov M. A., Hakuasheva I. A., Elgarova L. V., Yamashkina E. I., Balykova L. A., Usanova A. A., Nikitina A. M., Savvina N. V., Spiridonova Yu. E., Naumova E. A., Yudin V. S., Keskinov A. A., Yudin S. M., Kontsevaya A. V., Drapkina O. M. 108

Effectiveness of cavutilide in restoring sinus rhythm in patients with atrial fibrillation and flutter following prior unsuccessful electrical cardioversion

Dzaurova Kh. M., Mironov N. Yu., Yuricheva Yu. A., Belyaeva M. M., Sokolov S. F., Mironova N. A., Golitsyn S. P., Korennova O. Yu., Zueva I. M., Turusheva E. A., Terekhov D. S. 119

A randomized controlled trial of statin therapy effect on androgen status and erectile function in men with high and very high cardiovascular risk (TRISTAN): rationale and study protocol

Raevskii K. P., Nesterova O. Yu., Strigunov A. A., Chaliy M. E., Kadrev A. V., Plisyuk A. G., Kamalov A. A., Orlova Ya. A. 126

Prognostic factors for stent restenosis in patients with coronary artery disease undergoing percutaneous coronary intervention

Meshkova M. A., Starodubtseva I. A., Pashkova A. A. 132

СТРАНИЦЫ НАЦИОНАЛЬНОГО ОБЩЕСТВА ДОКАЗАТЕЛЬНОЙ ФАРМАКОТЕРАПИИ

Отказ от медикаментозного лечения: распространённость и клиническая значимость
Марцевич С. Ю., Кутишенко Н. П., Калайджян Е. П., Лукина Ю. В., Загребельный А. В., Царегородцева В. В., Афонина О. С., Золотарева Н. П., Гинзбург М. Л., Драпкина О. М. 143

АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ КЛИНИЧЕСКОЙ ФАРМАКОЛОГИИ

Антикоагулянтная терапия у пациентов с кардиоэмболическим подтипом ишемического инсульта и фибрилляцией предсердий
Нарышкина Е. А., Чашкина М. И., Задыкян Э. С., Курнабалиева Н. К., Закарьян Е. М., Серова М. В., Андреев Д. А., Комарова А. Г., Ерошкин К. Е., Кулеш А. А., Сычев Д. А. 149

Восполнение внутриклеточного дефицита магния при нарушениях сердечного ритма: в фокусе физико-химические свойства комплексных соединений
Божко Я. Г., Белоконова Н. А., Медведева О. М., Бутова К. А., Архипов М. В. 155

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Инфаркт миокарда и тромбоэмболия лёгочной артерии — редкий тандем неблагоприятного прогноза (клинический случай)
Ляхович О. Л., Филюшин О. В., Якушин С. С. 166

Рабдомиолиз как редкое тяжёлое осложнение терапии статинами: дифференциальный диагноз в условиях реальной клинической практики (клинический случай)
Мелехов А. В., Борисовская С. В., Гаврилина Н. С., Гапонова И. И., Никитин И. Г., Эттингер О. А. 174

Синдром Коуниса I типа, развившийся при введении плазмозамещающего раствора (клинический случай)
Кожевникова Е. В., Переверзева К. Г., Гурбанова А. А., Якушин С. С. 182

ТОЧКА ЗРЕНИЯ

Гендерные особенности и современная оценка тромбоэмболических осложнений при фибрилляции предсердий (обзор литературы)
Дупляков Д. В., Шеховцова Л. В., Шебонкина Д. А. 188

ЮБИЛЕЙ

Профессор Сыркин Абрам Львович (к 95-летию со дня рождения) 195

PAGES OF RUSSIAN NATIONAL SOCIETY OF EVIDENCE-BASED PHARMACOTHERAPY

Refusal of pharmacological treatment: prevalence and clinical importance
Martsevich S. Yu., Kutishenko N. P., Kalaydzhyan E. P., Lukina Yu. V., Zagrebelnyy A. V., Tsaregorodtseva V. V., Afonina O. S., Zolotareva N. P., Ginzburg M. L., Drapkina O. M. 143

CURRENT QUESTIONS OF CLINICAL PHARMACOLOGY

Anticoagulant therapy in patients with cardioembolic subtype of ischemic stroke and atrial fibrillation
Naryshkina E. A., Chashkina M. I., Zadykyan E. S., Kurnabalieva N. K., Zakaryan E. M., Serova M. V., Andreev D. A., Komarova A. G., Eroshkin K. E., Kulesh A. A., Sychev D. A. 149

Replenishment of intracellular magnesium deficiency in cardiac arrhythmias: focus on the physicochemical properties of complex compounds
Bozhko Ya. G., Belokonova N. A., Medvedeva O. M., Butova K. A., Arkhipov M. V. 155

CLINICAL CASE

Myocardial infarction and embolism: a rare combination associated with a poor prognosis (a clinical case)
Lyakhovich O. L., Filyushin O. V., Yakushin S. S. 166

Rhabdomyolysis as a rare severe complication of statin therapy: differential diagnosis in real clinical practice (a clinical case)
Melekhov A. V., Borisovskaya S. V., Gavrilina N. S., Gaponova I. I., Nikitin I. G., Ettinger O. A. 174

Type I Kounis syndrome developing following administration of a plasma substitute (a clinical case)
Kozhevnikova E. V., Pereverzeva K. G., Gurbanova A. A., Yakushin S. S. 182

POINT OF VIEW

Gender-specific aspects and contemporary assessment of thromboembolic complications in atrial fibrillation (literature review)
Duplyakov D. V., Shekhovtsova L. V., Shebonkina D. A. 188

JUBILEE

Professor Abram L. Syrkin (on the 95th anniversary) 195

Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии 2025;21(2):98-107
DOI:10.20996/1819-6446-2025-3127
ISSN 1819-6446 (Print)
ISSN 2225-3653 (Online)

РОССИЙСКОЕ КАРДИОЛОГИЧЕСКОЕ ОБЩЕСТВО

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Диагностическая ценность моделей предтестовой вероятности Европейского общества кардиологов 2019 г. и консорциума Coronary Artery Disease в оценке обструктивной ишемической болезни сердца

Хоанг Ч. Х.[1,2]*, До Д. В. Б.[2], Нгуен Т. Л. Ф.[2], Майсков В. В.[3], Кобалава Ж. Д.[3]

[1]Медицинский университет Фам Нгок Тач, Хошимин, Вьетнам
[2]Кардиологическая больница Там Дык, Хошимин, Вьетнам
[3]ФГАОУ ВО "Российский университет дружбы народов им. П. Лумумбы", Москва, Россия

Цель. Оценить и сравнить диагностическую эффективность модели предтестовой вероятности (ПТВ) Европейского общества кардиологов (ЕОК) 2019 г. с вариантами базовой и клинической модели консорциума Coronary Artery Disease (CAD) в предсказании обструктивной ишемической болезни сердца (ИБС).

Материал и методы. В одномоментное исследование включены 366 пациентов (средний возраст – 64,8 года, мужчин – 62,6%) с подозрением на стабильную стенокардию, которым была выполнена компьютерная томографическая ангиография коронарных артерий сердца. Обструктивная ИБС определялась при наличии стеноза ⩾50% в сегментах эпикардиальных коронарных артерий диаметром ⩾2,5 мм. Оценивали клинические характеристики и сердечно-сосудистые факторы риска. Значения ПТВ вычисляли для каждой из трех моделей, а их диагностическую эффективность оценивали с использованием площади под ROC-кривой (AUC, area under the curve) и теста Хосмера–Лемешоу для калибровки. Также проанализированы чувствительность, специфичность и прогностическая ценность.

Результаты. Обструктивная ИБС выявлена у 270 (73,8%) пациентов, среди которых мужской пол, артериальная гипертензия, дислипидемия, курение, типичная и атипичная стенокардия встречались статистически значимо чаще (все p<0,05). Клиническая модель консорциума CAD обеспечила наиболее точную оценку распространённости обструктивной ИБС у пациентов высокого риска (76,6% ожидаемых *vs* 84,4% подтверждённых случаев), в то время как модель 2019 ПТВ ЕОК была более точна в группе низкого риска (2,5% ожидаемых *vs* 0,4% подтверждённых случаев). Клиническая модель консорциума CAD продемонстрировала лучшую предсказательную диагностическую ценность с AUC 0,760 и хорошей калибровкой (тест Хосмера–Лемешоу, p=0,823). Базовая модель консорциума CAD (AUC=0,755) заняла промежуточное место, а модель 2019 ПТВ ЕОК продемонстрировала наименьшую предсказательную ценность (AUC=0,701, плохая калибровка, p=0,001). Клиническая модель консорциума CAD с пороговым значением >33% имела чувствительность 66,7%, специфичность – 79,2%, положительная прогностическая ценность – 90% и отрицательная прогностическая ценность – 45,8% для предсказания обструктивной ИБС.

Заключение. Клиническая модель консорциума CAD продемонстрировала наиболее высокую точность в предсказании обструктивной ИБС у пациентов со стабильной стенокардией, особенно в группе высокого риска, по сравнению с моделью 2019 ПТВ ЕОК и базовой моделью консорциума CAD. Высокая диагностическая ценность и надежная калибровка делают её наиболее предпочтительным инструментом для оценки риска обструктивной ИБС.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, компьютерная томографическая ангиография, консорциум CAD, неинвазивное тестирование, оценка риска, предтестовая вероятность, стабильная стенокардия, фактор риска, хронический коронарный синдром.

CC BY 4.0

Для цитирования: Хоанг Ч. Х., До Д. В. Б., Нгуен Т. Л. Ф., Майсков В. В., Кобалава Ж. Д. Диагностическая ценность моделей предтестовой вероятности Европейского общества кардиологов 2019 г. и консорциума Coronary Artery Disease в оценке обструктивной ишемической болезни сердца. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии.* 2025;21(2):98-107. DOI: 10.20996/1819-6446-2025-3127. EDN FLGXNG

Diagnostic performance of the 2019 ESC pre-test probability and Coronary Artery Disease consortium models in estimating obstructive coronary artery disease

Hoang Truong Huy[1,2]*, Do Dan Van Buu[2], Nguyen Thao Le Phuong[2], Maiskov V. V.[3], Kobalava Z. D.[3]
[1]Pham Ngoc Thach University of Medicine, Ho Chi Minh City, Vietnam
[2]Tam Duc Heart Hospital, Ho Chi Minh City, Vietnam
[3]RUDN University, Moscow, Russia

Aim. To evaluate and compare the diagnostic performance of the 2019 European Society of Cardiology pre-test probability (PTP) model and the coronary artery disease (CAD) consortium basic and clinical models in predicting obstructive CAD in patients with stable angina.

Material and methods. This cross-sectional study included 366 patients (mean age 64.8 years, 62.6% male) with suspected stable angina who underwent coronary computed tomography angiography. Obstructive CAD was defined as the presence of ⩾50% stenosis in epicardial coronary artery segments with a diameter of ⩾2.5 mm. We assessed clinical characteristics and cardiovascular risk factors. The PTP values from the three models were calculated, and their diagnostic performance was evaluated using area under the receiver operating characteristic curves and the Hosmer-Lemeshow test for calibration. Sensitivity, specificity, and predictive values were also analyzed.

Results. Obstructive CAD was detected in 270 (73.8%) patients. Patients with obstructive CAD had higher rates of male sex, hypertension, dyslipidemia, smoking, and typical and atypical angina (all p<0.05). The CAD consortium clinical model provided the most accurate estimate of obstructive CAD prevalence in high-risk patients (76.6% expected *vs* 84.4% observed), while the 2019 ESC PTP model was more accurate in low-risk patients (2.5% expected *vs* 0.4% observed). The CAD consortium clinical model demonstrated the best diagnostic performance with an area under the curve (AUC) of 0.760 and good calibration (Hosmer-Lemeshow test,

p=0.823). This was followed by the CAD consortium basic model (AUC=0.755), and the 2019 ESC PTP model, which had the lowest performance (AUC=0.701, poor calibration, p=0.001). The CAD consortium clinical model, with a cut-of value >33%, had a sensitivity of 66.7%, specificity of 79.2%, a positive predictive value of 90%, and a negative predictive value of 45.8% in predicting obstructive CAD.

Conclusion. The CAD consortium clinical model showed superior accuracy in predicting obstructive CAD in stable angina patients, especially in high-risk groups, compared to the 2019 ESC PTP and CAD consortium basic models. Its strong diagnostic performance and reliable calibration make it a better tool for CAD risk assessment.

Keywords: CAD consortium, coronary artery disease, coronary computed tomography angiography, chronic coronary syndrome, non-invasive testing, pre-test probability, risk assessment, risk factor, stable angina.

For citation: Hoang Truong Huy, Do Dan Van Buu, Nguyen Thao Le Phuong, Maiskov V. V., Kobalava Z. D. Diagnostic performance of the 2019 ESC pre-test probability and Coronary Artery Disease consortium models in estimating obstructive coronary artery disease. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2025;21(2):98-107. DOI: 10.20996/1819-6446-2025-3127. EDN FLGXNG

*Corresponding Author (Автор, ответственный за переписку): truonghh@pnt.edu.vn

Received/Поступила: 25.10.2024
Review received/Рецензия получена: 22.11.2024
Accepted/Принята в печать: 30.05.2025

Введение

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) – одна из ведущих причин смерти и заболеваемости в мире [1], приводящая к 9,1 млн смертей ежегодно [2]. Самым распространённым клиническим проявлением стабильной ИБС считается стенокардия напряжения [3]. Определение предтестовой вероятности (ПТВ) признано наиболее чувствительным методом при обследовании пациентов с подозрением на ИБС и критически важным этапом для выбора правильной тактики в диагностическом поиске [4-6].

Долгие годы в профессиональном сообществе для этой цели широко применяли модель Diamond-Forrester, рекомендуемую Американской коллегией кардиологов/Американской кардиологической ассоциацией (ААК/АКА) и Европейским обществом кардиологов (ЕОК) [6, 7]. Однако недавние европейские исследования продемонстрировали, что модель Diamond-Forrester переоценивает вероятность ИБС, особенно у женщин и пациентов низкого риска [8, 9], что приводит к необоснованному назначению инвазивных диагностических тестов.

Чтобы устранить эти ограничения, в клинических рекомендациях ЕОК 2019 г. по диагностике и лечению хронического коронарного синдрома предложена обновлённая модель ПТВ (2019 ПТВ ЕОК), которая дополнительно включает симптом одышки наряду с возрастом, полом и детализацией характера болевого синдрома [10]. Параллельно с этим в рекомендации включена обновлённая версия модели консорциума CAD (Coronary Artery Disease), основанная на объединённых данных крупных когортных исследований [10, 11]. Эта модель представлена в двух вариантах: базовом, который учитывает возраст, пол и типичные характеристики боли в груди, но не включает симптом одышки, и клиническом, который дополнительно учитывает традиционные сердечно-сосудистые факторы риска, такие как артериальная гипертензия, сахарный диабет, дислипидемия и курение.

Недавние исследования показали, что модели консорциума CAD, в частности клиническая версия, обладают большей предсказательной ценностью по отношению к обструктивной ИБС, особенно с использованием компьютерной томографической коронарной ангиографии (ККТА) [12, 13]. Тем не менее прямые сравнительные данные об эффективности моделей ПТВ консорциума CAD и ЕОК 2019 г. в клинической практике остаются ограниченными. В связи с этим цель исследования – оценить диагностическую точность базовой и клинической моделей консорциума CAD в прогнозировании обструктивной ИБС и сравнить их с моделью 2019 ПТВ ЕОК у пациентов со стабильной стенокардией.

Материал и методы

Дизайн исследования и популяция

Выполнено одномоментное описательное исследование, проведённое с декабря 2023 г. по май 2024 г. в Кардиологической больнице Там Дык, г. Хошимин, Вьетнам. В исследование были последовательно включены все пациенты в возрасте 18 лет и старше, с документированной стабильной стенокардией напряжения и известными результатами ККТА. Стабильную стенокардию определяли в соответствии с актуальными клиническими рекомендациями [10, 14], классифицируя боль в груди на три типа: типичная стенокардия, атипичная стенокардия и неангиозная боль в груди. Пациенты с типичной стенокардией описывали все три характеристики боли:

- сжимающую боль или ощущение тяжести в груди с типичной продолжительностью болевого синдрома;

- боль в груди, вызванную физической нагрузкой или эмоциональным стрессом;
- облегчение симптомов стенокардии в течение нескольких минут после отдыха или приёма нитроглицерина под язык.

Пациенты с атипичной стенокардией применяли для описания болевого синдрома только два из трех критериев, тогда как у пациентов с неангиозной болью в груди наблюдали один из критериев.

Пациентов не включали в исследование, если у них подозревали острый коронарный синдром, в анамнезе был инфаркт миокарда или коронарная реваскуляризация, имели повышение температуры тела, декомпенсацию хронической сердечной недостаточности, терминальную стадию печеночной или почечной недостаточности. Кроме того, в исследование не включали пациентов с психическими расстройствами, которые мешали им отвечать на вопросы исследователей, и пациенты с неинформативными данными ККТА. Исследование проводилось в соответствии с Хельсинкской декларацией и было одобрено этическим комитетом Медицинского университета Фам Нгок Тхач (номер одобрения 959/TDHYKPNT-HDDD, дата 19 декабря 2023 г.). Все участники давали информированное согласие перед включением в исследование.

Сбор данных

На этапе включения проанализированы демографические и клинические данные пациентов, включая сердечно-сосудистый риск и результаты ККТА. ПТВ ИБС рассчитывали с использованием трех моделей: 2019 ПТВ ЕОК [10], базовой модели консорциума CAD и клинической модели консорциума CAD. Модели консорциума CAD рассчитывали с помощью калькулятора QxMD Pre-test Probability of CAD, который включает основные клинические проявления и традиционные сердечно-сосудистые факторы риска, такие как артериальная гипертензия, сахарный диабет, дислипидемия и курение[1]. На основании этих моделей популяция исследования была разделена на три категории риска обструктивной ИБС: низкую (⩽5%), среднюю (5-15%) и высокую (>15%) в соответствии с рекомендациями ЕОК [10].

Коронарная компьютерная томографическая ангиография

Всем пациентам проведена ККТА с использованием 64-срезового многодетекторного КТ-сканера (Brilliance 64, Philips Medical Systems, Best, Netherlands) в течение первых 24 ч после поступления в больницу. Для поддержания стабильной частоты сердечных сокращений всем пациентам назначали бета-блокаторы перорально или внутривенно, а при отсутствии противопоказаний применяли сублингвальный глицерилтринитрат. В качестве контрастного вещества использовали йогексол с содержанием йода 350 мг (Omnipaque 350) для улучшения визуализации коронарных артерий (КА). Изображения получали во время задержки дыхания в конце вдоха, затем данные сохраняли и анализировали в системе PACS (Carestream) с использованием программного обеспечения Vue Motion. Оценку коронарных поражений выполняли с помощью мультипланарных реконструкций (multiplanar reconstructions, MPR), применяя принцип максимальной интенсивности проекции (maximum intensity projection, MIP) и метод объёмной визуализации (volume rendering techniques, VRT). Два опытных специалиста, включая кардиолога и радиолога со стажем клинической работы >5 лет, независимо друг от друга анализировали поражения КА. Оценку исследования проводили в соответствии с рекомендациями Общества сердечно-сосудистой компьютерной томографии [15]. Каждый сегмент КА и её ветви анализировали с использованием как поперечных, так и продольных изображений, при этом степень стеноза оценивали минимум в двух ортогональных плоскостях. Фиксировалось наличие атеросклеротической бляшки и определялся её размер по отношению к диаметру непораженного атеросклерозом соседнего сегмента артерии. В обструктивную группу ИБС включали больных со степенью стеноза ⩾50% по диаметру в одной из трех эпикардиальных КА диаметром ⩾2,5 мм [8].

Определение переменных

Артериальная гипертензия определялась при повышении систолического артериального давления ⩾140 мм рт.ст. и/или диастолического артериального давления ⩾90 мм рт.ст., либо если пациент принимает антигипертензивные препараты [16]. Сахарный диабет диагностировали по уровню глюкозы натощак ⩾126 мг/дл, уровню гликированного гемоглобина ⩾6,5% или приёму сахароснижающих препаратов [17]. Курение значилось как продолжающееся или отказ от курения в сроке <5 лет [18]. Дислипидемия подтверждалась при общем холестерине ⩾5,2 ммоль/л, триглицеридах ⩾2,3 ммоль/л, холестерине липопротеидов низкой плотности ⩾3,2 ммоль/л, холестерине липопротеидов высокой плотности <0,9 ммоль/л или длительном приём препаратов для лечения дислипидемии [19, 20]. Семейный анамнез ранней ИБС определялся как наличие у родственника первой степени родства (мужчины <55 лет или женщины <65 лет) инфаркта миокарда или коронарной реваскуляризации [21].

Статистический анализ

Анализ данных проводили с использованием пакета программ SPSS версии 25.0. Категориальные переменные представлены в виде абсолютных и относительных частот, непрерывные переменные — в виде среднего значения (M) ± стандартного отклонения (SD) для нормально распределённых данных или медианы (Me) и межквартильного размаха (IQR) для ненормально распределённых данных. Нормальность распределения оценивали с помощью теста Колмогорова-Смирнова. Для сравнения кате-

[1] https://qxmd.com/calculate/calculator_287/pre-test-probability-of-cad-cad-consortium

Таблица 1. Клинические и демографические характеристики исследуемой популяции

Переменные	Все пациенты (n=366)	Необструктивная ИБС (n=96)	Обструктивная ИБС (n=270)	P
Возраст, M±SD, лет	64,8±9,1	64,9±11,9	64,7±7,9	0,898
Мужской пол, n (%)	229 (62,6)	40 (41,7)	189 (70)	**<0,001**
ИМТ, M±SD, кг/м^2	24,0±3,0	24,4±2,7	23,8±3,0	0,100
Курение, n (%)	132 (36,1)	15 (15,6)	117 (43,3)	**<0,001**
Артериальная гипертензия, n (%)	304 (83,1)	73 (76)	231 (85,6)	**0,039**
Сахарный диабет, n (%)	139 (38)	28 (29,2)	111 (41,1)	0,05
Дислипидемия, n (%)	203 (55,5)	36 (37,5)	167 (61,9)	**<0,001**
Семейный анамнез преждевременных ИБС, n (%)	34 (9,3)	2 (2,1)	32 (11,9)	**0,003**
Фибрилляция предсердий, n (%)	17 (4,6)	6 (6,3)	11 (4,1)	0,401
Заболевание периферических артерий, n (%)	21 (5,7)	3 (3,1)	18 (6,7)	0,306
ХОБЛ, n (%)	5 (1,4)	1 (1,0)	4 (4,1)	1,0
Типичная стенокардия, n (%)	129 (35,2)	13 (13,5)	116 (43)	**<0,001**
Атипичная стенокардия, n (%)	133 (36,3)	23 (24)	110 (40,7)	**0,003**
Неангинозная боль, n (%)	34 (9,3)	23 (24,0)	11 (4,1)	**<0,001**
Одышка, n (%)	148 (40,4)	48 (50)	100 (37)	**0,03**
Общий холестерин, Me (IQR), ммоль/л	4,24 (3,64; 5,45)	4,08 (3,60; 4,71)	4,34 (3,65; 5,71)	**0,025**
ЛВП, Me (IQR), ммоль/л	1,25 (1,06; 1,48)	1,39 (1,17; 1,65)	1,19 (1,03; 1,42)	**<0,001**
ЛНП, Me (IQR), ммоль/л	2,40 (1,80; 3,30)	2,40 (1,82; 2,90)	2,45 (1,80; 3,50)	0,555
Триглицериды, Me (IQR), ммоль/л	1,86 (1,33; 2,62)	1,79 (1,14; 2,33)	1,94 (1,35; 2,81)	**0,031**
Оценка ПТВ:				
2019 ПТВ ЕОК, Me (IQR), %	26 (14; 32)	14 (11; 27)	26 (16; 34)	**<0,001**
Базовая модель консорциума CAD, Me (IQR), %	27 (12,7; 45)	13 (7; 23)	32 (18; 50)	**<0,001**
Клиническая модель консорциума CAD, Me (IQR), %	36 (16,7; 57)	17 (8; 31,7)	41 (24,7; 64)	**<0,001**

CAD – coronary artery disease, M – среднее значение, Me – медиана, IQR – межквартильный размах, SD – стандартное отклонение, ЕКО – Европейское общество кардиологов, ИБС – ишемическая болезнь сердца, ИМТ – индекс массы тела, ЛВП – липопротеиды высокой плотности, ЛНП – липопротеиды низкой плотности, ПТВ – предтестовая вероятность, ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь лёгких

гориальных переменных использовали критерий χ^2 или точный критерий Фишера. Для сравнения непрерывных переменных с нормальным распределением применяли t-критерий Стьюдента, а для ненормально распределённых данных – критерий Манна–Уитни или тест Краскела–Уоллиса. Логистический регрессионный анализ проводили для выявления факторов в моделях ПТВ, предсказывающих обструктивную форму ИБС. Дискриминацию моделей оценивали с использованием площади под кривой (AUC) характеристической операционной (ROC), которая определяет способность модели различать обструктивную и необструктивную ИБС. Калибровку, оценивающую соответствие предсказанных и наблюдаемых результатов, проверяли с помощью критерия согласия Хосмера–Лемешоу. Различия между AUC сравнивали с использованием метода ДеЛонга [22]. Положительную прогностическую ценность каждой модели определяли как долю пациентов с обструктивной ИБС среди тех, кто классифицировался как имеющий высокий предтестовый риск, а уровень ложноотрицательных результатов – как долю пациентов с обструктивной формой ИБС среди тех, кто классифицировался как имеющий низкий предтестовый риск. Значение p<0,05 считали статистически значимым.

Результаты

В исследование включены 366 пациентов, средний возраст составил 64,8±9,1 года, 62,6% мужчин (табл. 1). Обструктивная ИБС выявлена у 270 (73,8%) пациентов. Артериальная гипертензия была наиболее распространённым сердечно-сосудистым фактором риска и выявлена у 83,1% пациентов, за ней следовали дислипидемия (55,5%), сахарный диабет (38%), курение (36,1%) и семейный анамнез ранней ИБС (9,3%).

В сравнении с группой необструктивной ИБС группа обструктивной ИБС имела значительно более высокую долю мужчин (70% *vs* 41,6%; p<0,001), чаще выявляли артериальную гипертензию (85,6% *vs* 76%; p=0,039), дислипидемию (61,9% *vs* 37,5%; p<0,001), курение (43,3% *vs* 15,6%; p<0,001) и семейный анамнез преждевременной ИБС (11,9% *vs* 2,1%; p=0,003). Статистически значимых различий между группами по возрасту, наличию заболеваний периферических артерий и хронической обструктивной болезнью лёгких не наблюдали.

Пациенты с обструктивной ИБС одинаково часто имели типичную и атипичную стенокардию, в то время как неспецифическая боль в груди и одышка наиболее распространены в группе необструктив-

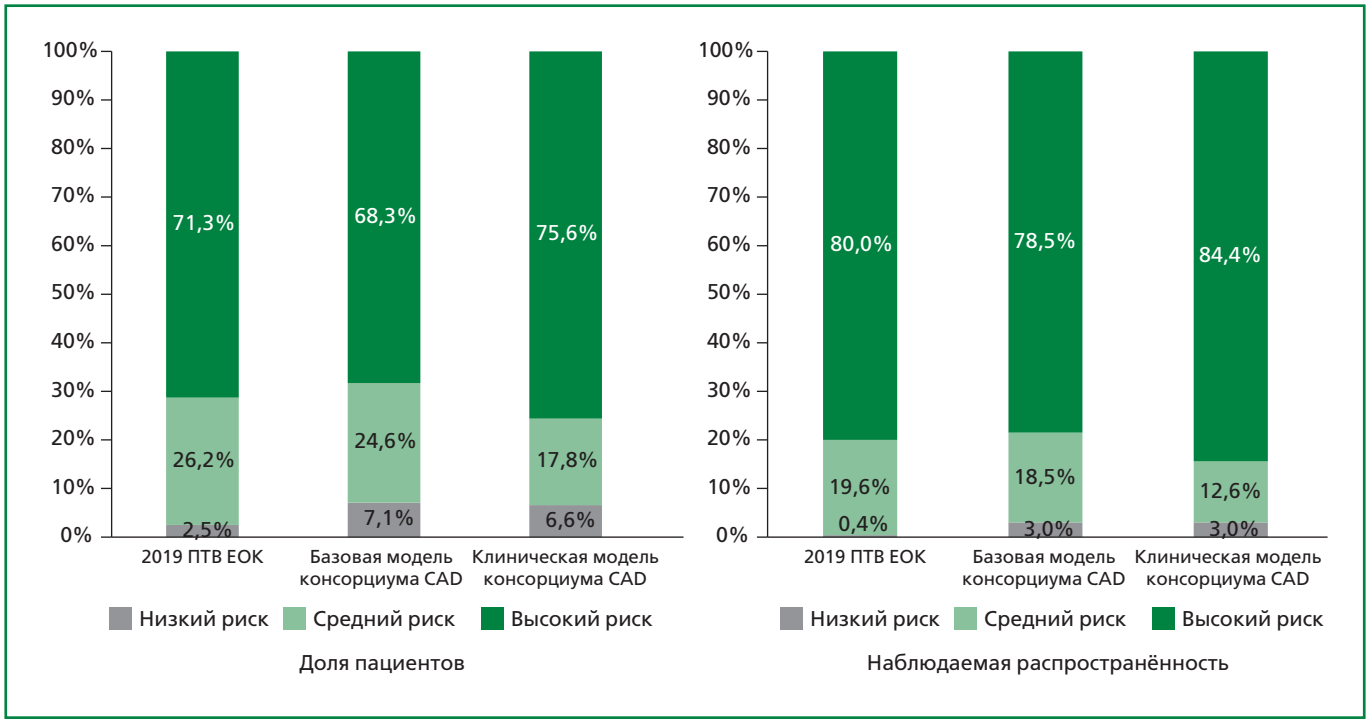


Рисунок 1. Распределение пациентов по группам ПТВ и наблюдаемая распространённость обструктивной ИБС в каждой группе, согласно оценкам трех моделей: 2019 ПТВ ЕОК, базовой модели консорциума CAD и клинической модели консорциума CAD.

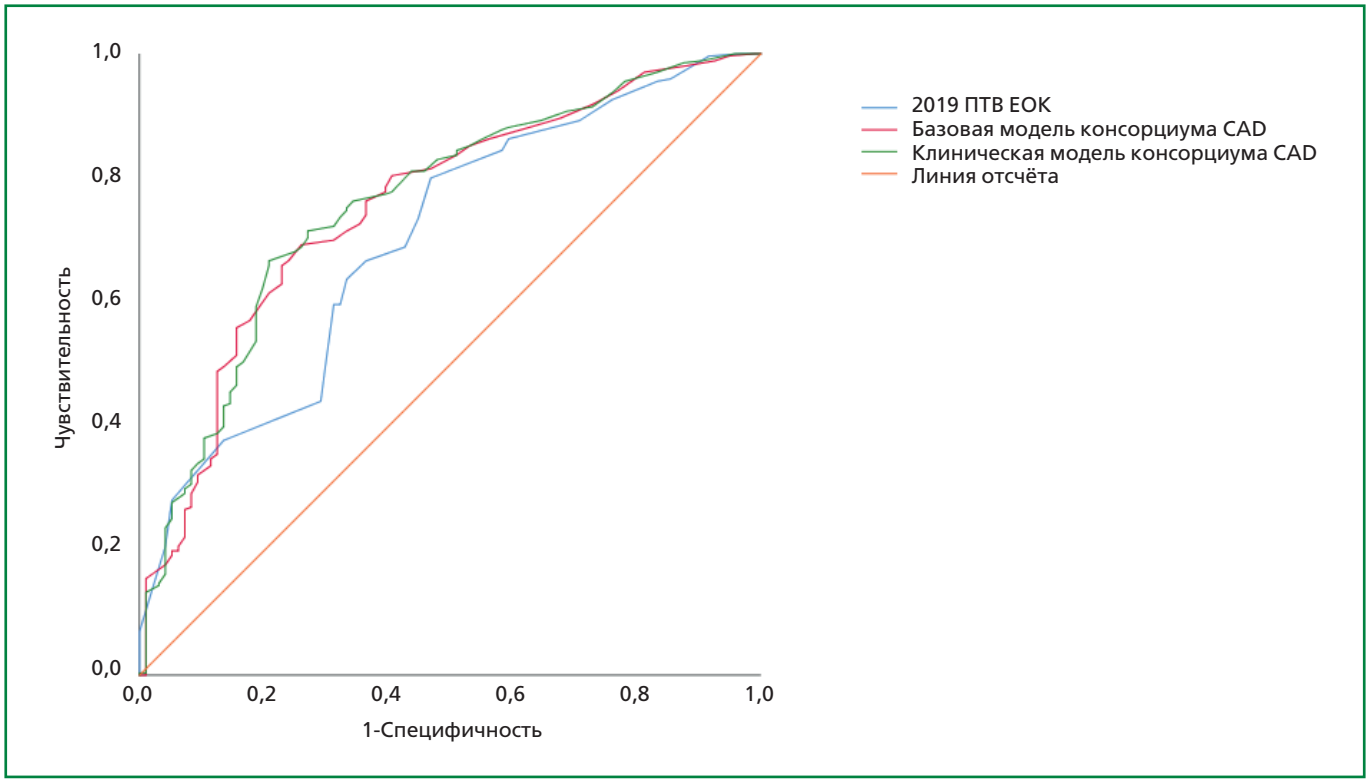


Рисунок 2. Сравнение ROC-кривых, демонстрирующих дискриминационную способность модели 2019 ПТВ ЕОК (синяя линия), базовой модели консорциума CAD (красная линия) и клинической модели консорциума CAD (зелёная линия) в прогнозировании обструктивной ИБС.

Таблица 2. Многомерный регрессионный анализ факторов в прогностических моделях обструктивной ИБС

Факторы	2019 ПТВ ЕОК		Базовая модель консорциума CAD		Клиническая модель консорциума CAD	
	ОШ (95% ДИ)	P	ОШ (95% ДИ)	P	ОШ (95% ДИ)	P
Возраст (на 10 лет)	0,972 (0,739-1,280)	0,842	0,969 (0,736-1,274)	0,821	0,923 (0,687-1,242)	0,788
Мужской пол	2,931 (1,692-5,075)	**<0,001**	2,881 (1,669-4,973)	**<0,001**	1,517 (0,795-2,894)	0,206
Типичная стенокардия	11,144 (4,487-27,677)	**<0,001**	9,437 (4,430-20,105)	**0,001**	9,882 (4,492-21,739)	**<0,001**
Атипичная стенокардия	6,288 (2,566-15,409)	**<0,001**	5,152 (2,643-10,042)	**0,004**	4,664 (2,324-9,357)	**<0,001**
Неангинозная боль	0,729 (0,238-2,232)	0,580	0,581(0,237-1,423)	0,235	0,683 (0,267-1,751)	0,428
Одышка	1,298 (0,602-2,797)	0,505	-	-	-	-
Артериальная гипертензия	-	-	-	-	2,082 (0,977-4,440)	0,058
Сахарный диабет	-	-	-	-	1,487 (0,812-2,724)	0,199
Курение	-	-	-	-	3,146 (1,440-6,872)	**0,004**
Дислипидемия	-	-	-	-	2,183 (1,243-3,835)	**0,007**

CAD – coronary artery disease, ДИ – доверительный интервал, ЕОК – Европейское общество кардиологов, ИБС – ишемическая болезнь сердца, ОШ – отношение шансов, ПТВ – предтестовая вероятность

Таблица 3. Сравнение качества подгонки моделей и диагностической точности между моделью 2019 ПТВ ЕОК и базовой и клинической моделями консорциума CAD для прогнозирования обструктивной ИБС

Параметры	2019 ПТВ ЕОК	Базовая модель консорциума CAD	Клиническая модель консорциума CAD
Чувствительность, %	80	69,3	66,7
Специфичность, %	53,1	74	79,2
ППЦ, %	82,8	88,2	90
ОПЦ, %	48,6	46,1	45,8
Пороговое значение, %	>14	>22	>33
Тест Хосмера–Лемешоу	χ^2 =27,468; p=0,001	χ^2 =15,097; p=0,057	χ^2 =4,364; p=0,823

CAD – coronary artery disease, ИБС – ишемическая болезнь сердца, ЕОК – Европейское общество кардиологов, ППЦ – положительная прогностическая ценность, ОПЦ – отрицательная прогностическая ценность, ПТВ – предтестовая вероятность

ной ИБС. ПТВ ИБС была значительно выше в группе обструктивной ИБС во всех трех моделях (все значения p<0,001). Кроме того, у пациентов с обструктивной ИБС отмечены более высокие уровни общего холестерина, триглицеридов и более низкие уровни липопротеидов высокой плотности.

Распределение пациентов по группам значений ПТВ и наблюдаемая распространённость обструктивной ИБС для каждой группы в трех моделях представлена на рис. 1. Согласно модели 2019 ПТВ ЕОК, 9 (2,5%) пациентов отнесены к группе с очень низкой вероятностью (ПТВ ⩽5%), а 96 (26,2%) пациентов попали в группу со средней вероятностью (ПТВ 5-15%). В отличие от этого базовая модель консорциума CAD классифицировала 26 (7,1%) пациентов как имеющих низкую вероятность и 90 (24,6%) пациентов как имеющих среднюю вероятность. Наконец, клиническая модель консорциума CAD отнесла 24 (6,6%) пациента к группе низкой вероятности и 65 (17,8%) пациентов к группе средней вероятности. Среди трех моделей модель 2019 ПТВ ЕОК обеспечила наилучшую оценку распространённости обструктивной ИБС в группе низкого риска, тогда как клиническая модель консорциума CAD была наиболее точной в оценке распространённости обструктивной ИБС в группе высокого риска.

Многофакторный регрессионный анализ в каждой предсказательной модели обструктивной ИБС представлен в табл. 2. Согласно этому анализу, типичная и атипичная стенокардия являлись сильными независимыми предикторами обструктивной ИБС во всех трех предсказательных моделях (все p<0,001). Мужской пол был независимым предиктором как в модели 2019 ПТВ ЕОК, так и в базовой модели консорциума CAD (p<0,001). В клинической модели консорциума CAD курение и дислипидемия были независимыми предикторами обструкции КА с p-значениями 0,004 и 0,007, соответственно.

Анализ ROC-кривой продемонстрировал, что клиническая модель консорциума CAD имела наибольшую площадь под кривой для прогнозирования обструктивного CAD (AUC 0,760, 95% доверительный интервал (ДИ) 0,704-0,816; p<0,001), за ней следовала базовая модель консорциума CAD (AUC 0,755, 95% ДИ 0,698-0,811; p<0,001) и модель 2019 ПТВ ЕОК (AUC 0,701, 95% ДИ 0,640-0,761; p<0,001).

Диагностическая ценность и точность моделей для прогнозирования обструктивного CAD представлены в табл. 3. Тестирование качества подгонки модели показало, что клиническая и базовая модели консорциума CAD имели лучшую подгонку, с p-значениями в тесте Хосмера–Лемешоу 0,823 и 0,057, соответственно. Модель 2019 ПТВ ЕОК продемонстрировала наихудшую подгонку с p-значением 0,001.

Клиническая модель консорциума CAD продемонстрировала наивысшую прогностическую спо-

собность в отношении обструктивного CAD, с наибольшей положительной прогностической ценностью (ППЦ) 90%, чувствительностью 66,7%, специфичностью 79,2% и пороговым значением >33%. Базовая модель консорциума CAD имела ППЦ 88,2%, чувствительность – 69,3%, специфичность – 74% и пороговое значение – >22%.

Обсуждение

Клиническая модель консорциума CAD превосходит как базовую модель консорциума CAD, так и модель 2019 ПТВ ЕОК в прогнозировании обструктивной ИБС у пациентов со стабильной стенокардией. При пороге >33% она продемонстрировала наивысшую ППЦ (90%) и чувствительность (66,7%). Клиническая модель CAD также показала лучшую диагностическую точность с AUC 0,760 по сравнению с базовой моделью CAD (AUC 0,755) и моделью 2019 ПТВ ЕОК (AUC 0,701). Эти результаты подчёркивают важность включения дополнительных факторов сердечно-сосудистого риска для улучшения оценки ПТВ.

Распространённость обструктивной ИБС, диагностированной с помощью ККТА в исследовании, составила 71,3%, что значительно выше, чем предсказано моделью 2019 ПТВ ЕОК во всех трех категориях риска. Напротив, в исследовании PROMISE [23], проведённом в Северной Америке среди 4415 симптоматических амбулаторных пациентов без ранее выявленной ИБС, сообщалось о гораздо более низкой распространённости обструктивной ИБС (⩾50% стеноза) – всего 13,9%. Интересно, что 97% пациентов в исследовании PROMISE классифицированы как имеющие средний риск по модели 2019 ПТВ ЕОК, причём только 3,6% отнесены в группу низкого риска и 0,6% – в группу высокого риска. Аналогично в субанализе исследования SCOT-HEART (Scottish COmputed Tomography of the HEART) [24], включавшем 3755 пациентов со стабильной стенокардией, общая распространённость обструктивной ИБС составила 22% среди 1613 пациентов, которым была проведена ККТА. Распространённость ИБС в группах низкого, среднего и высокого риска составила 13,2%, 29,2% и 57,6%, соответственно, что было значительно ниже, чем в нашей когорте. Эти результаты свидетельствуют, что модель 2019 ПТВ ЕОК хорошо калибрована для выявления ИБС у пациентов с низким риском, как показано в исследованиях PROMISE и SCOT-HEART. Однако существует недостаток валидации этой модели в популяции высокого риска. Внешняя валидация в таких популяциях может привести к разработке обновленных моделей ПТВ ЕОК, адаптированных для стран с высоким риском, что способствует более точной диагностике ИБС и улучшению результатов лечения в регионах с высокой заболеваемостью. Как указано в рекомендациях ЕОК 2019 г., расчёт ПТВ влияет на стратегии тестирования для диагностики ИБС, подчеркивая необходимость усовершенствования модели для разных популяций.

Средний возраст участников исследования составил 64,8±9,1 года, что немного выше, чем в исследовании U. W. Lee и соавт. [25] в Корее (62±12,7 года) и в анализе L. Baskaran и соавт. [12] в Сингапуре (58±10 лет) в рамках SCOT-HEART. В отличие от этих исследований не выявлено значимых различий в возрасте между пациентами с обструктивной и необструктивной ИБС. Доля мужчин (62,6%) была сопоставима с таковой в публикации U. W. Lee и соавт. [25] (60,8%), но выше, чем в исследованиях L. Baskaran и соавт. [12] (56,9%) и J. Zheng и соавт. [26] (50,9%) в крупной китайской когорте из 11 234 пациентов с подозрением на ИБС. Это может отражать региональные или популяционные различия в распространённости ИБС среди мужчин и женщин или в распределении факторов риска.

Проведённое исследование также выявило более высокие показатели сердечно-сосудистого риска по сравнению с другими исследованиями. Артериальная гипертензия, сахарный диабет, дислипидемия и курение присутствовали у 83,1%, 38%, 55,5% и 36,1% пациентов, соответственно, что значительно выше, чем в исследовании L. Baskaran и соавт. [12] (40,6%, 14,8%, 58,4% и 23,6%) и U. W. Lee и соавт. [25] (43,1%, 20%, 15,9% и 8,9%). Эти данные могут объяснить превосходство клинической модели консорциума ИБС, которая учитывает традиционные факторы риска (дислипидемия и курение). Высокая распространённость этих факторов риска в нашей популяции подчеркивает необходимость моделей, которые принимают их во внимание при прогнозировании ИБС.

У пациентов с обструктивной ИБС в исследовании чаще наблюдали типичную или атипичную стенокардию, в то время как у пациентов с необструктивной ИБС чаще отмечали неангинозные боли в груди, что частично соответствует предыдущим исследованиям [12, 25, 27, 28]. Однако результаты исследования отличаются от работы U. W. Lee и соавт. [25], где атипичная стенокардия чаще встречалась у пациентов с необструктивной ИБС (50,4% *vs* 36,6%, p<0,001). Аналогично L. Baskaran и соавт. [12] сообщили о более высокой частоте атипичной стенокардии при необструктивной ИБС (26,2% *vs* 20,8%, p=0,01). Эти различия могут быть связаны с вариациями в популяциях пациентов или клинических условиях.

Руководство AKK/AKA 2021 г. [14] по оценке и диагностике болей в груди исключило категоризацию симптомов из оценки ПТВ, чтобы устранить возможную путаницу, связанную с термином "атипичная стенокардия". Согласно новым рекомендациям, спектр симптомов, приравниваемых к стенокардии, расширен и включает ощущение сдавления в груди, дискомфорт в области шеи, нижней челюсти и верхней части живота, а также симптомы, такие как одышка

и утомляемость. Несмотря на эти изменения, включение характерности симптомов в модель ПТВ, согласно ЕОК, продемонстрировало более высокую точность в прогнозировании ИБС по сравнению с моделью АКК/АКА [10]. В исследовании S. Winther и соавт. [29], включавшем 50 561 пациента с подозрением на стенокардию, направленных на ККТА, распределение симптомов было следующим: у 12% наблюдалась типичная стенокардия, у 48% – атипичная, у 31% – неангинозные боли в груди, а 8% не испытывали боль в груди, но жаловались на одышку. При сравнении диагностических моделей модель ПТВ по АКК/ААЦ имела AUC 0,715 (95% ДИ 0,707-0,722), в то время как включение характерных симптомов в модель ПТВ ЕОК значительно улучшало диагностику ИБС – AUC составила 0,755 (95% ДИ 0,747-0,763). Более того, включение как типа симптомов, так и факторов риска в модель клинической вероятности, взвешенную по факторам риска, ещё больше повышало точность диагностики – AUC достигала 0,777 (95% ДИ 0,770-0,785). Эти результаты подчёркивают важность учёта как клинических проявлений, так и факторов риска при диагностике ИБС.

Разработка высококачественной модели клинического прогноза должна обеспечивать простую и точную оценку индивидуальной вероятности заболевания, способствуя принятию клинических решений. Эффективная модель должна хорошо различать пациентов с заболеванием и без него, а также обеспечивать хорошую калибровку, то есть соответствие между предсказанной и фактической распространённостью заболевания. Кроме того, такая модель должна улучшать стратификацию пациентов и уменьшать количество случаев с неопределённой тактикой ведения. После валидации модели должны быть определены соответствующие пороговые значения для принятия решений. В исследовании S. Winther и соавт. [29] модель 2019 ПТВ ЕОК незначительно переоценивала распространённость ИБС, в то время как модель консорциума CAD демонстрировала лучшую калибровку с коэффициентами 1,12 и 1,05, соответственно. При сравнении способности моделей различать обструктивную и необструктивную ИБС, модель 2019 ПТВ ЕОК показала более низкий AUC – 0,755 (95% ДИ 0,747-0,763; p<0,001) по сравнению с моделью консорциума CAD – AUC 0,777 (95% ДИ 0,770-0,785; p<0,001).

В исследовании клиническая модель консорциума CAD продемонстрировала наилучшую дискриминацию, с AUC 0,760, что согласуется с предыдущими данными [30]. Это может быть связано с включением дополнительных сердечно-сосудистых факторов риска, повышающих применимость модели в разных популяциях [31]. Схожие результаты получены M.S. Bittencourt и соавт. [13] в исследовании 2274 пациентов (средний возраст – 56±13 лет, 57% мужчин), прошедших ККТА в клиниках Массачусетского госпиталя общего профиля и госпиталя Бригама и женской больницы (США). AUC базовой и клинической моделей консорциума CAD составили 0,7517 и 0,7909, соответственно (все p<0,001). Однако в популяциях с более высокой распространённостью ИБС дискриминирующая способность модели снижалась. Так, J. Almeida и соавт. [32] обследовали 2234 пациента (средний возраст – 63,7 года) (67,5% мужчин), из которых 66,9% имели типичную стенокардию, обструктивная ИБС выявлена у 58,5%. Базовая и клиническая модели консорциума CAD показали AUC 0,664 (95% ДИ 0,641-0,687; p<0,001) и 0,683 (95% ДИ 0,661-0,706; p<0,001), соответственно. В исследовании L. Baskaran и соавт. [12] клиническая модель консорциума CAD имела более низкое значение AUC – 0,718 (95% ДИ 0,668-0,767), однако повторная калибровка с обновлёнными коэффициентами регрессии улучшила AUC до 0,767 (95% ДИ 0,721-0,814). Тест Хосмера–Лемешоу показал слабую подгонку модели: переоценка частоты обструктивной ИБС составила 13% у женщин и 28% у мужчин. Подобную картину наблюдали в исследовании U.W. Lee и соавт. [25], где AUC базовой и клинической моделей консорциума CAD составили 0,736 (95% ДИ 0,692-0,780) и 0,754 (95% ДИ 0,711-0,797), соответственно. Однако обе модели неправильно классифицировали 17 и 25% пациентов с обструктивной ИБС, соответственно.

В представленном исследовании базовая модель консорциума CAD продемонстрировала приемлемую прогностическую точность для обструктивной ИБС – AUC 0,755, что несколько ниже, чем в оригинальном исследовании T.S. Genders и соавт. (AUC 0,77) [30], но выше, чем в проспективном исследовании J.M. Jensen и соавт. [33] на 633 пациентах с подозрением на стенокардию, где обструктивная ИБС определялась как стеноз ⩾50%, а клиническая модель консорциума CAD показала AUC 0,714. Эти результаты подтверждают, что, несмотря на высокую дискриминацию, эффективность клинической модели консорциума CAD может варьировать в зависимости от популяции, особенно при разной распространённости ИБС и профиле факторов риска.

Ограничения исследования

Проведённое исследование имеет ряд ограничений. Во-первых, оно проводилось в одном центре, что может ограничить обобщаемость результатов на другие популяции с отличающимися системами здравоохранения или демографическими характеристиками. Во-вторых, одномоментный дизайн не позволяет оценить долгосрочные исходы, такие как прогрессирование ИБС или влияние решений, принятых на основе прогностических моделей. В-третьих, в исследование в основном были включены пациенты со стабильной стенокардией, проходящие ККТА, что не полностью отражает пациентов с другими формами ИБС или с низким сердечно-сосудистым риском. Кроме того, хотя модели ПТВ консорциума CAD и ЕОК 2019 г. валидированы в разных когортных ис-

следованиях, их эффективность может варьировать в зависимости от этнических или региональных особенностей. В связи с этим необходима дополнительная валидация на более крупных и разнообразных выборках. Для подтверждения результатов и оценки широкого применения этих прогностических моделей в разных клинических условиях необходимы дальнейшие проспективные многоцентровые исследования.

Заключение

Клиническая модель консорциума CAD обеспечила наилучшую дискриминацию и наивысшую диагностическую точность при прогнозировании обструктивной ИБС по сравнению с моделью 2019 ПТВ ЕОК. Включение дополнительных факторов сердечно-сосудистого риска повышает её эффективность и делает более подходящей для популяции высокого риска. Рекомендуется применение клинической модели консорциума CAD в рутинной клинической практике для более точных расчетов ПТВ у пациентов со стабильной стенокардией, что снизит количество ненужных тестов и улучшит клинические результаты лечения пациентов. Дальнейшая валидация модели 2019 ПТВ ЕОК в разных популяциях высокого риска необходима для оптимизации её клинического применения.

Благодарности

Авторы искренне благодарят администрацию и медицинский персонал кардиологической больницы Там Дык, а также кафедру внутренней медицины Университета медицины Фам Нгок Тхач за неоценимую поддержку и помощь в планировании и проведении исследования.

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

Финансирование: Нет.
Funding: None.

References / Литература

1. Gandhi S, Garratt KN, Li S, et al. Ten-Year Trends in Patient Characteristics, Treatments, and Outcomes in Myocardial Infarction from National Cardiovascular Data Registry Chest Pain-MI Registry. Circ Cardiovasc Qual Outcomes. 2022;15(1):E008112. DOI:10.1161/CIRCOUTCOMES.121.008112.
2. Safiri S, Karamzad N, Singh K, et al. Burden of ischemic heart disease and its attributable risk factors in 204 countries and territories, 1990-2019. Eur J Prev Cardiol. 2022;29(2):420-31. DOI:10.3389/fcvm.2022.868370.
3. Hoorweg BB, Willemsen RT, Cleef LE, et al. Frequency of chest pain in primary care, diagnostic tests performed and final diagnoses. Heart. 2017;103(21):1727-32. DOI:10.1136/heartjnl-2016-310905.
4. Knuuti J, Ballo H, Juarez-Orozco LE, et al. The performance of non-invasive tests to rule-in and rule-out significant coronary artery stenosis in patients with stable angina: A meta-analysis focused on post-test disease probability. Eur Heart J. 2018;39(35):3322-30. DOI:10.1093/eurheartj/ehy267.
5. Hecht HS, Shaw L, Chandrashekhar YS, et al. Should NICE guidelines be universally accepted for the evaluation of stable coronary disease? A debate. Eur Heart J. 2019;40(18):1440-53. DOI:10.1093/eurheartj/ehz024.
6. Fihn SD, Gardin JM, Abrams J, et al; American College of Cardiology Foundation. 2012 ACCF/AHA/ACP/AATS/PCNA/SCAI/STS guideline for the diagnosis and management of patients with stable ischemic heart disease: executive summary: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association task force on practice guidelines, and the American College of Physicians, American Association for Thoracic Surgery, Preventive Cardiovascular Nurses Association, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons. Circulation. 2012;126(25):3097-137. DOI:10.1161/CIR.0b013e3182776f83.
7. Task Force Members; Montalescot G, Sechtem U, Achenbach S, et al. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. Eur Heart J. 2013;34(38):2949-3003. DOI:10.1093/eurheartj/eht296.
8. Rademaker AA, Danad I, Groothuis JG, et al. Comparison of different cardiac risk scores for coronary artery disease in symptomatic women: Do female-specific risk factors matter? Eur J Prev Cardiol. 2014;21(11):1443-50. DOI:10.1177/2047487313494571.
9. Pickett CA, Hulten EA, Goyal M, et al. Accuracy of traditional age, gender and symptom based pre-test estimation of angiographically significant coronary artery disease in patients referred for coronary computed tomographic angiography. Am J Cardiol. 2013;112(2):208-11. DOI:10.1016/j.amjcard.2013.03.015.
10. Knuuti J, Wijns W, Saraste A, et al; ESC Scientific Document Group. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. Eur Heart J. 2020;41(3):407-77. DOI:10.1093/eurheartj/ehz425.
11. Juarez-Orozco LE, Saraste A, Capodanno D, et al. Impact of a decreasing pre-test probability on the performance of diagnostic tests for coronary artery disease. Eur Heart J Cardiovasc Imaging. 2019;20(11):1198-207. DOI:10.1093/ehjci/jez054.
12. Baskaran L, Danad I, Gransar H, et al. A Comparison of the Updated Diamond-Forrester, CAD Consortium, and CONFIRM History-Based Risk Scores for Predicting Obstructive Coronary Artery Disease in Patients With Stable Chest Pain: The SCOT-HEART Coronary CTA Cohort. JACC Cardiovasc Imaging. 2019;12(7):1392-400. DOI:10.1016/j.jcmg.2018.02.020.
13. Bittencourt MS, Hulten E, Polonsky TS, et al. European Society of Cardiology-Recommended Coronary Artery Disease Consortium Pretest Probability Scores More Accurately Predict Obstructive Coronary Disease and Cardiovascular Events Than the Diamond and Forrester Score: The Partners Registry. Circulation. 2016;134(3):201-11. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.116.023396.
14. Writing Committee Members; Gulati M, Levy PD, Mukherjee D, et al. 2021 AHA/ACC/ASE/CHEST/SAEM/SCCT/SCMR Guideline for the Evaluation and Diagnosis of Chest Pain: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. J Am Coll Cardiol. 2021;78(22):e187-e285. DOI:10.1016/j.jacc.2021.07.053.
15. Lawton JS, Tamis-Holland JE, Bangalore S, et al. 2021 ACC/AHA/SCAI Guideline for Coronary Artery Revascularization: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. Circulation. 2022;145(3):e4-e17. DOI:10.1161/CIR.0000000000001039.
16. Williams B, Mancia G, Spiering W, et al; ESC Scientific Document Group. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. Eur Heart J. 2018;39(33):3021-104. DOI:10.1093/eurheartj/ehy339.
17. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes — 2022 Abridged for Primary Care Providers. Clin Diabetes. 2022;50(1):10-38. DOI:10.2337/cd17-0119.
18. Parascandola M, Augustson E, Rose A. Characteristics of current and recent former smokers associated with the use of new potential reduced-exposure tobacco products. Nicotine Tob Res. 2009;11(12):1431-38. DOI:10.1093/ntr/ntp157.
19. National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. Circulation. 2002;106(25):3143-421.
20. Kavey RE, Daniels SR, Lauer RM, et al. American Heart Association guidelines for primary prevention of atherosclerotic cardiovascular disease beginning in childhood. Circulation. 2003;107(11):1562-6. DOI:10.1161/01.cir.0000061521.15730.6e.
21. Michos ED, Choi AD. Coronary Artery Disease in Young Adults: A Hard Lesson But a Good Teacher. J Am Coll Cardiol. 2019;74(15):1879-82. DOI:10.1016/j.jacc.2019.08.1023.
22. DeLong ER, DeLong DM, Clarke-Pearson DL. Comparing the areas under two or more correlated receiver operating characteristic curves: a nonparametric approach. Biometrics. 1988;44(3):837-45.
23. Foldyna B, Udelson JE, Karády J, et al. Pretest probability for patients with suspected obstructive coronary artery disease: Re-evaluating Diamond-Forrester for the contemporary era and clinical implications: Insights from the PROMISE trial. Eur Heart J Cardiovasc Imaging. 2019;20(5):574-81. DOI:10.1093/ehjci/jey182.

24. Bing R, Singh T, Dweck MR, et al. Validation of European Society of Cardiology pre-test probabilities for obstructive coronary artery disease in suspected stable angina. Eur Hear J Qual Care Clin Outcomes. 2020;6(4):293-300. DOI:10.1093/ehjqcco/qcaa006.
25. Lee UW, Ahn S, Shin YS, et al. Comparison of the CAD consortium and updated Diamond-Forrester scores for predicting obstructive coronary artery disease. Am J Emerg Med. 2021;43:200-4. DOI:10.1016/j.ajem.2020.02.056.
26. Zheng J, Hou Z, Yin W, et al. Performance of the 2019 ESC pre-test probability model in predicting obstructive coronary artery disease in a Chinese population using coronary computed tomography angiography outcomes. J Cardiovasc Comput Tomogr. 2024;18(4):408-15. DOI:10.1016/j.jcct.2024.04.011.
27. Chen T, Shao D, Zhao J, et al. Comparison of the RF-CL and CACS-CL models to estimate the pretest probability of obstructive coronary artery disease and predict prognosis in patients with stable chest pain and diabetes mellitus. Front Cardiovasc Med. 2024;11:1368743. DOI:10.3389/fcvm.2024.1368743.
28. Vranic I, Stankovic I, Ignjatovic A, et al. Validation of the European Society of Cardiology pretest probability models for obstructive coronary artery disease in high-risk population. Hellenic J Cardiol. 2024:S1109-9666(24)00107-6. DOI:10.1016/j.hjc.2024.05.003.
29. Winther S, Murphy T, Schmidt SE, et al. Performance of the American Heart Association/American College of Cardiology Guideline-Recommended Pretest Probability Model for the Diagnosis of Obstructive Coronary Artery Disease. J Am Heart Assoc. 2022;11(24):e027260. DOI:10.1161/JAHA.122.027260.
30. Genders TS, Steyerberg EW, Alkadhi H, et al. A clinical prediction rule for the diagnosis of coronary artery disease: Validation, updating, and extension. Eur Heart J. 2011;32(11):1316-30. DOI:10.1093/eurheartj/ehr014.
31. Genders TS, Steyerberg EW, Hunink MG, et al. Prediction model to estimate presence of coronary artery disease: Retrospective pooled analysis of existing cohorts. BMJ. 2012;344:e3485. DOI:10.1136/bmj.e3485.
32. Almeida J, Fonseca P, Dias T, et al. Comparison of Coronary Artery Disease Consortium 1 and 2 Scores and Duke Clinical Score to Predict Obstructive Coronary Disease by Invasive Coronary Angiography. Clin Cardiol. 2016;39(4):223-8. DOI:10.1002/clc.22515.
33. Jensen JM, Voss M, Hansen VB, et al. Risk stratification of patients suspected of coronary artery disease: Comparison of five different models. Atherosclerosis. 2012;220(2):557-62. DOI:10.1016/j.atherosclerosis.2011.11.027.

Сведения об Авторах/About the Authors
Хоанг Чыонг Хюй *[Hoang Truong Huy]*
eLibrary SPIN 5684-0275, ORCID 0000-0002-2013-2647
До Дан Ван Буу *[Do Dan Van Buu]*
ORCID 0009-0008-3123-4711
Нгуен Тао Ле Фыонг *[Nguyen Thao Le Phuong]*
ORCID 0009-0007-1528-9133
Майсков Виктор Викторович *[Victor V. Maiskov]*
eLibrary SPIN 7370-7545, ORCID 0009-0002-2135-2606
Кобалава Жанна Давидовна *[Zhanna D. Kobalava]*
eLibrary SPIN 9828-5409, ORCID 0000-0002-5873-1768

Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии 2025;21(2):108-118
DOI:10.20996/1819-6446-2025-3178
ISSN 1819-6446 (Print)
ISSN 2225-3653 (Online)

РОССИЙСКОЕ КАРДИОЛОГИЧЕСКОЕ ОБЩЕСТВО

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Распространённость, осведомлённость, лечение и контроль артериальной гипертонии в зависимости от характеристик регионов России по результатам исследования ЭССЕ–РФ 2012–2022 гг.: есть ли след COVID–19?

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

[1]ФГБУ "Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины" Минздрава России, Москва, Россия
[2]КГБУЗ "Краевой Центр общественного здоровья и медицинской профилактики", Барнаул, Россия
[3]ФГБОУ ВО "Северный государственный медицинский университет" Минздрава России, Архангельск, Россия
[4]ФГБОУ ВО "Астраханский государственный медицинский университет" Минздрава России, Астрахань, Россия
[5]ГБПОУ "Свердловский областной медицинский колледж", Екатеринбург, Россия
[6]ГБУЗ "Центр общественного здоровья и медицинской профилактики Республики Бурятия им. В. Р. Бояновой", Улан-Удэ, Россия
[7]ФГБОУ ВО "Приволжский исследовательский медицинский университет" Минздрава России, Нижний Новгород, Россия
[8]Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины — филиал ФГБНУ "Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики СО РАН", Новосибирск, Россия
[9]ГБУЗ "Оренбургский областной центр общественного здоровья и медицинской профилактики", Оренбург, Россия
[10]ФГОУ ВО "Тверской государственный медицинский университет" Минздрава России, Тверь, Россия
[11]ФГБОУ ВО "Южно-Уральский государственный медицинский университет" Минздрава России, Челябинск, Россия
[12]Научно-исследовательский институт экологической медицины им. С. А. Абусуева, ФГБОУ ВО "Дагестанский государственный медицинский университет" Минздрава России, Махачкала, Россия
[13]ФГБУН "Дагестанский федеральный исследовательский центр" РАН, Махачкала, Россия
[14]ФГБОУ ВО "Кабардино-Балкарский государственный университет им. Х. М. Бербекова", Нальчик, Россия
[15]ФГБОУ ВО "Мордовский государственный университет им. Н. П. Огарева", Саранск, Россия
[16]ГБУ РС (Я) "Республиканский центр общественного здоровья и медицинской профилактики", Якутск, Россия
[17]ФГАОУ ВО "Северо-Восточный федеральный университет им. М. К. Аммосова", Якутск, Россия
[18]БУ "Республиканский центр общественного здоровья и медицинской профилактики, лечебной физкультуры и спортивной медицины", Чебоксары, Россия
[19]ФГБУ "Центр стратегического планирования и управления медико-биологическими рисками здоровью" Федерального медико-биологического агентства, Москва, Россия

Цель. Провести анализ индивидуальной зависимости распространённости, осведомлённости, лечения и контроля артериальной гипертонии (АГ) от региональных характеристик в рамках национального эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ в 2012-2022 гг. с оценкой влияния пандемии новой коронавирусной инфекции (COronaVIrus Disease 2019, COVID-19).

Материал и методы. Для анализа использовали объединённые данные исследования ЭССЕ-РФ в три временных периода: ЭССЕ-РФ-1 в 2012-2014 гг., ЭССЕ-РФ-2 в 2017-2018 гг., ЭССЕ-РФ-3 в 2020-2022 гг. Итоговая аналитическая выборка за все три временных среза составила 55 725 мужчин и женщин в возрасте 25-74 лет. В качестве исследуемых индивидуальных исходов рассматривали наличие, осведомлённость, лечение и контроль АГ. Региональные условия проживания оценивали с помощью "Экономического", "Демографического", "Промышленного" и "Социального" индексов по данным "НМИЦ терапии и профилактической медицины". Статистический анализ проведён с использованием обобщённых оценочных уравнений (логистические регрессионные модели) с расчётом отношений шансов (ОШ) и 95% доверительных интервалов (ДИ). Для оценки влияния пандемии COVID-19 на ассоциации региональных условий проживания с распространённостью, осведомлённостью, лечением и контролем АГ, проведён раздельный анализ в выборках ЭССЕ-РФ-1 2012-2014 гг. и ЭССЕ-РФ-3 2020-2022 гг.

Результаты. Улучшение социальных условий проживания сопровождается снижением вероятности АГ (ОШ=0,90; 95% ДИ 0,85-0,95), увеличением лечения (ОШ=1,13; 95% ДИ 1,02-1,25) и контроля (ОШ=1,11; 95% ДИ 1,01-1,22) АГ. Смещение демографической структуры регионов в сторону более молодого возраста ассоциируется со снижением вероятности АГ (ОШ=0,83; 95% ДИ 0,76-0,91). При росте промышленной развитости регионов снижается лечение АГ (ОШ=0,87; 95% 0,80-0,96). По сравнению с полом, возрастом и ожирением, региональные индексы вносят значительно меньший вклад в изучаемые исходы. Тем не менее вклад региональных условий проживания сопоставим с такими индивидуальными предикторами, как уровень образования и дохода, городское/сельское проживание. Наблюдаются существенные различия по ассоциациям региональных индексов с лечением и контролем АГ в выборках допандемийного (наличие множественных ассоциаций) и пандемийного (ассоциации практически отсутствуют) периодов исследования.

Заключение. Подтверждена ассоциация распространённости, лечения и контроля АГ с региональными условиями проживания. Снижение силы или даже инверсия ассоциаций региональных характеристик с лечением и контролем АГ в период COVID-19 подтверждает значимость пандемии как мощного фактора изменений в индивидуальном и популяционном поведении человека в отношении своего здоровья.

Ключевые слова: артериальная гипертония, эпидемиология, лечение, приверженность лечению, осведомлённость о заболевании, регионы России, условия проживания, ЭССЕ-РФ.

CC BY 4.0

Для цитирования: Максимов С. А., Шальнова С. А., Баланова Ю. А., Имаева А. Э., Куценко В. А., Котова М. Б., Муромцева Г. А., Евстифеева С. Е., Капустина А. В., Карамнова Н. С., Швабская О. Б., Репкина Т. В., Гоношилова Т. О., Кудрявцев А. В., Белова Н. И., Шагров Л. Л., Самотруева М. А., Ясенявская А. Л., Башкина О. А., Глуховская С. В., Левина И. А., Ширшова Е. А., Доржиева Е. Б., Урбанова Е. З., Боровкова Н. Ю., Курашин В. К., Токарева А. С., Рагино Ю. И., Симонова Г. И., Худякова А. Д., Никулин В. Н., Аслямов О. Р., Хохлова Г. В., Соловьева А. В., Родионов А. А., Крячкова О. В., Шамурова Ю. Ю., Михайлов Е. В., Тарабрина Ю. О., Атаев М. Г., Раджабов М. О., Гасанова З. М., Уметов М. А., Хакуашева И. А., Эльгарова Л. В., Ямашкина Е. И., Балыкова Л. А., Усанова А. А., Никитина А. М., Саввина Н. В., Спиридонова Ю. Е., Наумова Е. А., Юдин В. С., Кескинов А. А., Юдин С. М., Концевая А. В., Драпкина О. М. Распространённость, осведомлённость, лечение и контроль артериальной гипертонии в зависимости от характеристик регионов России по результатам исследования ЭССЕ-РФ 2012-2022 гг.: есть ли след COVID-19? *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии.* 2025;21(2):108-118. DOI: 10.20996/1819-6446-2025-3178. EDN NUMLUG

Prevalence, awareness, treatment and control of arterial hypertension depending on regional characteristics in Russia: results of the ESSE–RF study 2012–2022 — evidence of COVID–19 impact?

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

[1]National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine, Moscow, Russia
[2]Regional Center for Public Health and Medical Prevention, Barnaul, Russia
[3]Northern State Medical University, Arkhangelsk, Russia
[4]Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia
[5]Sverdlovsk Regional Medical College, Ekaterinburg, Russia
[6]Boyanov Center for Public Health and Medical Prevention, Ulan-Ude, Russia
[7]Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod, Russia
[8]Research Institute of Internal and Preventive Medicine – branch of the Institute of Cytology and Genetics, Novosibirsk, Russia
[9]Orenburg Regional Center for Public Health and Medical Prevention, Orenburg, Russia
[10]Tver State Medical University, Tver, Russia
[11]South Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russia
[12]Dagestan State Medical University, Makhachkala, Russia
[13]Dagestan Federal Research Centre of the Russian Academy of Sciences, Makhachkala, Russia
[14]Berbekov Kabardino-Balkarian State University, Nalchik, Russia
[15]Ogarev Mordovian State University, Saransk, Russia
[16]Republican Center for Public Health and Medical Prevention, Yakutsk, Russia
[17]Ammosov North-Eastern Federal University, Yakutsk, Russia
[18]Republican Center for Public Health and Medical Prevention, Cheboksary, Russia
[19]Center for Strategic Planning and Management of Biomedical Health Risks, Moscow, Russia

Aim. To analyze the individual association of arterial hypertension (AH) prevalence, awareness, treatment, and control with regional characteristics within the national epidemiological ESSE-RF study (2012-2022), assessing the impact of the COronaVIrus Disease 2019 (COVID-19) pandemic.

Material and methods. The analysis used pooled data from the ESSE-RF study across three time periods: ESSE-RF-1 (2012-2014), ESSE-RF-2 (2017-2018), ESSE-RF-3 (2020-2022). The final analytical sample across all three periods 55.725 men and women aged 25-74 years. The presence, awareness, treatment and control

of AH were considered as individual outcomes. Regional living conditions were assessed using the "Economic", "Demographic", "Industrial" and "Social" indices based on data from the National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine. Statistical analysis was performed using generalized estimating equations (logistic regression models) with calculation of Odds Ratios and 95% Confidence Intervals. To assess the impact of the COVID-19 pandemic on the associations between regional living conditions and AH prevalence, awareness, treatment, and control, separate analyses were performed in the ESSE-RF-1 2012-2014 and ESSE-RF-3 2020-2022 samples.

Results. Improvement of social living conditions was associated with a decreased probability of AH (0.90; 0.85-0.95), increased AH treatment (1.13; 1.02-1.25), and control (1.11; 1.01-1.22). A demographic shift toward a younger age structure in regions was associated with a decreased AH probability (0.83; 0.76-0.91). Increasing industrial development in regions was associated with decreased AH treatment (0.87; 0.80-0.96). Compared to sex, age, and obesity, regional indices contributed significantly less to the studied outcomes. Nevertheless, the contribution of regional living conditions was comparable to such individual predictors as education level, income, and urban/rural residence. Substantial differences were observed in the associations between regional indices and AH treatment/control in the pre-pandemic (presence of multiple associations) and pandemic (associations virtually absent) study periods.

Conclusion. The results of the study indicate associations of AH prevalence, treatment, and control with regional living conditions. The attenuation or even inversion of associations between regional characteristics and AH treatment/control during the COVID-19 period confirms the significance of the pandemic as a powerful driver of changes in individual and population health-related behavior.

Keywords: arterial hypertension, epidemiology, treatment, treatment adherence, disease awareness, Russian regions, living conditions, ESSE-RF.

For citation: Maksimov S. A., Shalnova S. A., Balanova Yu. A., Imaeva A. E., Kutsenko V. A., Kotova M. B., Muromtseva G. A., Evstifeeva S. E., Kapustina A. V., Karamnova N. S., Shvabskaya O. B., Repkina T. V., Gonoshilova T. O., Kudryavtsev A. V., Belova N. I., Shagrov L. L., Samotrueva M. A., Yasenyavskaya A. L., Bashkina O. A., Glukhovskaya S. V., Levina I. A., Shirshova E. A., Dorzhieva E. B., Urbanova E. Z., Borovkova N.Yu., Kurashin V. K., Tokareva A. S., Ragino Yu. I., Simonova G. I., Khudyakova A. D., Nikulin V. N., Aslyamov O. R., Khokhlova G. V., Solovieva A. V., Rodionov A. A., Kryachkova O. V., Shamurova Yu. Yu., Mikhailov E. V., Tarabrina Yu. O., Ataev M. G., Radzhabov M. O., Gasanova Z. M., Umetov M. A., Hakuasheva I. A., Elgarova L. V., Yamashkina E. I., Balykova L. A., Usanova A. A., Nikitina A. M., Savvina N. V., Spiridonova Yu. E., Naumova E. A., Yudin V. S., Keskinov A. A., Yudin S. M., Kontsevaya A. V., Drapkina O. M. Prevalence, awareness, treatment and control of arterial hypertension depending on regional characteristics in Russia: results of the ESSE-RF study 2012-2022 – evidence of COVID-19 impact? *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2025;21(2):108-118. DOI: 10.20996/1819-6446-2025-3178. EDN NUMLUG

*Corresponding Author (Автор, ответственный за переписку): m1979sa@yandex.ru

Received/Поступила: 21.03.2025
Review received/Рецензия получена: 02.04.2025
Accepted/Принята в печать: 30.05.2025

Введение

По глобальным оценкам 2021 г., высокое систолическое артериальное давление (АД) занимает одно из первых мест среди факторов риска, вносящих наиболее высокий вклад в глобальное бремя болезней, выраженное в годах жизни с поправкой на инвалидность (DALY) [1]. Более того, за период с 2000 г. по 2021 г. высокое систолическое АД переместилось с 4 на 2 ранговое место, с ростом доли в общем показателе DALY с 6,3 до 7,8%. Несомненно, что такой весомый вклад в состояние здоровья связан не только с самим фактом развития артериальной гипертонии (АГ), но и в значительно большей степени с эффективностью её лечения. Поэтому усилия здравоохранения направлены не только на профилактику развития АГ, но и на повышение выявляемости заболевания, охвата лечением, формирование высокой приверженности к лечению и в конечном счете на контролирование целевых значений АД.

Глобальные данные за последние десятилетия свидетельствуют об общемировых тенденциях повышения выявляемости, лечения и контроля АГ с существенными различиями по регионам планеты и отдельным странам [2]. В России в рамках анализа данных ЭССЕ-РФ отмечали значительные территориальные (региональные) различия исследуемых показателей по АГ [3]. Несомненно, что территория проживания представляет определенную среду обитания, характеристики которой следует рассматривать в качестве независимых факторов риска здоровью, в том числе и сердечно-сосудистых заболеваний [4, 5]. Для России, являющейся не только территориально самой большой страной мира, но и страной со значительными национальными, культурными, социально-экономическими, промышленно-экологическими различиями регионов, вопросы средовой обусловленности здоровья особенно актуальны.

Ранее в рамках исследования ЭССЕ-РФ 2012-2014 гг. продемонстрированы ассоциации наличия, осведомлённости, лечения и контроля АГ с региональными условиями проживания [6]. При этом в качестве региональных условий проживания использовали комплексные региональные индексы, разработанные под временной диапазон первого среза ЭССЕ-РФ, то есть характеризующие только период 2012-2014 гг. [7]. Кроме того, одним из основных ограничений данного исследования являлась относительно "бедная" шкала региональных индексов (12 регионов-участников исследования). Реализованные в 2017-2018 гг. и 2020-2022 гг. новые этапы исследования ЭССЕ-РФ позволяют значительно увеличить объём выборки и расширить шкалу региональных характеристик. Разработанные в 2025 г. комплексные российские региональные индексы за 2005-2022 гг. [8] позволяют расширить временной диапазон исследования в плане контроля ежегодных значений средовых факторов. Кроме того, в связи с тем, что тре-

тий срез ЭССЕ-РФ пришёлся на период пандемии новой коронавирусной инфекции (COronaVIrus Disease 2019, COVID-19), оказавший существенное влияние на доступность медицинских услуг, в том числе и не связанных непосредственно с COVID-19 [9, 10], стал актуален и возможен анализ воздействия пандемии на изучаемые ассоциации. Таким образом, цель исследования – провести анализ индивидуальной зависимости распространённости, осведомлённости, лечения и контроля АГ от региональных характеристик в рамках национального эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ 2012-2022 гг. с оценкой влияния на данные зависимости пандемии COVID-19.

Материал и методы

Общая характеристика выборки

Для анализа использовали индивидуальные данные, полученные в ходе российского национального исследования ЭССЕ-РФ. Ранее представлены протоколы исследования ЭССЕ-РФ [11, 12]. Исследование выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинкской декларации. До включения в исследование от всех участников получено письменное информированное согласие. Исследование проводили по единым методологическим подходам в три временных периода: ЭССЕ-РФ-1 в 2012-2014 гг. в 13 регионах России (n=21 923), ЭССЕ-РФ-2 в 2017-2018 гг. в 4 регионах (n=6732), ЭССЕ-РФ-3 в 2020-2022 гг. в 15 регионах (n=28 731). Во всех трех временных срезах обследовали лиц обоих полов. По возрастному диапазону в 2012-2014 и в 2017-2018 гг. обследовали лиц 25-64 лет, а в 2020-2022 гг. – лиц 35-74 лет. Суммарное количество обследованных за все три временных среза составило 57 386 мужчин и женщин в возрасте 25-74 лет. После удаления лиц с пропущенными данными общий объём итоговой аналитической выборки составил 55 725 человек. Годы сбора данных и объёмы выборок регионов-участников исследования ЭССЕ-РФ представлены в табл. 1.

Индивидуальные исходы

Измерение АД проводили в положении сидя, на правом плече обследуемого автоматическим тонометром после 5-минутного отдыха, двукратно с интервалом примерно 2-3 мин. Далее вычисляли среднее из двух значений АД. Сведения об осведомлённости о наличии АГ и приёме антигипертензивных препаратов получены со слов респондентов.

В качестве исследуемых индивидуальных исходов рассматривали 4 бинарных (да/нет) показателя:

• наличие АГ – при среднем систолическом АД 140 мм рт.ст. или выше, и/или среднем диастолическом АД 90 мм рт.ст. или выше, и/или приёме антигипертензивных препаратов в течение последних 2 нед.;

• осведомлённость о наличии АГ – при наличии АГ и ответе "Да" на вопрос: "Говорил ли Вам когда-нибудь врач или другой медицинский работник, что у Вас повышенное артериальное давление?";

• лечение АГ – при осведомлённости о наличии АГ и приёме антигипертензивных препаратов в течение последних 2 нед.;

• контроль АГ – при приёме антигипертензивных препаратов и среднем систолическом АД <140 мм рт.ст. и среднем диастолическом АД <90 мм рт.ст.

Формирование аналитических выборок по 4 исследуемым исходам представлено на рис. 1.

Индивидуальные ковариаты

В качестве корректируемых индивидуальных модификаторов эффекта рассматривали: место проживания (город/село), пол, возраст, семейное положение (есть/нет семьи), образование (высшее/не высшее), доход, статус курения (курит/не курит), ожирение.

Уровень дохода оценивали косвенно по ответам на три вопроса, полученным в ходе интервьюирования и характеризующим долю дохода на приобретение еды. Также учитывалось мнение респондентов о финансовых возможностях семьи и обеспеченности по сравнению с другими семьями. По сумме баллов рассчитаны терцили в соответствии со значениями которых уровень дохода группирован на 3 категории: "Низкий", "Средний", "Высокий".

В ходе обследования проводили измерение роста и веса респондентов, на основании которых рассчитывали индекс массы тела. Ожирение констатировали при значении индекса массы тела 30,0 кг/м^2 и выше.

Региональные характеристики

В качестве региональных характеристик использовались ежегодные "Экономический", "Демографический", "Промышленный" и "Социальный" индексы, рассчитанные для всех регионов России в "НМИЦ терапии и профилактической медицины". Методика получения и подробное описание региональных индексов представлены ранее [13]. Региональные индексы рассчитаны с помощью метода главных компонент и представляют собой безразмерные величины с нормальным распределением, средним значением 0 и стандартным отклонением 1. Увеличение "Экономического" индекса характеризует высокий уровень экономики в регионе, доходов и расходов населения, а также неравенства в распределении доходов. Увеличение "Демографического" индекса означает смещение возрастно-половой структуры населения региона в сторону более молодых возрастов, а также мужчин, увеличение рождаемости и прироста населения. Увеличение "Промышленного" индекса характеризует высокий объём промышленного производства в регионе с одновременным ухудшением экологии. Увеличение "Социального" индекса означает улучшение социальной обстановки в реги-

Таблица 1. Годы сбора данных, объёмы выборок и значения региональных индексов регионов-участников исследования ЭССЕ-РФ в аналитической выборке

Регион	Годы исследования	Объём выборки, чел.	Значения региональных индексов			
			Экономический	Демографический	Промышленный	Социальный
Кабардино-Балкарская Республика	2020/2021	1776	-0,738/-0,517	1,026/1,129	-0,484/-0,495	1,926/2,029
Республика Бурятия	2020/2021	1793	-0,372/-0,444	1,251/1,189	-0,419/-0,432	-0,845/-0,944
Республика Дагестан	2020/2021/2022	2964	0,053/-0,071/ -0,052	2,254/2,154/2,182	-0,427/-0,457/ -0,458	2,149/2,170/2,199
Республика Карелия	2017	1527	-0,421	-0,813	-0,405	-1,017
Республика Мордовия	2020	1794	-0,921	-1,009	-0,377	0,457
Республика Саха – Якутия	2020/2021/2022	1819	1,237/1,292/1,348	1,376/1,212/1,206	-0,264/-0,262/ -0,252	-0,303/-0,398/ -0,402
Республика Северная Осетия – Алания	2012/2013	1973	-0,679/-0,746	0,475/0,490	-0,505/-0,494	1,864/1,941
Чувашская Республика	2020/2022	1830	-0,966/-0,933/ -0,933	-0,150/-0,090/ -0,121	-0,338/-0,347/ -0,331	0,316/0,253/0,249
Алтайский край	2021	1900	-0,798	-0,351	-0,259	-0,330
Краснодарский край	2017	1724	0,994	0,127	0,550	0,808
Красноярский край	2014	1448	0,347	0,013	0,402	-0,562
Приморский край	2013/2014	2015	0,290/0,440	0,019/0,042	-0,082/-0,074	-0,830/-1,034
Архангельская область	2021	1808	0,072	-0,610	-0,312	-1,076
Астраханская область	2021	910	-0,627	0,524	-0,346	0,355
Волгоградская область	2012/2013	1363	-0,543/-0,541	-0,604/-0,635	0,034/0,018	0,412/0,410
Вологодская область	2013/2014	1439	-0,581/-0,570	-0,189/-0,209	-0,079/-0,079	-0,992/-0,798
Воронежская область	2012/2013	1528	-0,052/0,098	-0,928/-0,971	-0,149/-0,137	0,624/0,443
Ивановская область	2012/2013	1764	-0,782/-0,756	-1,134/-1,113	-0,369/-0,357	-0,067/0,103
Кемеровская область	2013	1522	-0,414	-0,247	0,531	-0,941
Нижегородская область	2021	2508	0,299	-0,816	0,212	-0,062
Новосибирская область	2021/2022	1199	0,110/0,160	-0,112/-0,112	-0,079/-0,059	-0,281/-0,316
Омская область	2017	1594	-0,182	-0,169	-0,063	0,086
Оренбургская область	2012	1500	-0,453	0,212	0,141	-0,226
Оренбургская область	2020/2021/2022	2062	0,010/0,110/0,160	-0,177/-0,112/ -0,112	-0,078/-0,079/ -0,059	-0,417/-0,281/ -0,316
Рязанская область	2017/2018	1583	-0,508/-0,512	-1,000/-1,016	-0,243/-0,256	0,328/0,442
Самарская область	2012/2013	1551	0,647/0,595	-0,703/-0,687	0,538/0,528	0,557/0,648
Свердловская область	2020/2021	1745	0,763/0,722	-0,132/-0,066	0,876/0,927	-0,274/-0,408
Тверская область	2020/2021	2012	-0,587/-0,550	-0,949/-0,983	-0,139/-0,147	-0,447/-0,383
Томская область	2012	1503	-0,281	-0,107	-0,319	-0,162
Тюменская область	2012/2013	1571	1,314/0,656	0,978/0,977	0,121/0,014	-1,608/-0,508
Челябинская область	2021	2498	-0,586	-0,161	0,520	-0,404
г. Санкт-Петербург	2012/2013	1502	1,428/1,428	-0,996/-0,939	4,968/4,799	3,055/3,177

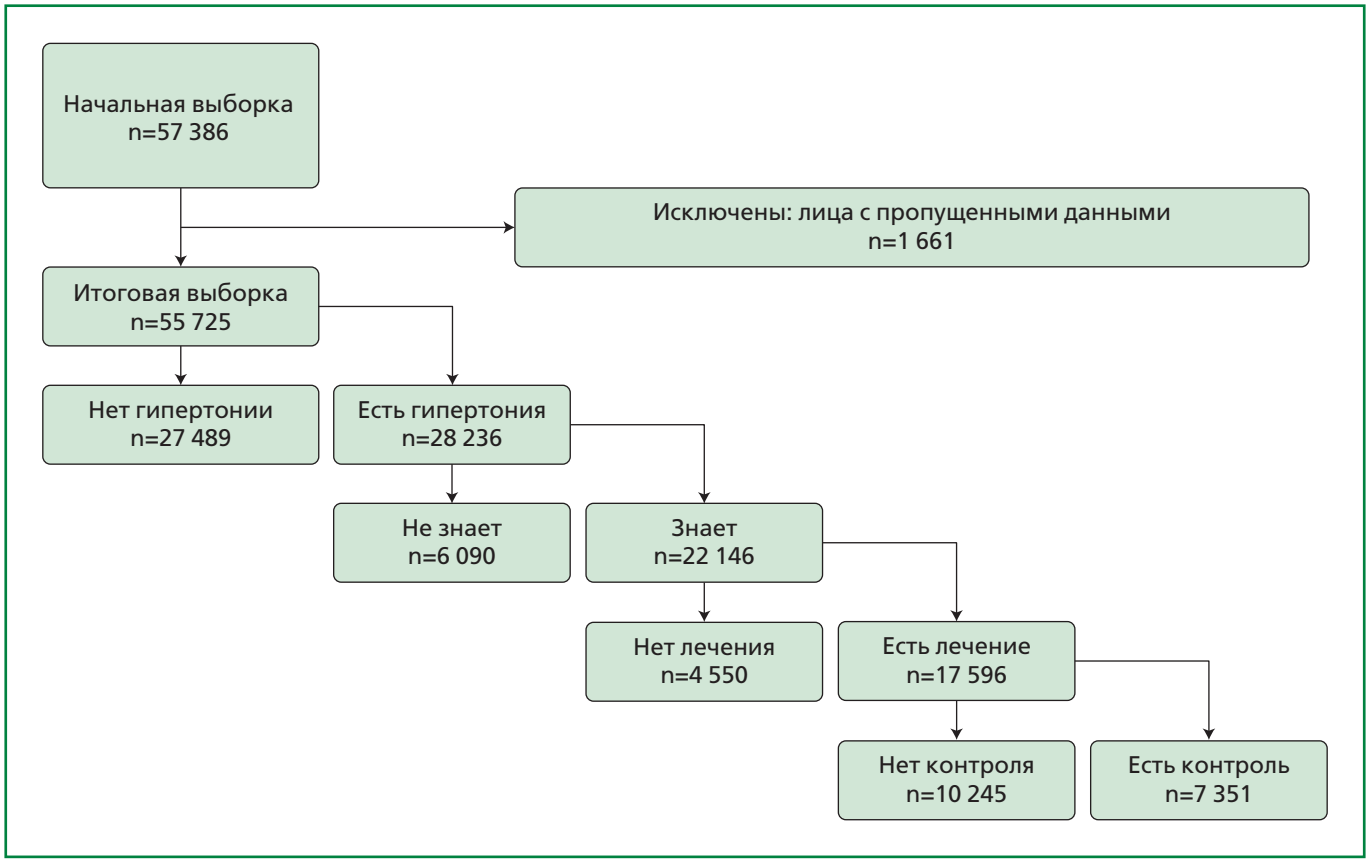


Рисунок 1. Формирование аналитических выборок по наличию, осведомлённости, лечению и контролю АГ.

оне, включая снижение числа абортов, преступлений, самоубийств, дорожно-транспортных происшествий, продажи алкоголя.

Индивидуальные данные на основании года участия в исследовании и региона проживания совмещены с соответствующими значениями региональных индексов. Значения региональных индексов регионов-участников исследования ЭССЕ-РФ представлены в табл. 1.

Статистический анализ

При описании количественных данных рассчитывали среднее значение и стандартное отклонение, при описании качественных данных – доли в процентах.

Исследуемые данные представлены двухуровневой выборкой с индивидуальными и региональными характеристиками, в связи с этим для определения ассоциаций использовали обобщённые оценочные уравнения с устойчивыми стандартными ошибками. В логистические регрессионные модели вводили все индивидуальные модификаторы (ковариаты) и региональные индексы. Так как исследование ЭССЕ-РФ охватывает значительный 10-летний период, для учёта возможного модифицирующего влияния временного тренда в модель вводили бинарные фиктивные переменные ЭССЕ-РФ-1 и ЭССЕ-РФ-3. В ходе статистического анализа рассчитывали отношения шансов (ОШ) и 95% доверительный интервал (ДИ). Статистику хи-квадрата Вальда использовали для оценки условного вклада индивидуальных характеристик и региональных индексов в исследуемые исходы.

Для оценки влияния пандемии COVID-19 на ассоциации региональных условий проживания с распространённостью, осведомлённостью, лечением и контролем АГ проведён раздельный анализ в выборках ЭССЕ-РФ-1 2012-2014 гг. и ЭССЕ-РФ-3 2020-2022 гг. Также, как и в основном анализе, в регрессионные модели вводили все индивидуальные модификаторы (ковариаты) и региональные индексы.

Критическим уровнем статистической значимости принимали 0,05. Все статистические процедуры выполнены в SPSS версии 22 (IBM Corp. США).

Результаты

Структура аналитической выборки следующая: 56,6% женщин; лиц 25-34 лет – 10,8%, 35-44 лет – 23,1%, 45-54 лет – 26,2%, 55-64 лет – 27,8%, 65-74 лет – 12,1%; 78,9% городских жителей; доход от 3 до 7 баллов – 13,4%, 8-10 баллов – 68,8%, 11-15 баллов – 17,8%; 67,2% семейных; 45,7% с высшим образованием; 33,3% лиц с ожирением; 19,5% курящих.

Таблица 2. Наличие, осведомлённость, лечение и контроль АГ в зависимости от индивидуальных и региональных характеристик

Показатели	Исходы артериальной гипертонии											
	Наличие, n=55 725			Осведомлённость, n=28 236			Лечение, n=22 146			Контроль, n=17 596		
	ОШ (95% ДИ)	p	Хи-квадрат	ОШ (95% ДИ)	p	Хи-квадрат	ОШ (95% ДИ)	p	Хи-квадрат	ОШ (95% ДИ)	p	Хи-квадрат
Село (реф.: город)	1,10 (1,03-1,18)	0,004	8,5	0,97 (0,86-1,09)	0,57	0,3	0,99 (0,87-1,13)	0,89	0,1	0,88 (0,77-0,93)	0,039	4,3
Мужчины (реф.: женщины)	1,49 (1,39-1,60)	<0,001	132,6	0,66 (0,59-0,74)	<0,001	52,7	0,48 (0,44-0,52)	<0,001	290,6	0,61 (0,55-0,67)	<0,001	91,8
Возраст, годы	1,08 (1,07-1,08)	<0,001	1988,4	1,04 (1,04-1,05)	<0,001	267,4	1,04 (1,04-1,05)	<0,001	451,7	0,98 (0,97-0,98)	<0,001	48,9
Семья есть	0,98 (0,94-1,03)	0,42	0,6	0,94 (0,86-1,02)	0,14	2,2	1,08 (1,00-1,17)	0,043	4,1	0,95 (0,89-1,03)	0,20	1,6
Высшее образование	0,81 (0,77-0,85)	<0,001	60	1,08 (0,99-1,17)	0,079	3,1	0,96 (0,88-1,04)	0,34	0,9	1,23 (1,14-1,32)	<0,001	29,4
Доход, баллы	0,96 (0,95-0,98)	<0,001	18	0,95 (0,92-0,98)	0,001	11,4	0,97 (0,95-0,99)	0,001	11	1,00 (0,99-1,02)	0,60	0,3
Курение	1,01 (0,96-1,07)	0,65	0,2	0,92 (0,82-1,02)	0,11	2,5	0,86 (0,79-0,94)	<0,001	12,2	1,08 (0,98-1,19)	0,12	2,5
Ожирение	3,16 (2,98-3,35)	<0,001	1488,4	1,57 (1,46-1,70)	<0,001	133,1	1,21 (1,10-1,34)	<0,001	15,6	0,62 (0,58-0,67)	<0,001	190,9
Экономический индекс	1,08 (0,99-1,17)	0,078	3,1	0,95 (0,76-1,19)	0,68	0,2	0,92 (0,82-1,04)	0,18	1,8	0,84 (0,70-1,01)	0,067	3,3
Демографический индекс	0,83 (0,76-0,91)	<0,001	16,5	0,87 (0,71-1,05)	0,14	2,2	0,91 (0,81-1,01)	0,067	3,4	1,05 (0,90-1,22)	0,56	0,3
Промышленный индекс	0,97 (0,91-1,03)	0,26	1,2	1,06 (0,87-1,29)	0,56	0,3	0,87 (0,80-0,96)	0,003	8,7	1,03 (0,91-1,18)	0,62	0,2
Социальный индекс	0,90 (0,85-0,95)	<0,001	16,6	0,97 (0,88-1,07)	0,54	0,4	1,13 (1,02-1,25)	0,020	5,4	1,11 (1,01-1,22)	0,025	5

Модели корректировались на фиктивные переменные ЭССЕ-РФ-1 2012-2014 гг. и ЭССЕ-РФ-3 2020-2022 гг. Хи-квадрат Вальда отражает вклад индивидуальных и региональных предикторов в наличие, осведомлённость, лечение и контроль АГ

ОШ – отношение шансов, ДИ – доверительный интервал, Реф. – референс

По исследуемым исходам: доля лиц с АГ составляет 50,7% (n=28 236), из них осведомлены о наличии АГ – 78,4% (n=22 146), из них принимают антигипертензивную терапию – 79,5% (n=17 596), из них контролируют АД – 41,8% (n=7351). Распространённость исследуемых исходов существенно различается по регионам (рис. 2). Следует учитывать, что региональные выборки различаются по времени участия в исследовании ЭССЕ-РФ, половой и социальной, а в особенности возрастной структуре, что требует применения многофакторных методов статистического анализа при оценке ассоциаций исходов с региональными характеристиками.

В табл. 2 представлены вероятность наличия, осведомлённости, лечения и контроля АГ в зависимости от региональных предикторов. Вероятность АГ снижается при увеличении "Демографического" индекса (ОШ=0,83; 95% ДИ 0,76-0,91) и "Социального" индекса (ОШ=0,90; 95% ДИ 0,85-0,95). Лечение АГ снижается при росте "Промышленного" индекса (ОШ=0,87; 95% ДИ 0,80-0,96) и увеличивается при росте "Социального" индекса (ОШ=1,13; 95% ДИ 1,02-1,25). Контроль АГ увеличивается при росте "Социального" индекса (ОШ=1,11; 95% ДИ 1,01-1,22). По осведомлённости об АГ не выявлено статистически значимых ассоциаций с региональными индексами.

По сравнению с традиционными индивидуальными предикторами, такими как пол, возраст и факт ожирения, региональные индексы вносят значительно меньший вклад в изучаемые исходы (см. табл. 2). Тем не менее вклад региональных условий проживания сопоставим индивидуальными предикторами – уровенем образования и дохода, городским/сельским проживанием.

В зависимости от периода исследования ЭССЕ-РФ-1 2012-2014 гг. и ЭССЕ-РФ-3 2020-2022 гг. отсутствуют различия по ассоциациям региональных характеристик с вероятностью АГ и осведомлённостью. В данных выборках так же, как и в общей выборке, вероятность АГ обратно ассоциируется с "Демографическим" и "Социальным" индексами, а по осведомлённости статистически значимых ассоциаций не выявлено. В то же время наблюдаются существенные различия по ассоциациям региональных индексов с лечением (рис. 3А) и контролем (рис. 3Б) АГ.

В выборке ЭССЕ-РФ-1 вероятность лечения АГ увеличивается при росте "Экономического" (ОШ=1,20; 95% ДИ 1,07-1,34) и "Социального" (ОШ=1,27; 1,19-1,36) индексов, и снижается – при росте "Промышленного" индекса (ОШ=0,77; 0,71-0,83). В выборке ЭССЕ-РФ-3 отмечается только одна статистически значимая ассоциация: снижение лечения АГ при росте "Экономического" индекса (ОШ=0,80; 95% ДИ 0,70-0,92).

В выборке ЭССЕ-РФ-1 отмечается снижение контроля АГ при росте "Экономического" индекса

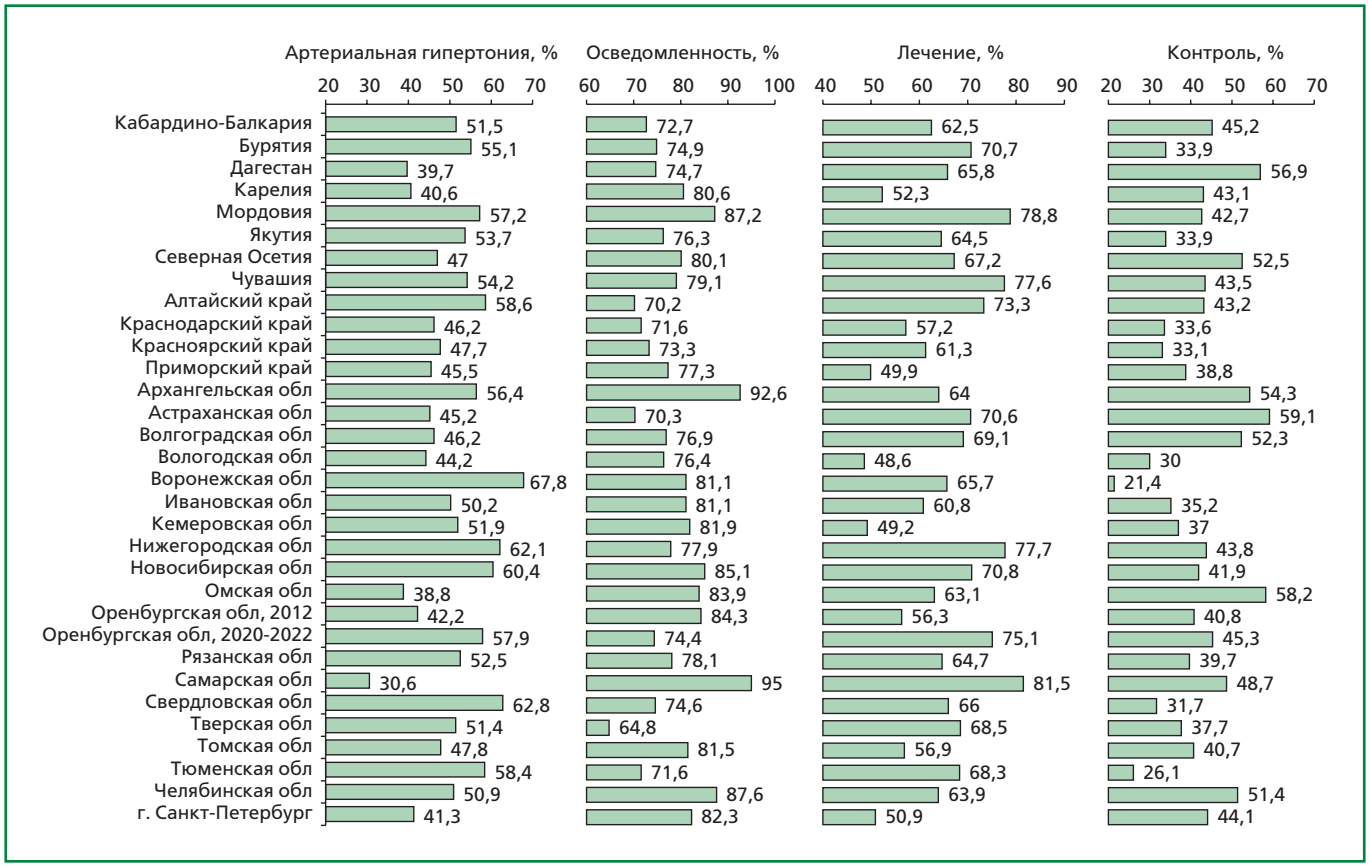


Рисунок 2. Наличие, осведомлённость, лечение и контроль АГ в регионах-участниках исследования ЭССЕ-РФ.

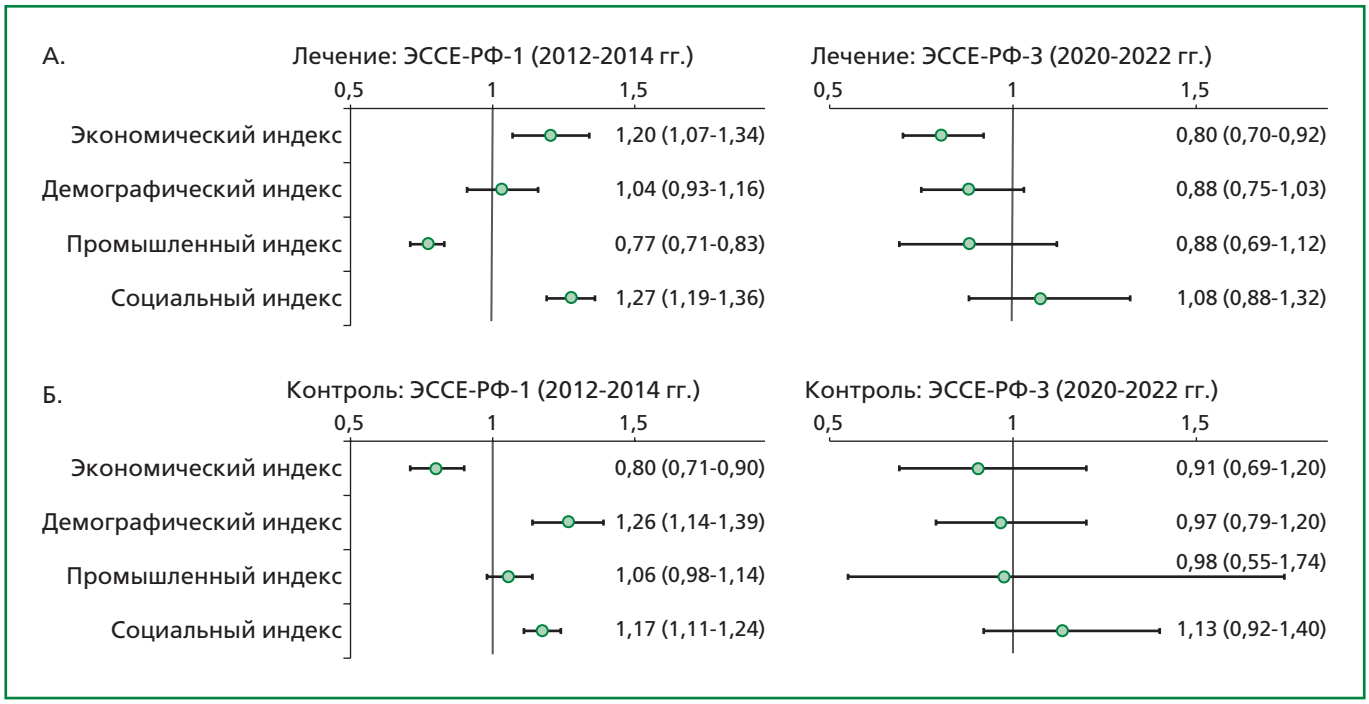


Рисунок 3. Ассоциации лечения (А) и контроля (Б) АГ в выборках ЭССЕ-РФ-1 и ЭССЕ-РФ-3.

(ОШ=0,80; 95% ДИ 0,71-0,90) и увеличение контроля АГ при росте "Демографического" (ОШ=1,26; 95% ДИ 1,14-1,39) и "Социального" (ОШ=1,17; 1,11-1,24) индексов. В выборке ЭССЕ-РФ-3 какие-либо статистически значимые ассоциации региональных индексов с контролем АГ отсутствуют.

Обсуждение

Доказана зависимость распространённости, лечения и контроля АГ от региональных условий проживания населения России. Из региональных характеристик наибольшее влияние на исследуемые исходы оказывают социальные условия, при улучшении которых снижается распространённость АГ, увеличивается охват лечением и контроль АД. Данные ассоциации стабильны как у мужчин, так и у женщин. Ранее проведённое исследование в выборке ЭССЕ-РФ-1 показало такие же по направленности ассоциации, но только менее выраженные [6]. Зарубежные исследования также свидетельствуют о зависимости распространённости АГ, её лечения и контроля от социальной среды на уровне района проживания. Так, систематический обзор 57 публикаций (2024) показал, что благоприятные социальные характеристики района проживания связаны с более низкой распространённостью АГ и лучшим её контролем среди взрослого американского населения [13].

Следует отметить, что зарубежные исследования, как правило, оперируют понятием социально-экономического благополучия или депривации. В настоящем исследовании, наряду с ассоциациями социальных характеристик, экономические условия проживания в регионах не показали устойчивых ассоциаций с исходами по АГ в общей выборке, что, по-видимому, свидетельствует о приоритете влияния социальных условий проживания перед экономическими на распространённость, лечение и контроль АГ. По мнению авторов, в соответствии со спецификацией "Социального" индекса это является отражением потенцирующего влияния ухудшения социальных условий проживания и маргинализации общества на формирование высокой аллостатической нагрузки [14], что реализуется увеличением вероятности повышения АД и в итоге развитием АГ. Одновременно с этим, по-видимому, в условиях неблагоприятной социальной среды формируется традиция населения к снижению приверженности лечению и профилактике. Поведенческие привычки преобладающей части населения "переносятся" на всё население этого региона, условно говоря: "если все остальные делают это, я, наверное, тоже должен это делать", что согласуется с теорией запланированного поведения Icek Ajzen [15]. Ранее в рамках исследования ЭССЕ-РФ-1 было продемонстрировано аналогичное влияние неблагоприятных социальных условий проживания на увеличение распространённости деструктивного поведения населения в отношении своего здоровья, в частности, курения и потребления алкоголя [7, 16].

Смещение демографической структуры населения региона в сторону более молодых возрастных групп ассоциируется со снижением вероятности АГ. Авторы предполагают, что данные ассоциации "Демографического" индекса могут реализовываться за счёт различий состояния здоровья в результате межрегиональной миграции. Вследствие оттока социально и профессионально активной части трудоспособного населения повышается "концентрация" лиц старших возрастных групп и молодежи с низким уровнем социальной и профессиональной мобильности, то есть формируется демографическая "депрессивность" региона. В то же время, как показывают исследования в разных странах, мигрируют и уезжают дальше от дома с большей вероятностью более здоровые люди [17, 18], с высоким уровнем социальной и профессиональной мобильности.

Увеличение промышленной развитости региона ассоциируется со снижением вероятности лечения АГ, что может объясняться "переносом" привычек значительной части населения на всё население этого региона аналогично с "Социальным" индексом. В промышленно развитых регионах значительная доля населения вовлечена в традиционно "рабочие" профессии ("синие воротнички"), в которых преобладают стереотипы "маскулинного" или "мужественного" поведения в отношении своего здоровья. В то же время, как показывают исследования, в преимущественно "мужских" рабочих профессиях выше риски вредных привычек [19], низкой грамотности в вопросах здоровья [20], слабой приверженности лечению [21], низкого контроля результатов терапии [22], а также в целом обращению за медицинской помощью [23].

Любопытны различия ассоциаций в выборках "доковидного" и "ковидного" периодов исследования. Пандемия COVID-19 и связанные с ней ограничения существенно повлияли на образ жизни населения, включая и некоторые аспекты, касающиеся обращения за медицинской помощью [9, 24], приверженности терапии хронических неинфекционных заболеваний [9, 10, 25], а также самоконтроля параметров своего состояния, например, уровня АД [26]. Результаты российских эпидемиологических исследований свидетельствуют о сравнимых уровнях приверженности лечению АГ и контролю АД в допандемийный и пандемийный период [27]. Сопоставление результатов ЭССЕ-РФ-3 с предыдущими временными срезами показало отсутствие различий по охвату антигипертензивной терапией, на фоне увеличения контроля АД в период пандемии COVID-19 [28]. Результаты настоящего исследования подтверждают множественные ассоциации региональных условий проживания с лечением и контролем АГ в допандемийный период, но практически отсутствие ассоциаций в период пандемии. Следовательно, период пандемии следует рассматривать как новый мощный фактор, снизивший или перевернувший (как в случае с ассоциацией "Экономического" индекса с лечением АГ) влияние обычных средовых факторов. Характерно, что изменение отразилось именно на поведенческих аспектах АГ — приёме антигипертензивных препаратов и контроле АД, — в то время как ассоциации вероятности АГ и осведомлённости о её наличии остались без изменений.

Заключение

Подтверждена ассоциация распространённости, лечения и контроля АГ с региональными условиями проживания. Механизмы формирования данных ассоциаций могут существенно различаться — от социально обусловленной аллостатической нагрузки до миграционной составляющей и поведенческой адаптации населения к традициям общества. Вклад региональных условий проживания, хотя и статистически значимый, тем не менее уступает роли традиционных индивидуальных предикторов развития, лечения и контроля АГ, таких как пол, возраст, ожирение. Однако понимание условий формирования здоровья в зависимости от среды обитания позволяет более целенаправленно оценивать региональные риски, прогнозировать популяционное здоровье и, возможно, учитывать имеющиеся знания при разработке и внедрении профилактических программ. Снижение силы или даже инверсия ассоциаций региональных характеристик с лечением и контролем АГ в период COVID-19 показывает значимость пандемии как мощного фактора изменений в индивидуальном и популяционном поведении человека в отношении своего здоровья.

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

Финансирование: Исследование выполнено в рамках многоцентрового наблюдательного исследования "Эпидемиология Сердечно-Сосудистых Заболеваний и их факторов риска в регионах Российской Федерации" ("ЭССЕ-РФ").

Funding: The study was performed as part of a Multicenter Observational Study on the Epidemiology of Cardiovascular Diseases and their Risk Factors in the regions of the Russian Federation (ESSE-RF).

References / Литература

1. GBD 2021 Risk Factors Collaborators. Global burden and strength of evidence for 88 risk factors in 204 countries and 811 subnational locations, 1990-2021: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2021. Lancet. 2024;403(10440):2162-203. DOI:10.1016/S0140-6736(24)00933-4.
2. NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Worldwide trends in hypertension prevalence and progress in treatment and control from 1990 to 2019: a pooled analysis of 1201 population-representative studies with 104 million participants. Lancet. 2021;398(10304):957-80. DOI:10.1016/S0140-6736(21)01330-1.
3. Balanova JA, Shalnova SA, Kutsenko VA, et al. Population aspects of arterial hypertension therapy. Focus on fixed combinations. Arterial'naya Gipertenziya (Arterial Hypertension). 2022;28(5):482-91 (In Russ.) [Баланова Ю. А., Шальнова С. А., Куценко В. А. и др. Популяционные аспекты терапии артериальной гипертензии. Фокус на фиксированные комбинации. Артериальная гипертензия. 2022;28(5):482-91]. DOI:10.18705/1607-419X-2022-28-5-482-491.
4. Daniel M, Moore S, Kestens Y. Framing the biosocial pathways underlying associations between place and cardiometabolic disease. Health Place. 2008;14(2):117-32. DOI:10.1016/j.healthplace.2007.05.003.
5. Chow CK, Lock K, Teo K, et al. Environmental and societal influences acting on cardiovascular risk factors and disease at a population level: a review. Int J Epidemiol. 2009;38(6):1580-94. DOI:10.1093/ije/dyn258.
6. Maksimov SA, Balanova YA, Shalnova SA, et al. Regional living conditions and the prevalence, awareness, treatment, control of hypertension at the individual level in Russia. BMC Public Health. 2022;22(1):202. DOI:10.1186/s12889-022-12645-8.
7. Maksimov SA, Shalnova SA, Balanova YA, et al. What regional living conditions affect individual smoking of adults in Russia. Int J Public Health. 2021;66:599570. DOI:10.3389/ijph.2021.599570.
8. Maksimov SA, Shalnova SA, Drapkina OM. Justification and development of regional indices determining the Russian Federation population health in 2005–2022. Russian Journal of Preventive Medicine. 2025;28(2):7-12 (In Russ.) [Максимов С. А., Шальнова С. А., Драпкина О. М. Обоснование и разработка региональных индексов, определяющих здоровье населения Российской Федерации в 2005–2022 гг. Профилактическая медицина. 2025;28(2):7-12]. DOI:10.17116/profmed2025280217.
9. Tuczyńska M, Matthews-Kozanecka M, Baum E. Accessibility to Non-COVID Health Services in the World During the COVID-19 Pandemic: Review. Front Public Health. 2021;9:760795. DOI:10.3389/fpubh.2021.760795.
10. Iakovleva MV, Korotkova IS, Starovoitova OA, Shchelkova OYu. Adherence to chronic disease treatment in specific social conditions: a review of studies during the COVID-19 pandemic. Bulletin of Psychotherapy. 2024;(89):5-18 (In Russ.) [Яковлева М. В., Короткова И. С., Старовойтова О. А., Щелкова О. Ю. Приверженность пациентов лечению хронических заболеваний в особых социальных условиях: обзор зарубежных исследований в период пандемии COVID-19. Вестник психотерапии. 2024;(89):5-18]. DOI:10.25016/2782-652X-2024-0-89-05-18.
11. Research organizing committee of the ESSE-RF project. Epidemiology of cardiovascular diseases in different regions of Russia (ESSE-RF). The rationale for and design of the study. Russian Journal of Preventive Medicine. 2013;16(6):25-34 (In Russ.) [Научно-организационный комитет проекта ЭССЕ-РФ. Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний в различных регионах России (ЭССЕ-РФ). Обоснование и дизайн исследования. Профилактическая медицина. 2013;16(6):25-34].
12. Drapkina OM, Shalnova SA, Imaeva AE, et al. Epidemiology of Cardiovascular Diseases in Regions of Russian Federation. Third survey (ESSE-RF-3). Rationale and study design. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2022;21(5):3246. (In Russ.) [Драпкина О. М., Шальнова С. А., Имаева А. Э. и др. Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний и их факторов риска в регионах Российской Федерации. Третье исследование (ЭССЕ-РФ-3). Обоснование и дизайн исследования. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2022;21(5):3246]. DOI:10.15829/1728-8800-2022-3246.
13. Metlock FE, Hinneh T, Benjasirisan C, et al. Impact of social determinants of health on hypertension outcomes: a systematic review. Hypertension. 2024;81(8):1675-700. DOI:10.1161/HYPERTENSIONAHA.123.22571.
14. Mocayar Marón FJ, Ferder L, Saraví FD, Manucha W. Hypertension linked to allostatic load: from psychosocial stress to inflammation and mitochondrial dysfunction. Stress. 2019;22(2):169-81. DOI:10.1080/10253890.2018.1542683.
15. Ajzen I. The theory of planned behavior. Organizational Behavior and Human Decision Processes. 1991;50(2):179-211. DOI:10.1016/0749-5978(91)90020-T.
16. Maksimov SA, Shalnova SA, Muromtseva GA, et al. Individual alcohol consumption by the population of Russia versus regional living conditions. Global Health Journal. 2024;8(1):24-31. DOI:10.1016/j.glohj.2024.02.001.
17. Lu Y, Qin L. Healthy migrant and salmon bias hypotheses: a study of health and internal migration in China. Soc Sci Med. 2014;102:41-8. DOI:10.1016/j.socscimed.2013.11.040.
18. Vaalavuo M, Sihvola MW. Are the sick left behind at the peripheries? Health selection in migration to Growing Urban Centres in Finland. Eur J Popul. 2020;37(2):341-366. DOI:10.1007/s10680-020-09568-8.
19. Maksimov SA, Indukaeva EV, Artamonova GV. Spread of smoking in the occupational groups of Western Siberia. Russian Journal of Preventive Medicine. 2015;18(1):28-31 (In Russ.) [Максимов С. А., Индукаева Е. В., Артамонова Г. В. Распространенность курения в профессиональных группах Западной Сибири. Профилактическая медицина. 2015;18(1):28-31]. DOI:10.17116/profmed201518128-31.
20. Milner A, Shields M, Scovelle AJ, et al. Health literacy in male-dominated occupations. Am J Mens Health. 2020;14(5):1557988320954022. DOI:10.1177/1557988320954022.
21. Ruiz-Aranjuelo A, Chabbar-Boudet MC, Gambó-Ruberte EP, et al. Analysis of medium-term adherence after the implementation of a cardiac rehabilitation program. Arch Cardiol Mex. 2023;93(2):131-8. DOI:10.24875/ACM.21000156.
22. Kwon J, Lim CY, Kim M. Uncontrolled blood pressure in hypertensive patients with high medication adherence: a Korean nationwide population-based study. Korean J Fam Med. 2020;41(1):28-37. DOI:10.4082/kjfm.19.0051.
23. Halonen JI, Koskinen A, Varje P, et al. Mental health by gender-specific occupational groups: Profiles, risks and dominance of predictors. J Affect Disord. 2018;238:311-16. DOI:10.1016/j.jad.2018.06.007.
24. Nalotova OS, Alesinsky MM, Nalotov SV, et al. Pharmacoepidemiology of arterial hypertension in adult population of Donetsk city with COVID-19. Journal of Volgograd State Medical University. 2023;20(4):142-6 (In Russ.) [Налётова О. С., Алесинский М. М., Налётов С. В. и др. Фармакоэпидемиология артериальной гипертензии взрослого населения города Донецка, перенесшего COVID-19. Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. 2023;20(4):142-6]. DOI:10.19163/1994-9480-2023-20-4-142-146.

25. Egan BM, Sutherland SE, Macri CI, et al. Association of baseline adherence to antihypertensive medications with adherence after shelter-in-place guidance for COVID-19 among US adults. JAMA Netw Open. 2022;5(12):e2247787. DOI:10.1001/jamanetworkopen.2022.47787.
26. Meador M, Coronado F, Roy D, et al. Impact of COVID-19-related care disruptions on blood pressure management and control in community health centers. BMC Public Health. 2022;22(1):2295. DOI:10.1186/s12889-022-14763-9.
27. Rotar OP, Erina AM, Boiarinova MA, et al. Hypertension control during the COVID-19 pandemic: results of the MMM2021 in Russia. Russian Journal of Cardiology. 2022;27(4):5014 (In Russ.) [Ротарь О.П., Ерина А.М., Бояринова М.А. и др. Контроль артериальной гипертензии в период пандемии коронавирусной инфекции: результаты российской акции скрининга МММ2021. Российский кардиологический журнал. 2022;27(4):5014]. DOI:10.15829/1560-4071-2022-5014.
28. Balanova YuA, Drapkina OM, Kutsenko VA, et al. Hypertension in the Russian population during the COVID-19 pandemic: sex differences in prevalence, treatment and its effectiveness. Data from the ESSE-RF3 study. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2023;22(8S):3785 (In Russ.) [Баланова Ю.А., Драпкина О.М., Куценко В.А. и др. Артериальная гипертония в российской популяции в период пандемии COVID-19: гендерные различия в распространённости, лечении и его эффективности. Данные исследования ЭССЕ-РФ3. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2023;22(8S):3785]. DOI:10.15829/1728-8800-2023-3785.

Сведения об Авторах/About the Authors
Максимов Сергей Алексеевич *[Sergey A. Maksimov]*
eLibrary SPIN 4362-1967, ORCID 0000-0003-0545-2586
Шальнова Светлана Анатольевна *[Svetlana A. Shalnova]*
eLibrary SPIN 7417-2194, ORCID 0000-0003-2087-6483
Баланова Юлия Андреевна *[Yulia A. Balanova]*
eLibrary SPIN 7417-2194, ORCID 0000-0001-8011-2798
Имаева Асия Эмвяровна *[Asiia E. Imaeva]*
eLibrary SPIN 7568-9285, ORCID 0000-0002-9332-0622
Куценко Владимир Александрович *[Vladimir A. Kutsenko]*
eLibrary SPIN 8567-1789, ORCID 0000-0001-9844-3122
Котова Марина Борисовна *[Marina B. Kotova]*
eLibrary SPIN 9581-1147, ORCID 0000-0002-6370-9426
Муромцева Галина Аркадьевна *[Galina A. Muromtseva]*
eLibrary SPIN 9872-8010, ORCID 0000-0002-0240-3941
Евстифеева Светлана Евгеньевна *[Svetlana E. Evstifeeva]*
eLibrary SPIN 3706-2581, ORCID 0000-0002-7486-4667
Капустина Анна Владимировна *[Anna V. Kapustina]*
eLibrary SPIN 1280-2172, ORCID 0000-0002-9624-9374
Карамнова Наталья Станиславовна *[Natalia S. Karamnova]*
eLibrary SPIN 2878-3016, ORCID 0000-0002-8604-712X
Швабская Ольга Борисовна *[Olga B. Shvabskaya]*
eLibrary SPIN 1193-2792, ORCID 0000-0001-9786-4144
Репкина Татьяна Викторовна *[Tatyana V. Repkina]*
eLibrary SPIN 5855-5780, ORCID 0000-0003-4583-313X
Гоношилова Татьяна Олеговна *[Tatyana O. Gonoshilova]*
eLibrary SPIN 6868-9540, ORCID 0000-0002-7522-9286
Кудрявцев Александр Валерьевич *[Alexander V. Kudryavtsev]*
eLibrary SPIN 9296-2930, ORCID 0000-0001-8902-8947
Белова Наталья Игоревна *[Natalia I. Belova]*
eLibrary SPIN 5164-4187, ORCID 0000-0001-9066-5687
Шагров Леонид Леонидович *[Leonid L. Shagrov]*
eLibrary SPIN 3842-2145, ORCID 0000-0003-2655-9649
Самотруева Марина Александровна *[Marina A. Samotrueva]*
eLibrary SPIN 5918-1341, ORCID 0000-0001-5336-4455
Ясенявская Анна Леонидовна *[Anna L. Yasenyavskaya]*
eLibrary SPIN 5809-5856, ORCID 0000-0003-2998-2864
Башкина Ольга Александровна *[Olga A. Bashkina]*
eLibrary SPIN 3620-0724, ORCID 0000-0003-4168-4851
Глуховская Светлана Владимировна *[Svetlana V. Glukhovskaya]*
eLibrary SPIN 7693-7029, ORCID 0000-0002-1534-6587
Левина Ирина Анатольевна *[Irina A. Levina]*
eLibrary SPIN 6621-9271, ORCID 0000-0002-1359-0703
Ширшова Екатерина Анатольевна *[Ekaterina A. Shirshova]*
ORCID 0009-0004-9077-5949
Доржиева Етта Батоевна *[Etta B. Dorzhieva]*
ORCID 0009-0002-3744-3481
Урбанова Екатерина Зоригтуевна *[Ekaterina Z. Urbanova]*
ORCID 0009-0003-2784-0894
Боровкова Наталья Юрьевна *[Natalia Yu. Borovkova]*
eLibrary SPIN 4662-4940, ORCID 0000-0001-7581-4138
Курашин Владимир Константинович *[Vladimir K. Kurashin]*
eLibrary SPIN 8792-3853, ORCID 0000-0002-3730-5831
Токарева Анастасия Сергеевна *[Anastasia S. Tokareva]*
eLibrary SPIN 6985-7342, ORCID 0000-0003-0640-6848
Рагино Юлия Игоревна *[Yulia I. Ragino]*
eLibrary SPIN 3163-4119, ORCID 0000-0002-4936-8362
Симонова Галина Ильинична *[Galina I. Simonova]*
ORCID 0000-0002-4030-6130
Худякова Алёна Дмитриевна *[Alyona D. Khudyakova]*
eLibrary SPIN 7446-4732, ORCID 0000-0001-7875-1566
Никулин Вадим Николаевич *[Vadim N. Nikulin]*
ORCID 0000-0001-6012-9840
Аслямов Олег Рафаилович *[Oleg R. Aslyamov]*
ORCID 0009-0004-6488-1465
Хохлова Галина Владимировна *[Galina V. Khokhlova]*
ORCID 0009-0007-4585-1190
Соловьева Алла Валентиновна *[Alla V. Solovieva]*
eLibrary SPIN 5146-1539, ORCID 0000-0002-7675-6889
Родионов Андрей Александрович *[Andrey A. Rodionov]*
eLibrary SPIN 8175-4965, ORCID 0000-0002-7226-772X
Крячкова Ольга Владимировна *[Olga V. Kryachkova]*
eLibrary SPIN 9300-3546, ORCID 0000-0001-7535-221X
Шамурова Юлия Юрьевна *[Yulia Yu. Shamurova]*
eLibrary SPIN 3685-1636, ORCID 0000-0001-8108-4039
Михайлов Евгений Владимирович *[Evgeny V. Mikhailov]*
eLibrary SPIN 7320-2250, ORCID 0009-0003-3554-8914
Тарабрина Юлия Олеговна *[Yulia O. Tarabrina]*
eLibrary SPIN 3509-2050, ORCID 0009-0007-4014-4091
Атаев Магомедрасул Гаджиевич *[Magomedrasul G. Ataev]*
eLibrary SPIN 1546-8955, ORCID 0000-0001-9073-0119
Раджабов Магомед Османович *[Magomed O. Radzhabov]*
eLibrary SPIN 6497-5265, ORCID 0000-0002-8339-2577
Гасанова Зульмира Магомедовна *[Zulmira M. Gasanova]*
eLibrary SPIN 9278-9303, ORCID 0009-0005-4483-3287
Уметов Мурат Анатольевич *[Murat A. Umetov]*
eLibrary SPIN 9343-5375, ORCID 0000-0001-6575-3159
Хакуашева Инара Аслановна *[Inara A. Hakuasheva]*
eLibrary SPIN 5675-3399, ORCID 0000-0003-2621-0068
Эльгарова Лилия Вячеславовна *[Lilia V. Elgarova]*
eLibrary SPIN 9109-3891, ORCID 0000-0002-7149-7830
Ямашкина Екатерина Ивановна *[Ekaterina I. Yamashkina]*
eLibrary SPIN 3440-1291, ORCID 0009-0004-5092-7872
Балыкова Лариса Александровна *[Larisa A. Balykova]*
eLibrary SPIN 2024-5807, ORCID 0000-0002-2290-0013
Усанова Анна Александровна *[Anna A. Usanova]*
eLibrary SPIN 8346-6031, ORCID 0000-0003-2948-4865
Никитина Алена Михайловна *[Alyona M. Nikitina]*
ORCID 0000-0001-9149-1359
Саввина Надежда Валерьевна *[Nadezhda V. Savvina]*
eLibrary SPIN 3917-3282, ORCID 0000-0003-2441-6193
Спиридонова Юлия Евсеевна *[Yulia E. Spiridonova]*
ORCID 0009-0004-1205-4767
Наумова Елена Анатольевна *[Elena A. Naumova]*
ORCID 0000-0003-3574-2111
Юдин Владимир Сергеевич *[Vladimir S. Yudin]*
ORCID 0000-0002-9199-6258
Кескинов Антон Артурович *[Anton A. Keskinov]*
ORCID 0000-0001-7378-983X
Юдин Сергей Михайлович *[Sergey M. Yudin]*
eLibrary SPIN 9706-5936, ORCID 0000-0002-7942-8004
Концевая Анна Васильевна *[Anna V. Kontsevaya]*
eLibrary SPIN 6787-2500, ORCID 0000-0003-2062-1536
Драпкина Оксана Михайловна *[Oxana M. Drapkina]*
eLibrary SPIN 4456-1297, ORCID 0000-0002-4453-8430

Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии 2025;21(2):119-125
DOI:10.20996/1819-6446-2025-3152
ISSN 1819-6446 (Print)
ISSN 2225-3653 (Online)

РОССИЙСКОЕ КАРДИОЛОГИЧЕСКОЕ ОБЩЕСТВО

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Эффективность кавутилида в восстановлении синусового ритма у пациентов с фибрилляцией и трепетанием предсердий и предшествующими неэффективными попытками электроимпульсной терапии

Дзаурова Х. М.[1]*, Миронов Н. Ю.[1], Юричева Ю. А.[1], Беляева М. М.[1], Соколов С. Ф.[1], Миронова Н. А.[1], Голицын С. П.[1], Кореннова О. Ю.[2], Зуева И. М.[2], Турушева Е. А.[2], Терехов Д. С.[3]

[1]ФГБОУ "Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии им. акад. Е. И. Чазова" Минздрава России, Москва, Россия
[2]БУЗОО "Клинический кардиологический диспансер", Омск, Россия
[3]ГУЗ "Областной клинический кардиологический диспансер", Саратов, Россия

Цель. Оценить эффективность и безопасность применения кавутилида у пациентов с безуспешным опытом купирования текущего эпизода фибрилляции предсердий персистирующего и пароксизмального течения.

Материал и методы. В ретроспективное исследование включены 55 пациентов (средний возраст 60±8 лет, соотношение мужчин и женщин – 37 и 18 соответственно) с пароксизмальной (n=15) и персистирующей (n=40) формами фибрилляции предсердий, имеющие безуспешный опыт купирования текущего эпизода аритмии путем электроимпульсной терапии (ЭИТ). Всем пациентам в условиях блока интенсивной терапии вводился кавутилид по схеме: 5 мкг/кг-5 мкг/кг-10 мкг/кг-10 мкг/кг. После введения каждого болюса и перед введением последующего проводилась оценка параметров электрокардиограммы (ритм, интервал QT) и общего состояния, интервал между введениями составлял 15 мин. Дальнейшее введение прекращалось на любом из этапов в случае: восстановления синусового ритма (СР); снижения частоты сердечных сокращений менее 50 уд./мин; удлинения интервала QTc >500 мс; развития аритмогенного действия препарата. В течение 24 ч пациент находился под телеметрическим наблюдением для оценки эффективности и безопасности терапии.

Результаты. У 47 (85,4%) пациентов из 55 отмечено восстановление СР после введения кавутилида. Медиана времени достижения СР составила 40 [15-240] мин. У 5 (9%) из 47 пациентов восстановление СР произошло после введения кавутилида в начальной дозе 5 мкг/кг. После введения кавутилида в дозе 10 мкг/кг СР восстановился ещё у 16 пациентов. Суммарная эффективность кавутилида в дозе 10 мкг/кг составила 38%. Оставшиеся пациенты получили кавутилид в дозе 20 мкг/кг – СР восстановился ещё у 9 больных (эффективность дозы 20 мкг/кг – 54,5%). Остальным больным потребовалось введение кавутилида в максимальной дозе 30 мкг/кг. У 12 (15%) больных отмечалось удлинение интервала QTc >500 мс, но ни в одном из случаев это не сопровождалось устойчивым желудочковым аритмогенным действием. У 4 (7,2%) из 55 пациентов в момент купирования аритмии наблюдалось кратковременное урежение частоты сердечных сокращений <50 уд./мин.

Заключение. Кавутилид обладает высокой эффективностью и безопасностью восстановления СР у пациентов с безуспешным опытом применения ЭИТ. Представленный опыт эффективного и безопасного использования кавутилида указывает на целесообразность рассмотрения возможности медикаментозной кардиоверсии данным лекарственным препаратом у пациентов после неэффективной попытки ЭИТ.

Ключевые слова: кавутилид, рефралон, фибрилляция предсердий, трепетание предсердий, электрическая кардиоверсия, восстановление ритма, антиаритмический препарат, ожирение.

CC BY 4.0

Для цитирования: Дзаурова Х. М., Миронов Н. Ю., Юричева Ю. А., Беляева М. М., Соколов С. Ф., Миронова Н. А., Голицын С. П., Кореннова О. Ю., Зуева И. М., Турушева Е. А., Терехов Д. С. Эффективность кавутилида в восстановлении синусового ритма у пациентов с фибрилляцией и трепетанием предсердий и предшествующими неэффективными попытками электроимпульсной терапии. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии.* 2025;21(2):119-125. DOI: 10.20996/1819-6446-2025-3152. EDN NQAXFN

Effectiveness of cavutilide in restoring sinus rhythm in patients with atrial fibrillation and flutter following prior unsuccessful electrical cardioversion

Dzaurova Kh. M.[1]*, Mironov N. Yu.[1], Yuricheva Yu. A.[1], Belyaeva M. M.[1], Sokolov S. F.[1], Mironova N. A.[1], Golitsyn S. P.[1], Korennova O. Yu.[2], Zueva I. M.[2], Turusheva E. A.[2], Terekhov D. S.[3]

[1]E. I. Chazov National Medical Research Center of Cardiology, Moscow, Russia
[2]Clinical Cardiology Dispensary, Omsk, Russia
[3]Regional Clinical Cardiology Dispensary, Saratov, Russia

Aim. To evaluate the effectiveness and safety of cavutilide in patients with a history of unsuccessful cardioversion to terminate current persistent and paroxysmal atrial fibrillation (AF) episode.

Material and methods. The retrospective study included 55 patients (mean age 60±8 years; male/female ratio 37/18) with paroxysmal (n=15) and persistent (n=40), who had unsuccessfully attempted to terminate the current episode of arrhythmia using electrocardiography. All patients received cavutilide in the intensive care unit according to the following regimen: 5 μg/kg-5 μg/kg-10 μg/kg-10 μg/kg. After each bolus and before the next one, ECG parameters (rhythm, QT interval)

and the patients' general condition were assessed; the interval between administrations was 15 minutes. Administration was halted if sinus rhythm (SR) was restored, heart rate (HR) fell below 50 bpm, QTc exceeded 500 ms, or arrhythmogenic effects occurred. Patients were monitored telemetrically for 24 hours to assess efficacy and safety.

Results. SR was restored in 47 (85.4%) out of 55 patients, with a median restoration time of 40 [15-240] minutes. Five patients (9%) achieved SR after the initial of 5 μg/kg dose. Sixteen additional patients responded to 10 μg/kg (cumulative efficacy: 38%). Nine further patients achieved SR at 20 μg/kg (cumulative efficacy: 54.5%). The remaining patients required the maximum 30 μg/kg dose. QTc prolongation >500 ms occurred in 12 (21.8%) patients, though none developed sustained ventricular arrhythmias. Transient HR reduction <50 bpm occurred in 4/55 patients (7.2%) during arrhythmia termination.

Conclusion. Cavutilide demonstrates high effectiveness and safety in restoring heart rhythm in patients with prior unsuccessful electrical cardioversion attempts. These findings support considering pharmacological cardioversion with cavutilide in such cases.

Keywords: cavutilide, refralon, atrial fibrillation, atrial flutter, electrical cardioversion, cardioversion, antiarrhythmic drug, obesity.

For citation: Dzaurova Kh. M., Mironov N. Yu., Yuricheva Yu. A., Belyaeva M. M., Sokolov S. F., Mironova N. A., Golitsyn S. P., Korennova O. Yu., Zueva I. M., Turusheva E. A., Terekhov D. S. Effectiveness of cavutilide in restoring sinus rhythm in patients with atrial fibrillation and flutter following prior unsuccessful electrical cardioversion. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2025;21(2):119-125. DOI: 10.20996/1819-6446-2025-3152. EDN NQAXFN

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

Received/Поступила: 12.12.2024
Review received/Рецензия получена: 25.01.2025
Accepted/Принята в печать: 21.04.2025

Введение

Тактика контроля ритма сердца при фибрилляции предсердий (ФП) и при трепетании предсердий (ТП) предполагает восстановление синусового ритма (СР) с последующим назначением антиаритмической терапии или интервенционным лечением.

Для восстановления СР может быть использована электрическая кардиоверсия (ЭКВ) или медикаментозная кардиоверсия (МКВ).

ЭКВ длительное время оставалась наиболее часто используемым высокоэффективным способом восстановления СР у пациентов с персистирующим течением ФП и ТП. Именно ЭКВ является методом выбора у пациентов с эпизодом ФП/ТП, протекающим с острой гемодинамической нестабильностью. По опубликованным данным, эффективность этого способа кардиоверсии может достигать 92% [1-3].

Однако существует категория больных, у которых ЭКВ не имеет результата. Купирующий эффект ЭКВ обусловлен одновременной деполяризацией "критически достаточного" числа кардиомиоцитов. Повышение порога дефибрилляции, т.е. минимального уровня энергии электрического разряда, необходимого для достижения этого эффекта, может быть при состояниях, которые сопровождаются увеличением трансторакального электрического сопротивления (ожирение, бронхообструктивные заболевания и др.). При этом важно отметить, что ожирение и бронхообструктивные заболевания являются независимыми факторами, способствующими возникновению ФП/ТП, и нередко диагностируются у пациентов, страдающих этими формами аритмий [4].

В Российской Федерации 1/3 населения страдает ожирением и ещё 1/3 имеет избыточную массу тела. По данным исследования ЭССЕ-РФ, ожирение встречается у 27% мужчин и 30,8% женщин [5].

В клинической практике активно используется отечественный антиаритмический препарат III класса кавутилид, который демонстрирует высокую эффективность купирования персистирующей и пароксизмальной форм ФП/ТП. Опубликованы результаты рандомизированного исследования, показавшего, что эффективность МКВ кавутилидом не уступает возможностям ЭКВ. Эффективность восстановления СР с использованием этих методов составила 93 и 90% соответственно [6]. По данным многоцентрового исследования, эффективность препарата в восстановлении СР составляет 85% [7].

Также описаны отдельные клинические случаи восстановления СР кавутилидом после неэффективных попыток ЭКВ, но исследований, специально посвящённых изучению эффективности кавутилида у пациентов с предшествующими безуспешными попытками ЭКВ, не проводилось.

Цель исследования — оценить эффективность и безопасность применения кавутилида у пациентов с предшествующим опытом безуспешных попыток купирования пароксизмальной и персистирующей ФП/ТП посредством ЭКВ.

Материал и методы

Участники исследования

В ретроспективное исследование включены 55 пациентов с ФП/ТП, находившихся на лечении в ФГБУ "НМИЦК им. акад. Е. И. Чазова" Минздрава России (г. Москва), БУЗОО "Клинический кардиологический диспансер" (г. Омск), ГУЗ "Областной клинический кардиологический диспансер" (г. Саратов), которым проводилась плановая МКВ кавутилидом после неэффективной попытки ЭКВ в сроке от 24 ч до 7 сут. Включались как пациенты с персистирующей формой ФП/ТП (n=40), так и с пароксизмальным тече-

нием аритмии (n=15). Во всех случаях попытки восстановления СР предпринимались на фоне непрерывной антикоагулянтной терапии, проводившейся в соответствии с клиническими рекомендациями по диагностике и лечению ФП и ТП у взрослых, утверждёнными научно-практическим советом Минздрава России. В 15 случаях перед попыткой восстановления СР проведено чреспищеводное эхокардиографическое исследование, исключившее наличие тромбов в полостях и ушках предсердий.

В исследование не включались пациенты, имевшие противопоказания к введению кавутилида, которые регламентированы инструкцией по медицинскому применению препарата:

• аритмогенное действие любого антиаритмического препарата в анамнезе;

• брадисистолическая форма ФП/ТП с частотой сердечных сокращений (ЧСС) <50 уд./мин или паузы >3 сек;

• установленный диагноз синдрома слабости синусового узла (за исключением больных с имплантированным электрокардиостимулятором);

• атриовентрикулярная блокада 2-3 степени, двух- и трехпучковые блокады при отсутствии электрокардиостимулятора;

• хроническая болезнь почек (скорость клубочковой фильтрации <30 мл/мин/1,73 м^2 по формуле Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI));

• острый коронарный синдром;

• сердечная недостаточность IV функционального класса (по классификации The New York Heart Association (NYHA));

• необходимость применения лекарственных препаратов, увеличивающих продолжительность интервала QT без возможности их отмены;

• бронхиальная астма неконтролируемого течения и/или тяжёлая дыхательная недостаточность.

Основные демографические и клинико-инструментальные данные включённых больных представлены в табл.

Процедура МКВ проводилась в условиях блока интенсивной терапии под непрерывной регистрацией электрокардиограммы. Процедура МКВ состояла из 4 последовательных этапов:

1. Введение 0,1% раствора кавутилида в дозе 5 мкг на 1 кг массы тела, разведённого в 20 мл 0,9% раствора натрия хлорида, внутривенно в течение 2-3 мин.

2. При отсутствии эффекта (восстановление СР не произошло) через 15 мин выполняли повторное внутривенное введение кавутилида в дозе 5 мкг на 1 кг массы тела (суммарная доза препарата – 10 мкг/кг массы тела).

3. При отсутствии эффекта (восстановление СР не произошло) через 15 мин выполняли следующее внутривенное введение кавутилида в дозе 10 мкг на 1 кг массы тела (суммарная доза препарата – 20 мкг/кг массы тела).

Таблица. Характеристика больных, включенных в исследование

Показатель	Значение
Пол (мужчины/женщины), n	37/18
Возраст, лет	60±8
Индекс массы тела, кг/м^2	33±6
Форма аритмии: пароксизмальная/персистирующая, n	15/40
Фибрилляция предсердий, n	51
Трепетание предсердий, n	4
Длительность текущего купируемого эпизода аритмии: – пароксизмальная форма, ч – персистирующая форма, сут.	 96 [24-144] 180 [71-210]
Гипертоническая болезнь, n (%)	50 (90,9)
Инфаркт миокарда, n (%)	2 (3,6)
Сахарный диабет 2 типа, n (%)	9 (16,4)
Бронхиальная астма, n (%)	1 (1,8)
Ожирение, n (%)	42 (76,3)
Ожирение 1 степени, n (%)	19 (45,2)
Ожирение 2 степени, n (%)	18 (48,8)
Ожирение 3 степени, n (%)	5 (11,9)
Шкала CHA_2DS_2VASc, количество баллов	2 [1-3]
Размер левого предсердия, мм	50 [44-59]
Фракция выброса левого желудочка, %	60 [55-60]
Конечно-диастолический размер левого желудочка, мм	50 [50-50]
Конечно-систолический размер левого желудочка, мм	40 [30-40]
Толщина межжелудочковой перегородки, мм	10 [10-10]
Индекс массы миокарда левого желудочка, г/м^2	106 [96-116]
Данные представлены в виде Me [Q1; Q3], если не указано иное	

4. При отсутствии эффекта (восстановление СР не произошло) через 15 мин выполняли повторное внутривенное введение кавутилида в дозе 10 мкг на 1 кг массы тела. Таким образом, максимальная суммарная доза препарата составляла 30 мкг/кг массы тела.

Критерии прекращения введения кавутилида:

• восстановление СР;

• снижение частоты сердечных сокращений <50 уд./мин;

• удлинение интервала QTc ⩾500 мс;

• проаритмические эффекты;

• любые изменения в состоянии пациента, требующие дополнительных медицинских вмешательств.

Пациентов наблюдали в течение 24 ч с оценкой показателей эффективности и безопасности применения кавутилида.

Критерии эффективности:

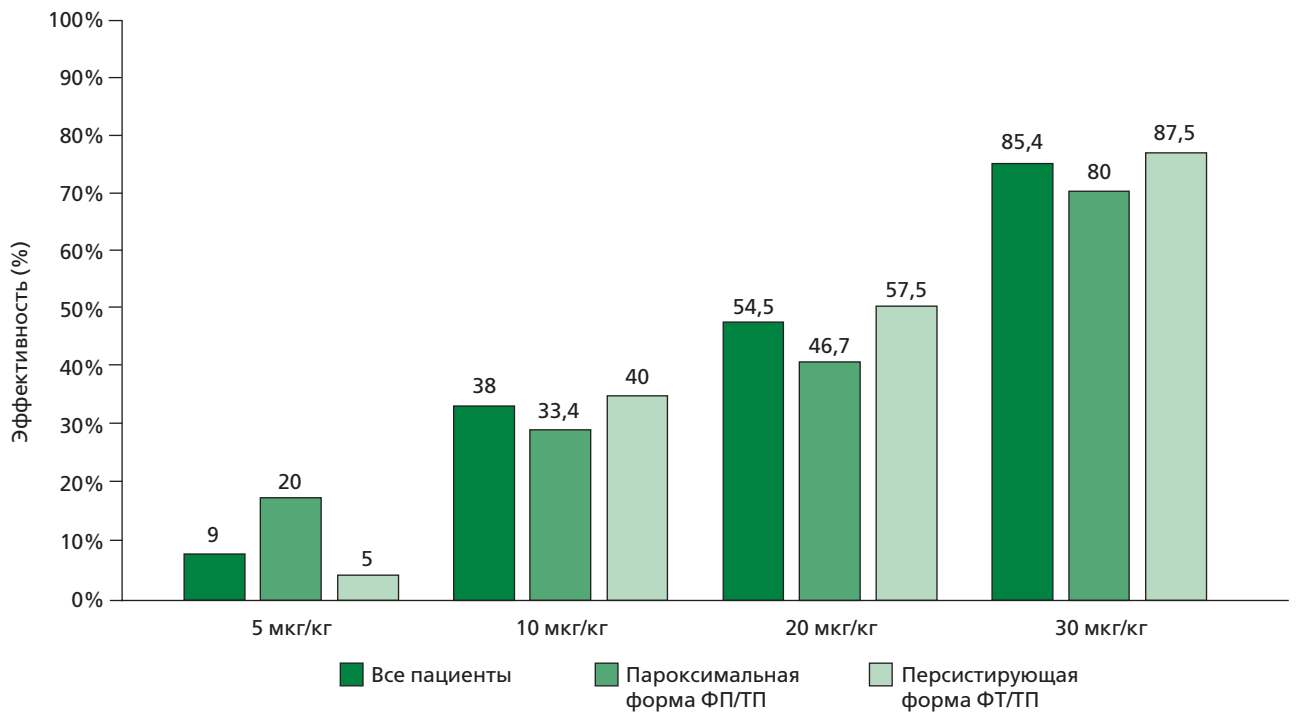
• количество больных, восстановивших СР в течение 24 ч после введения кавутилида;

• частота восстановления СР в зависимости дозы препарата;

• время от начала введения кавутилида до восстановления СР.

Критерии безопасности:

• желудочковое аритмогенное действие препарата;



Здесь и на рис. 2: ФП — фибрилляция предсердий, ТП — трепетание предсердий

Рисунок 1. Эффективность разных доз кавутилида у пациентов.

• увеличение продолжительности интервала QTc ⩾500 мс;

• развитие брадиаритмий;

• появление любых клинических проявлений, требующих прекращения дальнейшего введения препарата.

Проведение исследования возможностей повышения эффективности и безопасности МКВ ФП и ТП одобрено независимым этическим комитетом клинических исследований ФГБУ "НМИЦК им. акад. Е. И. Чазова" Минздрава России.

Статистический анализ

Статистический анализ проводился с использованием программы StatTech v. 2.5.5 (разработчик – ООО "Статтех", Россия) и пакета программ SPSS Statistics версия 26.0 (SPSS, Chicago, IL, USA). Количественные показатели оценивались на предмет соответствия нормальному распределению с помощью критерия Шапиро–Уилка (при количестве исследуемых <50) или критерия Колмогорова–Смирнова (при количестве исследуемых >50).

Количественные показатели, имеющие нормальное распределение, описывались с помощью средних арифметических величин (M) и стандартных отклонений (SD), границ 95% доверительного интервала (95% ДИ). Количественные признаки, не имеющие приближенно нормального распределения, представлены в виде медианы с интерквартильным размахом Me [Q1; Q3]. Категориальные данные описывались с указанием абсолютных значений и процентных долей. Визуализацию сроков восстановления СР проводили путем построения кривой Каплана-Мейера. Результаты, характеризующие эффективность и безопасность препарата, выражены в процентном соотношении.

Результаты

Эффективность медикаментозной кардиоверсии кавутилидом

После введения кавутилида по 4-этапной схеме до максимальной дозы 30 мкг/кг СР восстановлен у 47 (85,4%) из 55 больных.

Всем 55 пациентам введен кавутилид в минимальной начальной дозе 5 мкг/кг, в результате чего СР восстановлен у 5 пациентов. Таким образом, эффективность дозы 5 мкг/кг составила 9%. Остальные 50 больных получили дополнительный болюс препарата – 5 мкг/кг (суммарная доза – 10 мкг/кг).

После введения кавутилида в дозе 10 мкг/кг СР был восстановлен ещё у 16 пациентов. Накопленная эффективность дозы 10 мкг/кг составила 38%. У одного пациента отмечалось удлинение интервала QT >500 мс, что послужило основанием для прекращения дальнейшего введения препарата. Восстановления СР в течение 24 ч у этого больного не отмечено.

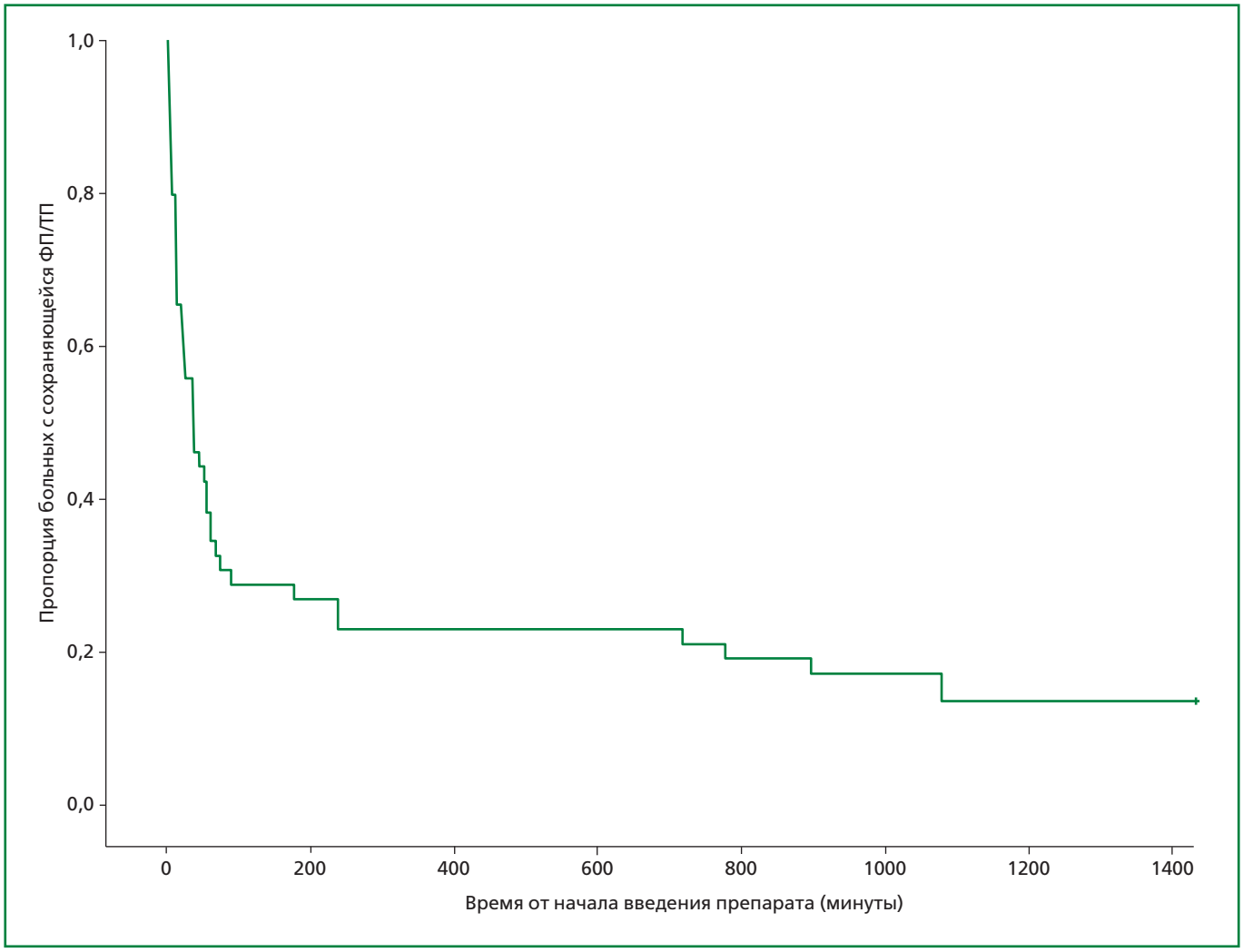


Рисунок 2. Кривая Каплана-Мейера, демонстрирующая снижение доли больных с сохраняющейся ФП/ТП в течение 24 ч после начала введения кавутилида.

Оставшимся 33 больным введен дополнительный болюс препарата из расчёта 10 мкг/кг (суммарная доза составила 20 мкг/кг), что привело к восстановлению СР ещё у 9 больных. Накопленная эффективность увеличилась до 54,5%.

Ещё 24 пациента получили кавутилид в максимальной суммарной дозе 30 мкг/кг, что позволило восстановить СР 17 больным. В итоге накопленная эффективность 4-этапной схемы введения препарата достигла 85,4%. Результаты представлены на рис. 1.

На рис. 2 показано, как на протяжении 24 ч после введения препарата происходит уменьшение доли пациентов с сохраняющейся ФП/ТП.

Медиана времени от начала введения препарата до восстановления СР составила 40 [15-240] мин.

Среди 40 пациентов с персистирующей формой аритмии СР восстановлен у 35 человек. Таким образом, накопленная эффективность 4-этапной схемы введения кавутилида у больных с персистирующей формой ФП/ТП составила 87,5%. У 12 из 15 больных с пароксизмальной формой ФП/ТП СР восстановлен после завершения 4-этапной схемы введения кавутилида до суммарной дозы 30 мкг/кг (эффективность – 80%). Данные по эффективности различных доз кавутилида у больных с устойчивой к ЭКВ пароксизмальной и персистирующей формами ФП/ТП представлены на рис. 1.

В течение 24-часового периода наблюдения рецидивы аритмии после успешного восстановления СР зарегистрированы у 3 (6,7%) больных. У одного пациента с пароксизмальным течением ФП и у двух – с персистирующей формой.

Безопасность медикаментозной кардиоверсии кавутилидом

Удлинение интервала QT, превышающее значение 500 мс, зарегистрировано у 11 (20%) пациентов. После введения препарата в дозе 5 мкг/кг удлинение QT >500 мс не отмечалось ни у одного больного. После введения кавутилида в дозе 10 мкг/кг удлинение QT >500 мс наблюдалось у 4 больных, после введения в дозе 20 мкг/кг – у 3 больных, а после введения в максимальной дозе 30 мкг/кг – ещё у 4 па-

циентов. Таким образом, после завершения 4 этапов схемы введения препарата до максимальной дозы 30 мкг/кг удлинение интервала QT>500 мс зафиксировано у 11 (20%) из 55 пациентов. Лишь у одного пациента после введения кавутилида в дозе 10 мкг/кг удлинение интервала QT служило основанием для прекращения введения препарата при отсутствии достигнутого восстановления СР. В остальных случаях удлинение интервала QT до 500 мс и более было зарегистрировано уже после восстановления СР.

У 2 (3,6%) из 55 больных выявлены эпизоды полиморфной желудочковой тахикардии типа Torsade de pointes (Tdp).

В одном из этих случаев после введения кавутилида в дозе 10 мкг/кг произошло удлинение интервала QT до 600 мс с развитием рецидивирующих эпизодов желудочковой тахикардии типа Tdp, которые сопровождались синкопальным состоянием. Тахикардия купировалась спонтанно, без применения лечебных мероприятий. У второго пациента после введения препарата в дозе 10 мкг/кг наблюдался бессимптомный эпизод желудочковой тахикардии типа Tdp, длительностью 7 сек. Дополнительных медицинских вмешательств не потребовалось.

Брадиаритмии после введения кавутилида зарегистрированы у 4 (7,2%) из 55 больных. У одного из этих пациентов в момент купирования аритмии возникла пауза, продолжительностью 7 сек, сменившаяся брадикардией <50 уд./мин. В трёх других случаях зарегистрирована транзиторная синусовая брадикардия, не имевшая клинических проявлений, разрешившаяся самостоятельно. Среди пациентов с брадиаритмиями 3 (75%) из 4 больных имели персистирующую форму ФП/ТП, а это позволяет предполагать, что брадиаритмии могли быть обусловлены не столько действием препарата, сколько угнетением функции синусового узла длительно сохранявшейся аритмией.

Помимо описанного выше случая удлинения интервала QT >500 мс после введения кавутилида в суммарной дозе 10 мкг/кг, проявления, требующие прекращения дальнейшего введения препарата, в ходе исследования не отмечались.

Обсуждение

В исследовании впервые продемонстрирована принципиальная возможность успешного восстановления СР с помощью антиаритмического препарата у особой категории больных – пациентов, рефрактерных к попыткам использования в этих целях ЭКВ. Преобладающее большинство больных, ставших участниками исследования, имели гипертоническую болезнь (90,9%) и ожирение (76,3%) – состояния, играющие важнейшую роль в ремоделировании предсердий, что, во-первых, нашло отражение в увеличении размера левого предсердия (ЛП), а, во-вторых, является известным фактором устойчивости течения ФП и формирования рефрактерности к разным методам лечения.

Несмотря на очевидные основания ожидать менее высокие показатели эффективности препарата для включённой в данное исследование категории больных, по сравнению с результатами предшествующих публикаций, СР успешно восстановлен в 85,4% случаев, что сопоставимо с опубликованными ранее результатами III фазы клинических исследований препарата (85,4%) и данными многоцентрового опыта пострегистрационного применения кавутилида (91,6%) [7].

Следует отметить, что использование любых антиаритмических препаратов сопровождается риском проаритмических эффектов. Как и все представители антиаритмических препаратов III класса, кавутилид вызывает удлинение интервала QT. В рамках проведенной работы удлинение интервала QT, достигающее или превышающее значение 500 мс, зарегистрировано у 11 больных. В 2 (3,6%) случаях удлинение интервала QT сопровождалось развитием полиморфной желудочковой тахикардии типа TdP, купировавшейся спонтанно и не потребовавшей какой-либо медицинской помощи.

Оба случая желудочкового аритмогенного эффекта зарегистрированы у пациентов с персистирующей формой ФП. В первом случае это была женщина, 67 лет, с проявлениями сердечной недостаточности на фоне аритмии, при величине фракции выброса левого желудочка 57%. Сердечная недостаточность полностью компенсирована на момент проведения МКВ кавутилидом. Во втором случае тахикардия типа TdP отмечена у мужчины, 62 лет, со снижением фракции выброса левого желудочка до 45% на фоне тахисистолии желудочков без проявлений сердечной недостаточности. Представленные клинические ситуации указывают на необходимость соблюдения мер предосторожности и применения кавутилида в условиях блока интенсивной терапии.

В научных периодических изданиях отсутствуют публикации об успешном проведении МКВ после неэффективных попыток ЭКВ. Чаще всего после неэффективной ЭКВ осуществляется переход к стратегии "контроля частоты" либо пациент направляется на интервенционное лечение ФП/ТП (катетерную или хирургическую абляцию, эффективность которой не превышает 60-70%). Лишь изредка рассматриваются повторные попытки проведения ЭКВ.

Наибольшее распространение получили два подхода повышения эффективности повторных попыток ЭКВ – проведение ЭКВ на фоне применения антиаритмических препаратов и повышение мощности наносимых электрических разрядов. Оба способа преодоления "рефрактерности" ФП/ТП к ЭКВ повышают риск осложнений процедуры. В частности, предварительное назначение пероральных антиаритмических препаратов всегда сопровождается риском их аритмогенного действия, а также увеличивает вероятность и выраженность брадиаритмий в момент купирования

ФП/ТП. В свою очередь, попытки купирования аритмии электрическими разрядами большей мощности способствуют возрастанию риска электрической травмы сердца, проявлениями которой становятся элевация сегмента ST на электрокардиограмме, гипотензия, острая левожелудочковая недостаточность [8]. В литературе описан клинический случай развития синдрома такоцубо после ЭКВ [9].

Успешное восстановление СР, достигнутое у 85,4% включённых в исследование больных, свидетельствует о целесообразности рассмотрения вопроса о проведении МКВ кавутилидом после неэффективной попытки ЭКВ перед принятием решения о переходе к стратегии "контроля частоты" или направлением пациента на оперативное лечение.

Следует также отметить, что увеличение размера ЛП, избыточная масса тела, при которой подкожный жир способен выполнять функцию "электроизолятора" сердца от разряда наружного дефибриллятора, у включённых в исследование больных оказались достаточным условием предотвращения эффекта ЭКВ, но не препятствовали достижению эффекта МКВ кавутилидом. Можно предположить, что лица с избыточной массой тела, ожирением, увеличенным размером ЛП, являются той категорией больных ФП/ТП, у которых МКВ кавутилидом может оказаться более эффективным способом восстановления СР по сравнению с ЭКВ. Однако такая гипотеза должна получить подтверждение в условиях специально спланированных исследований.

Ограничения исследования

Ограничением исследования являются ретроспективный дизайн и короткий период наблюдения пациентов (24 ч). Дизайн исследования не позволяет оценить влияние антиаритмической терапии для длительного сохранения СР, поскольку контроль СР осуществлялся по завершении 24 ч от момента введения кавутилида.

Заключение

В связи с высокой эффективностью и приемлемыми показателями безопасности у пациентов с ФП/ТП после неэффективной ЭКВ целесообразна попытка МКВ кавутилидом.

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

Финансирование: Нет.
Funding: None.

References / Литература

1. Arakelyan MG, Bockeria LA, Vasilieva EYu, 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.
2. Bonfanti L, Annovi A, Sanchis-Gomar F, et al. Effectiveness and safety of electrical cardioversion for acute-onset atrial fibrillation in the emergency department: a real-world 10-year single center experience. Clin Exp Emerg Med. 2019;6(1):64-9. DOI:10.15441/ceem.17.286.
3. Kim SS, Knight BP. Electrical and pharmacologic cardioversion for atrial fibrillation. Med Clin North Am. 2008;92(1):101-20, xi. DOI:10.1016/j.mcna.2007.08.003.
4. Pisters R, Nieuwlaat R, Prins MH, et al. Clinical correlates of immediate success and outcome at 1-year follow-up of real-world cardioversion of atrial fibrillation: the Euro Heart Survey, EP Europace. 2012;14(5):666-74. DOI:10.1093/europace/eur406.
5. Boytsov SA, Drapkina OM, Shlyakhto EV, et al. Epidemiology of Cardiovascular Diseases and their Risk Factors in Regions of Russian Federation (ESSE-RF) study. Ten years later. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2021;20(5):3007. (In Russ.) [Бойцов С.А., Драпкина О.М., Шляхто Е.В. и др. Исследование ЭССЕ-РФ (Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний и их факторов риска в регионах Российской Федерации). Десять лет спустя. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2021;20(5):3007]. DOI:10.15829/1728-8800-2021-3007.
6. Vlodzyanovskiy VV, Mironov NYu, Yuricheva YuA, et al. Acute changes in atrial haemodynamics after electrical and drug cardioversion in patients with persistent atrial fibrillation. Journal of Arrhythmology. 2019;1(95):24-30. (In Russ.) [Влодзяновский В.В., Миронов Н.Ю., Юричева Ю.А. и др. Острые изменения внутрипредсердной гемодинамики после электрической и лекарственной кардиоверсии у пациентов с персистирующей формой фибрилляции предсердий. Вестник аритмологии. 2019;1(95):24-30]. DOI:10.25760/VA-2019-95-24-30.
7. Mironov NYu, Yuricheva YuA, Vlodzyanovskiy VV, et al. Safety and Effectiveness of Pharmacologic Conversion of Atrial Fibrillation and Flutter: Results of Multicenter Trial. Part I: Study Rationale, Design and Assessment of Effectiveness. Rational Pharmacotherapy in Cardiology. 2021;17(2):193-99. (In Russ.) [Миронов Н.Ю., Юричева Ю.А., Влодзяновский В.В. и др. Опыт клинического применения отечественного антиаритмического препарата III класса для медикаментозной кардиоверсии фибрилляции и трепетания предсердий: результаты многоцентрового исследования. Часть 1: методология исследования и оценка эффективности. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2021;17(2):193-99]. DOI:10.20996/1819-6446-2021-03-05.
8. Lee HJ, Lee SH, Kim J, et al. Ablation therapy following unsuccessful electrical cardioversion in patients with persistent atrial fibrillation. Sci Rep. 2024;14(1):23289. DOI:10.1038/s41598-024-73989-2.
9. Sitkova ES, Smorgon AV, Batalov RE, et al. Takotsubo syndrome in a patient with atrial fibrillation after electrical cardioversion: a case report. Russian Journal of Cardiology. 2022;27(4S):5179. (In Russ.) [Ситкова Е.С., Сморгон А.В., Баталов Р.Е. и др. Клинический случай синдрома такоцубо у пациента с фибрилляцией предсердий после электрической кардиоверсии. Российский кардиологический журнал. 2022;27(4S):5179]. DOI:10.15829/1560-4071-2022-5179.

Сведения об Авторах/About the Authors
Дзаурова Хава Муссаевна *[Khava M. Dzaurova]*
eLibrary SPIN 7588-1969, ORCID 0000-0003-4291-1040
Миронов Николай Юрьевич *[Nikolay Yu. Mironov]*
eLibrary SPIN 3542-5572, ORCID 0000-0002-6086-6784
Юричева Юлия Александровна *[Yulia A. Yuricheva]*
eLibrary SPIN 8329-3595, ORCID 0000-0002-5532-6345
Беляева Мария Михайловна *[Maria M. Belyaeva]*
eLibrary SPIN 1356-6894, ORCID 0009-0002-7990-4581
Соколов Сергей Федорович *[Sergey F. Sokolov]*
eLibrary SPIN 5551-8391, ORCID 0000-0001-5418-7796
Миронова Наталия Александровна *[Nataliia A. Mironova]*
eLibrary SPIN 2214-5065, ORCID 0000-0002-2374-3718
Голицын Сергей Павлович *[Sergey P. Golitsyn]*
ORCID 0000-0001-9913-9974
Кореннова Ольга Юрьевна *[Olga Yu. Korennova]*
ORCID 0000-0001-8047-5521
Зуева Ирина Михайловна *[Irina M. Zueva]*
ORCID 0009-0004-8754-8665
Турушева Елена Алексеевна *[Elena A. Turusheva]*
ORCID 0000-0003-3410-0213
Терехов Денис Сергеевич *[Denis S. Terekhov]*
eLibrary SPIN 1638-6136, ORCID 0000-0003-3625-0266

Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии 2025;21(2):126-131
DOI:10.20996/1819-6446-2025-3145
ISSN 1819-6446 (Print)
ISSN 2225-3653 (Online)

РОССИЙСКОЕ КАРДИОЛОГИЧЕСКОЕ ОБЩЕСТВО

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Рандомизированное конТРолируемое Исследование влияния СТатинотерапии на АНдрогенный статус и эректильную функцию у мужчин с высоким и очень высоким сердечно-сосудистым риском (ТРИСТАН): протокол и обоснование исследования

Раевский К. П.*, Нестерова О. Ю., Стригунов А. А., Чалый М. Е., Кадрев А. В., Плисюк А. Г., Камалов А. А., Орлова Я. А.

ФГБОУ ВО "Московский государственный университет им. М. В. Ломоносова", Москва, Россия

Цель. Изучить влияние статинотерапии разной интенсивности на андрогенный статус и эректильную функцию (ЭФ) у мужчин в возрасте 40-65 лет с высоким и очень высоким сердечно-сосудистым риском, а также оценить связь между уровнем половых гормонов, показателями ЭФ и традиционными факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний, жёсткостью артерий и эндотелиальной функцией у этой категории пациентов.

Материал и методы. Планируется проведение проспективного рандомизированного контролируемого исследования с включением 150 пациентов мужского пола 40-65 лет, проходивших плановые профилактические осмотры в Медицинском научно-образовательном институте Московского государственного университета им. М. В. Ломоносова и имеющих высокий и очень высокий риск сердечно-сосудистых заболеваний. В I группе (n=75) пациенты будут получать питавастатин в стартовой дозе 1 мг/сут., во II группе (n=75) – розувастатин 20 мг/сут. Через 3 мес. запланирован контроль биохимических параметров, при необходимости титрация дозы питавастатина до 2-4 мг/сут. и/или розувастатина до 40 мг/сут. Набор в исследование будет проходить в течение 9 мес. в одном исследовательском центре. Наблюдение пациентов с объективной оценкой параметров ЭФ, анализа крови (в том числе андрогенного статуса), жёсткости магистральных сосудов, эндотелиальной функции будет проводиться в течение 6 мес. с момента включения. Контрольные визиты предусмотрены через 1, 3 и 6 мес.

Результаты. Предполагаемый результат проверки исследовательской гипотезы – статинотерапия не будет оказывать негативного влияния на андрогенный статус и ЭФ у мужчин. Интенсивная статинотерапия будет оказывать большее положительное влияние на эндотелиальную функцию, что может привести к улучшению ЭФ мужчин.

Заключение. Исследование планировалось с предположением, что статинотерапия не будет оказывать негативного влияния на андрогенный статус и ЭФ у мужчин в возрасте 40-65 лет. Также предполагается, что положительное влияние статинов на эндотелиальную функцию и жёсткость сосудов может привести к улучшению ЭФ мужчин с высоким и очень высоким сердечно-сосудистым риском. В случае подтверждения гипотезы полученные результаты будут способствовать улучшению приверженности лечению статинами пациентов мужского пола и, как следствие, повышению эффективности профилактики сердечно-сосудистых событий.

Ключевые слова: сердечно-сосудистые заболевания, эректильная дисфункция, андрогенный статус, атеросклероз, статины, статинотерапия, ишемическая болезнь сердца, эндотелиальная дисфункция, тестостерон.

CC BY 4.0

Для цитирования: Раевский К. П., Нестерова О. Ю., Стригунов А. А., Чалый М. Е., Кадрев А. В., Плисюк А. Г., Камалов А. А., Орлова Я. А. Рандомизированное конТРолируемое Исследование влияния СТатинотерапии на АНдрогенный статус и эректильную функцию у мужчин с высоким и очень высоким сердечно-сосудистым риском (ТРИСТАН): протокол и обоснование исследования. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии.* 2025;21(2):126-131. DOI: 10.20996/1819-6446-2025-3145. EDN KBWZIV

A randomized controlled trial of statin therapy effect on androgen status and erectile function in men with high and very high cardiovascular risk (TRISTAN): rationale and study protocol

Raevskii K. P.*, Nesterova O. Yu., Strigunov A. A., Chaliy M. E., Kadrev A. V., Plisyuk A. G., Kamalov A. A., Orlova Ya. A.
Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia

Aim. To study the effect of different intensities of statin therapy on androgen status and erectile function in men aged 40-65 years with high and very high cardiovascular risk. Additionally, to assess the association between sex hormone levels, erectile function parameters, and traditional cardiovascular risk factors, arterial stiffness, and endothelial function in this patient category.

Material and methods. It is planned to conduct a prospective randomized controlled trial, including 150 male patients aged 40-65 years, undergoing routine preventive examinations in the clinic of Moscow State University, having a high and very high risk of CVD and meeting the inclusion criteria. Group 1 (n=75) will receive pitavastatin at a starting dose of 1 mg/day. Group 2 (n=75) will receive rosuvastatin 20 mg/day. After 3 months, the biochemical parameters will be monitored, and dose titration of pitavastatin to 2-4 mg/day and/or rosuvastatin to 40 mg/day will be performed if necessary. Patient recruitment to the study will occur over 9 months at a single research center. Patients will be monitored with an objective assessment of erectile function parameters, blood analysis (including androgen status), central arteries stiffness, and endothelial function for 6 months from the moment of activation. Follow-up visits are scheduled at 1, 3 and 6 months.

Results. The expected result of testing the research hypothesis is that statin therapy will not have a negative effect on androgen status and erectile function in men. Intensive statin therapy will have a greater positive effect on endothelial function, which may lead to an improvement in men's erectile function.

Conclusion. The study was planned under the assumption that statin therapy would not have a negative effect on androgen status and erectile function in men aged 40-65 years. It is also suggested that the positive effect of statins on endothelial function and vascular stiffness may lead to an improvement in erectile function among

men with high and very high cardiovascular risk. If the hypothesis is confirmed, the results obtained will help improve statin treatment adherence in male patients and, as a result, increase the effectiveness of prevention of cardiovascular events.

Keywords: cardiovascular diseases, erectile dysfunction, androgen status, atherosclerosis, statins, statin therapy, coronary artery disease, endothelial dysfunction, testosterone.

For citation: Raevskii K. P., Nesterova O. Yu., Strigunov A. A., Chaliy M. E., Kadrev A. V., Plisyuk A. G., Kamalov A. A., Orlova Ya. A. A randomized controlled trial of statin therapy effect on androgen status and erectile function in men with high and very high cardiovascular risk (TRISTAN): rationale and study protocol. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology.* 2025;21(2):126-131. DOI: 10.20996/1819-6446-2025-3145. EDN KBWZIV

*Corresponding Author (Автор, ответственный за переписку): raevskiykirill17@gmail.com

Received/Поступила: 28.11.2024
Review received/Рецензия получена: 11.02.2025
Accepted/Принята в печать: 30.05.2025

Введение

Согласно информации Всемирной организации здравоохранения, сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) — основная причина смерти во всем мире[1]. Статистические данные Федеральной службы государственной статистики также подтверждают, что ишемическая болезнь сердца (ИБС) является ведущей причиной смерти в Российской Федерации (РФ)[2]. Известно, что подавляющее большинство ССЗ признано атеросклероз-ассоциированной патологией и связано с модифицируемыми факторами риска: курением, нездоровым питанием, ожирением, гиподинамией, нарушениями сна, гиперлипидемией, артериальной гипертонией, повышением уровня глюкозы крови [1-5].

Коррекция гиперлипидемии статинами продемонстрировала статистически значимое снижение риска развития и прогрессирования ССЗ, связанных с атеросклерозом [6-8]. Кроме того, статины обладают рядом плейотропных эффектов: способствуют стабилизации атеросклеротической бляшки, имеют противовоспалительное действие, могут положительно влиять на функцию эндотелия [9, 10]. Однако существуют ограниченные и противоречивые данные в отношении влияния статинотерапии на андрогенный статус и эректильную функцию (ЭФ) у мужчин [11-13].

C. A. Stamerra и соавт. показали, что ингибиторы 3-гидрокси-3-метилглутарил-кофермент А-редуктазы могут изменять концентрацию стероидных гормонов [14]. Однако у мужчин статины не оказывали клинически значимого негативного воздействия на ЭФ и сперматогенез [14]. В другом исследовании показано, что аторвастатин в дозе 10 мг не влияет на концентрацию тестостерона [15]. В метаанализе 6 рандомизированных контролируемых исследований, включившем 462 пациента, описано положительное влияние статинов на ЭФ. Однако необходимо отметить, что сравнение производили на основе упрощённого опросника МИЭФ-5 (Международный индекс эректильной функции) [16]. Исследования, демонстрирующие положительные эффекты статинов на функцию эндотелия, прогрессирование атеро- и артериосклероза [17-19], дают основания предположить, что терапия статинами как минимум не окажет негативного влияния на ЭФ мужчин с высоким и очень высоким сердечно-сосудистым риском.

Пока отсутствуют исследования, использующие объективные методы оценки ЭФ на фоне приёма холестерин-снижающей терапии. Тем не менее методы мониторирования ночных пенильных тумесценций (НПТ) позволяют объективизировать данные эректильной дисфункции (ЭД), провести дифференциальную диагностику между психогенной и органической ЭД [20]. Подобные технологии достаточно широко используют в области урологии и андрологии. НПТ у здорового человека происходят в течение фазы быстрого сна и могут быть зафиксированы специальными регистраторами, которые позволяют измерять и отображать графически изменения жёсткости полового члена для интерпретации врачом [21]. Единственным из доступных в настоящее время устройств является "Андроскан-МИТ", который был зарегистрирован в Российском государственном реестре медицинских изделий в ноябре 2018 г. Этот регистратор НПТ оценивает изменение диаметра полового члена у основания, а также определяет соотношение диаметра полового члена в неэрегированном и эрегированном состояниях [22]. Основными достоинствами метода мониторинга НПТ являются его простота и экономичность, а также тот факт, что исследования можно проводить амбулаторно и, следовательно, в знакомой для пациента среде. Считается, что данные условия объективной оценки ЭФ способствуют раннему выявлению ЭД, а также подходят для оценки эффективности лечения [23]. Терапевтические вмешательства, проводимые в рамках лечения ССЗ, могут влиять на ЭФ, и ряд исследо-

[1] World Health Organization, Cardiovascular Diseases. Available at. https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-(cvds).

[2] Здравоохранение в России. 2023: Статистический сборник. Росстат. М., 2023.

ваний показывают, что эти изменения возможно зарегистрировать с помощью прибора "Андроскан-МИТ" [24, 25].

Цель исследования – оценить связь уровня половых гормонов и показателей ЭФ с традиционными факторами риска ССЗ, жёсткостью артерий и эндотелиальной функцией у мужчин в возрасте 40-65 лет с высоким и очень высоким сердечно-сосудистым риском, а также изучить влияние статинотерапии разной интенсивности на андрогенный статус и ЭФ у этой категории пациентов.

Материал и методы

В соответствии с протоколом в исследование планируется включить 150 пациентов мужского пола 40-65 лет, которые проходят плановые профилактические осмотры в Университетской клинике Медицинского научно-образовательного института Московского государственного университета им. М. В. Ломоносова (МНОИ МГУ им. М. В. Ломоносова), имеют высокий и очень высокий риск ССЗ и соответствуют критериям включения. Определение сердечно-сосудистого риска будет проводиться согласно действующим клиническим рекомендациям по нарушению липидного обмена, одобренным Научно-практическим советом Минздрава России[3]. Все пациенты подпишут добровольное информированное согласие до начала проведения исследования.

Критерии включения: пациенты мужского пола 40-65 лет, живущие половой жизнью (необходимое условие для оценки влияния статинотерапии на ЭФ); высокий и очень высокий риск сердечно-сосудистых событий (оценка по SCORE 2); отсутствие предшествующей терапии статинами в течение 3 мес.; отсутствие известных ССЗ, требующих назначения статинов в высоких дозах со старта лечения; неизменность сопутствующей терапии в течение 3 мес., если пациент нуждается в таковой.

Критерии невключения: известная непереносимость статинов, известный гипогонадизм, постоянная формы фибрилляции предсердий (невозможность оценки жёсткости артерий), активное злокачественное новообразование, требующее лечения на момент скрининга, известные хронические воспалительные заболевания (ревматоидный артрит, системные заболевания соединительной ткани, метаболически ассоциированная жировая болезнь печени и т.п.), нарушение функции почек (расчётная скорость клубочковой фильтрации <30 мл/мин/1,73 м^2) и печени (уровень трансаминаз больше чем в 3 раза референсных значений, уровень билирубина больше чем в 2 раза референсных значений), хроническая сердечная недостаточность 1 и 2 стадии, известный диагноз психических заболеваний, алкоголизм и наркомания, терапия глюкокортикоидами и регулярная терапия нестероидными противовоспалительными препаратами (80% времени в течение 3 мес. до включения), участие в любом другом клиническом исследовании в течение данного исследования, включая участие в исследовании в течение 30 дней до предоставления информированного согласия, неспособность пациента понять суть исследования и дать согласие на участие в нем.

Новизна научной работы

Впервые в проспективном исследовании будет проведена комплексная оценка динамики уровня половых гормонов и объективная оценка изменений ЭФ на фоне статинотерапии разной интенсивности.

Оценка ЭФ

ЭФ планируется оценить с помощью опросника МИЭФ-15, который признан "золотым стандартом" при оценке ЭФ в клинических исследованиях [26, 27]. Для объективной оценки ЭФ будет использован регистратор НПТ – "Андроскан-МИТ" (ООО "Минимально инвазивные технологии", Москва, Россия). Будут использованы критерии для интерпретации полученных данных, разработанные в Университетской клинике МНОИ МГУ: нормальная ЭФ в случае относительного прироста (ОП) диаметра полового члена более 30% и длительностью НПТ с ОП >30% >60 мин. ЭД 1 степени: ОП >30% с длительностью НПТ с ОП >30% от 10 до 60 мин (1-й вариант), в случае ОП >30% и длительностью НПТ с ОП >20% – >10 мин (2-й вариант), в случае ОП от 20 до 30% при длительности НПТ с ОП >20% – >60 мин. ЭД 2 степени: ОП от 20 до 30% с длительностью НПТ с ОП >30% от 10 до 60 мин. ЭД 3 степени устанавливается в случае ОП <20% или длительности НПТ <10 мин при любом ОП [24]. Объективная оценка ЭФ будет проводиться на момент включения в исследование и в динамике через 3 и 6 мес.

Параметры анализа крови

Оценка андрогенного статуса включает определение тестостерона, эстрадиола, дигигидротестостерона, глобулина, связывающего половые гормоны. Определение концентрации мужских половых гормонов проводится на момент включения в исследование и в динамике через 3 и 6 мес. Помимо гормонального статуса, планируется оценка параметров липидограммы (общий холестерин, липопротеиды низкой плотности, липопротеиды высокой плотности, триглицериды), печёночных ферментов (аланинаминотрансфераза, аспартатаминотрасфераза), креатинфосфокиназы, клинического анализа крови, С-реактивного белка.

Жёсткость магистральных сосудов

Для определения жёсткости стенки магистральных сосудов будет использовано измерение скорости пульсовой волны (м/с) с помощью одно-

[3] Клинические рекомендации. Нарушения липидного обмена. 2023. Доступно на: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/752_1

манжеточного аппарата "BPLab Vasotens® Office" на момент включения в исследование и в динамике через 3 и 6 мес.

Эндотелиальная функция

Всем участникам исследования планируется выполнить исследование поток-зависимой вазодилатации плечевой артерии с оценкой ЭФ по стандартной методике на момент включения в исследование и в динамике через 3 и 6 мес. [28].

Дизайн исследования

150 участников исследования распределят в две группы в зависимости от интенсивности статинотерапии. I группа (n=75) – терапия питавастатином в стартовой дозе 1 мг/сут., II группа (n=75) – терапия розувастатином в стартовой дозе 20 мг/сут.

На этапе отбора пациенту будут объяснены цели и задачи исследования, вопросы безопасности и польза от участия. До того, как пациент подписывает информированное согласие, ему предлагается получить информацию для участника исследовании. Рандомизация пациентов будет проведена с помощью рандомизационных таблиц в предположении, что основные группы будут однородны по основным демографическим и клиническим параметрам. Соотношение пациентов в группах, получающих питавастатин и розувастатин – 1:1. Проспективная часть предполагает набор в исследование, который будет проходить в течение 9 мес. в одном исследовательском центре. Наблюдение пациентов будет проводиться в течение 6 мес. с момента включения. Контрольные визиты предусмотрены, через 1, 3 и 6 мес. Первый визит после рандомизации будет проведён через 1 мес. после рандомизации и предполагает оценку безопасности терапии и приверженности лечению. На визитах через 3 и 6 мес. оценят параметры ЭФ, анализа крови (в том числе андрогенный статус и липидограмма), скорости пульсовой волны и функция эндотелия, при недостижении целевого уровня липопротеидов низкой плотности, производится титрация дозы питавастатина до 2-4 мг/сут. и/или розувастатина до 40 мг/сут. Во время исследования у пациента будет регулярно вестись контроль переносимости и безопасности терапии питавастатином и розувастатином. Предполагается, что все пациенты будут получать оптимальную медикаментозную терапию при наличии сопутствующих заболеваний.

Оценка безопасности

Исследуемые препараты одобрены Минздравом России, Управлением по контролю за пищевыми продуктами и лекарственными средствами США (FDA), регуляторными инстанциями в Европейской экономической зоне (EEA) для лечения пациентов с нарушениями липидного обмена. В России препараты продают под разными торговыми названиями.

В рамках данного исследования не планируется проводить процедуры, которые не одобрены для клинического применения на территории России.

Оценка безопасности будет проводиться на основе регистрации нежелательных лекарственных реакций посредством сбора и анализа жалоб и субъективной симптоматики пациентов, путём анализа клинически значимых отклонений лабораторных показателей и параметров и данных физикального осмотра (артериальное давление, частота сердечных сокращений). Для мониторинга безопасности через 1 мес. после инициации статинотерапии проводится оценка общей фракции креатининфосфокиназы, аланинаминотрансферазы, аспартатаминотрансферазы, общего билирубина.

НЛР регистрируются на каждом визите. Анализ НЛР заключается в определении их общего количества, общего количества пациентов с НЛР и количества случаев выбывания из исследования по инициативе пациента.

Статистический анализ

Статистическую обработку данных планируется проводить с использованием пакетов статистических программ SPSS 19.0 и STATISTICA v.10. Замена пропущенных значений не предполагается. Анализ таблиц сопряжённости признаков в зависимости от их структуры планируется провести с помощью критерия χ^2 Пирсона и точного двухстороннего критерия Фишера. Непрерывные случайные величины в зависимости от их типа распределения будут описаны в терминах средних и стандартных отклонений или медиан и интерквартильного размаха. Для изучения динамики показателей в двух группах в течение проводимого периода наблюдения планируется применить двухфакторный дисперсионный анализ повторных измерений, а также его непараметрический аналог – критерий Фридмана. Будет проведён корреляционный анализ взаимосвязей между разными признаками. Гипотезы о клинико-демографических параметрах для двух независимых выборок планируется проверять с привлечением t-критерия Стьюдента или его непараметрического аналога критерия Манна–Уитни. Для проверки гипотез для нескольких независимых выборок планируется использовать непараметрический критерий Краскелла–Уоллиса. Модели множественной логистической регрессии планируется использовать для оценки предикторов изучаемых бинарных переменных. Для проверки каждой из гипотез уровнем статистической значимости принят $p<0,05$.

Этические аспекты

Исследование будет проводиться в соответствии правилами надлежащей клинической практики, другими применимыми в России нормативными документами. Конфиденциальность личных и медицинских данных участников будет строго соблюдаться в соответствии с требованием этических норм и действующим законодательством. Протокол одобрен локальным этическим комитетом Университетской клиники МНОИ МГУ 21 октября 2024 г. (№ 4).

Текущий статус исследования: набор пациентов.

Ожидаемые результаты

Предполагаемый результат проверки исследовательской гипотезы – статинотерапия не будет оказывать негативного влияния на андрогенный статус и ЭФ у мужчин. Интенсивная статинотерапия будет оказывать большее положительное влияние на эндотелиальную функцию, что может привести к улучшению ЭФ мужчин.

Заключение

Исследование планировалось с предположением, что статинотерапия не будет оказывать негативного влияния на андрогенный статус и ЭФ у мужчин в возрасте 40-65 лет. Также прогнозируется, что положительное влияние статинов на эндотелиальную функцию и жёсткость сосудов может привести к улучшению ЭФ мужчин с высоким и очень высоким сердечно-сосудистым риском.

Если гипотеза подтвердится, полученные результаты будут способствовать улучшению приверженности лечению статинами пациентов мужского пола и, как следствие, повышению эффективности профилактики сердечно-сосудистых событий.

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

Финансирование. Протокол исследования проводился без спонсорской поддержки.
Funding. The research protocol received no external funding.

References / Литература

1. Drapkina OM, Drozdova LYu, Ipatov PV, et al. Follow-up monitoring of second health status group persons with high and very high cardiovascular risk. Guidelines. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2024;23(6):4076. (In Russ.) [Драпкина О. М., Дроздова Л. Ю., Ипатов П. В. и др. Диспансерное наблюдение лиц второй группы здоровья с высоким и очень высоким сердечно-сосудистым риском. Методические рекомендации. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2024;23(6):4076]. DOI:10.15829/1728-8800-2024-4076.
2. Mamedov MN, Mitchenko EI, Serpitis P, et al. Updated European recommendations for the prevention of cardiovascular diseases. Analytical review. International Journal of Heart and Vascular Diseases. 2022;10(33):4-11. (In Russ.) [Мамедов М. Н., Митченко Е. И., Серпитис П. и др. Обновленные европейские рекомендации по профилактике сердечно-сосудистых заболевании. Аналитический обзор. Международный журнал сердца и сосудистых заболеваний. 2022;10(33):4-11]. DOI:10.24412/2311-1623-2022-33-4-1.
3. Mach F, Baigent C, Catapano A, et al; ESC Scientific Document Group. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. Eur Heart J. 2020;41(1):111-88. DOI:10.1093/eurheartj/ehz455. Erratum in: Eur Heart J. 2020;41(44):4255. DOI:10.1093/eurheartj/ehz826.
4. Najafov RN. Relationship between vascular age and atherosclerosis-related cardiovascular diseases. Russian Journal of Cardiology. 2021;26(6):4540. (In Russ.) [Наджафов Р. Н. Взаимосвязь между сосудистым возрастом и сердечно-сосудистыми заболеваниями, связанными с атеросклерозом. Российский кардиологический журнал. 2021;26(6):4540]. DOI:10.15829/1560-4071-2021-4540.
5. Kontsevaya AV, Mukaneeva DK, Ignatieva VI, et al. Economics of cardiovascular prevention in the Russian Federation. Russian Journal of Cardiology. 2023;28(9):5521. (In Russ.) [Концевая А. В., Муканеева Д. К., Игнатьева В. И. и др. Экономика профилактики сердечно-сосудистых заболеваний в Российской Федерации. Российский кардиологический журнал. 2023;28(9):5521]. DOI:10.15829/1560-4071-2023-5521.
6. Martsevich SYu, Lukina YuV, Kutishenko NP, et al. Adherence to Statins Therapy of High and Very High Cardiovascular Risk Patients in Real Clinical Practice: Diagnostics and Possible Ways to Solve the Problem (According to the PRIORITY Observational Study). Rational Pharmacotherapy in Cardiology. 2018;14(6):891-900. (In Russ.) [Марцевич С. Ю., Лукина Ю. В., Кутишенко Н. П. и др. Приверженность к терапии статинами пациентов высокого и очень высокого сердечно-сосудистого риска в условиях реальной клинической практики: диагностика и возможные пути решения проблемы (по данным наблюдательного исследования ПРИОРИТЕТ). Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2018;14(6):891-900]. DOI:10.20996/1819-6446-2018-14-6-891-900.
7. Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA, et al. JUPITER Study Group. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. N Engl J Med. 2008;359(21):2195-207. DOI:10.1056/NEJMoa0807646.
8. Taguchi I, Iimuro S, Iwata H, et al. High-Dose Versus Low-Dose Pitavastatin in Japanese Patients With Stable Coronary Artery Disease (REAL-CAD): A Randomized Superiority Trial. Circulation. 2018;137(19):1997-2009. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.117.032615. Erratum in: Circulation. 2019;139(14):e836. DOI:10.1161/CIR.0000000000000676.
9. Liu C, Shen M, Tan WLW, et al. Statins improve endothelial function via suppression of epigenetic-driven EndMT. Nat Cardiovasc Res. 2023;2(5):467-85. DOI:10.1038/s44161-023-00267-1.
10. Satny M, Hubacek J, Vrablik M. Statins and Inflammation. Curr Atheroscler Rep. 2021;23(12):80. DOI:10.1007/s11883-021-00977-6.
11. Omolaoye TS, Halabi MO, Mubarak M, et al. Statins and Male Fertility: Is There a Cause for Concern? Toxics. 2022;10(10):627. DOI:10.3390/toxics10100627.
12. Schooling CM, Au Yeung SL, Freeman G, Cowling BJ. The effect of statins on testosterone in men and women, a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. BMC Med. 2013;11:57. DOI:10.1186/1741-7015-11-57.
13. Akorede BA, Hassan SA, Akhigbe RE. Penile erection and cardiovascular function: effects and pathophysiology. Aging Male. 2024:27(1);2336627. DOI:10.1080/13685538.2024.2336627.
14. Stamerra CA, Di Giosia P, Ferri C, et al. Statin therapy and sex hormones. Eur J Pharmacol. 2021;890:173745. DOI:10.1016/j.ejphar.2020.173745.
15. Pons-Rejraji H, Brugnon F, Sion B, et al. Evaluation of atorvastatin efficacy and toxicity on spermatozoa, accessory glands and gonadal hormones of healthy men: a pilot prospective clinical trial. Reprod Biol Endocrinol. 2014;12:65. DOI:10.1186/1477-7827-12-65.
16. Cui Y, Zong H, Yan H, et al. The effect of statins on erectile dysfunction: a systematic review and meta-analysis. J Sex Med. 2014;11(6):1367-75. DOI:10.1111/jsm.12497.
17. Oikonomou E, Siasos G, Zaromitidou M, et al. Atorvastatin treatment improves endothelial function through endothelial progenitor cells mobilization in ischemic heart failure patients. Atherosclerosis. 2015;238(2):159-64. DOI:10.1016/j.atherosclerosis.2014.12.014.
18. Nicholls S, Borgman M, Nissen S, et al. Impact of statins on progression of atherosclerosis: rationale and design of SATURN (Study of Coronary Atheroma by InTravascular Ultrasound: effect of Rosuvastatin versus AtorvastatiN). Curr Med Res Opin. 2011;27(6):1119-29. DOI:10.1185/03007995.2011.570746.
19. Hongo M, Tsutsui H, Mawatari E, et al. Fluvastatin improves arterial stiffness in patients with coronary artery disease and hyperlipidemia: a 5-year follow-up study. Circ J. 2008;72(5):722-8. DOI:10.1253/circj.72.722.
20. Edgar R, Trip E, Wolterink G, et al. New methods for the monitoring of nocturnal erections. Int J Impot Res. 2022;34(1):1-7. DOI:10.1038/s41443-020-00365-9.
21. Wylie K, Steward D, Walters S. Does vibration offer any advantage over visual stimulation studies (VSS) in the assessment of erectile capacity? Int J Impot Res. 2001;13(6):329-37. DOI:10.1038/sj.ijir.3900781.
22. Kamalov AA, Matskeplishvili ST, Chaliy ME, et al. Vascular erectile dysfunction: a comprehensive approach to diagnosis. Experimental and Clinical Urology 2021;14(1):68-76 (In Russ.) [Камалов А. А., Мацкеплишвили С. Т., Чалый М. Е. и др. Эректильная дисфункция сосудистого генеза: комплексный подход к диагностике. Экспериментальная и клиническая урология. 2021;14(1):68-76]. DOI:10.29188/2222-8543-2021-14-1-68-76.
23. Huang Y, Liu W, Liu Y, et al. Effect of low-intensity extracorporeal shockwave therapy on nocturnal penile tumescence and rigidity and penile haemodynamics. Andrologia. 2020;52(10):e13745. DOI:10.1111/and.13745.
24. Chaliy ME, Ohobotov DA, Strigunov AA, et al. Normative parameters for monitoring of nocturnal penile tumescences: results of own observations and approbation of the developed normative criteria. Urologia. 2022;(5):39-45. (In Russ.) [Чалый М. Е., Охоботов Д. А., Стригунов А. А. и др. Нормативные показатели мониторинга ночных пенильных тумесценций: результаты собственных наблюдений и апробация разработанных нормативных критериев. Урология. 2022;(5):39-45]. DOI:10.18565/urologv.2022.5.39-45.

25. Kamalov AA, Matskeplishvili ST, Chaliy ME, et al. Assessing the influence of cardiovascular risk factors on the severity of erectile dysfunction: a multivariate statistical analysis. Urology Herald. 2022;10(1):15-31. (In Russ.) [Камалов А. А., Мацкеплишвили С. Т., Чалый М. Е. и др. Оценка влияния факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний на степень тяжести эректильной дисфункции: комплексный статистический анализ. Вестник урологии. 2022;10(1):15-31]. DOI:10.21886/2308-6424-2022-10-1-15-31.
26. Pushkar DYu, Rasner PI. IIEF Questionnaire. RMJ. 2013;21(18):11. (In Russ.) [Пушкарь Д. Ю., Раснер П. И. Опросник МИЭФ (IIEF). РМЖ. 2013;21(18):11].
27. Rosen RC, Riley A, Wagner G, et al. The international index of erectile function (IIEF): a multidimensional scale for assessment of erectile dysfunction. Urology. 1997;49(6):822-30. DOI:10.1016/s0090-4295(97)00238-0.
28. Corretti MC, Anderson TJ, Benjamin EJ, et al; International Brachial Artery Reactivity Task Force. Guidelines for the ultrasound assessment of endothelial-dependent flow-mediated vasodilation of the brachial artery: a report of the International Brachial Artery Reactivity Task Force. J Am Coll Cardiol. 2002;39(2):257-65. DOI:10.1016/s0735-1097(01)01746-6. Erratum in: J Am Coll Cardiol. 2002;39(6):1082.

Сведения об Авторах/About the Authors
Раевский Кирилл Павлович *[Kirill P. Raevskii]*
eLibrary SPIN 9133-3802, ORCID 0000-0002-9939-3443
Нестерова Ольга Юрьевна *[Olga Yu. Nesterova]*
eLibrary SPIN 9662-7522, ORCID 0000-0003-3355-4547
Стригунов Андрей Алексеевич *[Andrew A. Strigunov]*
eLibrary SPIN 8893-0973, ORCID 0000-0003-4518-634X
Чалый Михаил Евгеньевич *[Michail E. Chaliy]*
eLibrary SPIN 5361-5407, ORCID 0000-0003-1736-9085
Кадрев Алексей Викторович *[Alexey V. Kadrev]*
eLibrary SPIN 9283-0740, ORCID 0000-0002-6375-8164
Плисюк Алина Геннадьевна *[Alina G. Plisyuk]*
eLibrary SPIN 3541-2077, ORCID 0000-0003-2015-4712
Камалов Армаис Альбертович *[Armais A. Kamalov]*
eLibrary SPIN 6609-5468, ORCID 0000-0003-4251-7545
Орлова Яна Артуровна *[Yana A. Orlova]*
eLibrary SPIN 3153-8373, ORCID 0000-0002-8160-5612

Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии 2025;21(2):132-142
DOI:10.20996/1819-6446-2025-3177
ISSN 1819-6446 (Print)
ISSN 2225-3653 (Online)

РОССИЙСКОЕ КАРДИОЛОГИЧЕСКОЕ ОБЩЕСТВО

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Прогностические факторы рестеноза стента у пациентов с ишемической болезнью сердца, перенёсших чрескожное коронарное вмешательство

Мешкова М. А.*, Стародубцева И. А., Пашкова А. А.

ФГБОУ ВО "Воронежский государственный медицинский университет им. Н. Н. Бурденко" Минздрава России, Воронеж, Россия

Цель. Изучить взаимосвязь между уровнями липопротеина(а) (Лп(а)), фактора роста эндотелия сосудов (VEGF), трансформирующего фактора роста β (TGF-β) в плазме крови, и возникновением рестеноза стента после чрескожного коронарного вмешательства у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС), а также достижением целевого уровня холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛНП) на фоне гиполипидемической терапии.

Материал и методы. В проспективное наблюдение включены 92 пациента (средний возраст составил 64,0 года, 79,5% мужчины, 20,5% женщины) с диагнозом острого коронарного синдрома (ОКС), которым установили стенты в клинически значимую или инфаркт-связанную коронарную артерию. Одновременно визуально в процессе селективной коронарографии определяли кровоток в остальных коронарных артериях. При гемодинамически значимом стенозе коронарной артерии, не связанной с ОКС, на 70-90% больного приглашали на консультацию к кардиологу через 1 мес. с целью решения вопроса о реваскуляризации миокарда через нагрузочное тестирование с учётом клинического статуса пациента (жалоб). В случае необходимости повторной селективной коронарографии с лечебной целью через 1-2 мес. у пациентов визуализировали формирование неоинтимы, уточняли степень рестеноза внутри стента, ранее установленного в инфаркт-связанной артерии в сочетании с определением в плазме крови Лп(а), VEGF, TGF-β. Оценивали достижение целевого уровня ХС ЛНП на фоне гиполипидемической терапии. Пациенты были разделены на 2 группы: с выявленным рестенозом или неоинтимой (n=49) и без рестеноза (n=43). В группах сравнивали полученные клинико-лабораторные и ангиографические данные.

Результаты. Развитие рестеноза связано с продолжительным течением ИБС на протяжении 6,0 (4,0; 11,0) мес. (p<0,001), стабильной ИБС в 42,86% случаев (p=0,01), хронической болезнью почек 3А – 32,65% (p=0,02) и применением стента BMS (bare-metal stent) – 79,59% (n=39) (p<0,001), уровнем Лп(а) >30 мг/дл – 36,73% (p=0,01). При исследовании сочетаний двух комбинаций TGF-β + Лп(а) и Лп(а) + VEGF выявлено, что нахождение в границах нормативных значений обоих указанных показателей одновременно является протективным фактором относительно развития рестеноза – отношение шансов=0,2 [95% доверительный интервал 0,07-0,56] и отношение шансов=0,33 [95% доверительный интервал 0,14-0,82], соответственно.

Заключение. У пациентов с ИБС через 1-2 мес. после чрескожного коронарного вмешательства на фоне ОКС развитие рестеноза ассоциировано с продолжительным течением ИБС, хронической болезнью почек 3А и типом стента BMS, повышенным уровнем Лп(а) >30 мг/дл, независимо от достижения целевого уровня ХС ЛПН <1,4 ммоль/л. Увеличение значений исходного Лп(а) в комбинации с показателями VEGF и TGF-β в плазме крови указывает на высокий риск рестеноза стента, что может быть новыми биомаркерами для прогнозирования прогрессирования ИБС. Эти результаты подтверждают необходимость разработки практических рекомендаций по динамическому наблюдению данной группы пациентов.

Ключевые слова: рестеноз стента, факторы риска, ишемическая болезнь сердца, чрескожная транслюминальная ангиопластика, липопротеин (а), фактор роста эндотелия сосудов, трансформирующий фактор роста β.

CC BY 4.0

Для цитирования: Мешкова М. А., Стародубцева И. А., Пашкова А. А. Прогностические факторы рестеноза стента у пациентов с ишемической болезнью сердца, перенёсших чрескожное коронарное вмешательство. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии.* 2025;21(2):132-142. DOI: 10.20996/1819-6446-2025-3177. EDN FNKZUC

Prognostic factors for stent restenosis in patients with coronary artery disease undergoing percutaneous coronary intervention

Meshkova M. A.*, Starodubtseva I. A., Pashkova A. A.
N. N. Burdenko Voronezh State Medical University, Voronezh, Russia

Aim. To study the relationship between plasma levels of lipoprotein(a) (Lp(a)), vascular endothelial growth factor (VEGF), transforming growth factor β (TGF-β), and the occurrence of stent restenosis after percutaneous coronary intervention (PCI) in patients with coronary artery disease (CAD), as well as the achievement of target low-density lipoprotein cholesterol level with lipid-lowering therapy.

Material and methods. The prospective study included 92 patients (mean age 64.0 years, 79.5% male, 20.5% female) diagnosed with acute coronary syndrome (ACS) who underwent stenting of a clinically significant or infarction-related coronary artery. At the same time, blood flow in the remaining coronary arteries was visually assessed during selective coronary angiography (SCA). In cases of hemodynamically significant stenosis of a coronary artery not associated with ACS, ranging from 70% to 90%, the patient was invited to consult a cardiologist in a month to decide on myocardial revascularization through stress testing, taking into account the patient's clinical status (complaints). If necessary, repeat SCA for therapeutic purposes was performed after 1-2 months to visualize neointima formation and the degree of restenosis within the stent previously implanted in the infarct-related artery, in combination with the determination of Lp(a), VEGF, and TGF-β in blood plasma. The achievement of the target LDL-C level against the background of lipid-lowering therapy was assessed. Patients were divided into 2 groups: with detected restenosis or neointima (n=49) and without restenosis (n=43). The clinical, laboratory, and angiographic data obtained in the groups were compared.

Results. The development of restenosis is associated with a prolonged course of CAD – 6.0 (4.0; 11.0) months (p<0.001), stable CAD was recorded in 42.86% (p=0.01), chronic kidney disease (CKD) 3A 32.65% (p=0.02) and the use of bare-metal stent (BMS) was 79.59% (n=39) (p<0.001), Lp(a) level >30 mg/dL 36.73% (p=0.01). Analysis of combinations revealed that having both TGF-β and Lp(a) within normal ranges simultaneously was a protective factor against restenosis development (odds ratio=0.2 [95% confidential interval: 0.07-0.56]), as was having both Lp(a) and VEGF within normal ranges (odds ratio=0.33 [95% confidential interval: 0.14-0.82]).

Conclusion. In CAD patients 1-2 months post-PCI for ACS, restenosis development is associated with longer CAD duration, CKD stage 3A, use of BMS, and elevated Lp(a) levels >30 mg/dL, irrespective of achieving the target LDL-C level <1.4 mmol/L. Elevated baseline Lp(a) values combined with VEGF and TGF-β levels in blood plasma indicates a high risk of stent restenosis, which may be new biomarkers for predicting the progression of coronary artery disease. These results confirm the need to develop practical guidelines for the dynamic monitoring of this patient group.

Keywords: stent restenosis, risk factors, coronary artery disease, percutaneous transluminal angioplasty, lipoprotein (a), vascular endothelial growth factor, transforming growth factor β.

For citation: Meshkova M. A., Starodubtseva I. A., Pashkova A. A. Prognostic factors for stent restenosis in patients with coronary artery disease undergoing percutaneous coronary intervention. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2025;21(2):132-142. DOI: 10.20996/1819-6446-2025-3177. EDN FNKZUC

*Corresponding Author (Автор, ответственный за переписку): meshkova48@mail.ru

Received/Поступила: 28.02.2025
Review received/Рецензия получена: 11.04.2025
Accepted/Принята в печать: 30.05.2025

Введение

Контроль и оперативное выявление заболеваний системы кровообращения имеют решающее значение для предотвращения острых сердечно-сосудистых осложнений [1]. Сокращение числа умерших возможно только за счёт повышения поиска предикторов обострения среди пациентов с болезнями системы кровообращения в рамках вторичной профилактики при эффективном диспансерном наблюдении. Ангиографические исследования в больших группах пациентов с ишемической болезнь сердца (ИБС) показывают, что частота возникновения ангиографического ишемического синдрома (рестеноза внутри стента) составляет 10%, даже при использовании стентов с лекарственным покрытием нового поколения [2]. В большинстве случаев рестеноз стента рассматривают как независимый фактор риска летального исхода наряду с другими важными клиническими факторами: возрастом, полом, сахарным диабетом (СД), курением, аортокоронарным шунтированием и снижением фракции выброса левого желудочка [3]. Так, при экстренном чрескожном коронарном вмешательстве (ЧКВ) в исследовании Д. В. Шамеса факторами риска рестеноза являются: тромбоцитарно-лимфоцитарное соотношение, уровень общего холестерина, степень тяжести коронарного атеросклероза; после планового стентирования — ширина распределения эритроцитов по объёму, уровень фибриногена, степень тяжести коронарного атеросклероза, количество одновременно имплантированных стентов, СД, дислипидемия [4]. С помощью множественного логистического регрессионного анализа обнаружено, что курение, СД, длина стента, предпроцедурное нейтрофильно-лимфоцитарное соотношение и С-реактивный белок являются независимыми предикторами рестеноза [5, 6]. Но малоизученным для прогнозирования риска рестенозов остаётся одновременное сочетание нескольких клинических факторов и биохимических маркеров: уровней липопротеина(а) (Лп(а)), факторов роста эндотелия сосудов (VEGF), трансформирующего фактор роста β (TGF-β), типа использованного стента, особенностей гиполипидемической терапии, продолжительности заболевания, коморбидных состояний.

За последние годы в медицинской литературе опубликованы убедительные данные о том, что Лп(а) превосходит по своему атерогенному потенциалу холестерин липопротеидов низкой плотности (ХС ЛНП) в 6,6 раз в пересчёте на одну частицу [7]. Патогенетическая роль Лп(а) реализуется через три основных механизма: непосредственное влияние на прогрессирование атеросклероза, неспецифическое воспаление и атеротромбоз [8]. VEGF способствует ангиогенезу и воспалению, стимуляции пролиферации и миграции эндотелиальных клеток, что приводит к неоваскуляризации в атеросклеротических бляшках. Кроме того, VEGF взаимодействует с другими медиаторами воспаления, усиливая воспалительный ответ в сосудистой стенке, что также ассоциировано с прогрессированием атеросклероза [9, 10].

TGF-β, согласно публикациям, может как ингибировать, так и стимулировать развитие атеросклероза. Например, в некоторых исследованиях отмечается, что TGF-β способствует стабилизации атеросклеротических бляшек, уменьшая риск их разрыва и последующих тромбозов, в то время как другие исследования указывают на его роль в усилении воспалительной реакции и прогрессировании атеросклероза [11-13]. С учётом того, что ежегодно по всему миру устанавливают миллионы стентов, возникновение рестеноза в стенте может значительно влиять на медицинскую систему [14, 15].

Цель — изучить взаимосвязь между уровнями Лп(а), VEGF, TGF-β в плазме крови, достижением целевого уровня ХС ЛНП на фоне гиполипидемической терапии и возникновением рестеноза стента после ЧКВ у пациентов с ИБС.

Материал и методы

Селективная коронарная ангиография (СКГ) выполнена у 92 пациентов исходно при госпитализации и через 1-2 мес. после перенесённого острого коронарного синдрома (ОКС) для последовательной реваскуляризации миокарда. В период проспективного наблюдения группы формировали из пациентов, которым проводили СКГ во время ОКС с восстановлением просвета инфаркт-связанной артерии и как результат с достижением дистального кровотока по TIMI III. Использовали стенты 2 поколения с лекарственным покрытием и без него. Во время СКГ оценивали кровоток в остальных коронарных артериях. Если у пациента был гемодинамически значимый стеноз коронарной артерии на 70-90%, не связанный с ОКС, его направляли на консультацию к кардиологу через 1 мес. Целью консультации было решение вопроса о реваскуляризации миокарда с учётом результатов нагрузочного тестирования и клинического состояния пациента. Основные *критерии направления на повторную СКГ и включения в исследование*: клинически ассоциированный (жалобы на боль за грудиной) стеноз диаметра просвета коронарной артерии ⩾70%; безболевая ишемия миокарда, зафиксированная по результатам стресс-эхокардиографии с формированием свежих зон гипокинезии; при применении тредмилтеста — патологические изменения сегмента ST (пациентам с клиническими проявлениями стенокардии нагрузочные тесты не проводили); стеноз коронарной артерии 90% без информации о повторном появлении стенокардии. Пациента госпитализировали в плановом порядке на повторную лечебную СКГ через 1-2 мес. После визуализации ранее установленного стента в инфаркт-связанную артерию с формирование неоинтимы, степени рестеноза внутри стента определяли и оценивали в плазме крови содержания Лп(а), VEGF, TGF-β, а также проводили анализ достижения целевых значений ХС ЛНП на фоне гиполипидемической терапии. Большинство пациентов имели в анамнезе не только впервые ранее выявленные симптомы ИБС, но и хроническое течение в виде стенокардии напряжения I-II функционального класса (n=29) с продолжительностью >6 мес.

У 49 пациентов по данным СКГ фиксировалось образование неоинтимы и рестеноза внутри стента с разными показателями повреждения нативной артерии (основная группа) (табл. 1). Основным признаком рестеноза было сужение в области стента ⩾10% просвета сосуда внутри стента или формирование неоинтимы в ранние сроки (1-2 мес.) после ОКС, подтверждённое ангиографически. Рестеноз определяли инвазивным методом под рентгенологическим контролем посредством контрастной катетеризации просвета артерии. Ввиду отсутствия достоверных данных о признаках рестеноза, выраженных в процентах, минимальный порог, который указывали в протоколах, составил 10%. В группу сравнения включены 43 пациента без рестеноза стента по данным СГК (см. табл. 1). Больные были сопоставимы по полу и возрасту с пациентами основной группы, наблюдался высокий уровень приверженности лечению, нарушений в режиме приёма лекарственных препаратов не отмечено.

Критерии исключения: хроническая болезнь почек (скорость клубочковой фильтрации <30 мл/мин/1,73 м^2), системные заболевания соединительной ткани, заболевания кроветворной системы, хронические воспалительные заболевания в стадии обострения, ВИЧ-инфекция, вирусные гепатиты В и С. Проспективное наблюдение через 1 мес. после развития ОКС включало анализ структуры коморбидной патологии, гиполипидемической терапию, липидного спектра (общий холестерин, триглицериды, ХС ЛНП). Липопротеин(а) измеряли ферментативным колориметрическим методом на биохимическом анализаторе Olympus AU480. Для определения уровня VEGF, TGF-β образцы крови из локтевой вены были центрифугированы (15 000 об./мин) и подвергнуты глубокой заморозке при температуре -18 °С. Хранение образцов осуществляли в условиях глубокой заморозки. Уровень TGF-β и VEGF определяли методом иммуноферментного анализа с использованием стандартных тест-систем. Референсные значения определяли в соответствии с международными рекомендациями (Clinical and Laboratory Standards Institute) на выборке 25 здоровых лиц, стратифицированных по полу и возрасту. Границы нормативных значений сопоставимы со значениями, указанными в инструкциях, прилагаемых к диагностическим наборам. Для VEGF нормальным значением является уровень в плазме крови <691 мМЕ/мл. Нормальный уровень TGF-β установлен в зависимости от возраста пациента (табл. 2).

Запись электрокардиограммы покоя проводили в 12 отведениях. Наличие нарушений локальной сократимости миокарда выявляли с помощью трансторакальной эхокардиографии в покое.

Критериями, указывающими на прогрессирование коронарного атеросклероза внутри стента, были: появление субокклюзии внутри стента в исходно проходимом сегменте; появление новых рестенозов 10-30% в исходно в проходимом сегменте; появление новых рестенозов 40-50% в исходно проходимом сегменте; появление новых рестенозов >70% в исходно проходимом сегменте; раннее формирование неоинтимы внутри стента [14]. СКГ выполняли в двух ортогональных ракурсах с предшествующим введением внутрикоронарного нитроглицерина (200 мг). Анализ ангиограмм проводили специалистами отделения рентгенохирургических методов диагностики и лечения заболеваний сердца и сосудов с использованием стационарного ангиографического комплекса Advantx LCV+ фирмы "Дженерал-Электрик" (США).

Целевой уровень ХС ЛНП для данной группы в соответствии с актуальными клиническими рекоменда-

Таблица 1. Сравнительная характеристика пациентов на момент развития ОКС

Показатель		Вся выборка (n=92)	Наличие рестеноза		p-value[1]
			нет (n=43)	есть (n=49)	
Возраст, лет (Me [Q1; Q3])		64,0 [57,8; 68,0]	64,0 [58,0; 67,0]	65,0 [57,0; 69,0]	0,47
Пол, n (%)	М	73 (79,35)	31 (72,09)	42 (85,71)	0,11
	Ж	19 (20,65)	12 (27,91)	7 (14,29)	
СД, n (%)		25 (27,17)	12 (27,91)	13 (26,53)	0,88
АГ, n (%)		81 (88,04)	38 (88,37)	43 (87,76)	0,93
ПИКС, n (%)		73 (79,35)	35 (81,40)	38 (77,55)	0,65
ОНМК, n (%)		8 (8,70)	4 (9,30)	4 (8,16)	1,00
Стабильная ИБС, n (%)		29 (31,52)	8 (18,60)	21 (42,86)	0,01
ФП, n (%)		14 (15,22)	9 (20,93)	5 (10,20)	0,15
ХОБЛ, n (%)		1 (1,09)	0 (0)	1 (2,04)	1,00
БА, n (%)		2 (2,17)	2 (4,65)	0 (0)	0,22
Перенесённое онкологическое заболевание, n (%)		1 (1,09)	1 (2,33)	0 (0)	0,47
ХБП 3А, n (%)		21 (22,83)	5 (11,63)	16 (32,65)	0,02
COVID-19, n (%)		18 (19,57)	12 (27,91)	6 (12,24)	0,06
ОХС, ммоль/л (Me [Q1; Q3])		5,0 [4,1; 5,8]	5,1 [4,1; 6,0]	4,9 [4,1; 5,7]	0,79
ХС ЛНП, ммоль/л (Me [Q1; Q3])		3,1 [2,3; 3,7]	3,2 [2,4; 3,7]	3,1 [2,2; 3,6]	0,43
Поражение ПНА, n (%)		53 (57,61)	25 (58,14)	28 (57,14)	0,92
Поражение ПКА, n (%)		31 (33,70)	12 (27,91)	19 (38,78)	0,27
Поражение ОА, n (%)		19 (20,65)	9 (20,93)	10 (20,41)	0,95
Продолжительность ИБС, годы (Me [Q1; Q3])		4,0 [2,0; 6,0]	2,0 [2,0; 4,0]	6,0 [4,0; 11,0]	<0,001
Категории по ИМТ, n (%)	Норма	26 (28,26)	12 (27,91)	14 (28,57)	0,79
	Избыток массы тела	34 (36,96)	18 (41,86)	16 (32,65)	
	Ожирение 1 ст.	24 (26,09)	10 (23,26)	14 (28,57)	
	Ожирение 2 ст.	8 (8,70)	3 (6,98)	5 (10,20)	
Тип стента, n (%)	BMS	58 (63,04)	19 (44,19)	39 (79,59)	<0,001
	DES	34 (36,96)	24 (55,81)	10 (20,41)	
Прием аторвастатина, n (%)	20 мг	3 (3,26)	2 (4,65)	1 (2,04)	0,25
	40 мг	75 (81,52)	33 (76,74)	42 (85,71)	
	80 мг	12 (13,04)	8 (18,60)	4 (8,16%)	
	Нет	2 (2,17)	0 (0)	2 (4,08)	

[1]Применялся критерий Манна–Уитни для количественных показателей и критерий x^2 (точный критерий Фишера при необходимости) для категориальных

АГ – артериальная гипертония, БА – бронхиальная астма, ИБС – ишемическая болезнь сердца, ИМТ – индекс массы тела, ОА – огибающая артерия, ОКС – острый коронарный синдром, ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения, ОХС – общий холестерин, ПИКС – постинфарктный кардиосклероз, ПКА – правая коронарная артерия, ПНА – передняя нисходящая артерия, СД – сахарный диабет, ФП – фибрилляция предсердий, ХБП – хроническая болезнь почек, ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких, ХС ЛНП – липопротеиды низкой плотности, BMS – bare-metal stent (стент без лекарственного покрытия), DES – drug eluting stent (стент с лекарственным покрытием)

циями, одобренными Научно-практическим советом Минздрава России "Нарушение липидного обмена" (2023), составляет <1,4 ммоль/л [15].

Согласно консенсусу Европейского общества атеросклероза (EAS), нормальным уровнем Лп(а) считается значение <30 мг/дл (или <75 нмоль/л), промежуточным – от 30 до 50 мг/дл (или от 75 до 125 нмоль/л), и повышенным – >50 мг/дл (или >125 нмоль/л) [16]. Однако появляются данные, что риск неблагоприятного сердечно-сосудистого исхода увеличивался с повышением уровня ЛП(а) от 24 до 30 мг/дл в общей популяции [17, 18]. В этой связи в исследовании за нормальное значение предложено рассматривать уровень Лп(а) в плазме крови <30 мг/дл. В ходе проведения анализа полученных данных наблюдалось статистически значимое увеличение частоты рестенозов при уровне Лп(а) >18 мг/дл, поэтому данное значение учитывали в выводах.

Таблица 2. Референтные значения для здоровых лиц TGF-β

Возраст пациента, годы	Норма TGF-β, нг/мл
21-30	23,73-70,94
31-40	24,09-58,94
41-50	20,36-67,09
51-60	18,77-63,56
61-70	25,55-49,86

TGF-β – трансформирующий фактор роста β

В группе включённых в исследование пациентов (92 человека) проанализировано 184 образца крови. Все пациенты проходили стандартное лечение, которое включало тикагрелор или клопидогрел, аторвастатин, ацетилсалициловую кислоту либо антикоагулянты (если у пациента в анамнезе была фибрилляция предсердий), β-блокаторы и ингибиторы ангиотензин-

Таблица 3. Сравнительная характеристика групп исследования через 1 мес. после ОКС

Показатель		Вся выборка (n=92)	Наличие рестеноза		p-value[1]
			нет (n=43)	есть (n=49)	
ОХС, ммоль/л	Me [Q1;Q3]	3,7 [3,2;4,3]	3,8 [3,4;4,3]	3,5 [3,0;4,2]	0,07
ХС ЛНП, ммоль/л	Me [Q1;Q3]	1,9 [1,4;2,4]	2,1 [1,5;2,6]	1,9 [1,4;2,3]	0,23
	Достигнут целевой уровень (<1,4), n (%)	20 (21,74)	7 (16,28)	13 (26,53)	0,23
	Нет (⩾1,4), n (%)	72 (78,26)	36 (83,72)	36 (73,47)	
Лп(а), мг/дл	Me [Q1;Q3]	10,9 [2,8;24,5]	5,1 [2,2;13,3]	19,2 [6,1;48,1]	<0,001
	Выше 18, n (%)	33 (35,87)	7 (16,28)	26 (53,06)	<0,001
	Ниже 18, n (%)	59 (64,13)	36 (83,72)	23 (46,94)	
	Выше 30, n (%)	24 (26,09)	6 (13,95)	18 (36,73)	0,01
	Ниже 30, n (%)	68 (73,91)	37 (86,05)	31 (63,27)	
TGF-β, нг/мл	Me [Q1;Q3]	58,2 [43,7;73,0]	52,0 [45,1;75,7]	58,8 [43,6;70,8]	0,88
	Выше нормы, n (%)	50 (54,35)	21 (48,84)	29 (59,18)	0,32
	Норма	42 (45,65)	22 (51,16)	20 (40,82)	
VEGF, мМЕ/мл	Me [Q1;Q3]	249,6 [141,6;376,0]	247,9 [135,1;368,1]	251,3 [145,5;384,5]	0,64
	Выше нормы, n (%)	7 (7,61)	1 (2,33)	6 (12,24)	0,12
	Норма, n (%)	85 (92,39)	42 (97,67)	43 (87,76)	

[1]Применялся критерий Манна–Уитни для количественных показателей и критерий x^2 (точный критерий Фишера при необходимости) для категориальных

Лп(а) – липопротеин (а), ОКС – острый коронарный синдром, ОХС – общий холестерин, ХС ЛНП – липопротеиды низкой плотности, TGF-β – трансформирующий фактор роста β, VEGF – фактор роста эндотелия сосудов

превращающего фермента или антагонисты рецепторов ангиотензина II. В зависимости от клинической ситуации, врачи могли назначать антиангинальные, антигипертензивные препараты, ангиотензиновых рецепторов и неприлизина ингибитор.

Исследование соответствует стандартам надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципам Хельсинкской декларации. Проведение исследования одобрил этический комитет ФГБОУ ВО "Воронежский государственный медицинский университет им. Н. Н. Бурденко" Минздрава России (протокол №7 от 08.10.2021). Все пациенты были ознакомлены с целями и основными положениями исследования, дали информированное согласие на участие в исследовании.

Статистический анализ

Количественные показатели предварительно проверяли на соответствие нормальному закону распределения с помощью критерия Шапиро–Уилка. Количественные переменные представлены медианами и межквартильным размахом: Me [Q1;Q3]. Сравнение количественных показателей в двух независимых выборках проводили с помощью критерия Манна–Уитни, более чем в двух – критерием

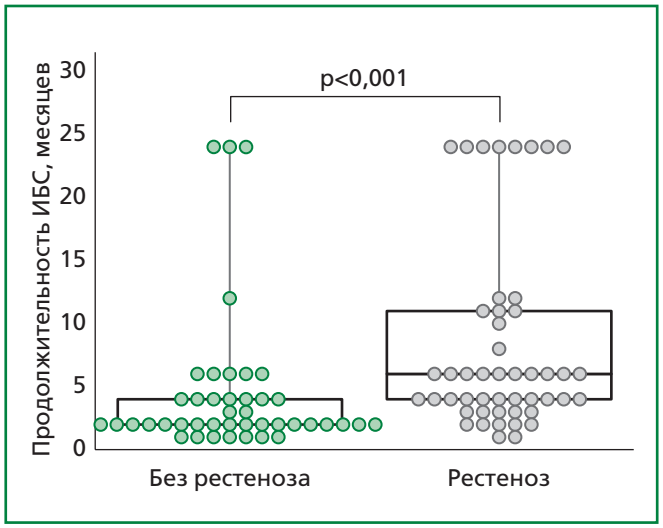


Рисунок 1. Продолжительность ИБС в группах исследования, приведены индивидуальные значения, Me [Q1; Q3], min-max.

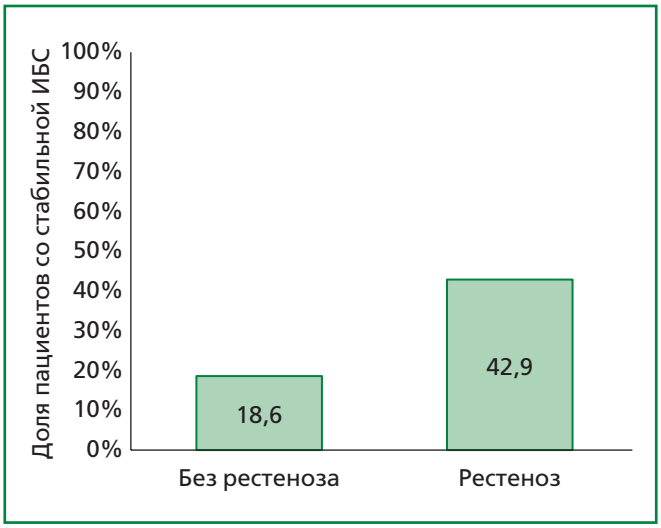


Рисунок 2. Частота стабильной ИБС в группах исследования.

Таблица 4. Частота встречаемости отдельных комбинаций показателей (относительно нормативных значений) в группах исследования

Комбинация показателей		Без рестеноза (n=43)	Рестеноз (n=49)	p-value[1]	*Post hoc*
ХС ЛНП и Лп(а) (>/< 18 мг/дл), n (%)	Целевой уровень ХС ЛНП не достигнут, Лп(а) ⩾18 мг/дл	7 (16,3)	19 (38,8)	0,002	0,05
	Целевой уровень ХС ЛНП не достигнут, Лп(а) <18 мг/дл	29 (67,4)	17 (34,7)		0,007
	Целевой уровень ХС ЛНП достигнут, Лп(а) ⩾18 мг/дл	0 (0)	7 (14,3)		0,04
	Целевой уровень ХС ЛНП достигнут, Лп(а) <18 мг/дл	7 (16,3)	6 (12,2)		1,00
ХС ЛНП и Лп(а) (>/< 30 мг/дл), n (%)	Целевой уровень ХС ЛНП не достигнут, Лп(а) ⩾30 мг/дл	6 (14,0)	13 (26,5)	0,041	0,14
	Целевой уровень ХС ЛНП не достигнут, Лп(а) <30 мг/дл	30 (69,8)	23 (46,9)		0,03
	Целевой уровень ХС ЛНП достигнут, Лп(а) ⩾30 мг/дл	0 (0)	5 (10,2)		0,03
	Целевой уровень ХС ЛНП достигнут, Лп(а) <30 мг/дл	7 (16,3)	8 (16,3)		0,95
ХС ЛНП и VEGF, n (%)	Целевой уровень ХС ЛНП не достигнут, Лп(а) ⩾30 мг/дл	0 (0)	3 (6,1)	0,23	
	Целевой уровень ХС ЛНП не достигнут, Лп(а) <30 мг/дл	7 (16,3)	10 (20,4)		
	Целевой уровень ХС ЛНП не достигнут, VEGF не норма	1 (2,3)	3 (6,1)		
	Целевой уровень ХС ЛНП не достигнут, VEGF норма	35 (81,4)	33 (67,3)		
ХС ЛНП и TGF, n (%)	Целевой уровень ХС ЛНП не достигнут, Лп(а) ⩾30 мг/дл	6 (14,0)	7 (14,3)	0,11	
	Целевой уровень ХС ЛНП не достигнут, Лп(а) <30 мг/дл	1 (2,3)	6 (12,2)		
	Целевой уровень ХС ЛНП не достигнут, TGF-β не норма	15 (34,9)	22 (44,9)		
	Целевой уровень ХС ЛНП не достигнут, TGF-β норма	21 (48,8)	14 (28,6)		
Лп(а) и VEGF (>/< 18 мг/дл), n (%)	Лп(а) ⩾18 мг/дл, VEGF не норма	1 (2,3)	2 (4,1)	<0,001	0,65
	Лп(а) ⩾18 мг/дл, VEGF норма	6 (14,0)	24 (49,0)		<0,001
	Лп(а) <18 мг/дл, VEGF не норма	0 (0)	4 (8,2)		0,05
	Лп(а) <18 мг/дл, VEGF норма	36 (83,7)	19 (38,8)		<0,001
Лп(а) и VEGF (>/< 30 мг/дл), n (%)	Лп(а) ⩾30 мг/дл, VEGF не норма	1 (2,3)	2 (4,1)	0,010	1,00
	Лп(а) ⩾30 мг/дл, VEGF норма	5 (11,6)	16 (32,7)		0,05
	Лп(а) <30 мг/дл, VEGF не норма	0 (0)	4 (8,2)		0,22
	Лп(а) <30 мг/дл, VEGF норма	37 (86,0)	27 (55,1)		0,005
Лп(а) и TGF-β (>/< 18 мг/дл), n (%)	Лп(а) ⩾18 мг/дл, TGF-β не норма	4 (9,3)	17 (34,7)	0,003	0,02
	Лп(а) <18 мг/дл, TGF-β норма	3 (7,0)	9 (18,4)		0,42
	Лп(а) ⩾18 мг/дл, TGF-β не норма	17 (39,5)	12 (24,5)		0,48
	Лп(а) <18 мг/дл, TGF-β норма	19 (44,2)	11 (22,4)		0,03
Лп(а) и TGF-β (>/< 30 мг/дл), n (%)	Лп(а) ⩾30 мг/дл, TGF-β не норма	4 (9,3)	9 (18,4)	0,031	0,85
	Лп(а) ⩾30 мг/дл, TGF-β норма	2 (4,7)	9 (18,4)		0,17
	Лп(а) <30 мг/дл, TGF-β не норма	17 (39,5)	20 (40,8)		1,00
	Лп(а) <30 мг/дл, TGF-β норма	20 (46,5)	11 (22,4)		0,05
VEGF и TGF-β, n (%)	VEGF не норма, TGF не норма	0 (0)	3 (6,1)	0,21	
	VEGF не норма, TGF норма	1 (2,3)	3 (6,1)		
	VEGF норма, TGF не норма	21 (48,8)	26 (53,1)		
	VEGF норма, TGF норма	21 (48,8)	17 (34,7)		

[1]Применялся критерий x^2, для выявления ячеек таблицы, давших неслучайный вклад в статистику критерия, рассчитывали согласованные стандартизованные остатки Хабермана с поправкой Беньямини–Хохберга (*post hoc*)

Лп(а) – липопротеин (а), ХС ЛНП – липопротеиды низкой плотности, TGF-β – трансформирующий фактор роста β, VEGF – фактор роста эндотелия сосудов

Краскела–Уоллиса с парными сравнениями (*post-hoc*) с помощью критерия Данна. Качественные признаки представлены как абсолютные и относительные (%) частоты. Сравнения двух групп по качественным номинальным показателям проводили в ходе анализа таблиц сопряжённости критерием Хи-квадрат Пирсона (χ^2). Для слабонасыщенных таблиц (имелись ячейки со значениями ⩽5) оценку статистической значимости различий проводили с помощью точного критерия Фишера. Для выявления категорий, внёсших неслучайный вклад в статистику критерия, рассчитывали согласованные стандартизованные остатки Хабермана. В случае нескольких групп парный анализ проводили критерием Хи-квадрат (точным критерием Фишера при необходимости) с применением поправки Беньямини–Хохберга. Также поправка Беньямини–Хохберга на множественные сравнения применяли при использовании критерия Данна и расчёте стандартизованных остатков Хабермана. В качестве меры размера величины эффекта рассчитывали отношение шансов (ОШ) и 95% доверительный интервал (ДИ). Результаты считали статистически значимыми при $p<0,05$. Все расчёты проводили в статистической среде R (v.3.6, лицензия GNU GPL2).

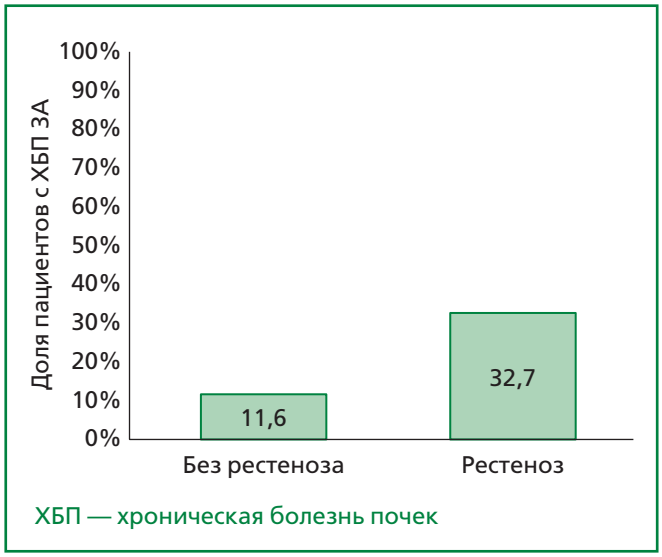


Рисунок 3. Частота ХБП 3А в группах исследования.

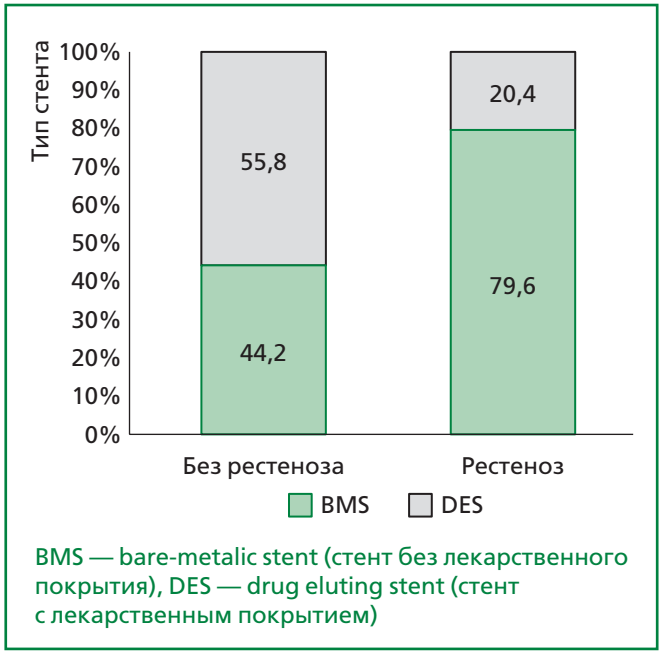


Рисунок 4. Частота каждого типа стента в группах исследования.

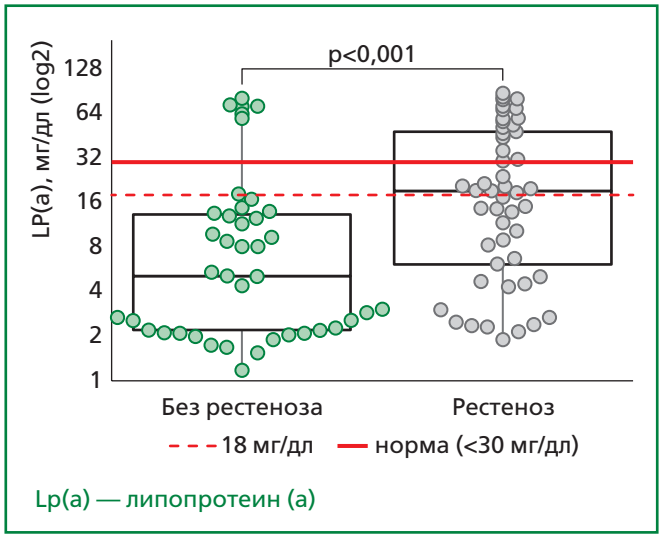


Рисунок 5. Лп(а) в группах исследования, приведены индивидуальные значения, Me [Q1;Q3], min-max.

Результаты

В группе пациентов с развитием рестеноза статистически значимо чаще регистрировали пациентов с продолжительным течением хронической формы ИБС (стенокардия напряжения I-II функционального класса, постинфарктный кардиосклероз), стабильной ИБС, хронической болезни почек (ХБП) 3А и применением стента BMS (стента без лекарственного покрытия). В группе с рестенозом медиана продолжительности ИБС составила 6,0 (4,0; 11,0) мес. *vs* 2,0 (2,0; 4,0) мес. в группе без рестеноза (p<0,001) (рис. 1). Стабильная ИБС зарегистрирована у 42,86% (n=21) пациентов с рестенозом *vs* 18,6% (n=8) у пациентов без рестеноза (p=0,01) (рис. 2). В группе с рестенозом у 32,65% (n=16) зарегистрирована ХБП 3А стадии *vs* 11,63% (n=5) пациентов без рестеноза (p=0,02) (рис. 3).

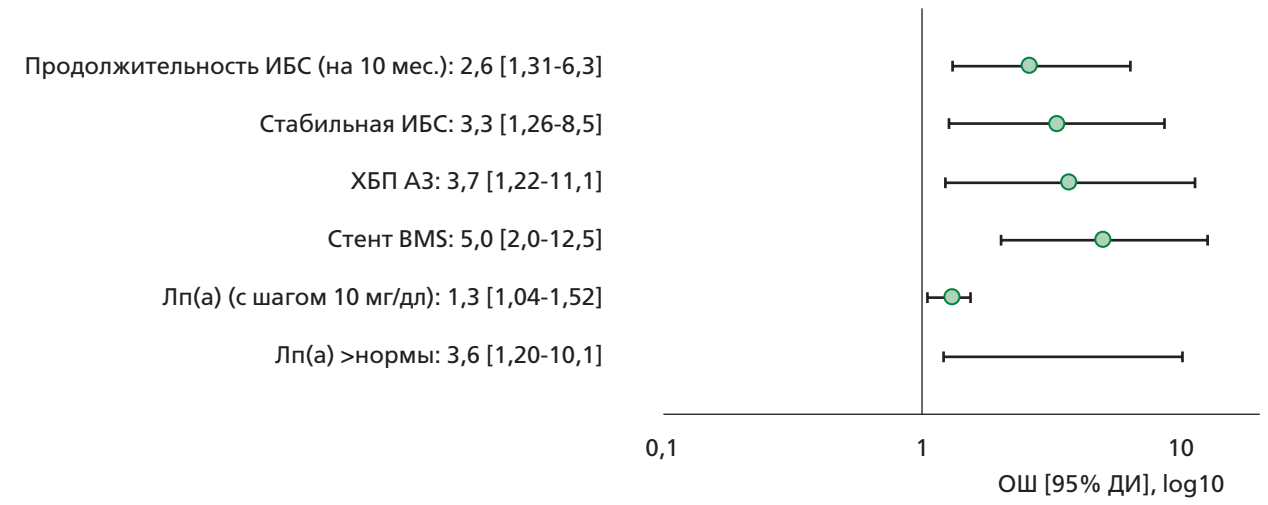
В группе с рестенозом доля пациентов со стентом BMS составила 79,59% (n=39) *vs* 44,19% (n=19) в группе без рестеноза (p<0,001) (рис. 4).

В группе с рестенозом был статистически значимо выше уровень Лп(а) – 19,2 (6,1; 48,1) мг/дл *vs* 5,1 (2,2; 13,3) мг/дл (p<0,001), в том числе выше доля пациентов с уровнем Лп(а) >30 мг/дл – 36,73% (n=18) *vs* 13,95% (n=6), p=0,01 и >18 мг/дл – 53,06% (n=26) *vs* 16,28% (n=7), p<0,001 (рис. 5).

У пациентов с рестенозом по сравнению с пациентами без рестеноза статистически значимо чаще встречался Лп(а) выше нормативного, даже при достижении целевых значений ХС ЛНП – 10,2% (n=5) *vs* 0% (p=0,03).

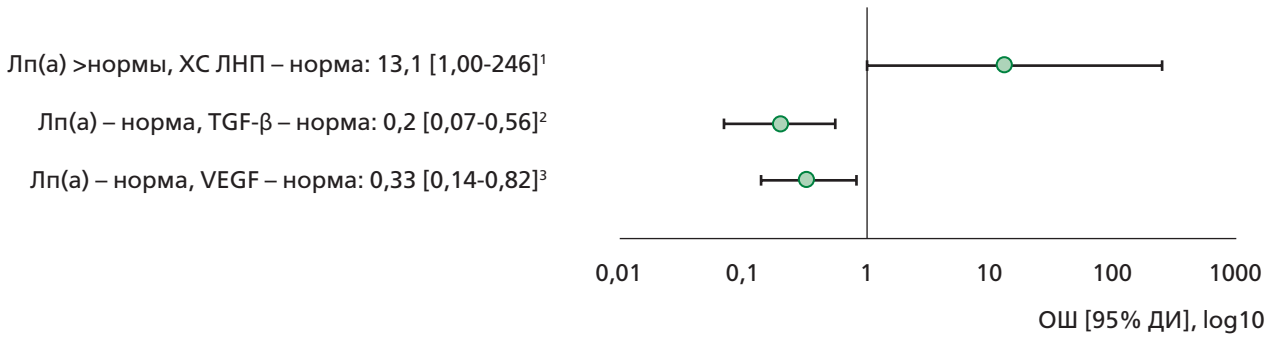
При анализе распределения Лп(а) относительно уровня 18 мг/дл выявлено: при рестенозе статистически значимо чаще встречались пациенты с показателем Лп(а) >18 мг/дл, независимо от достижения целевых значений ХС ЛНП – Лп(а) >18 мг/дл при достижении ХС ЛНП отмечен у 14,3% (n=7) пациентов с рестенозом vs 0% у пациентов без рестеноза (p=0,04). Лп(а) >18 мг/дл при недостигнутом ХС ЛНП зарегистрирован у 38,8% (n=19) пациентов с рестенозом *vs* 16,3% (n=7) у пациентов без рестеноза (p=0,05).

В группе пациентов с рестенозом статистически значимо реже встречались пациенты, у которых Лп(а) и VEGF одновременно были в пределах нормы – Лп(а) 55,1% (n=27) *vs* 86,0% (n=37) у пациентов без рестеноза (p=0,005). При этом в груп-



ДИ — доверительный интервал, ИБС — ишемическая болезнь сердца, Лп(а) — липопротеин (а), ОШ — отношение шансов, ХБП — хроническая болезнь почек, ХС ЛНП — липопротеиды низкой плотности, BMS — bare-metal stent (стент без лекарственного покрытия)

Рисунок 6. ОШ развития рестеноза для отдельных показателей.



[1]По сравнению с пациентами с Лп(а) в пределах нормы
[2]По сравнению с пациентами с Лп(а) и VEGF в пределах нормы
[3]По сравнению с пациентами с Лп(а) и TGF-β в пределах нормы
ДИ — доверительный интервал, Лп(а) — липопротеин (а), ОШ — отношение шансов, ХС ЛНП — липопротеиды низкой плотности, TGF-β — трансформирующий фактор роста β, VEGF — фактор роста эндотелия сосудов

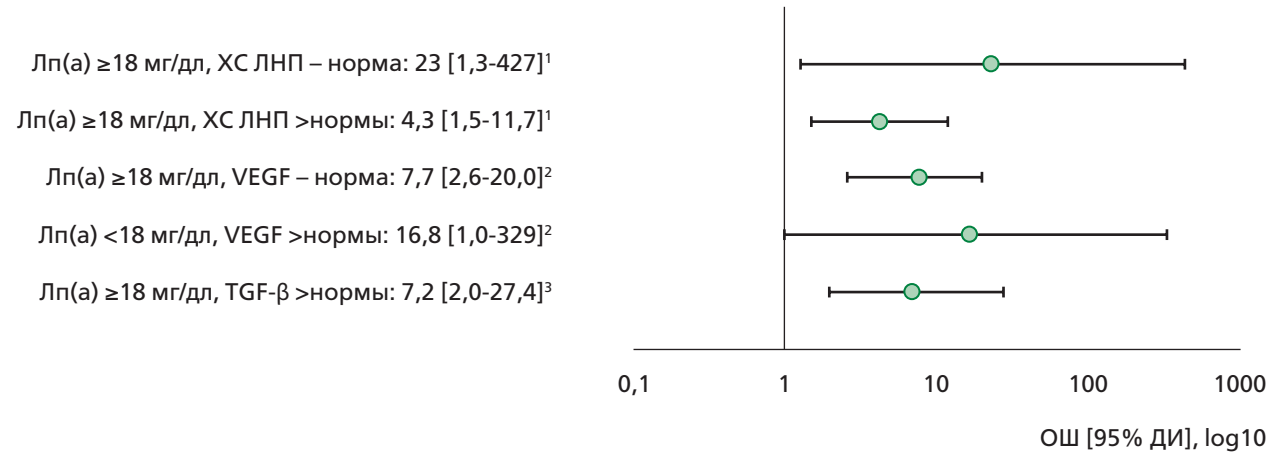
Рисунок 7. ОШ развития рестеноза для комбинации показателей с Лп(а) (<30 мг/дл).

пе с рестенозом чаще встречались пациенты с уровнем Лп(а), превышающим нормативы даже при VEGF в пределах нормативных значений – 32,7% (n=16) *vs* 11,6% (n=5), p=0,05.

При анализе распределения Лп(а) относительно уровня 18 мг/дл выявлено, что рестеноз ассоциирован с превышением любого из показателей – Лп(а) и VEGF. Лп(а), превышающий 18 мг/дл, при VEGF в пределах нормы встречался у 49% (n=24) пациентов с рестенозом *vs* 14% (n=6) пациентов без рестеноза (p<0,001). При этом превышение VEGF при Лп(а) <18 мг/дл также ассоциировано с рестенозом и такая комбинация показателей встречалась у 8,2% (n=4) пациентов с рестенозом *vs* 0% в группе без рестеноза (p=0,05).

При анализе TGF-β и Лп(а) выявлено, что нахождение в границах нормативных значений обоих показателей одновременно статистически значимо реже наблюдалось в группе пациентов с рестенозом по сравнению с пациентами без рестеноза – 22,4% (n=11) *vs* 44,2% (n=19), p=0,03.

Анализ Лп(а) относительно границы 18 мг/дл показал, что наличие рестеноза ассоциировано с превышением сразу обоих показателей TGF-β и Лп(а) (>18 мг/дл). У 34,7% (n=17) пациентов с рестенозом сразу оба показателя (TGF-β и Лп(а)) были повы-



[1]По сравнению с пациентами с Лп(а) <18 мг/дл
[2]По сравнению с пациентами с Лп(а) <18 мг/дл и VEGF в пределах нормы
[3]По сравнению с пациентами с Лп(а) <18 мг/дл и TGF-β в пределах нормы
ДИ — доверительный интервал, Лп(а) — липопротеин (а), ОШ — отношение шансов, ХС ЛНП — липопротеиды низкой плотности, TGF-β — трансформирующий фактор роста β, VEGF — фактор роста эндотелия сосудов

Рисунок 8. ОШ развития рестеноза для комбинации показателей с Лп(а) (18 мг/дл).

шены (TGF-β выше нормы, Лп(а) >18 мг/дл) *vs* 9,3% (n=4) в группе без рестеноза (p=0,02).

У больных в группе с рестенозом был статистически значимо выше уровень Лп(а) >30 мг/дл, даже при достижении целевых значений ХС ЛНП. Статистически значимым оказался показатель Лп(а) при пороговым значении >18 мг/дл, независимо от достижения целевых значений ХС ЛНП.

При анализе VEGF, TGF-β и Лп(а) выявлено, что нахождение в границах нормативных значений данных показателей статистически значимо реже наблюдалось в группе пациентов с рестенозом.

Таким образом, развитие рестеноза ассоциировано с большей продолжительностью ИБС (ОШ=2,6 [95% ДИ 1,31-6,3] – (с шагом увеличения продолжительности 10 мес.), стабильной ИБС (ОШ=3,3 [95% ДИ 1,26-8,5]), наличием у пациента ХБП 3А (ОШ=3,7 [95% ДИ 1,22-11,1]), стентом BMS (ОШ=5,0 [95% ДИ 2,0-12,5]), уровнем Лп(а) (ОШ=1,3 [95% ДИ 1,04-1,52]) (при увеличении уровня Лп(а) с шагом в 10 мг/дл), в том числе с уровнем Лп(а) >30 мг/дл (ОШ=3,6 [95% ДИ 1,2-10,1]) и >18 мг/дл (ОШ=5,9 [95% ДИ: 2,17-16,6]) (рис. 6).

Уровень Лп(а) выше нормативного ассоциирован с увеличением вероятности рестеноза, даже при достижении целевых значений ХС ЛНП (ОШ=13,1 [95% ДИ 1,0-246,1]) по сравнению с Лп(а) в пределах нормативных значений. При этом выявлено, что рестеноз ассоциирован с уровнем Лп(а) >18 мг/дл как у пациентов, достигших целевого уровня ХС ЛНП (ОШ=23,3 [95% ДИ 1,27-427,4]), так и у пациентов, не достигших целевого уровня (ОШ=4,25 [95% ДИ 1,5-11,7]) по сравнению с пациентами с уровнем Лп(а) <18 мг/дл (рис. 7).

При анализе TGF-β и Лп(а) отмечено, что нахождение в границах нормативных значений обоих указанных показателей одновременно является протективным фактором относительно развития рестеноза (ОШ=0,2 [95% ДИ 0,07-0,56]) по сравнению с любыми другими комбинациями указанных показателей. Также выявлено, что вероятность рестеноза увеличивается при одновременном повышении уровня Лп(а) >18 мг/дл и TGF выше нормативного – ОШ=7,2 [95% ДИ 2,0-27,4] (рис. 8).

Установлено, что нахождение в пределах нормы Лп(а) и VEGF является протективным фактором развития рестеноза (ОШ=0,33 [95% ДИ 0,14-0,82]) – по сравнению с любыми другими комбинациями указанных показателей) (см. рис. 7). При этом развитие рестеноза ассоциировано с повышенным уровнем любого из двух показателей: как превышение Лп(а) >18 мг/дл при VEGF в пределах нормы (ОШ=7,7 [95% ДИ 2,6-20]), так и превышение VEGF при Лп(а) <18 мг/дл (ОШ=16,8 [95% ДИ 1,0-329]) (см. рис. 8).

Обсуждение

Настоящее исследование демонстрирует, что развитие рестеноза внутри стента ассоциировано с продолжительным течением ИБС, со стабильными формами ИБС, ХБП 3А стадии и типом стента BMS (без лекарственного покрытия), повышенным уровнем

Лп(а), в том числе с превышением уровня Лп(а) >30 мг/дл, независимо от достижения целевого уровня ХС ЛНП <1,4 ммоль/л. Многочисленные рандомизированные исследования, изучающие сравнительную эффективность непокрытых стентов и стентов с лекарственным покрытием, доказали радикальное снижение частоты рестеноза в отдалённом периоде при имплантации стентов с лекарственным покрытием [19]. Исследование рестеноза после ЧКВ с использованием стентов без лекарственного покрытия (BMS) или стентов с лекарственным покрытием первого или второго поколения (DES) в больших масштабах (10 004 пациента) в двух центрах Мюнхена (Германия) продемонстрировало, что использование DES первого поколения по сравнению с голометаллическими (ОШ=0,35 [95% ДИ 0,31-0,39]) и DES второго поколения по сравнению с DES первого поколения (ОШ=0,67 [95% ДИ 0,58-0,77]) были независимыми предикторами более низкой частоты рестеноза [19]. В этом же исследовании перенесённое в анамнезе аортокоронарное шунтирование (отношение рисков 1,38 [95% ДИ 1,20-1,58]) было независимо связано с рестенозом, что ассоциировано с более продолжительным течением и со стабильными формами ИБС. В отношении ЛП(а) за несколько десятилетий написано множество статей и проведено достаточное количество исследований по влиянию данного лабораторного показателя на прогрессирование атеросклероза [20-22]. ЛП(а) однозначно влияет на темп развития атеросклероза, но в отношении развития рестноза стента есть разные данные. В одном исследовании спустя год после выполнения имплантации стента рестеноз, по данным повторной коронароангиографии, обнаружили у 38 (35%) из 109 пациентов. Концентрация Лп(а) в группе рестеноза (30,5±23,9 мг/дл) была статистически значимо выше, чем в группе без него – 16,9±11,1 мг/дл (p <0,01), тогда как значения других липидов были сопоставимыми [23]. В других исследованиях связи между уровнем Лп(а) и наличием рестеноза после имплантации BMS не установлено [24-26]. Лп(а) стимулирует пролиферацию гладкомышечных клеток, и по данным N. Bogavac-Stanojevic и соавт., снижение активации TGF-β1 приводит также к снижению экспрессии гена синтетазы оксида азота и ухудшению способности сосудистой стенки к релаксации [27]. Экспериментальные исследования доказали важную VEGF и TGF-β1 в формировании неоинтимы и развитии рестеноза [28]. Оба механизма признаны значимыми в процессе развития атеросклероза, но сочетание этих факторов при прогрессировании атеросклероза с формированием рестеноза стента изучено мало. В проведённом исследовании сочетание комбинаций TGF-β и Лп(а) (ОШ=0,2 [95% ДИ 0,07-0,56]) или VEGF и Лп(а) (ОШ=0,33 [95% ДИ 0,14-0,82]) в границах нормативных значений обоих указанных показателей одновременно является протективным фактором относительно развития рестеноза по сравнению с любыми другими комбинациями указанных показателей. В рамках наблюдения развитие рестеноза в стенте отмечали уже на границе Лп(а) >18 мг/дл. В исследовании с участием 483 пациентов, наблюдавшихся в течение 3 лет после выполнения у них успешного стентирования, продемонстрировано, что уровень Лп(а) >25 мг/дл значимо связан с возвратом клинических симптомов и прогрессированием атеросклероза до значимого поражения [29]. Возможно, референтные значения должны быть разными при первичной и вторичной профилактике сердечно-сосудистых осложнений.

Ограничения исследования

Ограничениями данного исследования являются проведение в одном центре и небольшой размер выборки. Чтобы подтвердить полученные выводы, будущие исследования должны включать более крупные группы. Кроме того, проспективные наблюдательные и интервенционные исследования могут дать более глубокое понимание долгосрочных преимуществ включения концентрации TGF-β и Лп(а) и VEGF в модели сердечно-сосудистого риска.

Заключение

Продолжительное течение ИБС, стабильная форма ИБС, ХБП 3А стадии и тип стента BMS, повышенный уровень Лп(а) >30 мг/дл, независимо от достижения целевого уровня ХС ЛНП <1,4 ммоль/л, значимо влияют на развитие рестеноза внутри стента. Необходимы дальнейшие исследования по оценке чувствительности, специфичности диагностических параметров развития неблагоприятных исходов атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний. Следует отметить значимость определения концентрации TGF-β и Лп(а) и VEGF у больных, которым планируется выполнение ЧКВ, что может внести дополнительный вклад в оценку риска развития последующих коронарных осложнений.

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

Финансирование: Нет.
Funding: None.

References / Литература

1. Yi Y, Wang B, Li C. Sensors-based monitoring and treatment approaches for in-stent restenosis. J Biomed Mater Res B Appl Biomater. 2023;111(2):490-8. DOI:10.1002/jbm.b.35164.
2. Byrne RA, Joner M, Kastrati A. Stent thrombosis and restenosis: what have we learned and where are we going? The Andreas Gruntzig Lecture ESC 2014. Eur Heart J. 2015;36(47):3320-31. DOI:10.1093/eurheartj/ehv511.
3. Cassese S, Byrne RA, Schulz S, et al. Prognostic role of restenosis in 10 004 patients undergoing routine control angiography after coronary stenting. Eur Heart J. 2015;36(2):94-9. DOI:10.1093/eurheartj/ehu383.
4. Shames DV. Coronary artery restenosis risk factors in emergency or planned stenting. The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine. 2019;12(4):116-23. (In Russ.) [Шамес Д. В. Факторы риска рестенозов коронарных артерий при экстренном или плановом стентировании. Вестник современной клинической медицины. 2019;12(4):116-23]. DOI:10.20969/VSKM.2019.
5. Turak O, Ozcan F, Isleyen A, et al. Usefulness of the neutrophil-to-lymphocyte ratio to predict bare-metal stent restenosis. Am J Cardiol. 2012;110(10):1405-10. DOI:10.1016/j.amjcard.2012.07.003.
6. Cho KI, Ann SH, Singh GB, et al. Combined Usefulness of the Platelet-to-Lymphocyte Ratio and the Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio in Predicting the Long-Term Adverse Events in Patients Who Have Undergone Percutaneous Coronary Intervention with a Drug-Eluting Stent. PLoS One. 2015;10(7):e0133934. DOI:10.1371/journal.pone.0133934.
7. Björnson E, Adiels M, Taskinen MR, et al. Lipoprotein(a) Is Markedly More Atherogenic Than LDL: An Apolipoprotein B- B-Based Genetic Analysis. J Am Coll Cardiol. 2024;83(3):385-95. DOI:10.1016/j.jacc.2023.10.039.
8. Tsimikas S. Elevated lipoprotein(a) and the risk of stroke in children, young adults, and the elderly. Eur Heart J. 2021;42(22):2197-200. DOI:10.1093/eurheartj/ehab251.
9. Heinonen SE, Kivelä AM, Huusko J, et al. The effects of VEGF-A on atherosclerosis, lipoprotein profile, and lipoprotein lipase in hyperlipidaemic mouse models. Cardiovasc Res. 2013;99(4):716-23. DOI:10.1093/cvr/cvt148.
10. Dabravolski SA, Khotina VA, Omelchenko AV, et al. The Role of the VEGF Family in Atherosclerosis Development and Its Potential as Treatment Targets. Int J Mol Sci. 2022;23(2):931. DOI:10.3390/ijms23020931.
11. Toma I, McCaffrey TA. Transforming growth factor-β and atherosclerosis: interwoven atherogenic and atheroprotective aspects. Cell Tissue Res. 2012;347(1):155-75. DOI:10.1007/s00441-011-1189-3.
12. Grainger DJ. Transforming growth factor beta and atherosclerosis: so far, so good for the protective cytokine hypothesis. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2004;24(3):399-404. DOI:10.1161/01.ATV.0000114567.76772.33.
13. McCaffrey TA. TGF-beta signaling in atherosclerosis and restenosis. Front Biosci (Schol Ed). 2009;1(1):236-45. DOI:10.2741/s23.
14. Giustino G, Colombo A, Camaj A, et al. Coronary In-Stent Restenosis: JACC State-of-the-Art Review. J Am Coll Cardiol. 2022;80(4):348-72. DOI:10.1016/j.jacc.2022.05.017.
15. Ezhov MV, Kukharchuk VV, Sergienko IV, et al. Disorders of lipid metabolism. Clinical Guidelines 2023. Russian Journal of Cardiology. 2023;28(5):5471. (In Russ.) [Ежов М. В., Кухарчук В. В., Сергиенко И. В. и др. Нарушения липидного обмена. Клинические рекомендации 2023. Российский кардиологический журнал. 2023;28(5):5471]. DOI:10.15829/1560-4071-2023-5471.
16. Reyes-Soffer G, Ginsberg HN, Berglund L, et al. Lipoprotein(a): A Genetically Determined, Causal, and Prevalent Risk Factor for Atherosclerotic Cardiovascular Disease: A Scientific Statement From the American Heart Association. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2022;42(1):e48-e60. DOI:10.1161/ATV.0000000000000147.
17. Kamstrup PR, Tybjaerg-Hansen A, Steffensen R, et al. Genetically elevated lipoprotein(a) and increased risk of myocardial infarction. JAMA. 2009;301(22):2331-9. DOI:10.1001/jama.2009.801.
18. Waldeyer C, Makarova N, Zeller T, et al. Lipoprotein(a) and the risk of cardiovascular disease in the European population: results from the BiomarCaRE consortium. Eur Heart J. 2017;38(32):2490-8. DOI:10.1093/eurheartj/ehx166.
19. Levitskij IV, Samko AN, Merkulov EV. The second generation of drug-eluting stents. Atmosphere. Cardiology news. 2011;(3):17-21. (In Russ.) [Левицкий И. В., Самко А. Н., Меркулов Е. В. Второе поколение стентов с лекарственным покрытием. Атмосфера. Новости кардиологии. 2011;(3):17-21].
20. Tsygankova OV, Bondareva KI, Latyntseva LD, Starichkova AA. The clinical and pathophysiological role of lipoprotein (a) in the development of atherosclerosis-associated diseases. RMJ. 2020;28(12):4-8. (In Russ.) [Цыганкова О. В., Бондарева К. И., Латынцева Л. Д., Старичкова А. А. Клиническая и патофизиологическая роль липопротеина (а) в развитии атеросклероз-ассоциированных заболеваний. РМЖ. 2020;28(12):4-8].
21. Marcovina SM, Koschinsky ML. Lipoprotein(a) as a risk factor for coronary artery disease. Am J Cardiol. 1998;82(12A):57U-66U; discussion 86U. DOI:10.1016/s0002-9149(98)00954-0.
22. Polyakova EA, Khalimov IS, Bazhenova EA, Bakher TM. Lipoprotein(a), atherosclerosis and cardiovascular risk. Rational Pharmacotherapy in Cardiology. 2024;20(5):559-65. (In Russ.) [Полякова Е. А., Халимов Ю. Ш., Баженова Е. А., Бахер Т. М. Липопротеин(а), атеросклероз и сердечно-сосудистый риск. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2024;20(5):559-65]. DOI:10.20996/1819-6446-2024-3080.
23. Cassese S Byrne RA, Tada T, et al. Incidence and predictors of restenosis after coronary stenting in 10 004 patients with surveillance angiography. Heart. 2014;100(2):153-9. DOI:10.1136/heartjnl-2013-304933.
24. Kamitani T, Taniguchi T, Miyai N, et al. Association between plasma lipoprotein(a) concentration and restenosis after stent implantation. Circ J. 2005;69:644-9. DOI:10.1253/circj.69.644.
25. Zairis MN, Ambrose A, Manousakis SJ, et al. The impact of plasma levels of C-reactive protein, lipoprotein (a) and homocysteine on the long-term prognosis after successful coronary stenting: The Global Evaluation of New Events and Restenosis After Stent Implantation Study. J Am Coll Cardiol. 2002;40:1375-82. DOI:10.1016/s0735-1097(02)02267-2.
26. Gazzaruso C, Garzaniti A, Falcone C, et al. Restenosis after intracoronary stent placement: can apolipoprotein(a) polymorphism play a role? Int J Cardiol. 2003;87:91-8. DOI:10.1016/s0167-5273(02)00202-4.
27. Bogavac-Stanojevic N, Djurovic S, et al. Circulating trans forming growth factor-beta1, lipoprotein(a) and cellular adhesion molecules in angiographically assessed coronary artery disease. Clin Chem Lab Med. 2003;41(7):893-8. DOI:10.1515/CCLM.2003.135.
28. Jukema JW, Verschuren JJ, Ahmed TA, Quax PH. Restenosis after PCI. Part 1: pathophysiology and risk factors. Nat Rev Cardiol. 2011;9(1):53-62. DOI:10.1038/nrcardio.2011.132.
29. Smith SC Jr, Dove JT, Jacobs AK, et al.; American College of Cardiology/American Heart Association task force on practice guidelines (Committee to revise the 1993 guidelines for percutaneous transluminal coronary angioplasty); Society for Cardiac Angiography and Interventions. ACC/AHA guidelines for percutaneous coronary intervention (revision of the 1993 PTCA guidelines)-executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on practice guidelines (Committee to revise the 1993 guidelines for percutaneous transluminal coronary angioplasty) endorsed by the Society for Cardiac Angiography and Interventions. Circulation. 2001;103(24):3019-41. DOI:10.1161/01.cir.103.24.3019.

Сведения об Авторах/About the Authors
Мешкова Мария Анатольевна *[Maria A. Meshkova]*
eLibrary SPIN 4692-7865, ORCID 0000-0003-3510-4718
Стародубцева Ирина Александровна *[Irina A. Starodubtseva]*
eLibrary SPIN 8989-8738, ORCID 0000-0002-4665-2966
Пашкова Анна Александровна *[Anna A. Pashkova]*
eLibrary SPIN 7605-1630, ORCID 0009-0002-9026-7763

Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии 2025;21(2):143-148
DOI:10.20996/1819-6446-2025-3175
ISSN 1819-6446 (Print)
ISSN 2225-3653 (Online)

РОССИЙСКОЕ КАРДИОЛОГИЧЕСКОЕ ОБЩЕСТВО

СТРАНИЦЫ НАЦИОНАЛЬНОГО ОБЩЕСТВА ДОКАЗАТЕЛЬНОЙ ФАРМАКОТЕРАПИИ

Отказ от медикаментозного лечения: распространённость и клиническая значимость

Марцевич С. Ю.[1], Кутишенко Н. П.[1], Калайджян Е. П.[1], Лукина Ю. В.[1*], Загребельный А. В.[1], Царегородцева В. В.[2], Афонина О. С.[3], Золотарева Н. П.[4], Гинзбург М. Л.[5], Драпкина О. М.[1]

[1]ФГБУ "Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины" Минздрава России, Москва, Россия
[2]БУ "Республиканский кардиологический диспансер" Минздрава Чувашской Республики, Чебоксары, Россия
[3]ГБУЗ "Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н. В. Склифосовского" Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия
[4]ООО "Скандинавский центр здоровья", Москва, Россия
[5]ГБУЗ Московской области "Люберецкая областная больница", Люберцы, Россия

В статье рассматриваются проблемы отказа от медикаментозного лечения. Приводятся немногочисленные данные литературы, касающиеся клинической значимости отказа от лечения больных с заболеваниями внутренних органов. Зарубежные оригинальные исследования, посвящённые проблемам отказа от лечения у больных с хроническими неинфекционными заболеваниями, в частности у пациентов с сердечно-сосудистыми болезнями, единичны. В большинстве этих исследований изучается не только отказ от приёма лекарственных препаратов (ЛП), но и отказ от конкретных лечебных процедур, а также причины этого отказа. Проводится анализ российских проспективных клинических регистров сердечно-сосудистых заболеваний, в которых оказалось возможным зафиксировать факт полного отказа от медикаментозной терапии или феномен абсолютной неприверженности. Частота полного отказа от лечения колебалась от 1 до 10,1%. Ведущими причинами полного отказа от приёма ЛП были хорошее самочувствие, нежелание длительно принимать лекарства, высокая стоимость лечения. Продемонстрировано, что полный отказ от терапии может отрицательно повлиять на исходы болезни. Таким образом, определённая часть больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями полностью отказывается от лечения, несмотря на рекомендации. Частично это может объясняться хорошим самочувствием больных. Также характерную роль, по-видимому, играет и плохая информированность больных об эффективности назначенных ЛП. Следовательно, перспективным способом профилактики феномена абсолютной неприверженности у пациентов с хроническими неинфекционными заболеваниями является их регулярное наблюдение и информирование, что назначенная терапия способна не только устранять симптомы заболевания, но и улучшать его прогноз, снижать риск осложнений.

Ключевые слова: отказ от медикаментозного лечения, абсолютная неприверженность, сердечно-сосудистые заболевания, прогноз сердечно-сосудистых заболеваний, регистры, причины отказа от лечения, профилактика абсолютной неприверженности.

CC BY 4.0

Для цитирования: Марцевич С. Ю., Кутишенко Н. П., Калайджян Е. П., Лукина Ю. В., Загребельный А. В., Царегородцева В. В., Афонина О. С., Золотарева Н. П., Гинзбург М. Л., Драпкина О. М. Отказ от медикаментозного лечения: распространённость и клиническая значимость. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии.* 2025;21(2):143-148. DOI: 10.20996/1819-6446-2025-3175. EDN MZKQEQ

Refusal of pharmacological treatment: prevalence and clinical importance

Martsevich S. Yu.[1], Kutishenko N. P.[1], Kalaydzhyan E. P.[1], Lukina Yu. V.[1*], Zagrebelnyy A. V.[1], Tsaregorodtseva V. V.[2], Afonina O. S.[3], Zolotareva N. P.[4], Ginzburg M. L.[5], Drapkina O. M.[1]
[1]National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine, Moscow, Russia
[2]Republic Cardiology Dispensary, Cheboksary, Russia
[3]Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine, Moscow, Russia
[4]Scandinavian Health Center LLC, Moscow, Russia
[5]Lyubertsy Regional Hospital, Lyubertsy, Russia

This article addresses the issue of refusal of pharmacological treatment. Limited literature data concerning the clinical significance of treatment refusal in patients with internal organ diseases are presented. Original foreign studies focusing on treatment refusal in patients with chronic non-communicable diseases, particularly those with cardiovascular conditions, are rare. Most of these studies examine not only the refusal to take medications but also the discontinuation of specific therapeutic procedures, as well as the underlying reasons for such refusals. An analysis was conducted of Russian prospective clinical registries for cardiovascular diseases, which have recorded instances of complete cessation of pharmacological therapy or the phenomenon of absolute non-adherence. The frequency of complete discontinuation of treatment ranged from 1% to 10.1%. The main reasons for the complete discontinuation of medication included satisfactory health status, reluctance to engage in prolonged medication use, and high costs associated with treatment. It is demonstrated that complete discontinuation of therapy may have a negative impact on disease outcomes. Thus, a certain proportion of patients with cardiovascular diseases completely refuse treatment, despite being provided with recommendations. This can be partly attributed to the patients' relatively good well-being. Additionally, poor awareness regarding the efficacy of prescribed medications seemingly plays a significant role. Therefore, a promising approach to prevent the phenomenon of absolute non-adherence among patients with chronic non-communicable diseases

is regular monitoring and educating them about the fact that the prescribed therapy can not only alleviate disease symptoms but also improve the prognosis and reduce the risk of complications.

Keywords: treatment refusal, absolute non-adherence, cardiovascular diseases, cardiovascular outcomes, registries, reasons for treatment refusal, prevention of absolute non-adherence.

For citation: Martsevich S. Yu., Kutishenko N. P., Kalaydzhyan E. P., Lukina Yu. V., Zagrebelnyy A. V., Tsaregorodtseva V. V., Afonina O. S., Zolotareva N. P., Ginzburg M. L., Drapkina O. M. Refusal of pharmacological treatment: prevalence and clinical importance. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2025;21(2):143-148. DOI: 10.20996/1819-6446-2025-3175. EDN MZKQEQ

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

Received/Поступила: 13.03.2025
Review received/Рецензия получена: 27.03.2025
Accepted/Принята в печать: 21.04.2025

Введение

Приверженность пациентов назначенной врачом медикаментозной терапии становится всё более актуальной проблемой по мере появления новых лекарственных препаратов (ЛП), повышения частоты мультиморбидности, связанной в первую очередь со старением населения, и, соответственно, увеличением количества назначаемых ЛП, внедрением альтернативных методов лечения. Впервые о проблеме приверженности назначенной лекарственной терапии было заявлено в 1967 г. [1], с тех пор внимание исследователей к проблеме приверженности постоянно увеличивается. В 2024 г. поисковая система PubMed приводила 55 279 ссылок на публикации, посвящённые данной проблеме.

История изучения феномена отказа от лечения

Обращаясь к проблеме плохой приверженности к приёму ЛП, как правило, имеют в виду нерегулярность их приёма, прекращение приёма какого-то конкретного ЛП. Однако встречаются больные, полностью отказывающиеся от приёма любых лекарств, что можно назвать отказом от лечения. В зарубежной литературе этот феномен был впервые упомянут применительно к пациентам с болезнями внутренних органов в 1983 г. и получил название "refusal of care" или "treatment refusal". Эти авторы под отказом от лечения понимали "полный отказ пациента или его или её представителя от медикаментозного лечения, хирургического вмешательства, исследовательских процедур или других компонентов стационарного лечения, рекомендованных или предписанных лечащим врачом" [2, 3].

В России об отказе от лечения ЛП впервые было упомянуто у больных с психическими заболеваниями, но без приведения каких-то конкретных данных [4, 5].

Позже этот феномен описали у больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями и стали обозначать его как абсолютную неприверженность [6, 7]. В зарубежной литературе для обозначения отказа от медицинских вмешательств часто встречается термин "medical neglect" (буквально – "медицинское пренебрежение"), но его используют исключительно в педиатрии [8].

Цель статьи – обобщить немногочисленные зарубежные работы, посвящённые клинической значимости отказа от лечения, а также проанализировать результаты российских клинических исследований для выявления зафиксированных случаев отказа от лечения.

Клиническая и юридическая сторона отказа от лечения

В подавляющем большинстве научных работ, посвящённых отказу больных от лечения, анализируются правовые вопросы оказания медицинской помощи таким пациентам, которые не будут затронуты в настоящей публикации. Интересно, что по запросу в поисковой системе PubMed, сформулированному как "refusal of care", было предложено за последние 10 лет 6625 статей, а по запросу, сформулированному как "refusal of medical care", за тот же срок – всего 8 статей.

Юридическая сторона проблемы отказа от лечения в основном рассматривается на примере экстренных ситуаций, пациентов с психическими и онкологическими заболеваниями [9-11].

Оригинальные исследования, посвящённые проблемам отказа от лечения у больных с хроническими неинфекционными заболеваниями, в частности у пациентов с сердечно-сосудистыми болезнями, единичны.

Данные зарубежных исследований по клинической значимости отказа от лечения

В статье P. Appelbaum и L. Roth, опубликованной в 1983 г., отмечалось, что отказ от лечения в медицинских и хирургических стационарах является штат-

Таблица. Частота случаев отказа от лечения, по данным нескольких регистров

Показатель	Регистр ЛИС–2 (ОНМК) [7]	Регистр ЛИС–3 (ОКС) [6]	Регистр ПРОФИЛЬ–ИМ (ОИМ) [17]	Регистр CHIP (амбулаторные больные ССЗ) [18]	Регистр РИМИС (ИМпST) [16]
Количество пациентов, вошедших в оценку, n	370 (137 мужчин и 233 женщины)	221 (140 мужчин и 81 женщина)	158 (104 мужчины и 54 женщины)	300 (120 мужчин и 180 женщин)	191 (129 мужчин и 62 женщины)
Количество отказов от лечения, n (%)	23 (6,2)	11 (5,0)	16 (10,1)	3 (1)	10 (5,2)
Общее время наблюдения	6,9 [6,1; 7,7] лет	2,4 [2,1; 4,1] года	11 [4; 12] мес.	одномоментное исследование	71 [53; 75] мес.

ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения, ОКС – острый коронарный синдром, ОИМ – острый инфаркт миокарда, ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания, ИМпST – инфаркт миокарда с подъёмом сегмента ST

ной ситуацией, значимость которой, как считали авторы, часто игнорируется практикующими врачами [2]. В этой же статье приводятся результаты небольшого исследования, проведённого с включением всего 35 стационарных больных, где показано, что ряд больных отказывается от лечения слабительными, антацидами, противорвотными ЛП, а также от химиотерапии по поводу онкологических заболеваний. В исследовании, выполненном во Франции среди 255 пациентов с псориазом, выделено 50 больных, отказавшихся от медикаментозного лечения. Основными причинами отказа были утверждения, что псориаз неизлечим и что предлагаемое лечение неэффективно [12].

Исследование F. S. Vahidy и соавт. является одним из немногих, в котором изучали возможность отказа от терапии у больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Отмечено, что в течение 7,5 лет 30 (4,2%) больных отказались от применения тромболитической терапии (тканевым активатором плазминогена (t-PA)). При этом не выявлено демографических различий между больными, которые лечились t-PA и которые отказались от этого лечения. Частота отказов от лечения со временем снижалась. Основными факторами, ассоциированными с отказом от лечения, были позднее начало симптомов относительно поступления в отделение неотложной терапии и невысокие значения шкалы инсульта национального института здоровья NIHSS – показателя, отражающего тяжесть инсульта [13].

В проспективное исследование, выполненное в Университетской клинике Бахрейна, были включены 98 992 больных, которые поступали в блок интенсивной терапии в течение 1 года – с июня 2018 г. по июнь 2019 г. Выписавшиеся вопреки совету врача заполняли специальную анкету [14]. Таких больных оказалось 413 (0,4%), средний возраст составил 44,1 года, большинство были женщины (57,1%). В качестве основных причин обозначены отказ от процедуры/операции (23,2%), долгое время ожидания (22,2%), субъективное улучшение при лечении (17,7%), наличие ребёнка дома (14,8%), неудовлетворённость медицинской помощью (1,2%). При проспективном наблюдении отмечено 86 (20,8%) случаев повторной госпитализации в палату интенсивной терапии в течение 72 ч, причём 2 (2,3%) из этих случаев закончились летально.

Наконец, в исследовании, выполненном в одной из клиник США, представлены 3 клинических случая больных с выраженной анемией, отказавшихся от переливания крови. Все трое больных выжили. В клинике была разработана специальная тактика лечения таких больных [15].

Как видно из упоминавшихся выше исследований, в большинстве случаев изучался не только отказ от ЛП, но и отказ от применения конкретных лечебных процедур.

Данные регистров и баз данных

Как известно, крупные регистры и базы данных не позволяют оценить приверженность больного назначенному лечению, так как отсутствует прямой контакт с пациентом. О приверженности назначенной терапии в этих регистрах и базах данных судят по доле дней "рецептурного покрытия" ("proportion of days covered"), при этом нет никаких данных о том, принимал больной выписанное лекарство или нет. Соответственно, в этих регистрах и базах данных нет возможности идентифицировать пациентов, вообще отказавшихся от лечения.

Что касается клинических регистров, т.е. тех регистров, где имеется непосредственный контакт исследователя с больным, то нам не удалось найти такие, в которых анализировали сведения по отказу от назначаемой врачами терапии.

Данные российских исследований, оценивающих отказ от лечения

Российские клинические исследования, посвящённые отказу пациентов от лечения, крайне немногочисленны. Выше упоминалось о публикациях, касающиеся мотивов отказа от фармакотерапии больных с психическими заболеваниями [4, 5]. Однако это были не научные исследования, они не содержали никакого фактического материала.

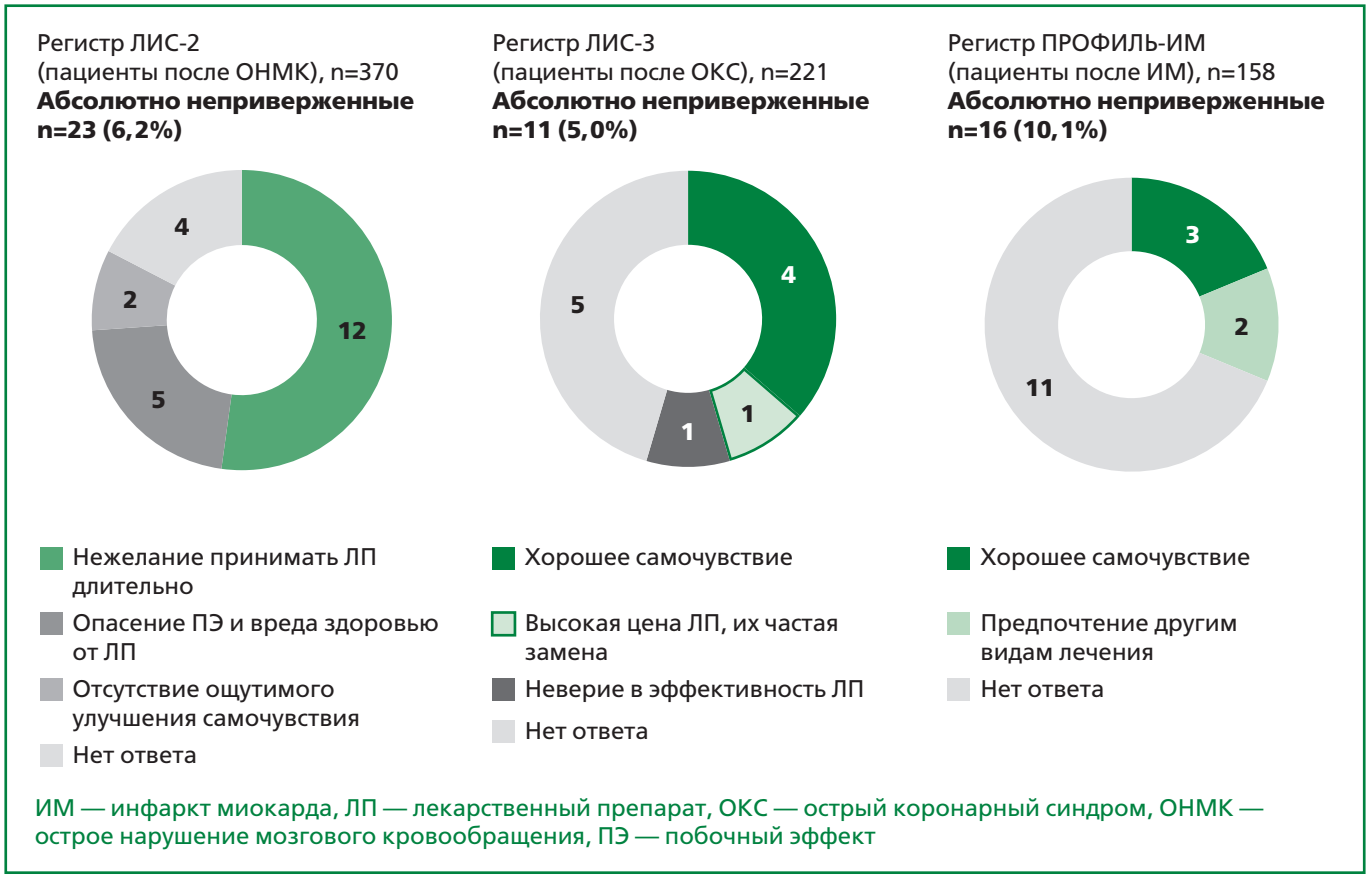


Рисунок 1. Основные причины отказа от лечения, по данным трёх регистров [6, 7, 17].

Данные российских регистров, оценивающих отказ от лечения у больных сердечно-сосудистыми заболеваниями

В библиографических базах данных не удалось найти российские исследования, специально посвященные проблеме отказа от лечения сердечно-сосудистыми препаратами. Ни в одном из крупных российских клинических регистров проблема отказа от лечения не обсуждалась. Поэтому авторы воспользовались данными клинических регистров сердечно-сосудистых заболеваний, организованных Национальным медицинским центром терапии и профилактической медицины. К сожалению, протокол большинства регистров не позволял строго документировать полный отказ от лечения. Тем не менее было выделено 5 регистров, протокол которых позволял четко зафиксировать отказ от лечения больными во время проведения опроса [6, 7, 16-18].

Основные данные, касающиеся этих регистров, приведены в таблице. Доля отказавшихся от лечения больных колебалась в разных регистрах в пределах от 5 до 10% [6, 17]. Исключение составил одномоментный регистр CHIP, где доля отказавшихся от лечения составила всего 1% [18]. По-видимому, это объясняется тем, что в этот регистр включались больные, направленные на консультацию в Республиканский кардиологический диспансер, которые, скорее всего, имели налаженный контакт со своими лечащими врачами, сыгравший превентивную роль в отношении отказа от назначенной терапии.

Представляют интерес данные регистра РИМИС, в который включались больные, перенесшие инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST [16]. Доля отказавшихся от лечения больных при отдалённом наблюдении составила 10,2%. Дополнительный анализ показал, что от лечения отказывались исключительно те больные, которые перенесли первичный инфаркт миокарда. Среди больных, перенёсших повторный инфаркт миокарда, отказавшихся от лечения не было. По-видимому, это объясняется более тяжёлым клиническим состоянием этих больных.

Основные мотивы отказа от лечения

Мотивы отказа от лечения удалось установить только в 3 регистрах. Поскольку система опроса больных во всех этих трех регистрах отличалась, их данные представлены по отдельности [6, 7, 17]. Основные мотивы отказа от лечения представлены на рис. 1. Примечательно, что во всех 3 регистрах

значительная часть больных уклонилась от ответа на вопрос о причинах отказа от лечения (наибольшая доля в амбулаторно-поликлиническом регистре ПРОФИЛЬ-ИМ, куда включались больные, перенёсшие острый инфаркт миокарда) [17]. Среди пациентов, которые полностью отказались от лечения в рамках регистра ПРОФИЛЬ-ИМ, более половины составили мужчины – 56,3%, средний возраст пациентов был 61,9±14,2 года. Работающими было около четверти пациентов, а более половины – пенсионерами. Артериальная гипертензия в анамнезе отмечалась у 69% пациентов, а сахарный диабет – у 38%. Более половины (56%) больных наблюдались у врача до развития референсного ИМ. Стоит отметить, что ~40% больных не соблюдали назначенное лечение до развития ИМ [17].

Прогностическая значимость отказа от лечения

Прогностическая значимость отказа от лечения изучена в 2 регистрах – ЛИС-2 и ПРОФИЛЬ-ИМ [7, 17]. В регистре ЛИС-2, в который включались больные, перенёсшие острое нарушение мозгового кровообращения, отказ от лечения был независимым предиктором летального исхода [7]. В регистре ПРОФИЛЬ-ИМ удалось продемонстрировать, что отказ от лечения существенно ухудшает прогноз заболевания, статистически значимо повышая вероятность развития первичной комбинированной конечной точки – смерти от любой причины, нефатального инфаркта, нефатального инсульта, экстренных госпитализаций по поводу сердечно-сосудистых заболеваний, значимых нарушений ритма (рис. 2).

В регистре ЛИС-3, в который включались больные, перенёсшие острый коронарный синдром и выписанные с четкими рекомендациями по лечению, путём прямого опроса больных (в среднем через 3 года после выписки из стационара) выявлены 11 человек, полностью отказавшихся от назначенной терапии. Сравнение этой подгруппы больных с больными, не отказавшимися от лечения, по социально-демографическим и клиническим показателям не выявило существенных различий [6]. В среднем через 29 мес. после первого опроса проведён повторный опрос этих 11 больных (или их родственников), при этом оказалось, что 4 больных умерли (один, по словам родственников, так и не начал лечение, данные о лечении 3 больных перед летальным исходом неизвестны), 2 больных перенесли острый коронарный синдром. Из 6 оставшихся в живых больных к моменту повторного контакта 2 пациента так и не начали приём ЛП, объясняя это хорошим самочувствием, 4 – частично возобновили лечение, с 1 больным контакт был утерян [6].

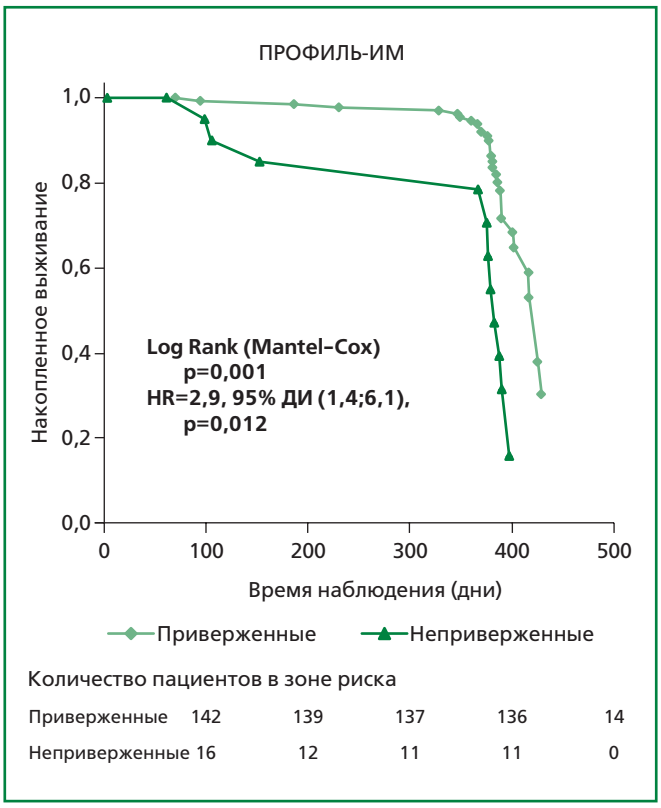


Рисунок 2. Влияние отказа от лечения (неприверженности) на вероятность возникновения первичной конечной точки в регистре ПРОФИЛЬ-ИМ.

Заключение

Определённая часть больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями полностью отказывается от лечения, несмотря на рекомендации. В ряде случаев это может объясняться хорошим самочувствием больных. Также характерную роль, по-видимому, играет и плохая информированность больных об эффективности назначенных ЛП. Вполне возможно, что более частое посещение лечебных учреждений такими больными, в частности их диспансерное наблюдение, поможет лучше выявлять отказавшихся от лечения больных и своевременно проводить мероприятия, направленные на дальнейшее предупреждение отказа пациентов от лечения. Поэтому представляется крайне важным, чтобы при таком наблюдении врач разъяснял больному способность назначенных ЛП не только устранять симптомы заболевания, но и улучшать его прогноз, снижать риск осложнений.

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

References / Литература

1. Charney E, Bynum R, Eldredge D, et al. How well do patients take oral penicillin? A collaborative study in private practice. Pediatrics. 1967;40(2):188-95.
2. Appelbaum PS, Roth LH. Patients who refuse treatment in medical hospitals. JAMA. 1983;250(10):1296-301.
3. Pirotte BD, Benson S. Refusal of Care. 2023 Jul 24. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025.
4. Lapin IP. The patient's personality as a system of relationships and drug with drawal. Biomedicine. 2010;(3):84-6 (In Russ.) [Лапин И.П. Личность пациента как система отношений и отказ от лекарств. Биомедицина. 2010;(3):84-6].
5. Lapin I.P. Relation of a patient to the effects of drug as the reason of refusal of pharmacotherapy. V.M. Bekhterev Review of Psychiatry and Medical Psychology. 2012(3):112-5. (In Russ.) [Лапин И.П. Отношение пациента к эффектам лекарства как причина отказа от фармакотерапии. Обозрение психиатрии и медицинской психологии имени В.М. Бехтерева. 2012;(3):112-5].
6. 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.
7. Lukina YV, Kutishenko NP, Zagrebelny AV, et al. The phenomenon of complete treatment refusal in patients with acute cerebrovascular accident (according to the LIS-2 registry). Rational Pharmacotherapy in Cardiology. 2024;20(2):227-32. (In Russ.) Лукина Ю.В., Кутишенко Н.П., Загребельный А.В. и др. Феномен полного отказа от лечения и отдаленные исходы у пациентов, перенесших острое нарушение мозгового кровообращения (по данным регистра ЛИС-2). Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2024;20(2):227-32. DOI:10.20996/1819-6446-2024-3040.
8. Ward MGK, Baird B. Medical neglect: Working with children, youth, and families. Paediatr Child Heal. 2022;27(6):372-81. DOI:10.1093/pch/pxac067.
9. Grubb A. Refusal of treatment and the competent patient. Eur J Health Law. 1994;1(4):367-75. DOI:10.1163/157180994x00042.
10. O'Cionnaith C, Wand APF, Peisah C. Navigating the Minefield: Managing Refusal of Medical Care in Older Adults with Chronic Symptoms of Mental Illness. Clin Interv Aging. 2021;16:1315-25. DOI:10.2147/CIA.S311773.
11. Humphreys RA, Lepper R, Nicholson TR. When and how to treat patients who refuse treatment. BMJ. 2014;348:g2043. Erratum in: BMJ. 2014;348:g3501. DOI:10.1136/bmj.g2043.
12. Halioua B, Maury Le Breton A, de Fontaubert A, et al. Treatment refusal among patients with psoriasis. J Dermatolog Treat. 2015;26(5):396-400. DOI:10.3109/09546634.2014.992385.
13. Vahidy FS, Rahbar MH, Lal AP, et al. Patient refusal of thrombolytic therapy for suspected acute ischemic stroke. Int J Stroke. 2015;10(6):882-6. DOI:10.1111/j.1747-4949.2012.00945.x.
14. Abuzeyad FH, Farooq M, Alam SF, et al. Discharge against medical advice from the emergency department in a university hospital. BMC Emerg Med. 2021;21(1):31. DOI:10.1186/s12873-021-00422-6.
15. Shander A, Goodnough LT. Management of anemia in patients who decline blood transfusion. Am J Hematol. 2018;93(9):1183-91. DOI:10.1002/ajh.25167.
16. Martsevich SY, Afonina OS, Zagrebelnyy AV, et al. Comparative assessment of long-term survival of patients after primary and recurrent myocardial infarction: a data from the RIMIS registry. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2024;23(5):4001. (In Russ.) [Марцевич С.Ю., Афонина О.С., Загребельный А.В. и др. Сравнительная оценка отдаленной выживаемости пациентов, перенесших первичный и повторный инфаркт миокарда. Данные регистра РИМИС. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2024;23(5):4001]. DOI:10.15829/1728-8800-2024-4001.
17. Martsevich SY, Kutishenko NP, Sichinava DP, et al. Prospective outpatient registry of myocardial infarction patients (PROFILE-MI): study design and first results. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2018;17(1):81-6. (In Russ.) [Марцевич С.Ю., Кутишенко Н.П., Сичинава Д.П. и др. Проспективный амбулаторный регистр больных, перенесших острый инфаркт миокарда (ПРОФИЛЬ-ИМ): дизайн исследования и первые результаты. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2018;17(1):81-6]. DOI:10.15829/1728-8800-2018-1-81-86.
18. Martsevich SYu, Tsaregorodtseva VV, Kutishenko NP, et al. Assessment of selftreatment in terms of inappropriate prescribing registry. Rational Pharmacotherapy in Cardiology. 2025;21(1):54-60. (In Russ.) [Марцевич С.Ю., Царегородцева В.В., Кутишенко Н.П. и др. 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.

Сведения об Авторах/About the Authors
Марцевич Сергей Юрьевич *[Sergey Yu. Martsevich]*
eLibrary SPIN 7908-9554, ORCID 0000-0002-7717-4362
Кутишенко Наталья Петровна *[Natalia P. Kutishenko]*
eLibrary SPIN 7893-9865, ORCID 0000-0001-6395-2584
Калайджян Елена Петровна *[Elena P. Kalaydzhyan]*
eLibrary SPIN 4512-5525, ORCID 0000-0003-1337-6499
Лукина Юлия Владимировна *[Yulia V. Lukina]*
eLibrary SPIN 8949-4964, ORCID 0000-0001-8252-3099
Загребельный Александр Васильевич *[Alexander V. Zagrebelnyi]*
eLibrary SPIN 8150-1044, ORCID 0000-0003-1493-4544
Царегородцева Виктория Витальевна *[Victoria V. Tsaregorodtseva]*
eLibrary SPIN 4676-0118, ORCID 0009-0006-2944-8695
Афонина Ольга Сергеевна *[Olga S. Afonina]*
eLibrary SPIN 8140-8459, ORCID 0000-0002-6635-9628
Золотарева Надежда Петровна *[Nadezda P. Zolotareva]*
eLibrary SPIN 4112-5341, ORCID 0000-0003-3059-2345
Гинзбург Моисей Львович *[Moisey L. Ginzburg]*
eLibrary SPIN 5828-6944, ORCID 0000-0001-7359-5015
Драпкина Оксана Михайловна *[Oksana M. Drapkina]*
eLibrary SPIN 4456-1297, ORCID 0000-0002-4453-8430

Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии 2025;21(2):149-154
DOI:10.20996/1819-6446-2025-3173
ISSN 1819-6446 (Print)
ISSN 2225-3653 (Online)

РОССИЙСКОЕ КАРДИОЛОГИЧЕСКОЕ ОБЩЕСТВО

АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ КЛИНИЧЕСКОЙ ФАРМАКОЛОГИИ

Антикоагулянтная терапия у пациентов с кардиоэмболическим подтипом ишемического инсульта и фибрилляцией предсердий

Нарышкина Е. А.[1,2]*, Чашкина М. И.[3], Задыкян Э. С.[3], Курнабалиева Н. К.[3], Закарьян Е. М.[3], Серова М. В.[3,4], Андреев Д. А.[3], Комарова А. Г.[1], Ерошкин К. Е.[1], Кулеш А. А.[5], Сычев Д. А.[2]

[1]ГБУЗ "Московский многопрофильный научно-клинический центр им. С. П. Боткина" Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия
[2]ФГБОУ ДПО "Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования" Минздрава России, Москва, Россия
[3]ФГАОУ ВО "Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова" Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия
[4]ГБУЗ "Городская клиническая больница № 1 имени Н. И. Пирогова" Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия
[5]ФГБОУ ВО "Пермский государственный медицинский университет им. акад. Е. А. Вагнера" Минздрава России, Пермь, Россия

Цель. Оценить особенности приема антикоагулянтной терапии (АКТ) у пациентов с кардиоэмболическим (КЭ) подтипом ишемического инсульта (ИИ) и фибрилляцией предсердий (ФП), госпитализированных в сосудистый центр.

Материал и методы. Проведено одномоментное исследование на базе сосудистого центра ГБУЗ "ММНКЦ им. С. П. Боткина" г. Москвы с апреля 2022 г. по апрель 2023 г. В исследование включены пациенты старше 18 лет с подтвержденным КЭ подтипом ИИ и ФП, поступившие в течение первых 12 ч от начала симптомов и принимавшие антикоагулянты более 1 мес. до госпитализации. Не включались пациенты с геморрагическим и другими, кроме КЭ, подтипами ИИ, отсутствием данных о приеме антикоагулянтов или отказавшиеся от участия в исследовании.

Результаты. Из 1038 пациентов с ИИ у 215 (20,7%) выявлен КЭ подтип на фоне ФП. Более половины из них (109 человек) не принимали АКТ на момент ИИ. В исследование включены 106 пациентов, принимавших антикоагулянты на амбулаторном этапе: ривароксабан (n=56), апиксабан (n=30), дабигатрана этексилат (n=11), варфарин (n=9). Средний возраст пациентов составил 77,8 лет, средний балл по шкале CHA_2DS_2-VASc – 6. У 33,9% больных дозы прямых пероральных антикоагулянтов не соответствовали клиническим рекомендациям (например, выявлено необоснованное снижение дозы ривароксабана и апиксабана). Средняя оценка тяжести инсульта по шкале NIHSS составила 7 баллов, госпитальная летальность достигла 30,2%. Высокая смертность связана с тяжёлым течением инсульта (у половины пациентов >8 баллов по NIHSS) и высокой частотой коморбидных состояний: гипертоническая болезнь – 95,2% случаев, хроническая сердечная недостаточность – 60,4%, сахарный диабет 2 типа – 30,1%, перенесённый инфаркт миокарда – 37,7%.

Заключение. Высокая частота ИИ на фоне проводимой АКТ подчёркивает необходимость рутинного мониторинга концентрации прямых пероральных антикоагулянтов в крови, регулярной оценки приверженности лечению и систематического информирования пациентов и их родственников о важности соблюдения режима приёма препаратов.

Ключевые слова: кардиоэмболический подтип, фибрилляция предсердий, антикоагулянтная терапия, ишемический инсульт, прямые пероральные антикоагулянты.

CC BY 4.0

Для цитирования: Нарышкина Е. А., Чашкина М. И., Задыкян Э. С., Курнабалиева Н. К., Закарьян Е. М., Серова М. В., Андреев Д. А., Комарова А. Г., Ерошкин К. Е., Кулеш А. А., Сычев Д. А. Антикоагулянтная терапия у пациентов с кардиоэмболическим подтипом ишемического инсульта и фибрилляцией предсердий. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии.* 2025;21(2):149-154. DOI: 10.20996/1819-6446-2025-3173. EDN FNSTIA

Anticoagulant therapy in patients with cardioembolic subtype of ischemic stroke and atrial fibrillation

Naryshkina E. A.[1,2]*, Chashkina M. I.[3], Zadykyan E. S.[3], Kurnabalieva N. K.[3], Zakaryan E. M.[3], Serova M. V.[3,4], Andreev D. A.[3], Komarova A. G.[1], Eroshkin K. E.[1], Kulesh A. A.[5], Sychev D. A.[2]

[1]S. P. Botkin Moscow Multidisciplinary Research and Clinical Center of the Moscow Health Department, Moscow, Russia
[2]Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia
[3]Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia
[4]N. I. Pirogov Moscow City Clinical Hospital No. 1 of the Moscow Health Department, Moscow, Russia
[5]E. A. Vagner Perm State Medical University, Perm, Russia

Aim. To evaluate the characteristics of anticoagulant therapy (ACT) use in patients with cardioembolic (CE) subtype ischemic stroke (IS) and atrial fibrillation (AF) hospitalized in a specialized vascular center.

Material and methods. A cross-sectional study was conducted at the Vascular Center of Botkin City Clinical Hospital from April 2022 to April 2023. Adults (⩾18 years) with confirmed CE-subtype IS and documented AF, presenting within 12 hours of symptom onset and receiving anticoagulants for over one month prior to admission, were eligible. Patients with hemorrhagic stroke or non-CE IS subtypes, those lacking data on anticoagulant use, or those who declined to participate were excluded.
Results. Among 1.038 patients with IS, 215 (20.7%) were diagnosed with the CE subtype in the setting of AF. More than half (n=109) were not receiving ACT at the time of stroke onset. A total of 106 patients who had been on outpatient ACT were included; rivaroxaban (n=56), apixaban (n=30), dabigatran etexilate (n=11), and warfarin (n=9). The mean patient age was 77.8 years, with an average CHA_2DS_2-VASc score of 6. In 33.9% of patients, the prescribed doses of direct oral anticoagulant (DOAC) did not correspond to clinical guidelines (e.g., unjustified dose reductions of rivaroxaban and apixaban were identified). The median National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) score at admission was 7, and in-hospital mortality reached 30.2%. Elevated mortality was associated with severe stroke presentation (NIHSS score > 8 in half of the patients) and a high burden of comorbidities: hypertension in 95.2%, chronic heart failure in 60.4%, type 2 diabetes mellitus in 30.1%, and prior myocardial infarction in 37.7% of patients.
Conclusion. The high incidence of IS despite ongoing anticoagulation highlights the need for routine monitoring of DOAC plasma levels, regular assessment of treatment adherence, and systematic education of patients and their families regarding the importance of strict adherence to prescribed anticoagulant regimens.

Keywords: cardioembolic subtype, atrial fibrillation, anticoagulant therapy, ischemic stroke, direct oral anticoagulants.

For citation: Naryshkina E. A., Chashkina M. I., Zadykyan E. S., Kurnabalieva N. K., Zakaryan E. M., Serova M. V., Andreev D. A., Komarova A. G., Eroshkin K. E., Kulesh A. A., Sychev D. A. Anticoagulant therapy in patients with cardioembolic subtype of ischemic stroke and atrial fibrillation. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2025;21(2):149-154. DOI: 10.20996/1819-6446-2025-3173. EDN FNSTIA

*Corresponding Author (Автор, ответственный за переписку): kata-ryna@yandex.ru

Received/Поступила: 03.03.2025
Review received/Рецензия получена: 08.04.2025
Accepted/Принята в печать: 21.04.2025

Введение

Фибрилляция предсердий (ФП) — наиболее распространённая аритмия, одним из самых серьёзных осложнений которой является кардиоэмболический (КЭ) подтип ишемического инсульта (ИИ). На долю ФП приходится от 20 до 30% всех ИИ, которые связаны с повышенным риском летального исхода и большей вероятностью инвалидизации по сравнению с инсультами другой этиологии [1].

Прямые пероральные антикоагулянты (ПОАК) и антагонисты витамина К (АВК) доказали эффективность в профилактике инсульта и системной эмболии у пациентов с ФП. Эффективность ПОАК, таких как апиксабан, дабигатран, ривароксабан и эдоксабан, установлена в ходе четырёх ключевых рандомизированных контролируемых исследований, которые подтвердили их не меньшую эффективность по сравнению с АВК в профилактике инсульта и системной эмболии у пациентов с ФП [2-5].

Несмотря на достижения антикоагулянтной терапии (АКТ) в профилактике тромбоэмболических осложнений при ФП, ~20% пациентов переносят КЭ ИИ на фоне приёма антикоагулянтов [6, 7]. Согласно данным литературы и клинической практики, эта проблема преимущественно связана с низкой приверженностью лечению и снижением концентрации антикоагулянта в плазме [8]. Наиболее распространёнными причинами недостаточной приверженности лечению являются забывчивость пациента, недоверие к рекомендациям врача, высокая стоимость препарата, опасность кровотечения, недостаточная осведомлённость [9]. Определение концентрации ПОАК при поступлении в стационар не внедрена в рутинную практику, поэтому специальные коагулологические тесты выполняют лишь у четверти пациентов с ИИ [10].

Вместе с тем КЭ ИИ имеют место и у приверженных пациентов с терапевтическим уровнем минимальной концентрации антикоагулянта в плазме крови. Это представляется значимой проблемой, поскольку смена антикоагулянта или добавление антиагрегантов не снижает риск повторного инсульта и в настоящий момент не существует регламентирующих документов для таких случаев [11].

Цель исследования — оценить особенности приёма АКТ у пациентов с КЭ подтипом ИИ и ФП, госпитализированных в сосудистый центр.

Материал и методы

Одномоментное исследование проводилось на базе сосудистого центра ГБУЗ "ГКБ им. С. П. Боткина" г. Москвы в период с 1 апреля 2022 г. по 1 апреля 2023 г. В исследование включены пациенты с ФП и КЭ подтипом ИИ, развившимся на фоне приема АКТ (рис.).

Критерии включения:

- возраст старше 18 лет;
- пациенты с критериями КЭ подтипа ИИ;
- наличие ФП, подтвержденное медицинской документацией;
- поступление в стационар в течение первых 12 ч после появления симптомов ИИ;
- приём АКТ на протяжении >1 мес. до момента госпитализации;
- подписанное информированное согласие на участие в исследовании, а также на публикацию персональных данных, полученных в ходе исследования, в научных целях, в порядке, установленном законодательством Российской Федерации о персональных данных.

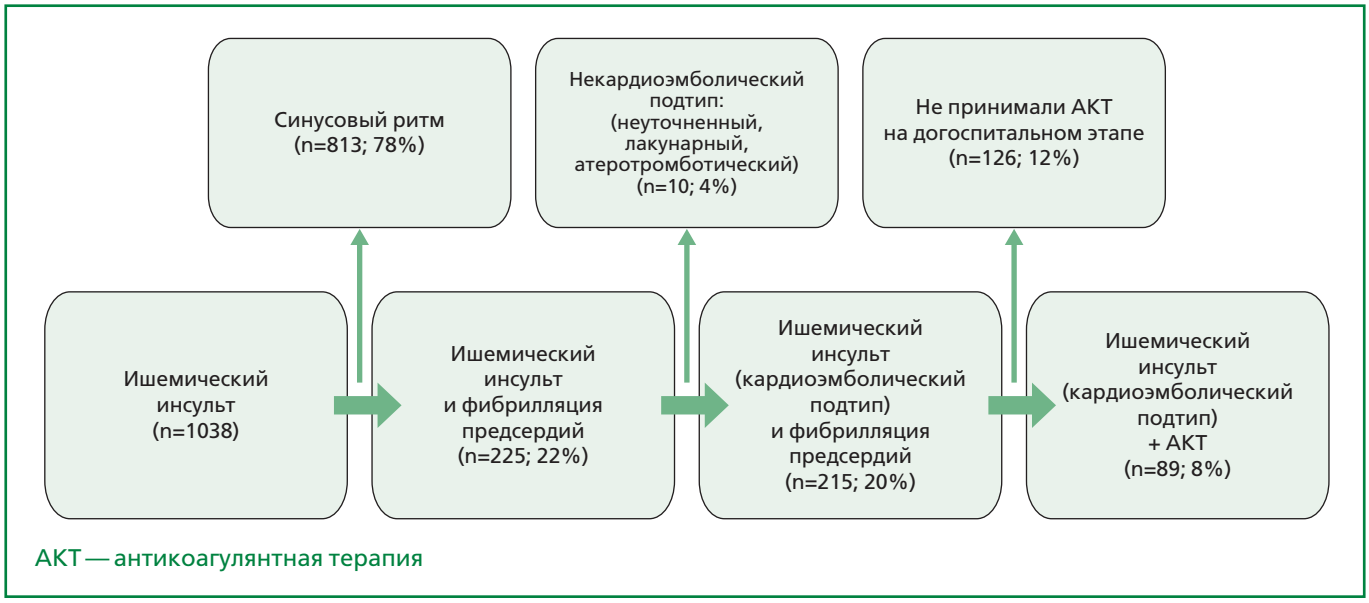


Рисунок. Алгоритм включения пациентов в исследование.

Критерии невключения пациентов:

- геморрагический тип инсульта;
- другие подтипы ИИ;
- отсутствие данных о приёме антикоагулянтов (варфарин, прямые пероральные антикоагулянты);
- отказ пациента от участия в исследовании.

Диагноз КЭ инсульта устанавливался в соответствии с текущими клиническими рекомендациями[1], оценка тяжести инсульта осуществлялась по шкале Национального института здоровья (NIH Stroke Scale/Score, NIHSS). В зависимости от тяжести инсульта пациенты были разделены на 5 групп.

Наличие ФП подтверждалось данными электрокардиограммы на догоспитальном и госпитальном этапах, системы Единой медицинской информационно-аналитической системы (ЕМИАС) и выписных эпикризов. Факт приёма АКТ устанавливался на основании данных, полученных при прямом опросе пациентов и/или их ближайших родственников и подтверждённых данными ЕМИАС.

При поступлении всем пациентам проводились:

– лабораторные исследования: клинический анализ крови и мочи, биохимический анализ крови, коагулограмма с использованием общепринятых рутинных методов на анализаторах Beckman Coulter;

– инструментальные исследования: компьютерная томография головного мозга с последующей оценкой по шкале Alberta Stroke Program Early CT Score (ASPECTS), магнитно-резонансная томография головного мозга, дуплексное сканирование брахиоцефальных артерий, эхокардиография. При наличии показаний выполняли инвазивные процедуры: церебральную ангиографию, тромбэктомию из церебральных артерий или тромбаспирацию, а также внутривенный тромболизис. В соответствии с критериями невключения пациентов с другим типом и подтипом ИИ не включали в исследование.

Для оценки риска тромбоэмболических осложнений использовали шкалу оценки риска инсульта и системной тромбоэмболии у пациентов с ФП CHA_2DS_2-VASc, оценки риска кровотечений – шкалу HAS-BLED. Расчёт скорости клубочковой фильтрации (рСКФ) выполняли по формуле Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI), а также с использованием формулы Кокрофта–Голта для дополнительной оценки состояния функции почек [1].

Исследование одобрено локальным этическим комитетом Российской Медицинской академии непрерывного профессионального образования (выписка из Протокола № 18 заседания от 13 декабря 2022 г.).

Статистический анализ

Статистический анализ проводили с использованием программы StatTech v. 4.2.7 (ООО "Статтех", Россия). Количественные показатели оценивали на предмет соответствия нормальному распределению с помощью критерия Колмогорова–Смирнова. Количественные показатели, имеющие нормальное распределение, описывали с помощью средних арифметических величин (M) и стандартных отклонений (SD), границ 95% доверительного интервала (95% ДИ). В случае отсутствия нормального распределения количественные данные описывали с помощью медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей (Q1–Q3). Категориальные данные представлены с указанием абсолютных значений и процентных долей. 95% ДИ для процентных долей рассчитывали по методу Клоппера–Пирсона.

[1] ID: 814_1 Ишемический инсульт и транзиторная ишемическая атака: клинические рекомендации. 2024 Доступно на: https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/814_1.

Таблица 1. Клинико-демографическая характеристика пациентов (n=106)

Характеристика	Значение
Возраст, годы, M±SD	77,8±9,7
Мужчины/Женщины, n (%)	35/71 (33/67)
Сопутствующие заболевания	
Хроническая сердечная недостаточность, n (%)	64 (60,4)
Сахарный диабет 2 типа, n (%)	32 (30,1)
Перенесенный инфаркт миокарда, n (%)	40 (37,7)
Гипертоническая болезнь, n (%)	101 (95,2)
Риск по шкале CHA_2DS_2-VASc, балл, Me [Q1;Q3]	6 [2;9]
Риск по шкале HAS-BLED, балл, Me [Q1;Q3]	3 [2;5]

Таблица 2. Расчётная скорость клубочковой фильтрации (рСКФ)

Параметр	Значение
рСКФ CKD-EPI (мл/мин/1,73 м^2)	
>60, n (%)	41 (38,7)
30-59, n (%)	58 (54,7)
15-29, n (%)	6 (5,6)
<15, n (%)	1 (0,9)
рСКФ по Кокрофту–Голту	
>50, n (%)	62 (58,5)
15-49, n (%)	43 (40,6)
<15, n (%)	1 (0,9)

Таблица 3. Тяжесть инсульта по шкале NIHSS и исходы

Тяжесть инсульта по NIHSS, баллы	n (%)
1 (0-3 баллов)	25 (23,6)
2 (4-7 баллов)	22 (20,8)
3 (8-15 баллов)	31 (29,2)
4 (16-24 балла)	24 (22,6)
5 (>25 баллов)	4 (3,8)
Смерть во время госпитализации	32 (30,2)

Результаты

Клинико-демографическая характеристика пациентов

Проанализированы данные всех пациентов, госпитализированных с ИИ, из них отобраны больные с ФП и КЭ подтипом ИИ. Включали пациентов, принимавших АКТ на амбулаторном этапе.

Критериям включения соответствовали 106 (49,3%) больных. Основные клинико-демографические характеристики представлены в табл. 1.

Функция почек

Величины рСКФ представлены в табл. 2.

Антикоагулянтная терапия

Сведения о факте, дозе и времени последнего приёма ПОАК получены при непосредственном контакте с пациентом в 53 (50%) случаях. При отсутствии речевого контакта информация получена от родственников – в 37 (35%) случаях и из ЕМИАС – в 16 (15%) случаях.

На догоспитальном этапе АКТ принимали 106 пациентов: дабигатрана этексилат – 11, апиксабан – 30, ривароксабан – 56, варфарин – 9 пациентов. Медиана длительности приёма ПОАК составила 15 [1; 132] мес.

У 33,9% пациентов принимаемые дозы ПОАК не соответствовали клиническим рекомендациям: ривароксабан 15 мг 1 раз в день (n=15), апиксабан 2,5 мг 2 раза в день (n=12), дабигатран 110 мг 2 раза в день при сохранённой почечной функции (n=4), апиксабан 2,5 мг 1 раз в день (n=2), апиксабан 5 мг 1 раз в день (n=1), ривароксабан 10 мг 1 раз в день (n=2).

Тяжесть инсульта и исходы

Тяжесть инсульта оценивали по шкале NIHSS, данные представлены в табл. 3. Средняя оценка тяжести инсульта по NIHSS составила 7 баллов [1; 28].

Нескольким пациентам проведена тромбэктомия (n=25, 23,5%) и тромболизис (n=2, 3%).

Обсуждение

Исследование продемонстрировало высокую распространённость КЭ подтипа в общей структуре ИИ – показатель составил 20%. Половина пациентов с КЭ инсультом и ФП не принимали АКТ, несмотря на имеющиеся показания.

По данным российских регистров по острому нарушению мозгового кровообращения (ОНМК), на долю ИИ приходится от 75% ("Регион", "Регион-М") [12, 13] до 80% (регистр инсульта в Республике Коми за 15 лет) [14]. Согласно анализу 29 770 случаев ОНМК в 8 регионах России, КЭ подтип составляет ~20% случаев в структуре всех ИИ [15].

По данным регионального регистра КЭ инсульта Е. В. Тавлуевой и соавт. [16], включившему 114 пациентов с КЭ подтипом, только 26,3% пациентов с ФП получали АКТ до госпитализации, среди них 70% принимали ПОАК, 30% – варфарин. Схожие данные получены по результатам международных регистров. Так, согласно исследованию GARFIELD-AF, только 21,8% пациентов с ФП и ИИ принимали ПОАК [17]. M. Grymonprez и соавт. продемонстрировали, что через год после назначения АКТ 10% пациентов с ФП и ИИ не придерживались терапии, через 5 лет – 25% [18].

Результаты метаанализа пациентов с ФП, перенёсших КЭ на фоне АКТ, демонстрируют рост частоты назначения ПОАК среди пациентов с ФП с 0% в 2010 г. до 45% в 2018 г., (95% ДИ 0,45-0,46); использование АВК снизилось с 42% (95% ДИ 0,22-0,65) до 32% (95% ДИ 0,32-0,32) [11]. Частота ИИ на фоне ПОАК варьировала от 20,1% (данные многоцентрового исследования в Корее и Японии) до 36% (ретроспективное многоцентровое исследование в Европейских странах). Согласно опубликованным данным, приверженность лечению ("доля покрытых дней" (PDC) ⩾80%) достигалась лишь у 47,5% паци-

ентов, принимающих ПОАК, по данным электронной медицинской базы данных США, и у 66,6% пациентов в популяционном исследовании во Франции [11].

Наряду с недостаточным применением АКТ обращают на себя внимание полученные данные о неправильном режиме дозирования препаратов — 33,9% пациентов получали ПОАК в дозах, не соответствующих текущим клиническим рекомендациям (например, ривароксабан 15 мг один раз в сутки или апиксабан 2,5 мг дважды в сутки без надлежащих критериев для снижения дозы). По данным регионального регистра КЭ инсульта Е. В. Тавлуевой и соавт., среди пациентов, принимавших ПОАК до госпитализации, у 71,4% доза была сниженной [16]. В исследовании RENO-EXTEND, посвящённому изучению причин и факторов риска инсульта у пациентов с ФП, получавших ПОАК (n=713), снижение дозы *off-label* коррелировало с повышением годовой частоты тромбоэмболических осложнений до 13,4%, что существенно выше показателей, полученных в ключевых рандомизированных клинических исследованиях [2, 4, 19]. Ошибки в дозировании наиболее часто совершались у пожилых пациентов и при расчёте СКФ.

Летальность по результатам проведённого исследования достигла 30,2%, что существенно превышает показатели смертности от ИИ в отделении неврологии сосудистого центра "ММНКЦ им. С. П. Боткина" за 2021-2023 гг. (10,4-11,8%) и выше данных отечественных регистров "РЕГИОН-Москва" (900 пациентов с ОНМК, 2012-2017 гг.), где госпитальная летальность достигала 24%, и "РЕГИОН" (170 пациентов, 2014 г.), в котором летальность в течение 1,5-2 лет составила 21,8% [12, 13]. По данным метаанализа S. Yaghi и соавт. [19], летальность при инсультах на фоне АКТ регистрируется на уровне 20%. Высокая смертность в проведенном исследовании может быть связана с тяжестью инсульта (у половины пациентов более 8 баллов по NIHSS) и высокой коморбидностью. Так, у подавляющего большинства пациентов диагностирована артериальная гипертензия, высоко распространены хроническая болезнь почек (ХБП) (54,7%) и сахарный диабет (СД) 2 типа (30,1%), что согласуется с результатами российского регионального регистра (23,7 и 27,2%, соответственно) [16] и данными метаанализа S. Yaghi и соавт. (ХБП у 28-35%, СД 2 типа у 25-30%) [19].

Возможности объективной оценки эффективности АКТ ограничены в связи с отсутствием контроля концентраций ПОАК в плазме крови у исследуемой популяции. По данным международных многоцентровых исследований, специальные коагулологические тесты выполняют при поступлении только у четверти пациентов. Субанализ исследования RE-LY продемонстрировал, что концентрации дабигатрана <28 нг/мл (при дозе 110 мг) и <50 нг/мл (при дозе 150 мг) сопровождались повышением частоты инсульта (4,5-6,9 случая на 100 пациенто-лет), тогда как более высокие уровни (<2 случаев на 100 пациенто-лет) ассоциировались со снижением риска инсульта [20]. Согласно данным мультицентрового регистра острого инсульта RASUNOA, концентрации ПОАК при поступлении были ниже ожидаемого минимального уровня у 25% пациентов [10]. Сходные результаты получены в одноцентровом регистре, где низкие плазменные концентрации ПОАК выявлены у 27,7% пациентов с ИИ при поступлении [21].

Ограничения исследования

Исследование проводилось на базе одного сосудистого центра, что ограничивает общую применимость полученных результатов. В исследовании также не рассматривали такие факторы, как генетическая предрасположенность к тромбоэмболическим осложнениям.

Заключение

Около половины пациентов с КЭ подтипом ИИ и ФП принимали АКТ, при этом 33,9% пациентов получали дозы ПОАК, не соответствующие текущим клиническим рекомендациям. Высокая частота ИИ на фоне проводимой АКТ подчёркивает необходимость рутинного мониторинга концентрации ПОАК в крови, регулярной оценки приверженности лечению и систематического информирования пациентов и их родственников о важности соблюдения режима приёма препаратов.

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

Финансирование: Нет.
Funding: 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. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al. Dabigatran versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. N Engl J Med. 2009;361(12):1139-51. DOI:10.1056/NEJMoa0905561.
3. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, et al. Rivaroxaban versus Warfarin in Nonvalvular Atrial Fibrillation. N Engl J Med. 2011;365(10):883-91. DOI:10.1056/NEJMoa1009638.
4. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, et al. Apixaban versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. N Engl J Med. 2011;365(11):981-92. DOI:10.1056/NEJMoa1107039.
5. Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E, et al. Edoxaban versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. N Engl J Med. 2013;369(22):2093-104. DOI:10.1056/NEJMoa1310907.
6. Yaghi S, Henninger N, Giles JA, et al. Ischaemic stroke on anticoagulation therapy and early recurrence in acute cardioembolic stroke: the IAC study. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2021;92(10):1062-7. DOI:10.1136/jnnp-2021-326166.
7. Seiffge DJ, De Marchis GM, Koga M, et al. Ischemic Stroke despite Oral Anticoagulant Therapy in Patients with Atrial Fibrillation. Ann Neurol. 2020;87(5):677-87. DOI:10.1002/ana.25700.
8. Freedman B, Martinez C, Katholing A, Rietbrock S. Residual Risk of Stroke and Death in Anticoagulant-Treated Patients With Atrial Fibrillation. JAMA Cardiol. 2016;1(3):366-8. DOI:10.1001/jamacardio.2016.0393.
9. Tarn D, Shih K, Tseng C, et al. Reasons for Nonadherence to the Direct Oral Anticoagulant Apixaban: A Cross-Sectional Survey of Atrial Fibrillation Patients. JACC Adv. 2023;2(1):100175. DOI:10.1016/jacadv.2022.100175.
10. Purrucker JC, Haas K, Rizos T, et al.; RASUNOA Investigators (Registry of Acute Stroke Under New Oral Anticoagulants). Coagulation Testing in Acute Ischemic Stroke Patients Taking Non–Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants. Stroke. 2017;48(1):152-8. DOI:10.1161/STROKEAHA.116.014963.
11. Bang OY, Park KM, Jeong DS. Occurrence of Ischemic Stroke in Patients With Atrial Fibrillation Receiving Non-Vitamin K Oral Anticoagulants: Causes and Prevention Strategies. J Stroke. 2023;25(2):199-213. DOI:10.5853/jos.2022.03552.
12. Martsevich SYu, Kutishenko NP, Lukyanov MM, et al. Hospital register of patients with acute cerebrovascular accident (REGION): characteristics of patient and outcomes of hospital treatment. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2018;17(6):32-8. (In Russ.) [Марцевич С.Ю., Кутишенко Н.П., Лукьянов М.М. и др. Госпитальный регистр больных, перенесших острое мозговое кровообращение (РЕГИОН): портрет заболевшего и исходы стационарного этапа лечения. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2018;17(6):32-8]. DOI:10.15829/1728-8800-2018-6-32-38.
13. Voronina VP, Zagrebelnyi AV, Lukina YuV, et al. Features of cerebral stroke course in patients with diabetes mellitus according to the REGION-M register. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2019;18(5):60-5. (In Russ.) [Воронина В.П., Загребельный А.В., Лукина Ю.В. и др. Особенности течения мозгового инсульта у больных с сахарным диабетом по данным регистра РЕГИОН-М. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2019;18(5):60-5]. DOI:10.15829/1728-8800-2019-5-60-65.
14. Penina GO, Ponomareva GM. Analysis of the Stroke Register in the Komi Republic for fifteen years. Vestnik Syktyvkarskogo universiteta. Seriya 2. Biologiya, geologiya, himiya, ekologiya = Syktyvkar University Bulletin. Series 2. Biology, geology, chemistry, ecology. 2023;(3):39-42 (In Russ.) [Пенина Г.О., Пономарева Г.М. Анализ Регистра инсульта в Республике Коми за 15 лет. Вестник Сыктывкарского университета. Серия 2. Биология. Геология. Химия. Экология. 2023;(3):39-42]. DOI:10.34130/2306-6229-2023-3-39.
15. Klochikhina OA, Stakhovskaya LV, Polunina EA, et al. Epidemiology and prognosis of the level of morbidity and mortality from stroke in different age groups according to the territorial-population register. S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry. 2019;119(8-2):5-12 (In Russ.) [Клочихина О.А., Стаховская Л.В., Полунина Е.А. и др. Эпидемиология и прогноз уровня заболеваемости и смертности от инсульта в разных возрастных группах по данным территориально-популяционного регистра. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2019;119(8):5-12]. DOI:10.17116/jnevro20191190825.
16. Tavlueva EV, Savkova ON, Zernova EV, et al. Prevalence of oral anticoagulant therapy in clinical practice in patients hospitalized with acute ischemic stroke. Russian Journal of Cardiology. 2022;27(12):5149. (In Russ.) [Тавлуева Е.В., Савкова О.Н., Зернова Е.В. и др. Частота использования пероральных антикоагулянтов в реальной клинической практике у пациентов, госпитализированных с острым ишемическим инсультом. Российский кардиологический журнал. 2022;27(12):5149]. DOI:10.15829/1560-4071-2022-5149.
17. Bassand JP, Apenteng PN, Atar D, et al.; Garfield-Af Investigators FT. GARFIELD-AF: a worldwide prospective registry of patients with atrial fibrillation at risk of stroke. Future Cardiol. 2021;17(1):19-38. DOI:10.2217/fca-2020-0014.
18. Grymonprez M, Capiau A, Steurbaut S, et al. Adherence and persistence to oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation: A Belgian nationwide cohort study. Front Cardiovasc Med. 2022;9:994085. DOI:10.3389/fcvm.2022.994085.
19. Yaghi S, Saldanha IJ, Misquith C, et al. Direct Oral Anticoagulants Versus Vitamin K Antagonists in Cerebral Venous Thrombosis: A Systematic Review and Meta-Analysis. Stroke. 2022;53(10):3014-24. DOI:10.1161/STROKEAHA.122.039579.
20. Reilly PA, Lehr T, Haertter S, et al.; RE-LY Investigators. The effect of dabigatran plasma concentrations and patient characteristics on the frequency of ischemic stroke and major bleeding in atrial fibrillation patients: the RE-LY Trial (Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy). J Am Coll Cardiol. 2014;63(4):321-8. DOI:10.1016/j.jacc.2013.07.104.
21. Macha K, Marsch A, Siedler G, et al. Cerebral Ischemia in Patients on Direct Oral Anticoagulants. Stroke. 2019;50(4):873-9. DOI:10.1161/STROKEAHA.118.023877.

Сведения об Авторах/About the Authors
Нарышкина Екатерина Александровна *[Ekaterina A. Naryshkina]*
eLibrary SPIN 8524-7975, ORCID 0009-0005-1994-871X
Чашкина Мария Игоревна *[Mariya I. Chashkina]*
eLibrary SPIN 3318-4979, ORCID 0000-0002-9593-6148
Задыкян Эрика Суреновна *[Erika S. Zadykyan]*
ORCID 0009-0004-6373-1895
Курнабалиева Наида Курнабалиева *[Naida K. Kurnabalieva]*
eLibrary SPIN 4942-0419, ORCID 0009-0006-9111-7803
Закарьян Ева Мисаковна *[Eva M. Zakaryan]*
eLibrary SPIN 2483-1020, ORCID 0009-0006-5969-5750
Серова Мария Владимировна *[Mariya V. Serova]*
eLibrary SPIN 1682-0224, ORCID 0000-0003-0608-9205
Андреев Денис Анатольевич *[Denis A. Andreev]*
eLibrary SPIN 8790-8834, ORCID 0000-0002-0276-7374
Комарова Анна Григорьевна *[Anna G. Komarova]*
eLibrary SPIN 3092-6789, ORCID 0000-0002-8633-7012
Ерошкин Кирилл Евгеньевич *[Kirill E. Eroshkin]*
eLibrary SPIN 4379-1973, ORCID 0000-0002-6903-9996
Кулеш Алексей Александрович *[Aleksej A. Kulesh]*
eLibrary SPIN 7132-9487, ORCID 0000-0001-6061-8118
Сычев Дмитрий Алексеевич *[Dmitriy A. Sychev]*
eLibrary SPIN 4525-7556, ORCID 0000-0002-4496-3680

Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии 2025;21(2):155-165
DOI:10.20996/1819-6446-2025-3149
ISSN 1819-6446 (Print)
ISSN 2225-3653 (Online)

РОССИЙСКОЕ КАРДИОЛОГИЧЕСКОЕ ОБЩЕСТВО

АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ КЛИНИЧЕСКОЙ ФАРМАКОЛОГИИ

Восполнение внутриклеточного дефицита магния при нарушениях сердечного ритма: в фокусе физико-химические свойства комплексных соединений

Божко Я. Г.[1]*, Белоконова Н. А.[1], Медведева О. М.[1], Бутова К. А.[2], Архипов М. В.[1]

[1]ФГБОУ ВО "Уральский государственный медицинский университет" Минздрава России, Екатеринбург, Россия

[2]ФГБУН "Институт иммунологии и физиологии" Уральского отделения Российской академии наук, Екатеринбург, Россия

Цель. На основе оценки физико-химических свойств комплексных соединений магния и экспериментов с изолированными предсердными кардиомиоцитами крысы выявить наиболее перспективный состав лекарственного препарата, влияющий на восполнение внутриклеточного дефицита магния.

Материалы и методы. Проводились оценка осмоляльности растворов, содержащих комплексные соединения магния, их экстракция в органические растворители разной полярности (хлороформ и бутанол), а также определение диффузии через модель клеточной мембраны (бумажный фильтр, модифицированный лецитином). В экспериментах на изолированных предсердных кардиомиоцитах крысы проведено тестирование составов на восполнение внутриклеточного (цитозольного) дефицита магния с применением методов лазерной сканирующей (конфокальной) микроскопии.

Результаты. Исходя из экспериментальных данных, полученных в ходе физико-химического тестирования препаратов магния и опытов, проведённых на кардиомиоцитах лабораторных животных, наиболее перспективным в отношении восполнения внутриклеточного магния оказалась система на основе аспарагината магния, в которой соотношение ионов магния к аспарагиновой кислоте составляет 1 к 2,5. 30-мин инкубация кардиомиоцитов с данным препаратом приводила к повышению цитозольного $[Mg^{2+}]_i$ на 115% относительно значений контрольного уровня. Удаление избытка ионов калия из системы аспарагината калия и магния смещает pH в сторону более физиологичного значения (от 6,8 до 7,3), при этом липофильные свойства (экстракция в органические растворители и диффузия через лецитиновый фильтр) усиливаются в два раза.

Заключение. В работе представлен методологический подход к анализу комплексных соединений магния для восполнения внутриклеточного дефицита, включающий тип комплексного соединения, его концентрацию, липофильность, а также осмоляльность исходной системы. Данные, полученные в ходе экспериментов, были подтверждены в трансляционном опыте с изолированными предсердными кардиомиоцитами, позволяющем выделить наиболее перспективный комплекс в отношении восполнения внутриклеточного дефицита магния.

Ключевые слова: внутриклеточный дефицит магния, нарушения сердечного ритма, фибрилляция предсердий, комплексные соединения магния, изолированные предсердные кардиомиоциты, конфокальная лазерная сканирующая микроскопия, трансляционная медицина.

CC BY 4.0

Для цитирования: Божко Я. Г., Белоконова Н. А., Медведева О. М., Бутова К. А., Архипов М. В. Восполнение внутриклеточного дефицита магния при нарушениях сердечного ритма: в фокусе физико-химические свойства комплексных соединений. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии.* 2025;21(2):155-165. DOI: 10.20996/1819-6446-2025-3149. EDN NZEGLS

Replenishment of intracellular magnesium deficiency in cardiac arrhythmias: focus on the physicochemical properties of complex compounds

Bozhko Ya. G.[1]*, Belokonova N. A.[1], Medvedeva O. M.[1], Butova K. A.[2], Arkhipov M. V.[1]

[1]Ural State Medical University, Yekaterinburg, Russia

[2]Institute of Immunology and Physiology of the Ural Branch of the Russian Academy of Sciences, Yekaterinburg, Russia

Aim. To identify the most promising drug composition for replenishing intracellular magnesium deficiency by eveluating the physicochemical properties of magnesium complex compounds and conducting experiments on isolated rat atrial cardiomyocytes.

Materials and methods. The study assessed the osmolality of solutions containing magnesium complex compounds, their extraction into organic solvents of different polarity (chloroform and butanol), and diffusion through a cell membrane model (lecithin-modified paper filter). In experiments on isolated rat atrial cardiomyocytes, the compositions were tested for replenishment of intracellular (cytosolic) magnesium deficiency using laser scanning (confocal) microscopy.

Results. Based on physicochemical testing of magnesium preparations and experiments conducted on cardiomyocytes of laboratory animals, the most promising system for replenishing intracellular magnesium was a system based on magnesium aspartate, in which the ratio of magnesium ions to aspartic acid is 1 to 2.5. Thirty-minute incubation with this preparation led to increased cytosolic $[Mg^{2+}]_i$ by 115% compared to control. Removal of excess potassium ions from the potassium aspartate and magnesium system shifted pH toward a more physiological range (from 6.8 to 7.3), while the lipophilic properties (organic solvent extraction and lecithin filter diffusion) doubled.

Conclusion. The paper presents a methodological approach for analyzing of magnesium complex compounds for replenishing its intracellular deficiency, emphasizing complex type, concentration, lipophilicity, and original system osmolality. Experimental findings were confirmed in a translational experiment with isolated atrial cardiomyocytes, which allows us to identify the most promising complex in relation to replenishing intracellular magnesium deficiency.

Keywords: intracellular magnesium deficiency, cardiac arrhythmias, atrial fibrillation, magnesium complex compounds, isolated atrial cardiomyocytes, confocal laser scanning microscopy, translational medicine.

For citation: Bozhko Ya. G., Belokonova N. A., Medvedeva O. M., Butova K. A., Arkhipov M. V. Replenishment of intracellular magnesium deficiency in cardiac arrhythmias: focus on the physicochemical properties of complex compounds. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2025;21(2):155-165. DOI: 10.20996/1819-6446-2025-3149. EDN NZEGLS

*Corresponding Author (Автор, ответственный за переписку): yakov-bozhko@yandex.ru

Received/Поступила: 12.12.2024
Review received/Рецензия получена: 27.02.2025
Accepted/Принята в печать: 21.04.2025

Введение

Магний — важнейший внутриклеточный ион, наряду с натрием, калием и кальцием, являющийся кофактором более чем 300 ферментативных реакций [1]. Универсальность магния как участника биохимических процессов организма во многом определяется его способностью к образованию комплексов с молекулами аденозинтрифосфата, что обеспечивает высвобождение энергии через активацию магний-зависимых аденозинтрифосфераз [2]. Магний имеет ключевое значение в регуляции внутриклеточного электролитного баланса за счёт участия элемента в энергообеспечении ионных каналов мембран митохондрий и саркоплазматических ретикулумов, а также наличия антагонистических взаимоотношений с кальцием [3]. С позиций электрофизиологии магний способствует уменьшению автоматизма сердца, удлинению предсердной, желудочковой и атриовентрикулярной проводимости, угнетению ранних и задержанных постдеполяризаций. Под контролем магния находятся 2, 3 и 4 фазы потенциала действия сократительных кардиомиоцитов и 0, 3 фазы потенциала действия пейсмекерных клеток [4]. Учитывая значимый вклад магния в обеспечение стабильности клеточных мембран и электрофизиологических процессов, происходящих в сердце, гипомагниемия провоцирует развитие нарушений сердечного ритма, в частности, фибрилляции предсердий (ФП) [5, 6]. Несмотря на то что в ряде случаев у пациентов с ФП содержание магния в плазме крови может быть нормальным или умеренно сниженным, при анализе данного электролита в форменных элементах (внутриклеточно) обнаруживается его существенный дефицит, коррелирующий с частотой возникновения пароксизмов аритмии [7, 8]. При этом восполнение внутриклеточного дефицита магния является важной и окончательно нерешённой задачей для современной аритмологии ввиду сложного транспорта данного катиона в клетку и наличия физико-химических особенностей существующих лекарственных препаратов (ЛП), направленных в большей степени на восполнение внеклеточного дефицита магния [9]. В качестве первоначальной модели *in vitro* для оценки свойств ЛП магния, позволяющих спрогнозировать их биодоступность, авторами статьи предложено использовать диффузию через лецитиновый фильтр и перераспределение в неполярные растворители — хлороформ или бутанол, что в большей степени характеризует липофильность исследуемых комплексных соединений. Такой подход показал состоятельность и взаимосвязь с результатами других исследований [10], оценивающих биодоступность магния в физиологических опытах с лабораторными животными. В ходе дальнейших экспериментов установлено, что биодоступность магния повышалась при разбавлении существующего ЛП на основе аспарагината калия и магния 5% раствором глюкозы и при добавлении витамина B6 в качестве дополнительного лиганда [9]. Поскольку ряд экспериментальных наблюдений свидетельствует, что увеличению биодоступности магния способствует образование его нейтральных комплексных соединений, а также повышение скорости диффузии катиона в растворе глюкозы, авторами поставлена задача поиска способов корректировки состава существующих ЛП в целях улучшения восполнения внутриклеточного дефицита изучаемого элемента.

Цель исследования — выявить на основе оценки физико-химических свойств комплексных соединений магния и экспериментов с изолированными предсердными кардиомиоцитами крысы наиболее перспективный состав ЛП, влияющий на восполнение внутриклеточного дефицита магния.

Материалы и методы

Исследуемые растворы

Для исследования использованы фармацевтические субстанции, готовые ЛП и модельные водные системы, содержащие ионы магния с разными лигандами:

1. "Магния аспарагинат", фармацевтическая субстанция (производство "Ирбитский фармацевтический завод", г. Ирбит, Россия), сухое вещество, из которого приготовлен водный раствор с массовой концентрацией вещества 0,82%.
2. ЛП "Калия магния аспарагинат" (КМА), раствор для инфузий (производство АО "Фармасинтез", г. Иркутск, Россия).
3. Модельные водные системы с разным мольным соотношением ионов Mg^{2+} и лигандов (аспарагината и цитрата). Синтез проводили с использованием химических реагентов оксид магния (чистый

Таблица 1. Состав исследуемых растворов

Номер пробы	Состав
1	Модельная водная система с соотношением Mg^{2+}:Asp=1:4
2	Модельная водная система с соотношением Mg^{2+}:Asp=1:4 с добавлением пиридоксина гидрохлорида (витамина B6)
3	Модельная водная система с соотношением Mg^{2}:Asp:Citr=1:2:1
4	Раствор фармацевтической субстанции "Магния аспарагинат", 0,82%
5	Раствор фармацевтической субстанции "Магния аспарагинат", 0,82% с добавлением пиридоксина гидрохлорида (витамина B6)
6	Лекарственный препарат "КМА"
7	Модельная водная система с соотношением Mg^{2+}:Asp=1:2,5
8	Модельная водная система с соотношением Mg^{2+}:Asp=1:2,5 с добавлением пиридоксина гидрохлорида (витамина B6)
9	Модельная водная система с соотношением Mg^{2+}:Citr=1:1,5
10	Модельная водная система с соотношением Mg^{2+}:Asp:Citr=1:1:1
КМА — калия магния аспарагинат, Asp — аспарагинат, Mg^{2} — катион магния, Citr — цитрат	

для анализа), L-аспарагиновая кислота (химически чистый), лимонная кислота (химически чистый). Методика синтеза основана на схеме, используемой в промышленном синтезе препарата КМА[1]: в стакан, снабжённый мешалкой, помещали 90 мл дистиллированной воды, нагревали до температуры 70 °C. Добавляли 0,11 г оксида магния, перемешивали в течение 20 мин. При температуре 70 °C добавляли L-аспарагиновую (Asp) или лимонную (Citr) кислоты. Далее перемешивали реакционную смесь 30 мин, охлаждали и добавляли дистиллированную воду до 100 мл. Измеряли значение pH. Для нейтрализации величины pH использовали гидроксид калия. В часть водных систем добавляли ЛП пиридоксин (витамин B6) — раствор для инъекций с содержанием пиридоксина гидрохлорида 50 мг/мл (производство ПАО "Биосинтез", г. Пенза, Россия).

Состав исследуемых растворов указан в табл. 1.

Дизайн исследования

Оценку физико-химических свойств растворов соединений магния проводили по показателям:

- осмоляльность растворов;
- экстракция в органические растворители разной полярности (хлороформ и бутанол);
- диффузия через бумажный фильтр, модифицированный лецитином (имитация клеточной мембраны).

Экстракцию соединений магния в хлороформ и бутанол проводили при условии: к 10 мл пробы добавляли 5 мл хлороформа или бутанола, перемешивали 45 мин при температуре 25 °C. Содержание ионов магния определяли в водной фазе до и после экстракции методом трилонометрии.

Коэффициент распределения считали по формуле (1):

$$D, \% = \frac{C_{орг}}{C_{водн}} \times 100\% \ (1),$$

где D, % — коэффициент распределения соединений магния в органический растворитель, выраженный в процентах, $C_{орг}$ — молярная концентрация соединений магния в органическом растворителе, $C_{водн}$ — молярная концентрация соединений магния в водной фазе.

Перераспределение ионов магния в составе комплексов определяли по изменению концентрации ионов магния в водной фазе.

Для изучения диффузии ионов магния в составе комплексов использована установка, схема которой приведена в работе Н. А. Белоконовой и соавт. [11]. Установка состоит из камеры для образца и камеры выявления, которые разделены мембраной. В камеру для образца помещали исследуемые растворы ЛП магния, а в камере выявления находился 0,9% раствор хлорида натрия. Содержание ионов магния определяли в камере для образца до и после диффузии методом трилонометрии. Относительное понижение концентрации ионов магния рассчитывали по формуле (2):

$$\Delta C, \% = \frac{C_{до} - C_{после}}{C_{до}} \times 100\% \ (2),$$

где ΔC, % — относительное понижение концентрации ионов магния, выраженное в процентах, $C_{до}$ — молярная концентрация соединений магния до диффузии через лецитиновую мембрану, $C_{после}$ — молярная концентрация соединений магния после диффузии через лецитиновую мембрану. Методика приготовления бумажного фильтра, модифицированного лецитином [11], была скорректирована: 2 г лецитина взвешивали и растворяли в 10 мл диметилового эфира. В чашку Петри помещали последовательно два бумажных фильтра ("синяя лента", диаметр 10 см) и заливали полученным раствором, далее фильтры вынимали, высушивали, взвешивали. Масса лецитина на бумажном фильтре составляла 1±0,1 г. Модифицированный лецитином фильтр закрепляли в установку для изучения диффузии.

Ионную силу растворов (I) рассчитывали по формуле (3):

$$I = \frac{1}{2} \Sigma C_i \cdot Z_i^2 \ (3),$$

где I — ионная сила раствора, C_i — молярная концентрация каждого иона, Z_i — заряд каждого иона.

[1] Фармакопейная статья Tabulettae "Asparcam" 42-1701-97.

Таблица 2. Компоненты растворов, используемых в протоколе получения одиночных кардиомиоцитов

Компонент	HEPES-буфер	Гиперкалиевый HEPES-буфер с номинальным содержанием Ca^{2+}	Ферментный раствор	Ингибирующий буфер
Натрия хлорид, мМ	140,00	115,00	115,00	115,00
Калия хлорид, мМ	5,40	14,00	14,00	14,00
Магния сульфат, мМ	1,20	1,20	1,20	1,20
HEPES, мМ	10,00	10,00	10,00	10,00
Таурин, мМ	20,00	20,00	20,00	20,00
Аденозин, мМ	5,00	5,00	5,00	5,00
D-глюкоза, мМ	11,10	11,10	11,10	11,10
ЭДТА, мМ	–	0,30	–	–
Кальция хлорид, мМ	1,00	0,05	0,025	0,025
Коллагеназа II, мг/мл	–	–	0,80	–
Протеаза XIV, мг/мл	–	–	0,06	–
Бычий сывороточный альбумин, мг/мл	–	–	–	5,00
pH с добавлением гидроксида натрия при 35 °C	7,35	7,15	7,35	7,35
ЭДТА – этилендиаминтетрауксусная кислота, HEPES – 4-(2-гидроксиэтил)-1-пиперазинэтансульфоновая кислота				

Активную концентрацию ионов магния рассчитывали по формуле (4) теории Дебая–Хюккеля [13]:

$a = f \cdot C$ (4),

где a – активная концентрация ионов магния (моль/л), C – молярная концентрация ионов магния, f – коэффициент активности, рассчитанный по формуле второго приближения (5):

$$\lg f = \frac{0.5Z^2 \cdot \sqrt{I}}{1+\sqrt{I}} \quad (5),$$

где lg f – десятичный логарифм коэффициента активности ионов магния, Z – заряд ионов магния, I – ионная сила раствора.

Осмоляльность измеряли на криометрическом медицинском осмометре ОСКР-1М.

Для верификации восполнения внутриклеточного (цитозольного) дефицита магния исследуемыми растворами был проведен трансляционный эксперимент с изолированными кардиомиоцитами предсердий крыс.

Одиночные кардиомиоциты предсердий получали из сердец здоровых самцов крыс линии Wistar возрастом 10 нед. и массой тела 250-310 г (n=2). Животные содержались в условиях вивария с 12-часовым световым днём с неограниченным доступом к воде и к стандартному корму (комбикорм для лабораторных мышей и крыс Дельта Фидс, ЛбК 120 С-19; БиоПро). При проведении исследований с использованием лабораторных животных авторы действовали в соответствии с директивой 2010/63/EU "О защите животных, используемых в научных целях".

За 30 мин до эвтаназии животным проводилась инъекция гепарина натрия (5000 МЕ/кг) для предотвращения развития тромбоза коронарных артерий. Далее крысам проводился инъекционный наркоз посредством внутримышечного введения золетила-100 (Virbac, Франция) в дозировке 0,3 мл/кг с предварительной седацией 2% ксилазином (Alfasan, Нидерланды) за 15 мин до эвтаназии. Хирургические инструменты и операционное поле подвергались стандартными мерам асептики; необходимое для процедуры изоляции оборудование подвергалось дополнительной стерилизации в УФ-боксе.

После эвтаназии грудная клетка животных немедленно вскрывалась, сердце промывалось охлаждённым (15-16 °C) 4-(2-гидроксиэтил)-1-пиперазинэтансульфоновой кислотой (HEPES)-буфером (табл. 2) и помещалось на аппарат Лангендорфа, где подвергалось ретроградной перфузии через аорту со скоростью 3,0-3,5 мл/мин при температуре 35 °C и непрерывной подаче 100% O_2.

Изоляция кардиомиоцитов выполнялась посредством метода, подробно описанном в работе X. Butova и соавт. [12]. На первом этапе перфузии сердце промывалось в течение 5 мин HEPES-буфером с добавлением гепарина натрия (10 МЕ/мл раствора) для очищения коронарных сосудов от крови и стабилизации сердечного ритма изолированного сердца (~80-110 уд./мин).

На следующем этапе проводили снижение возбудимости и ингибирование сократительной активности сердца посредством перфузии гиперкалиевым HEPES-буфером с номинальным содержанием Ca^{2+} (табл. 2). Перфузия данным раствором продолжалась в течение 10 мин с момента полной остановки сокращений изолированного сердца при увеличенной скорости потока перфузионного раствора (до 3,5-4,0 мл/мин).

Далее следовала процедура расщепления межклеточного каркаса посредством перфузии раствором, содержащим комбинацию коллагенлитических ферментов: коллагеназы II активностью ~305 МЕ/мг (Worthington, США) и протеазы XIV активностью ~3,5 МЕ/мг (Sigma Aldrich, США) (см. табл. 2). Ферментативное переваривание сердца можно условно подразделить на 4 этапа. На первом этапе посредством ретроградной перфузии на аппа-

рате Лангендорфа в желудочковые и предсердные камеры подаётся композиция: коллагеназа II 0,8 мг/мл и протеаза XIV 0,06 мг/мл. Спустя 2 мин после начала ретроградной перфузии изолированного сердца ферментативным раствором в предсердные камеры начинает дополнительно подаваться раствор, содержащий 1,0 мг/мл коллагеназы II и 0,06 мг/мл протеазы XIV, при помощи инсулинового шприца. Такая комбинированная перфузия продолжается вплоть до появления начальных признаков разрушения межклеточного каркаса: изменение цвета эпикардиальной поверхности и появление вязких капель.

После этого сердце перемещалось в специальную чашку Петри, содержащую ферментативный раствор с 0,9 мг/мл коллагеназы II и 0,06 мг/мл протеазы XIV, где выполнялась процедура ферментативного переваривания посредством внутрижелудочковых инъекций (со скорость 4,0-4,5 мл/мин) при температуре 35 °C и непрерывной подаче 100% O_2. Для поддержания перфузионного давления все инъекции выполнялись в одну и ту же перфорацию, а аорта и сосуды предсердий плотно фиксировались лигатурами. Перфузия продолжалась до появления признаков полного разрушения межклеточного каркаса.

На следующем этапе предсердия отрезались и подвергались дополнительному перевариванию с 1,0 мг/мл коллагеназы II и 0,06 мг/мл протеазы XIV (со скоростью 4,5-5,0 мл/мин) при температуре 35 °C и непрерывной подаче 100% O_2 в течение 15-20 мин. После этого ткань предсердий подвергалась механическому измельчению, фильтрации, осаждению посредством центрифугирования в течение 2 мин при 7×g (200 оборотов в мин) в ингибирующем буфере, содержащим бычий сывороточный альбумин (0,5%) (см. табл. 2) и постепенному подъёму внеклеточной концентрации Ca^{2+} до физиологических значений (1,8 мМ).

Готовая суспензия изолированных кардиомиоцитов хранилась в HEPES-содержащем буфере Тироде (табл. 3) при комнатной температуре. Для предотвращения межклеточной адгезии пробирки с суспензиями располагались под углом 45°. Качество суспензии изолированных кардиомиоцитов оценивалась визуально с использованием светового микроскопа PrimoStar (Carl Zeiss, Германия) на увеличении 10× по следующим признакам: превалирующее количество кардиомиоцитов чёткой палочковидной формы, с выраженной поперечно-полосатой исчерченностью и отсутствием спонтанных сокращений. Далее суспензия разделялась на равные части по количеству групп исследуемых препаратов. До начала измерения магния в каждой суспензии выполнялась проверка жизнеспособности кардиомиоцитов. Для этого оценивали динамику укорочения-расслабления саркомеров при механически ненагруженных сокращениях кардиомиоцитов при задании внешней электрической стимуляции 1 Гц на специализированном аппаратно-программном комплексе IonOptix

Таблица 3. HEPES-содержащий раствор Тироде

Компонент	Концентрация, мМ
Натрия хлорид	140,0
Калия хлорид	5,4
Магния сульфат	1,0
HEPES	10,0
D-глюкоза	11,1
Кальция хлорид	1,8

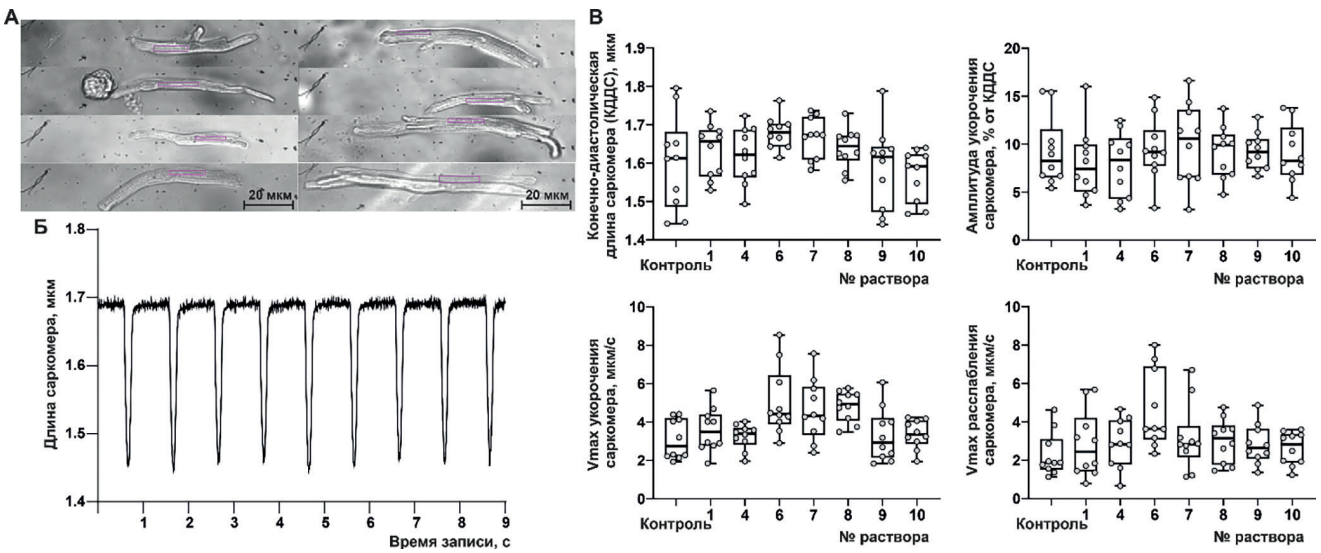
pH 7,35 с добавлением гидроксида натрия при температуре 30 °C, 100% O_2 в течение 30 мин перед калибровкой pH, HEPES – 4-(2-гидроксиэтил)-1-пиперазинэтансульфоновая кислота

(IonOptix Corporation, United States). Суспензии, включённые в исследование, обладали соответствующей внешней стимуляции ритмической активностью с медианными значениями амплитуды укорочения саркомеров в пределах 7-10% от конечно-диастолической длины без пролонгации скоростей укорочения и расслабления. Репрезентативные фотографии кардиомиоцитов и графики с функциональным контролем кардиомиоцитов в каждой группе представлены на рис. 1.

Визуализация ионизированного внутриклеточного магния – $[Mg^{2+}]_i$ в цитозоле кардиомиоцитов выполнялась при помощи красителя Mag-Fluo-4 AM (Invitrogen, США). Краситель в концентрации 5,0 мкМ и 0,1% Pluronic® F-127 (AAT Bioquest, Inc., США) добавлялся к суспензии клеток в HEPES-содержащем буфере Тироде с концентрацией $CaCl_2$ 1,8 мМ на 20 мин при 37 °C. Так как краситель Mag-Fluo-4 чувствителен к ионам Ca^{2+}, далее проводилось удаление надосадочной жидкости, содержащей остатки неутилизированного красителя, и замена раствора на HEPES-содержащий буфер Тироде с 0 мМ $CaCl_2$, в котором суспензия инкубировалась при комнатной температуре ещё 20 мин для достижения полной деэстерификации эфиров AM перед измерением флюоресценции.

Регистрация изменения $[Mg^{2+}]_i$ выполнялось во время электрической стимуляции кардиомиоцита при помощи системы лазерной сканирующей конфокальной микроскопии LSM 710 и программного обеспечения Zen 2009 (Carl Zeiss, Германия). В оптическом канале на изображении кардиомиоцита выбирался узкий регион интереса (3 пикселя высотой, 200-500 пикселей длиной), ориентированный вдоль продольной оси клетки. Указанные размеры региона интереса обусловлены необходимостью достижения временной дискретизации в пределах 1-3 мс в ходе линейного сканирования выбранного участка, что позволило осуществлять измерения флюоресценции в режиме реального времени.

Для возбуждения флюорофора применяли аргоновый лазер с длиной волны 488 нм. Регистрацию сигнала $[Mg^{2+}]_i$ проводили в оптическом канале 493-517 нм в HEPES-содержащем буфере Тироде с 0 мМ $CaCl_2$.



КДСС — конечно-диастолическая длина саркомера, v — скорость

Рисунок 1. Функциональный контроль изолированных кардиомиоцитов предсердий крыс для тестирования $[Mg^{2+}]_i$ в цитозоле. А — репрезентативные фотографии изолированных кардиомиоцитов, ×40. Рамкой обозначена зона измерения динамики саркомеров. Б — репрезентативная запись укорочения-расслабления саркомеров кардиомиоцита предсердий. В — Оцениваемые параметры укорочения-расслабления саркомеров в частях суспензии, разделённой для испытания препаратов.

Испытания растворов на эффект концентрации ионов магния в цитозоле кардиомиоцитов выполнялись по слепому методу. Тестируемые растворы исследовали в одинаковых пробирках, при этом композиция действующих веществ в каждом из тестируемых растворов была засекречена до получения результатов в целях корректности проведения исследования. Поскольку пробы 2, 3, 5 изменяли pH HEPES-содержащего буфера Тироде, они были исключены из дальнейшего эксперимента. В рамках испытаний кардиомиоциты инкубировались с исследуемыми растворами в течение 30 мин.

Ввиду того, что действующее вещество проб препаратов было растворено в HEPES-содержащем буфере Тироде с 1,8 мМ $CaCl_2$, инкубация суспензии кардиомиоцитов начиналась за 10 мин до начала протокола окрашивания. Загрузка красителя выполнялась по стандартному протоколу, после чего выполнялась регистрация $[Mg^{2+}]_i$ в условиях, имитирующих нормомагниемию (при 1 мМ $[Mg^{2+}]_{ex}$) в течение 10 мин. Таким образом, суммарное время инкубации кардиомиоцитов при полной концентрации препарата составляло 30 мин, тогда как время нахождения предварительно обработанных в HEPES-содержащем буфере Тироде с 0 мМ $CaCl_2$ не превышало 30 мин. В качестве контрольной группы выступала интактная суспензия предсердий, концентрация $[Mg^{2+}]_i$ в которых регистрировалась при 1 мМ $[Mg^{2+}]_{ex}$. Измерения проводили при частоте электрической стимуляции 1 Гц (генератор MyoPacer, Ionoptix, США) при температуре раствора 30 °C. Анализ содержания ионов Mg^{2+} в цитозоле кардиомиоцитов предсердий оценивалось с использованием программного пакета Fiji ImageJ (US National Institutes of Health, США).

Статистическая обработка результатов проводилась в программном пакете SPSS 16.0. Данные, характеризующие физико-химические свойства препаратов, представлены в виде среднего значения и стандартного отклонения. Результаты экспериментов на кардиомиоцитах представлены как медиана и межквартильный интервал; контроль vs. № раствора, тест Крускалла–Уоллиса, $p < 0,05$.

Результаты

В табл. 4 представлены pH, осмоляльность исследуемых растворов магния, коэффициент перераспределения (D, %) в хлороформ и бутанол, показатель диффузии (ΔC, %).

Показано, что в ЛП "КМА" – препарате промышленного производства – осмоляльность была существенно выше за счёт большего количества изначально вводимого гидроксида калия. Следовательно, сделано предположение, что и активная концентрация ионов магния должна быть более низкой.

Согласно расчётам, на основе данных, полученных из инструкции по применению, препарат "КМА" содержит 0,058М аспарагината калия и 0,027 аспарагината магния. Ионная сила раствора и актив-

Таблица 4. Физико-химические свойства исследуемых растворов

Проба	Состав	pH	Осмоляльность	Коэффициент перераспределения D, % n=3		Показатель диффузии ΔC, % n=3
				бутанол	хлороформ	
1	Mg^{2+}:Asp=1:4	7,5±0,1	174±2	2±0,2	8,9±0,3	11±2
4	Mg^{2+}:Asp=1:2	6,4±0,1	55±2	0	3,4±0,1	8±1
6	Mg^{2+}:Asp=1:4	6,8±0,1	280±2	6,7±0,1	3,9±0,2	5±1
7	Mg^{2+}:Asp=1:2,5	7,3±0,1	100±2	6,7±0,2	10,1±0,3	9±2
8	Mg^{2+}:Asp=1:2,5 (+ пиридоксин гидрохлорид)	7,6±0,1	102±2	7,8±0,1	7,9±0,2	5±1
9	Mg^{2+}:Citr=1:1,5	6,7±0,1	97±2	1,1±0,1	3,4±0,2	7±1
10	Mg^{2+}:Asp:Citr=1:1:1	6,4±0,1	115±2	0	5,6±0,1	2±1
Данные представлены в виде: M (среднее)±m (среднеквадратичное отклонение), Asp – аспарагинат, Citr – цитрат						

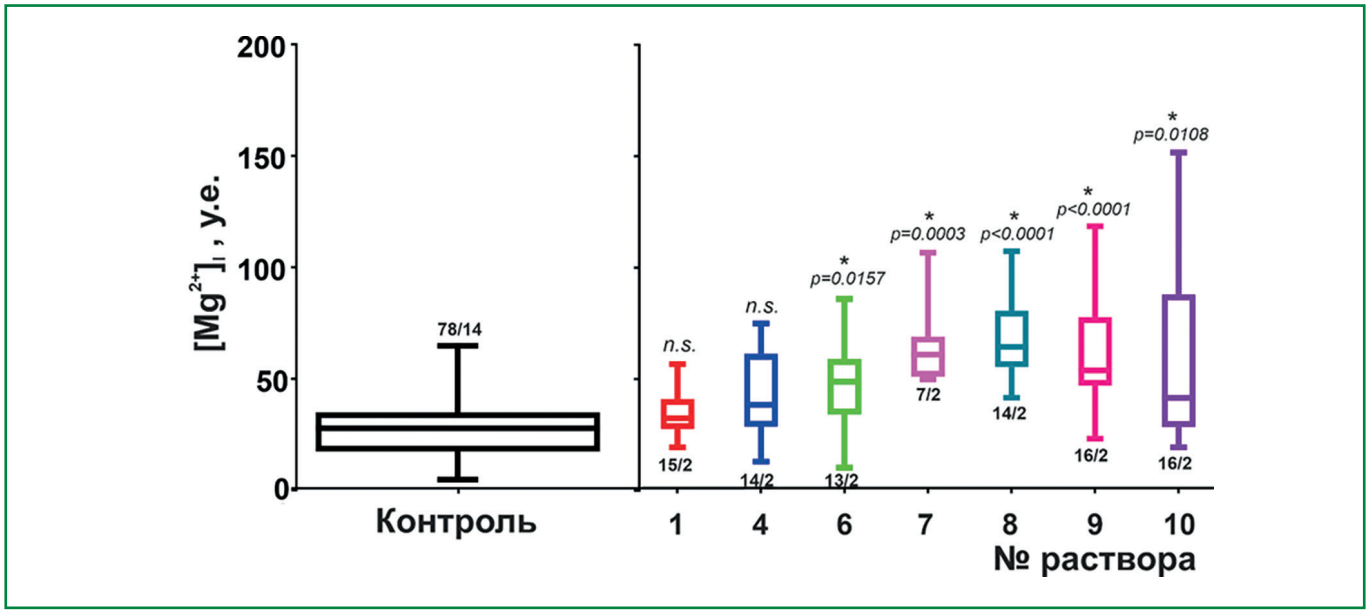


Рисунок 2. Содержание Mg^{2+} в цитозоле кардиомиоцитов до и после инкубации с тестируемыми препаратами в условиях, имитирующих нормомагниемию. n/N в каждой группе указано на рисунке.

ная концентрация ионов магния составили 0,139М и 0,006М, соответственно.

Перераспределение в хлороформ составляет от 3,4 до 10,1% (табл. 4). Минимальную долю перераспределения (3-4%) имели пробы 4, 6, 9. Пробы 4 и 10 не перераспределились в бутанол; минимальное перераспределение в бутанол имели пробы 1 и 9. По трём критериям: распределению в бутанол, хлороформ и прохождению через лецитиновый фильтр наилучшие результаты имели пробы 1 и 7.

Для изучения действия препаратов на восполнение внутриклеточного дефицита магния было проведено их тестирование на изолированных кардиомиоцитах предсердий интактных животных в условиях, имитирующих нормомагниемию, в остром эксперименте после 30-минутной инкубации суспензии клеток с действующим веществом. Результаты представлены на рис. 2.

Обнаружено, что пробы 1 и 4 не оказывали влияния на уровень цитозольного $[Mg^{2+}]_i$. Действующее вещество пробы 10 оказывало наименьший эффект среди тестируемых образцов, повышая $[Mg^{2+}]_i$ на ~45% относительно значений контрольного уровня, однако инкубация с ним приводила к увеличению дисперсии значений в выборке по сравнению с группой контроля в 1,6 раз. В свою очередь, это может косвенно указывать на разную чувствительность кардиомиоцитов в выборке к компонентам препарата.

30-минутная инкубация с препаратом 6 приводила к увеличению уровня цитозольного $[Mg^{2+}]_i$ на ~71% относительно значений контрольной группы. Наибольший эффект был отмечен для препаратов 7, 8 и 9. 30-минутная инкубация с препаратом 7 приводила к повышению цитозольного $[Mg^{2+}]_i$ на ~115%, 8 – на ~128% и 9 – на ~90% относительно значений контрольного уровня.

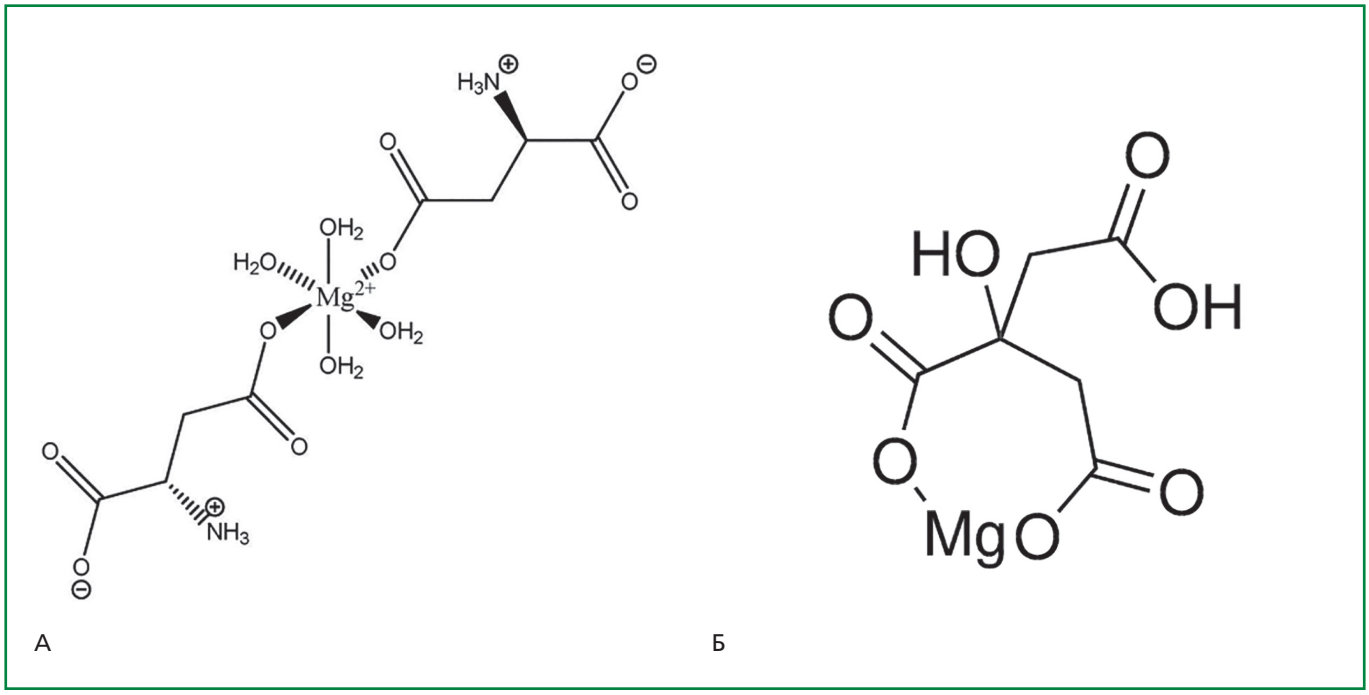


Рисунок 3. Строение нейтральных комплексных соединений магния с (А) аспарагинат-ионом (Mg^{2+}:Asp=1:2) и (Б) цитрат ионом (Mg^{2+}:Citr=1:1).

Обсуждение

Авторы полагают, что ионная сила раствора способна оказывать влияние на внутриклеточную биодоступность магния. Согласно проведенным расчётам, в препарате "КМА" активная концентрация ионов магния в 4,5 раза меньше, чем заданная концентрация.

Кроме того, на биодоступность магния из ЛП "КМА" влияет тип образующегося комплексного соединения магния. Комплексные соединения магния с разными лигандами классифицируются как катионные, нейтральные и анионные [13]. Согласно работе [14], биорелевантными свойствами обладают комплексы нейтрального и анионного типа. Однако экспериментальные методы оценки биодоступности того или иного комплексного соединения доказательны, если они соотносятся с предварительно проведёнными теоретическими расчётами и обобщениями.

Нейтральное комплексное соединение образуется при мольном соотношении Mg^{2+}: Asp = 1:2, при этом положительный заряд иона магния (2+) компенсируется за счёт двух аспарагинат-ионов с зарядом (1-). Это соотношение реализуется в фармацевтической субстанции "магния аспарагинат" (проба 4), в пробах 7 и 8. Строение такого комплекса представлено на рис. 3, А. Анионные комплексы образуются в том случае, если суммарный заряд лигандов превышает заряд ионов магния (+2), что достигается за счёт превышения мольного соотношения 1:2. Например, в пробах 1, 6. В пробах 9 и 10 присутствует цитрат-ион, который является анионом трёхосновной карбоновой кислоты. Известно, что при соотношении Mg^{2+}: Citr, равное 1 к 1, образуется нейтральное комплексное соединение (рис. 3, Б), а при избытке цитрат-иона может образовываться комплекс анионного типа.

В пробе 7 уменьшение концентрации ионов калия закономерно, поскольку меньшее количество аспарагиновой кислоты содержится в растворе.

Проба 8 отличается от пробы 7 тем, что в неё был дополнительно введён ЛП пиридоксина гидрохлорид (витамин В6). В ранее проведённой авторами работе [9] показано положительное влияние пиридоксина гидрохлорида на экстракцию комплексов магния в органические растворители и диффузию через лецитиновый фильтр. Эти результаты коррелируют с данными других авторов по восполнению дефицита магния из разных ЛП, определяемых в физиологических экспериментах с лабораторными животными [10]. Важно отметить, что в ранее опубликованных работах оценка восполнения дефицита магния проводилась в экспериментах по изучению изменения содержания магния в крови лабораторных животных, однако особый интерес в отношении коррекции именно внутриклеточного дефицита данного элемента представляют эксперименты с кардиомиоцитами.

Исходя из анализа физико-химических свойств синтезированных комплексных соединений магния и их тестирования на кардиомиоцитах, наиболее перспективным в отношении восполнения внутриклеточного магния оказался препарат, в котором соотношение магния к аспарагиновой кислоте составило как 1 к 2,5 (пробы 7 и 8). С одной стороны, проба 7 близка по композиции к пробе 4, но в эксперимен-

те с кардиомиоцитами она оказалась неэффективной по отношению к восполнению цитозольного магния. Это можно объяснить тем, что концентрация биорелевантного комплекса магния была ниже (при прочих равных условиях) и это связано с диссоциацией нейтральной формы комплекса в водной среде:

$[MgL_2] \leftrightarrow [MgL_1]^+ + L^-$ (6),

где L – аспарагиновая кислота.

При небольшом избытке аспарагиновой кислоты (пробы 7 и 8) равновесие смещается влево и, следовательно, концентрация биорелевантного комплекса магния будет выше.

С другой стороны, проба 7 близка по композиции к ЛП "КМА", однако за счёт снижения содержания калия в системе авторами достигнуто улучшение ряда физико-химических показателей: pH системы более физиологичный, выше активная концентрация ионов магния и выше концентрация комплексного соединения, выше липофильность образующегося комплексного соединения магния и, как следствие, лучше показатели, коррелирующие с биодоступностью магния, а именно перераспределение в хлороформ и диффузия через "лецитиновый" фильтр. Кроме того, одновалентный катион калия, в отличие от двухвалентного катиона магния, имеет более простой механизм активного транспорта внутрь клетки, наравне с более устойчивыми механизмами поддержания его гомеостаза [15, 16], поэтому в целях дотации магния в ЛП совершенно необязательно дополнительно вводить катион калия, существенно изменяющий свойства образующегося комплексного соединения.

Результаты исследования открывают новые возможности для коррекции внутриклеточного дефицита магния в клинической практике при нарушениях сердечного ритма, в частности, при ФП. Субанализ результатов исследования ARIC и Фремингемской когорты продемонстрировал убедительную взаимосвязь между низким содержанием сывороточного магния и увеличением риска развития ФП [5, 6]. В выводах метаанализа, включавшего только двойные слепые, плацебо-контролируемые рандомизированные клинические исследования, W. J. Gu и соавт. сообщили о снижении частоты возникновения послеоперационной ФП на 36% в результате целенаправленной коррекции гипомагниемии [17]. Магний оказывает существенное влияние и на успешность восстановления синусового ритма. В многоцентровом исследовании [18], в котором изучалось влияние профилактического внутривенного введения магния на эффективность ибутилида при восстановлении синусового ритма у больных с ФП, продемонстрировано увеличение успешности медикаментозной кардиоверсии на 19% (p=0,040) в группе дополнительного введения магния, а также уменьшение времени восстановления синусового ритма на 34% (p=0,045). Аналогичные данные получены и для дофетилида, когда дополнительное внутривенное введение магния увеличило шанс на восстановление синусового ритма при медикаментозной кардиоверсии более чем в 2 раза [19]. Для понимания клинической значимости содержания магния в крови представляется важной работа, проведённая N. Markovits и соавт. [20]. При анализе когорты, состоящей из 162 162 пациентов, установлено, что в долгосрочном периоде наблюдения (>90 дней) риск ФП был значительно выше у пациентов с лёгкой, умеренной или тяжёлой (⩽1,9 мг/дл) гипомагниемией, причём увеличение риска развития аритмии обратно пропорционально содержанию магния в сыворотке крови. Однако в краткосрочном периоде (<90 дней) аналогичной зависимости выявить не удалось, что во многом позволяет приблизиться к объяснению не всегда однозначных клинических данных относительно применения магния в лечении ФП. По-видимому, длительный период формирования гипомагниемии, сложные механизмы транспорта иона во внутриклеточную среду, а также многоэтапность в реализации его электрофизиологических эффектов не всегда могут представлять оправданной тактику одномоментного создания высоких концентраций магния при ФП. Результаты исследования LOMAGHI ещё раз подчеркнули, что низкие дозы вводимого магния сопоставимы по эффективности с высокими в раннем лечении ФП с быстрым желудочковым ответом, но в то же время продемонстрировали значительно лучший профиль безопасности [21]. С учётом того, что введение высоких доз магния (сернокислая магнезия) является патофизиологически оправданным лишь при желудочковых нарушениях сердечного ритма [22], экспериментальные аспекты, представленные в настоящей работе, ещё раз подчеркивают важность выбора ЛП с определённым составом и свойствами для решения непростой задачи восполнения внутриклеточного дефицита магния при наджелудочковых аритмиях. Данные, полученные в серии авторских экспериментов, подтверждают, что применяемые в практике препараты на основе комплексов магния с витамином B6, как правило, имеют избыток лиганда, что способствует образованию прочных комплексных соединений, затрудняющих восполнение внутриклеточного дефицита магния. Применение такого соединения, как оротат магния, в большей степени направлено на восполнение внеклеточного (плазменного) дефицита магния, в то время как аспарагинат магния в найденном соотношении магния к аспарагиновой кислоте 1 к 2,5 экспериментально подтвердил возможность восполнения внутриклеточного дефицита данного элемента за счёт формирования липофильного комплексного соединения. Стоит отметить, что образующиеся комплексные соединения магния с аспарагиновой кислотой достаточно стабильны, но в то же время не затрудняют внутриклеточный транспорт иона [9, 14, 16]. В целях поддержания оптимальной ионной силы раствора и концентрации магния в препарате от дополнительного введения катионов калия в общую систему целесообразно воздержаться.

Ограничения исследования

При интерпретации экспериментальных данных, полученных на изолированных кардиомиоцитах, следует учитывать фундаментальные межвидовые различия в особенностях функционирования сердечно-сосудистой системы человека и мелких млекопитающих. Кроме того, эксперименты, проведенные на изолированных кардиомиоцитах, были выполнены на крысах одного пола (самцы), поэтому в данной статье не исследованы возможные половые различия. Также следует упомянуть, что для оценки содержания ионов Mg^{2+} в цитозоле применялся флюоресцентный индикатор, который пусть в минимальной степени, но может оказывать ряд эффектов на изменение физиологии кардиомиоцита.

Заключение

В работе представлен методологический подход к анализу комплексных соединений магния для восполнения внутриклеточного дефицита, включающий тип комплексного соединения, его концентрацию, липофильность, а также осмоляльность исходной системы.

Согласно экспериментальным данным, полученным в ходе физико-химического тестирования препаратов магния и экспериментов, проведённых на кардиомиоцитах лабораторных животных, наиболее перспективной в отношении восполнения внутриклеточного магния оказалась система на основе аспарагината магния, в которой соотношение магния к аспарагиновой кислоте составляет 1 к 2,5. Избыток калия в ряде препаратов, в частности, в КМА, повышает ионную силу раствора и уменьшает активную концентрацию ионов магния, что негативно сказывается на биодоступности последнего элемента. Целесообразно оптимизировать состав существующих препаратов, направленных на восполнение дефицита магния, уменьшая количество катионов калия в растворе, в случае их наличия в общей системе.

Благодарности

Авторы благодарят сотрудников ИИФ УрО РАН — директора института, д.ф-м.н., профессора Соловьеву О.Э., к.ф.-м.н., с.н.с. Хохлову А.Д., н.с. Мячину Т.А., м.н.с. Симонову Р.А. за оказанные помощь и содействие в осуществлении экспериментального исследования.

Отношения и Деятельность: нет
Relationships and Activities: none.

Финансирование: Нет.
Funding: None.

References / Литература

1. Jahnen-Dechent W, Ketteler M. Magnesium basics. Clin Kidney J. 2012;5(Suppl 1): i3-i14. DOI:10.1093/ndtplus/sfr163.
2. Maguire ME, Cowan JA. Magnesium chemistry and biochemistry. Biometals. 2002;15(3):203-10. DOI:10.1023/a:1016058229972.
3. Swaminathan R. Magnesium metabolism and its disorders. Clin Biochem Rev. 2003:24(2):47-66.
4. de Baaij JH, Hoenderop JG, Bindels RJ. Magnesium in man: implications for health and disease. Physiol Rev. 2015;95(1):1-46. DOI:10.1152/physrev.00012.2014.
5. Khan AM, Lubitz SA, Sullivan LM, et al. Low serum magnesium and the development of atrial fibrillation in the community: the Framingham Heart Study. Circulation. 2013;127(1):33-8. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.111.082511.
6. Misialek JR, Lopez FL, Lutsey PL, et al. Serum and dietary magnesium and incidence of atrial fibrillation in whites and in African Americans-Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. Circ J. 2013;77(2):323-9. DOI:10.1253/circj.cj-12-0886.
7. Bozhko YG, Arhipov MV, Belokonova NA, Kiseleva DV. Clinical and methodological aspects in the diagnosis of magnesium deficiency in patients with paroxysmal atrial fibrillation. Kazanskij medicinskij zhurnal. 2019;100(2):197-203. (In Russ.) [Божко Я.Г., Архипов М.В., Белоконова Н.А., Киселева Д.В. Клинико-методологические аспекты в диагностике дефицита магния у пациентов с пароксизмальной фибрилляцией предсердий. Казанский медицинский журнал. 2019;100(2):197-203]. DOI:10.17816/KMJ2019-197.
8. Bozhko YG, Arhipov MV, Belokonova NA. Study of the Effect of Proton Pump Inhibitors on the Development of Hypomagnesemia in Patients with Paroxysmal Atrial Fibrillation on the Background of Autonomic Sinus Node Dysfunction. Rational Pharmacotherapy in Cardiology. 2019;15(6):840-6. (In Russ.) [Божко Я.Г., Архипов М.В., Белоконова Н.А. Изучение влияния ингибиторов протонной помпы на развитие гипомагниемии у пациентов с пароксизмальной формой фибрилляции предсердий на фоне вегетативной дисфункции синусового узла. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2019;15(6):840-6]. DOI:10.20996/1819-6446-2019-15-6-840-846.
9. Belokonova NA, Medvedeva OM, Bozhko YG, Arhipov MV. Physicochemical properties of magnesium drugs Proceedings of Voronezh State University. Series: Chemistry. Biology. Pharmacy. 2024;(1):5-13. (In Russ.) [Белоконова Н.А., Медведева О.М., Божко Я.Г., Архипова М.В. Физико-химические свойства лекарственных препаратов магния. Вестник Воронежского государственного университета. Серия: Химия. Биология. Фармация. 2024;(1):5-13].
10. Iezhica IN, Kravchenko MS, Haritonova MV, et al. Comparative bioavailability of organic magnesium salts in rats fed with magnesium-deficient diet. Journal of Volgograd State Medical University. 2007;(4):39-41. (In Russ.) [Иежица И.Н., Кравченко М.С., Харитонова М.В. и др. Сравнительная биодоступность некоторых органических солей магния и магнийсодержащих препаратов в условиях алиментарной гипомагнезиемии. Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. 2007;(4):39-41].
11. Belokonova NA, Ermishina EJu, Naronova NA, Borodulina TV. Diffusion of the mineral composition of infant formula through a semipermeable membrane in comparison with breast milk and a model solution. Izvestiya Vuzov. Prikladnaya Khimiya i Biotekhnologiya. 2018;8(1):115-21. (In Russ.) [Белоконова Н.А., Ермишина Е.Ю., Наронова Н.А., Бородулина Т.В. Диффузия минерального состава молочных смесей через полупроницаемую мембрану в сравнении с грудным молоком и модельным раствором. Известия вузов. Прикладная химия и биотехнология. 2018;8(1):115-21].
12. Butova XA, Myachina TA, Khokhlova AD. A combined Langendorff-injection technique for simultaneous isolation of single cardiomyocytes from atria and ventricles of the rat heart. Methods X. 2020;8:101189. DOI:10.1016/j.mex.2020.101189.
13. Popkov VA, Puzakov SA. General chemistry. GEOTAR-Media; 2009. (In Russ.) [Попков В.А., Пузаков С.А. Общая химия. ГЭОТАР-Медиа; 2009].
14. Case DR, Zubieta J, P Doyle R. The Coordination Chemistry of Bio-Relevant Ligands and Their Magnesium Complexes. Molecules. 2020;25(14):3172. DOI:10.3390/molecules25143172.
15. Duchatelle-Gourdon I, Hartzell HC, Lagrutta AA. Modulation of the delayed rectifier potassium current in frog cardiomyocytes by beta-adrenergic agonists and magnesium. J Physiol. 1989;415:251-74. DOI:10.1113/jphysiol.1989.sp017721.
16. Yogi A, Callera GE, Tostes R, et al. Bradykinin regulates calpain and proinflammatory signaling through TRPM7-sensitive pathways in vascular smooth muscle cells. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol. 2009;296(2): R201-7. DOI:10.1152/ajpregu.90602.2008.
17. Gu WJ, Wu ZJ, Wang PF, et al. Intravenous magnesium prevents atrial fibrillation after coronary artery bypass grafting: a meta-analysis of 7 double-blind, placebo-controlled, randomized clinical trials. Trials. 2012;13:41. DOI:10.1186/1745-6215-13-41.
18. Kalus JS, Spencer AP, Tsikouris JP, et al. Impact of prophylactic i.v. magnesium on the efficacy of ibutilide for conversion of atrial fibrillation or flutter. Am J Health Syst Pharm. 2003;60(22):2308-12. DOI:10.1093/ajhp/60.22.2308.

19. Coleman CI, Sood N, Chawla D, et al; Dofetilide and Intravenous Magnesium Evaluation (DIME) Investigators. Intravenous Magnesium Evaluation (DIME) Investigators. Intravenous magnesium sulfate enhances the ability of dofetilide to successfully cardiovert atrial fibrillation or flutter: results of the Dofetilide and Intravenous Magnesium Evaluation. Europace. 2009;11(7):892-5. DOI:10.1093/europace/eup084.
20. Markovits N, Kurnik D, Halkin H, et al. Database evaluation of the association between serum magnesium levels and the risk of atrial fibrillation in the community. Int J Cardiol. 2016;205:142-6. DOI:10.1016/j.ijcard.2015.12.014.
21. Bouida W, Beltaief K, Msolli MA, et al. Low-dose Magnesium Sulfate Versus High Dose in the Early Management of Rapid Atrial Fibrillation: Randomized Controlled Double-blind Study (LOMAGHI Study). Acad Emerg Med. 2019;26(2):183-91. DOI:10.1111/acem.13522.
22. Hoshino K, Ogawa K, Hishitani T, et al. Successful uses of magnesium sulfate for torsades de pointes in children with long QT syndrome. Pediatr Int. 2006;48(2):112-7. DOI:10.1111/j.1442-200X.2006.02177.x.

Сведения об Авторах/About the Authors
Божко Яков Григорьевич *[Yakov G. Bozhko]*
eLibrary SPIN 7671-0862, ORCID 0000-0003-4401-2209
Белоконова Надежда Анатольевна *[Nadezhda A. Belokonova]*
eLibrary SPIN 7553-4090, ORCID 0009-0007-0737-7045
Медведева Ольга Михайловна *[Olga M. Medvedeva]*
eLibrary SPIN 6692-2980, ORCID 0000-0002-8271-7253
Бутова Ксения Андреевна *[Kseniya A. Butova]*
eLibrary SPIN 1035-6389, ORCID 0000-0002-4432-8863
Архипов Михаил Викторович *[Mikhail V. Arkhipov]*
eLibrary SPIN 1089-6294, ORCID 0000-0003-3601-9830

Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии 2025;21(2):166-173
DOI:10.20996/1819-6446-2025-3154
ISSN 1819-6446 (Print)
ISSN 2225-3653 (Online)

РОССИЙСКОЕ КАРДИОЛОГИЧЕСКОЕ ОБЩЕСТВО

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Инфаркт миокарда и тромбоэмболия лёгочной артерии — редкий тандем неблагоприятного прогноза (клинический случай)

Ляхович О. Л., Филюшин О. В.*, Якушин С. С.

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

В статье описано клиническое наблюдение пациентки, 44 лет, с практически одновременным возникновением массивной тромбоэмболии лёгочной артерии с двухсторонним поражением на фоне тромбоза задней большеберцовой вены с признаками флотации тромба и эмболическим инфарктом миокарда вследствие парадоксальной эмболии и дефекта межпредсердной перегородки на фоне выраженной анемии неустановленной этиологии. При этом следует отметить выбранную тактику с первоначальным проведением первичного чрескожного коронарного вмешательства по поводу инфаркта миокарда 2 типа и тромботической окклюзии задней межжелудочковой артерии с установкой стента и последующей тромболитической терапией по поводу тромбоэмболии лёгочной артерии. В статье также обсуждаются сложные вопросы назначения и изменений в антитромботической терапии, проведённых на основании решений врачебного консилиума, что привело к значительному клиническому улучшению при выписке больной из стационара.

Ключевые слова: тромбоэмболия лёгочной артерии, острый инфаркт миокарда, парадоксальная эмболия, дефект межпредсердной перегородки, инфаркт миокарда 2 типа, антиагрегантная терапия, тромболизис, эмболия из венозного источника.

CC BY 4.0

Для цитирования: Ляхович О. Л., Филюшин О. В., Якушин С. С. Инфаркт миокарда и тромбоэмболия лёгочной артерии – редкий тандем неблагоприятного прогноза (клинический случай). *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2025;21(2):166-173. DOI: 10.20996/1819-6446-2025-3154. EDN EFWKAS

Myocardial infarction and embolism: a rare combination associated with a poor prognosis (a clinical case)

Lyakhovich O. L., Filyushin O. V.*, Yakushin S. S.
I. P. Pavlov Ryazan State Medical University, Ryazan, Russia

The article describes a clinical case of a 44-year-old woman with almost simultaneous onset of massive pulmonary embolism (bilateral involvement) secondary to posterior tibial vein thrombosis with a floating thrombus, and embolic myocardial infarction caused by paradoxical embolism through an atrial septal defect. These events occurred against a background of severe anemia of unknown etiology. The management strategy initial primary percutaneous coronary intervention for type 2 myocardial infarction and thrombotic occlusion of the posterior interventricular artery with stent implantation, and subsequent thrombolytic therapy for pulmonary embolism. The article further discusses the complex issues of prescribing and adjusting antithrombotic therapy based on decisions by medical council, which led to significant clinical improvement by the time of the patient's discharge.

Keywords: pulmonary embolism, acute myocardial infarction, paradoxical embolism, atrial septal defect, type 2 myocardial infarction, antiplatelet therapy, thrombolysis, venous thromboembolism.

For citation: Lyakhovich O. L., Filyushin O. V., Yakushin S. S. Myocardial infarction and embolism: a rare combination associated with a poor prognosis (a clinical case). *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2025;21(2):166-173. DOI: 10.20996/1819-6446-2025-3154. EDN EFWKAS

*Corresponding Author (Автор, ответственный за переписку): filyushin.99@mail.ru

Received/Поступила: 26.12.2024
Review received/Рецензия получена: 30.01.2025
Accepted/Принята в печать: 21.04.2025

Введение

Тромбоэмболия лёгочной артерии (ТЭЛА) и инфаркт миокарда (ИМ), несмотря на современные визуализирующие и высокоэффективные технологии диагностики и лечения, продолжают оставаться заболеваниями с неблагоприятным прогнозом и нередко со смертельным исходом [1, 2]. Особую сложность в диагностике и лечении вызывает одновременное сочетание ТЭЛА и ИМ. В литературе имеются единичные описания редкой формы ИМ, возникшего в результате феномена "парадоксальной эмболии" (ПЭ), в сочетании с ТЭЛА [3-5].

ПЭ встречается при наличии соустья между правыми и левыми камерами сердца (незаращение овального окна, дефект межпредсердной (ДМПП) или межжелудочковой перегородки), что позволяет тромбам/эмболам перемещаться из правой половины сердца (с венозной кровью) в левую половину сердца (артериальная кровь) и вызывать тромбоэмболию в сосудах большого круга кровообращения, в том числе в коронарных артериях (КА) с развитием ИМ [6-8]. Также сложным вопросом для клинициста при сочетании ТЭЛА и ИМ является выбор первоначальной тактики ведения пациента (тромболитическая терапия (ТЛТ), антикоагулянты или чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ), а также определение дальнейшей тактики назначения антитромботической терапии (АТТ).

В статье описан клинический случай успешного ведения пациентки молодого возраста с сочетанием ТЭЛА и эмболического ИМ на фоне венозного тромбоза.

Описание клинического случая

Пациентка А., 1979 г.р. (44 года) с отсутствием кардиологического анамнеза за несколько недель до госпитализации стала отмечать бледность кожных покровов. 20.12.2023 появилась неинтенсивная давящая боль в грудной клетке, возникающая при нагрузке, и невыраженная одышка. За медицинской помощью не обращалась. Ухудшение 23.12.2023 с 23:00, когда возникла интенсивная загрудинная боль, непроходящая в покое, продолжавшаяся более часа с нарастающей интенсивностью, в связи с этим вызвала бригаду скорой медицинской помощи. На электрокардиограмме (ЭКГ): синусовый ритм, подъём сегмента ST в области нижней стенки левого желудочка (ЛЖ). Назначены ацетилсалициловая кислота 250 мг, клопидогрел 300 мг, гепарин 5000 ЕД, введён морфин 10 мг внутривенно. Доставлена в меж-

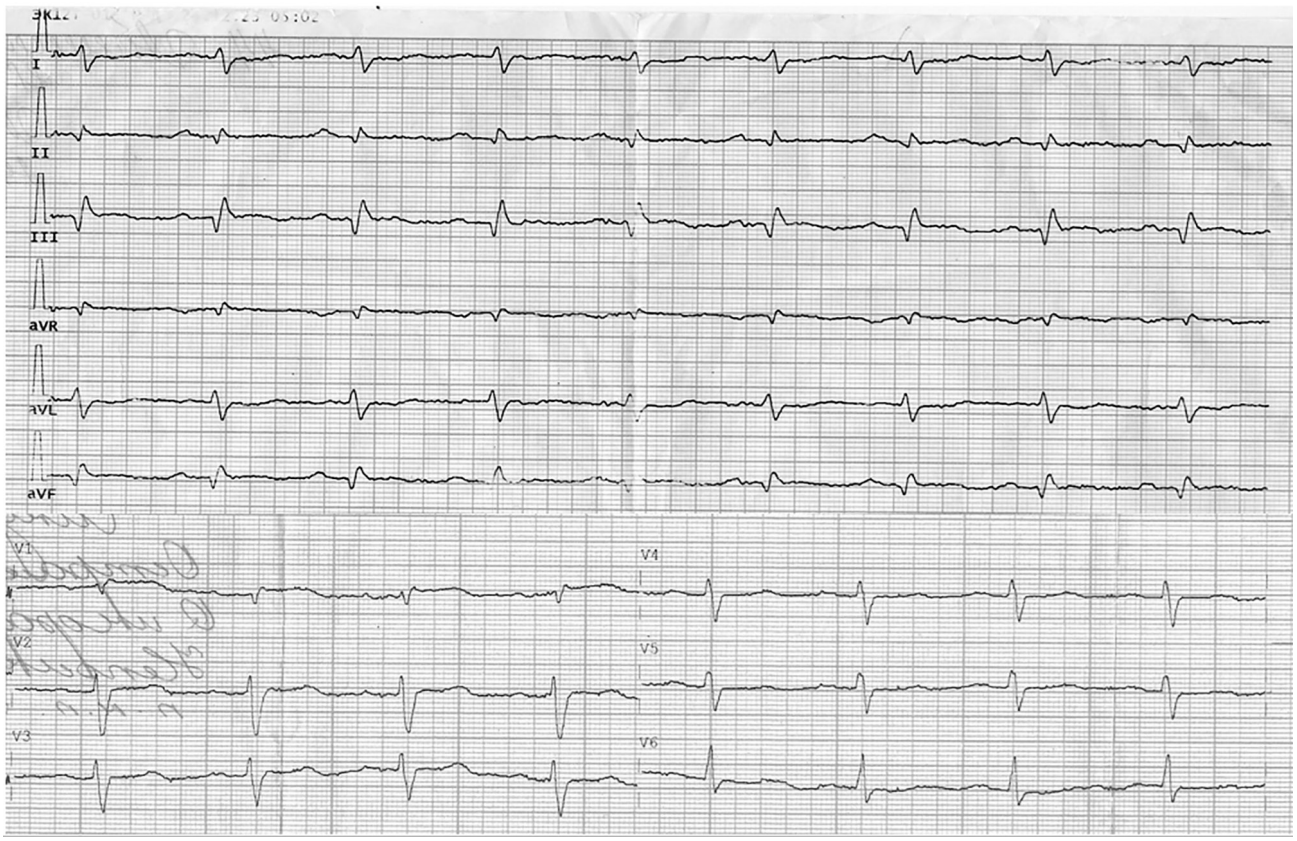


Рисунок 1. ЭКГ от 24.12.2023: патологический зубец Q в II, III, aVF; подъём сегмента ST в III, aVF.

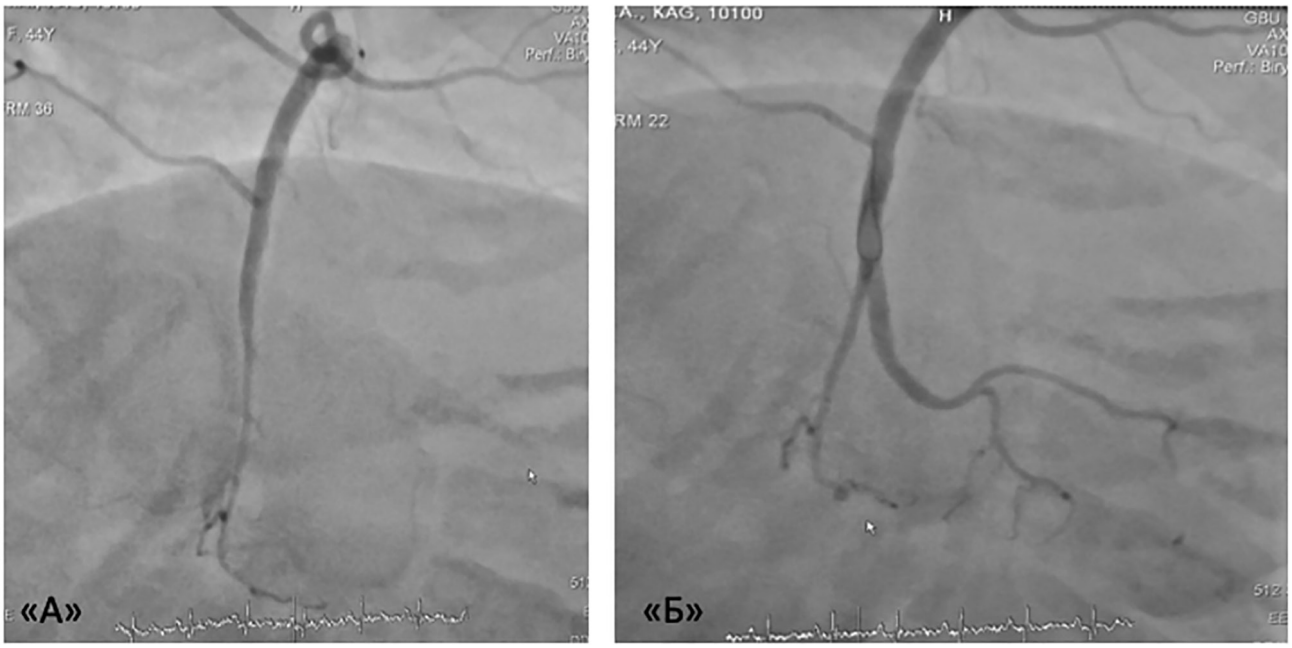


Рисунок 2. Коронароангиограммы. А — окклюзия задней межжелудочковой ветви; Б — контрольная коронароангиограмма после установки стента в зону окклюзии.

районный медицинский центр, где при обследовании в общем анализе крови (ОАК) выявлено снижение уровня гемоглобина до 68 г/л, заподозрено кровотечение, в связи с чем ТЛТ не проводилась. Осмотрена хирургом и гинекологом, данных, подтверждающих кровотечение, нет. По скорой медицинской помощи госпитализирована в областной кардиологический диспансер. Тропонин I при поступлении 463 нг/л (N до 29 нг/л), в ОАК сохраняется прежний уровень гемоглобина – 68 г/л. Переведена в отделение рентгенхирургических методов диагностики и лечения для проведения экстренного ЧКВ.

Из анамнеза жизни пациентки установлена отягощённая наследственность: у брата был неизвестный порок сердца (умер в 8 мес.). Аллергологический анамнез без особенностей. Вредные привычки отсутствуют. Гинекологический анамнез: беременности – 6, роды – 6. Менструальный цикл регулярный, кровотечения обильные.

При осмотре в отделении рентгенохирургических методов диагностики и лечения (08:50): болевой синдром купирован. Общее состояние средней тяжести. Индекс массы тела – 25,6 кг/м^2. Гемодинамические параметры: частота сердечных сокращений (ЧСС) – 104 уд./мин., ритм правильный, артериальное давление (АД) – 110/70 мм рт.ст. Частота дыхательных движений (ЧДД) – 20 в мин., сатурация кислородом (SpO_2) – 85%. При внешнем осмотре отмечается различие в диаметре голеней: диаметр правой голени – 34 см, левой – 31 см. На ЭКГ: синусовая тахикардия, острая стадия нижнего Q-образующего ИМ, неполная блокада правой ножки пучка Гиса (рис. 1). Проводилась дифференциальная диагностика между ИМ нижней локализации и ТЭЛА (синдромом МакДжина-Уайта SI-QIII-TIII) и с учётом подъёма сегмента ST в отведениях III, aVF, что нетипично для ТЭЛА, решено считать изменения свойственными ИМ. Дана нагрузочная доза клопидогрела – 600 мг, больная направлена в рентгеноперационную.

При коронароангиографии (КАГ): ствол левой КА, передней межжелудочковой артерии, огибающей артерии с чёткими, ровными контурами. Правая КА с чёткими, ровными контурами. Задняя межжелудочковая ветвь (ЗМЖВ) окклюзирована практически от устья, постокклюзионные отделы не заполняются (рис. 2а).

После КАГ выполнена проводниковая реканализация, чрескожная транслюминальная коронарная ангиопластика баллонами 1,5×20 и 2,0×20 мм окклюзированного сегмента ЗМЖВ. На контрольной КАГ в зоне окклюзии определяется дефект контрастирования (тромб/эмбол?), дистальная эмболия в одну из ветвей ЗМЖВ. Затем выполнена установка стента 2,5×15 мм в зону окклюзии. На контрольной КАГ просвет артерии восстановлен полностью, кровоток TIMI III, дистальная эмболия в одну из ветвей ЗМЖВ (рис. 2б).

Пациентке назначен гепарин 800 ед./час внутривенно капельно на 0,9% растворе хлорида натрия, аторвастатин 40 мг вечером, клопидогрел 75 мг утром, метопролол 6,25 мг 2 раза в день, каптоприл 6,25 мг 3 раза в день, пантопразол 20 мг. Ацетилсалициловая кислота не назначалась вследствие неустановленного генеза выраженной анемии.

Таблица 1. Показатели ЭхоКГ в динамике

Показатель	24.12.2023 (при поступлении)	25.12.2023 (после КАГ)
Аорта, см	3,3	3,65
ЛП, см	3,6×5,0	3,6×5,0
КДР ЛЖ, см	4,4	4,8
КСР ЛЖ, см	3,1	3,1
ФВ по Тейхольцу, % (N >55%)	55	56
Толщина МЖП, см	0,8	1,0
Толщина ЗС ЛЖ, см	0,8	0,9
ПП, см	5,7×5,3	4,7×5,5
ПЖ, см	3,4	3,5
Систолический градиент на ТК, мм рт.ст.	43	53
Регургитация на МК, степень	1	2
Регургитация на ТК, степень	3	3
Зоны гипо- и акинезии	выраженный гипокинез ½ нижней стенки ЛЖ	акинезия в ½ нижней стенки ЛЖ. Выраженная гипокинезия ПСПЖ. Нормокинез верхушки ПЖ.
Комментарии	Парадоксальное движение МЖП	МПП выбухает в полость ЛП. Нельзя исключить небольшой сброс в области н/3 МПП из ПП в ЛП.

ЛП – левое предсердие, КДР – конечно-диастолический размер, ЛЖ – левый желудочек, КСР – конечно-систолический размер, ФВ – фракция выброса, МЖП – межжелудочковая перегородка, ЗС – задняя стенка, ПП – правое предсердие, ПЖ – правый желудочек, ТК – трикуспидальный клапан, МК – митральный клапан, ПСПЖ – передняя стенка правого желудочка, МПП – межпредсердная перегородка, н/3 – нижняя треть

24.12.2023 при эхокардиографическом исследовании сердца (ЭхоКГ) пределяются зоны гипокинеза миокарда ½ нижней стенки ЛЖ. Снижение сократимости миокарда ЛЖ. Признаки лёгочной гипертензии 2 ст. Увеличение полости правого желудочка (ПЖ), правого предсердия (ПП). Признаки систолической дисфункции, перегрузки давлением ЛЖ. Трикуспидальная регургитация 3 ст. Систолический градиент на трикуспидальном клапане 43 мм рт.ст., расчётное систолическое давление в лёгочной артерии 63 мм рт.ст. Парадоксальное движение межжелудочковой перегородки. Диастолическая дисфункция ЛЖ 1 типа. Результаты ЭхоКГ в динамике приведены в табл. 1.

На следующий день у пациентки наблюдалась отрицательная динамика: значительно усилилась одышка, состояние тяжёлое. ЧСС – 110 уд./мин., АД – 95/60 мм рт.ст., ЧДД – 26 в мин., SpO_2 – 78% (без кислорода). Прогрессирование изменений на ЭКГ с динамикой нижнего ИМ, с возможным распространением на ПЖ (рис. 3).

25.12.2023 при проведении дуплексного сканирования вен нижних конечностей (НК) слева: глубокие вены, ствол большой подкожной вены, малой подкожной вены проходимы, компрессия их полная. Задняя большеберцовая ветвь (ЗББВ) в просвете – гипоэхогенные тромботические массы, доходящие до границы верхней и средней трети голени, головка тромба 2,5 см с признаками флотации. Справа: в поверхностной бедренной вене в нижней трети, подколенной вене, ЗББВ – изоэхогенные тромботические массы, заполняющие просвет окклюзионно, без признаков флотации. Другие сегменты глубоких вен, большая и малая подкожные вены, проходимы.

По решению консилиума для верификации диагноза ТЭЛА рекомендована ангиопульмонография (АПГ), а для исключения желудочно-кишечного кровотечения 25.12.2023 выполнена фиброгастродуоденоскопия, подтвердившая его отсутствие.

По данным АПГ (25.12.2023) ствол (ЛА) с чёткими контурами. Справа в верхнедолевой ветви ЛА определяется дефект контрастирования, суживающий просвет на 95%. Среднедолевая ветвь ЛА не контрастируется. В нижнедолевой ветви ЛА имеется дефект контрастирования, суживающий просвет на 80% (рис. 4). Слева: нижнедолевая ветвь ЛА не контрастируется. Заключение: окклюзия нижнедолевой ветви левой ЛА и среднедолевой ветви правой ЛА. Стенозы верхнедолевой и нижнедолевой ветвей правой ЛА 80-95%.

Определён риск смертельного исхода в течение 30 дней после эпизода ТЭЛА по шкале PESI (класс IV): 114 баллов – высокий риск с учётом подтверждённой массивной ТЭЛА, гемодинамической нестабильности, высокого риска смертельного исхода по шкале PESI выполнена ТЛТ алтеплазой (50 мг) с хорошей клинической и ангиологической эффективностью без осложнений. На следующие сутки одышка значительно уменьшилась. ЧСС – 68 уд./мин., АД – 130/80 мм рт.ст., ЧДД – 18 в мин., SpO_2 – 92%.

26.12.2023 при контрольной АПГ (рис. 5): справа в верхнедолевой ветви ЛА определяется дефект контрастирования, суживающий ее просвет на 95%. В остальных ветвях ЛА справа положительная динамика: среднедолевая и нижнедолевая вет-

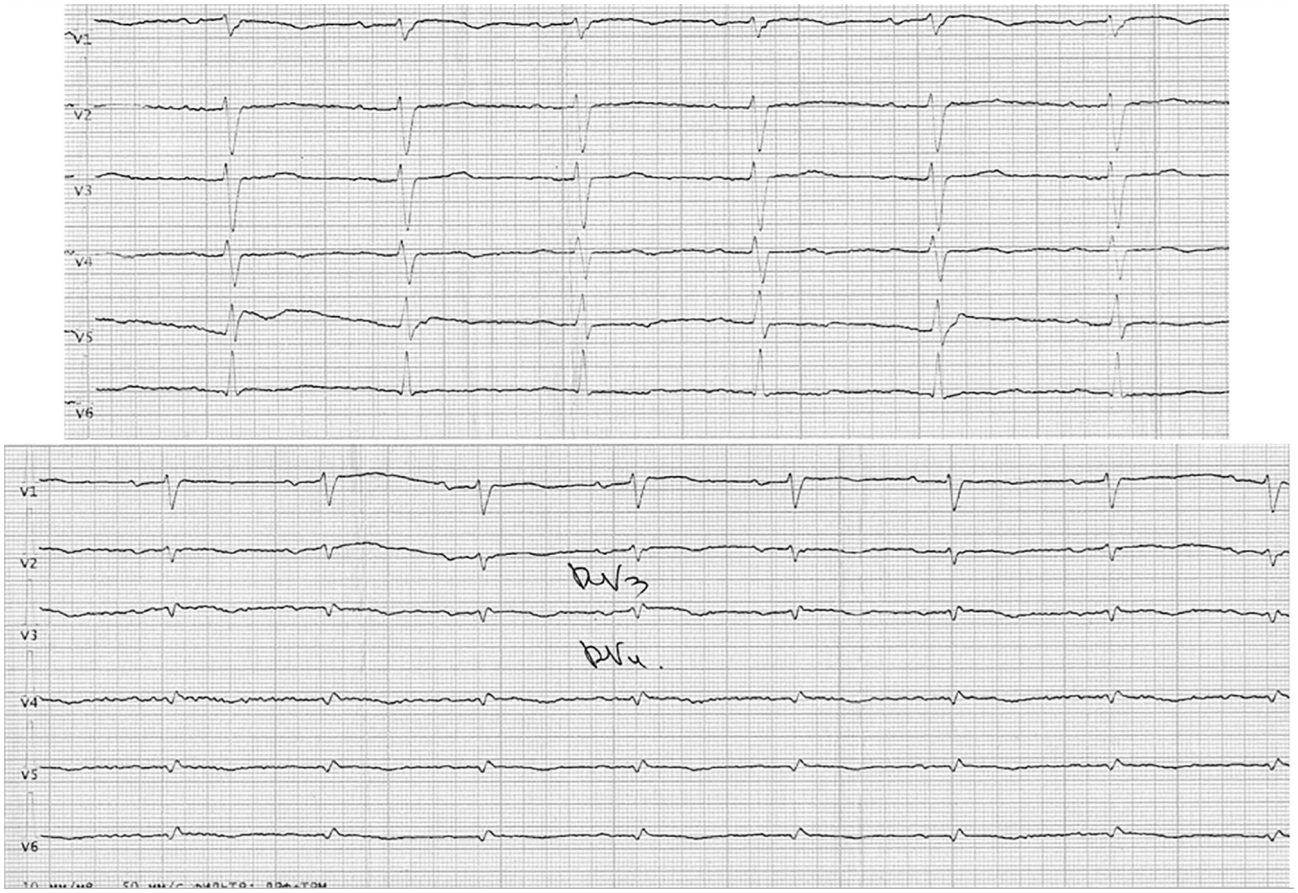


Рисунок 3. ЭКГ от 25.12.2023: синусовый ритм. Дальнейшая динамика нижнего инфаркта миокарда.

ЛА — легочная артерия

Рисунок 4. Ангиопульмонограмма (25.12.2023): окклюзия нижнедолевой ветви левой ЛА и среднедолевой ветви правой ЛА. Стенозы верхнедолевой и нижнедолевой ветвей правой ЛА 80-95%.

Таблица 2. Показатели общего анализа крови в период госпитализации

Дата	Эр, $\times 10^{12}$/л	Hb, г/л	Тр, $\times 10^{9}$/л	Лей, $\times 10^{9}$/л	Эоз, %	Ней, %	Л, %	М, %	СОЭ, мм/ч	Ht, %
24.12.2023	**3,29**	**68**	287	5,71	1,0	73,7	20,1	4,1	9	24,8
26.12.2023	3,50	**79**	279	5,27	2,4	59,8	26,0	11,5	6	26,7
09.01.2024	5,07	122	304	7,35	2,8	57,1	28,8	10,6	12	42,5

Эр – эритроциты, Hb – гемоглобин, Тр – тромбоциты, Лей – лейкоциты, Эоз – эозинофилы, Ней – нейтрофилы, Л – лимфоциты, М – моноциты, СОЭ – скорость оседания эритроцитов, Ht – гематокрит

ви определяются на всём протяжении без дефектов контрастирования. Слева: нижнедолевая ветвь ЛА определяется на всём протяжении без дефектов контрастирования.

Пациентке проведена гемотрансфузия эритроцитарной массы (2 дозы) для коррекции анемии. Данные ОАК за период стационарного лечения в динамике отражены в табл. 2.

По решению консилиума (27.12.2023) у пациентки с ИМ 2 типа со стентированием ЗМЖВ и массивной ТЭЛА при сохранении высокого риска тромбоэмболических осложнений в оба круга кровообращения и геморрагических осложнений (анемия тяжёлой степени неясной этиологии), оптимальной АТТ выбрано назначение эноксапарина натрия в лечебной дозе в сочетании с тикагрелором (с предварительным назначением нагрузочной дозы), а в дальнейшем – сочетание перорального антикоагулянта с тикагрелором без ацетилсалициловой кислоты. Больной назначено подкожное введение эноксапарина 0,7 мг 2 раза в день, эластическая компрессия НК, остальная терапия продолжена. Рекомендован ультразвуковой контроль вен НК через 10 дней и перевод с эноксапарина на ривароксабан (планируемая доза – 30 мг/сут. с учётом ТЭЛА, но в связи с необходимостью приёма тикагрелора и наличием анемии в целях безопасности доза уменьшена до 20 мг/сут.).

03.01.2024 при контрольном дуплексном сканировании вен НК справа: поверхностная бедренная вена в нижней трети, подколенная вена, ЗББВ – реканализация удовлетворительная, без флотации. Другие сегменты глубоких и поверхностных вен проходимы, компрессия их полная. Слева: ЗББВ удовлетворительная, реканализация, флотация не определяется. Глубокие и поверхностные вены проходимы, полная компрессия.

За время лечения наблюдается положительная динамика клинического состояния: на фоне проводимой терапии ангинозная боль не беспокоит, одышка отсутствует. Общее состояние удовлетворительное. В лёгких везикулярное дыхание, хрипов нет. ЧДД – 16 в мин., SpO_2 – 98%. Тоны сердца ясные, ритм правильный, ЧСС – 82 уд./мин., АД – 110/70 мм рт.ст. Живот мягкий, безболезненный. Отёков нет.

Заключительный диагноз при выписке больной из стационара:

Основное заболевание: ишемическая болезнь сердца: Q-образующий нижний ИМ с подъёмом сегмента ST, 2 типа от 24.12.2023 на фоне тромбоэмболии в ЗМЖВ. ЧКВ, стентирование ЗМЖВ 24.12.2023.

Рисунок 5. Контрольная ангиопульмонограмма от 26.12.2023 с положительной динамикой после проведённой тромболитической терапии.

Конкурирующее заболевание: ТЭЛА на фоне тромбоза глубоких вен в голени 23.12.2023. PESI 114б. АПГ и системная ТЛТ алтеплазой 25.12.2023.

Фоновое: 1. Тромбоз глубоких вен нижних конечностей. Дефект МПП с острым сбросом справа налево на фоне ТЭЛА. 2. Хроническая железодефицитная анемия тяжёлой степени.

Осложнения: Killip I. Неполная блокада правой ножки пучка Гиса. Лёгочная гипертензия. Недостаточность трикуспидального клапана 3 ст. Дыхательная недостаточность 2 ст.

По решению консилиума от 12.01.2024 при выписке больной из стационара с учётом высокого риска тромбоэмболических осложнений и тромбоза стента (стент голометаллический), рекомендовано продолжить АТТ (тикагрелор 90 мг 2 раза в день + ривароксабан 20 мг/сут.) до 3 мес. Через 3 мес. от начала заболевания, контрольное дуплексное сканирование вен НК. Целевой период назначения тикагрелора до 12 мес., ривароксабана – неопределенно долго.

Обсуждение

Динамика развития патофизиологического континуума в данном клиническом случае может быть представлена следующим образом. Стартовой при-

чиной двух тяжёлых заболеваний, по-видимому, была анемия тяжёлой степени, которая может рассматриваться как фактор риска гиперкоагуляционного состояния [9]. В последующем развившийся тромбоз в венах НК явился причиной ТЭЛА, первые клинические проявления которой в виде незначительной одышки возникли за 3 дня до госпитализации и, очевидно, были связаны с немассивной ТЭЛА. Причина тромбоза глубоких вен НК у пациентки до конца не ясна. Значимыми для венозного тромбоза/ТЭЛА тромбофилиями считаются антифосфолипидный синдром; дефицит антитромбина, протеина С и S; гомозиготные мутации генов фактора V (Лейден) и протромбина G2021OA [10]. Однако провести исследования для выявления тромбофилий данной пациентке не удалось по организационным причинам. 23.12.2023 вследствие ТЭЛА значительно увеличилось давление в ЛА (систолическое давление в ЛА 68 мм рт.ст.), что привело к открытию/расширению ДМПП и острому сбросу крови справа налево, вследствие которого произошла ПЭ в КА с развитием ИМ 2 типа, что сопровождалось появлением типичной ангинозной загрудинной боли и развитием ИМ, подтверждённого биомаркерами некроза миокарда, ЭКГ и ЭхоКГ признаками. С учётом обнаруженных глубоких зубцов S в I стандартном отведении и глубоких зубцов Q в III стандартном отведении проведена дифференциальная диагностика между ИМ нижней локализации и признаками перегрузки ПЖ при ТЭЛА (синдром МакДжина–Уайта). Однако данные изменения в сочетании с подъёмом сегмента ST в III, aVF решено считать более характерными для ИМ, что в последующем подтверждено результатами ЭхоКГ и КАГ. При нахождении больной уже в рентгендиагностической лаборатории лечащим врачом обращено внимание на симптомы возможного тромбофлебита НК (асимметрия голеней) с развитием ТЭЛА. Учитывая, что состояние больной было относительно стабильным (купирование боли, отсутствие одышки в покое, нормальные цифры АД, сатурации кислорода), принято решение оказывать первоначальную помощь по поводу подтвержденного ИМ, в связи с чем выполнена реперфузия с установкой стента и при КАГ заподозрено наличие тромбоэмбола при отсутствии атеросклеротического поражения КА. На следующие сутки с учётом прогрессирующего ухудшения состояния больной, верификации ТЭЛА и исключения желудочно-кишечного кровотечения выполнена ТЛТ с явным клиническим улучшением и улучшением перфузии лёгких согласно данным АПГ. Назначение двойной (тикагрелор и гепарин), а не тройной АТТ определялось наличием выраженной анемии тяжёлой степени и невозможностью исключить кровотечение как причину анемии. Через 2 сут. больная была переведена с гепарина на эноксипарин в лечебной дозе и через 10 сут. на ривароксабан, что в целом соответствует клиническим рекомендациям по лечению ТЭЛА, кроме дозировки (20 вместо 30 мг), что объясняется также неясным генезом анемии [11]. Выполнение АПГ для подтверждения ТЭЛА 24.12.2023 (в день выполнения ЧКВ) могло предотвратить прогрессирование ТЭЛА, которое проявилось 25.12.2023 в 7:45 угрожающим жизни клиническим ухудшением со снижением АД и SpO_2, что потребовало экстренной помощи и выполнения ТЛТ. В конечном итоге, лечение пациентки привело к значительному клиническому улучшению при минимальных структурных изменениях в сердце после ТЭЛА и ИМ. Важно отметить, что телефонный контакт с пациенткой через 6 мес. после выписки из стационара при выполнении рекомендованной лекарственной терапии, включая тикагрелор и ривароксабан, подтвердил удовлетворительное состояние больной. Принято решение о продлённой антикоагулянтной терапии ривароксабаном в дозировке 10 мг/сут. Рекомендованная консультация кардиохирурга для решения вопроса о необходимости операции чрескожного закрытия ДМПП не проводилась в связи с семейными обстоятельствами пациентки.

Необходимо отметить, что диагностика ИМ на фоне ТЭЛА является сложной задачей ввиду схожести некоторых симптомов заболеваний, поскольку необходим своевременно подтверждённый факт сброса крови справа налево, при исключении других факторов, которые определяют эмбологенные события (коагулопатии, фибрилляция предсердий, клапанные пороки сердца). Также остаётся открытым вопрос о первоочередности оказания медицинской помощи по поводу ТЭЛА или ИМ, использования комбинированной АТТ, включая выбор лекарственных препаратов и дозировок применения. Так, в ряде опубликованных клинических наблюдений стратегия ведения пациента зависела от превалирующей клинической картины нозологической единицы: ТЛТ имеет преимущество при ТЭЛА и гемодинамической нестабильности пациента [12], а ЧКВ – при ИМ с последующей диагностикой и лечением ТЭЛА [13, 14], что продемонстрировано в данном клинической случае.

Заключение

Случай представляет интерес ввиду развития ИМ 2 типа в результате парадоксальной ПЭ через ДМПП, который развился вследствие тромбофлебита НК и массивной двухсторонней ТЭЛА на фоне выраженной анемии неустановленной этиологии. При этом следует отметить сложности проведения АТТ, которые преодолены посредством решения врачебного консилиума, что привело к значительному клиническому улучшению к выписке больной из стационара.

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

Финансирование: Нет.
Funding: None.

References / Литература

1. Danilov AV, Kobzar II, Nagibin OA, et al. Morbidity and mortality from cardiovascular diseases in Ryazan district: 2014-2018. Science of the young (Eruditio Juvenium). 2019;7(3):439-49 (In Russ.) [Данилов А.В., Кобзарь И.И., Нагибин О.А. и др. Заболеваемость и смертность от сердечно-сосудистых заболеваний в Рязанской области: 2014-2018 гг. Наука молодых (Eruditio Juvenium). 2019;7(3):439-49]. DOI:10.23888/HMJ201973439-449.
2. Yakushin SS, Nikulina NN, Terekhovskaya YV. Clinical Manifestations and Diagnosis of Pulmonary Embolism in Routine Clinical Practice: Data from the Ryazan Regional Vascular Center. I.P. Pavlov Russian Medical Biological Herald. 2022;30(1):51-62 (In Russ.) [Якушин С.С., Никулина Н.Н., Тереховская Ю.В. Клинические проявления и диагностика тромбоэмболии легочной артерии в рутинной клинической практике (данные Регионального сосудистого центра Рязанской области). Российский медико-биологический вестник им. академика И.П. Павлова. 2022;30(1):51-62]. DOI:10.17816/PAVLOVJ85405.
3. Mridha N, Ward E, Hayman S, et al. Paradoxical embolism through patent foramen ovale as a cause of myocardial infarction. Med J Aust. 2021;215(2):68-9.e1. DOI:10.5694/mja2.51140.
4. Kleber FX, Hauschild T, Schulz A, et al. Epidemiology of Myocardial Infarction Caused by Presumed Paradoxical Embolism via a Patent Foramen Ovale. Circ J. 2017;81(10):1484-9. DOI:10.1253/circj.CJ-16-0995.
5. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, et al; Executive Group on behalf of the Joint European Society of Cardiology (ESC)/American College of Cardiology (ACC)/American Heart Association (AHA)/World Heart Federation (WHF) Task Force for the Universal Definition of Myocardial Infarction. Fourth Universal Definition of Myocardial Infarction (2018). Glob Heart. 2018;13(4):305-38. DOI:10.1016/j.gheart.2018.08.004.
6. Liu Y, Yang Z, Sun X, et al. Successful surgical treatment of impending paradoxical embolism with pulmonary embolism and myocardial infarction. J Cardiothorac Surg. 2024;19(1):137. DOI:10.1186/s13019-024-02606-0.
7. Koutroulou I, Tsivgoulis G, Tsalikakis D, et al. Epidemiology of Patent Foramen Ovale in General Population and in Stroke Patients: A Narrative Review. Front Neurol. 2020;11:281. DOI:10.3389/fneur.2020.00281.
8. Ioannidis SG, Mitsias PD. Patent Foramen Ovale in Cryptogenic Ischemic Stroke: Direct Cause, Risk Factor, or Incidental Finding? Front Neurol. 2020;11:567. DOI:10.3389/fneur.2020.00567.
9. Ezeh E, Katabi A, Khawaja I. Iron Deficiency Anemia as a Rare Risk Factor for Recurrent Pulmonary Embolism and Deep Vein Thrombosis. Cureus. 2021;13(3):e13721. DOI:10.7759/cureus.13721.
10. Kakkos SK, Gohel M, Baekgaard N, et al. Editor's Choice — European Society for Vascular Surgery (ESVS) 2021 Clinical Practice Guidelines on the Management of Venous Thrombosis. Eur J Vasc Endovasc Surg. 2021;61(1):9-82. DOI:10.1016/j.ejvs.2020.09.023.
11. Panchenko EP, Balahonova TV, Danilov NM, et al. Diagnosis and Management of pulmonary embolism: Eurasian Association of Cardiology (EAC) Clinical Practice Guidelines (2021). Eurasian heart journal. 2021;(1):44-77 (In Russ.) [Панченко Е.П., Балахонова Т.В., Данилов Н.М. и др. Диагностика и лечение тромбоэмболии легочной артерии: клинические рекомендации Евразийской ассоциации кардиологов для практических врачей (2021). Евразийский кардиологический журнал. 2021;(1):44-77]. DOI:10.38109/2225-1685-2021-1-44-77.
12. Alkhalil M, Cahill TJ, Boardman H, Choudhury RP. Concomitant pulmonary embolism and myocardial infarction due to paradoxical embolism across a patent foramen ovale: a case report. Eur Heart J Case Rep. 2017;1(2):ytx010. DOI:10.1093/ehjcr/ytx010.
13. Hline A, Malik N, Khokhar A, Aggarwal R. Acute myocardial infarction caused by paradoxical embolism with concomitant pulmonary embolism. BMJ Case Rep. 2011;2011:bcr0320113953. DOI:10.1136/bcr.03.2011.3953.
14. Maharaj V, Velangi PS, Prins K, et al. Double Rule In: Concomitant Acute Coronary Occlusion and Pulmonary Embolism. JACC Case Rep. 2019;1(4):669-70. DOI:10.1016/j.jaccas.2019.08.021.

Сведения об Авторах/About the Authors
Ляхович Олеся Леонидовна *[Olesya L. Lyakhovich]*
eLibrary SPIN 4179-6661, ORCID 0009-0003-9893-3596
Филюшин Олег Владимирович *[Oleg V. Filyushin]*
eLibrary SPIN 7384-8750, ORCID 0000-0003-4377-0542
Якушин Сергей Степанович *[Sergey S. Yakushin]*
eLibrary SPIN 7726-7198, ORCID 0000-0002-1394-3791

Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии 2025;21(2):174-181
DOI:10.20996/1819-6446-2025-3110
ISSN 1819-6446 (Print)
ISSN 2225-3653 (Online)

РОССИЙСКОЕ КАРДИОЛОГИЧЕСКОЕ ОБЩЕСТВО

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Рабдомиолиз как редкое тяжёлое осложнение терапии статинами: дифференциальный диагноз в условиях реальной клинической практики (клинический случай)

Мелехов А. В.[1], Борисовская С. В.[1,2], Гаврилина Н. С.[1,2], Гапонова И. И.[3], Никитин И. Г.[1], Эттингер О. А.[1,2*]

[1]ФГАОУ ВО "Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова" Минздрава России, Москва, Россия
[2]ГБУЗ "Городская клиническая больница им. В. М. Буянова" Департамента здравоохранения города Москвы, Москва, Россия
[3]ФБУН "Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии" Роспотребнадзора, Москва, Россия

Механизмы лекарственно-индуцированных миопатий – прямая миотоксичность, иммуноопосредованное и непрямое повреждение мышц. Клинические проявления варьируют от бессимптомных или небольших миалгий и мышечной слабости до хронической миопатии с выраженной слабостью и в редких случаях рабдомиолиза с высвобождением продуктов клеточного распада в кровоток и межклеточное пространство. Мышечные симптомы, хотя и считаются наиболее частыми нежелательными явлениями при использовании статинов, в большинстве случаев не представляют реальной угрозы. Крайне редким осложнением терапии статинами становится рабдомиолиз. Представленный случай иллюстрирует сложности, которые возникли при дифференциальном диагнозе причин рабдомиолиза у пациентки, получавшей высокую дозу статина. Необходимость широкого применения высокоинтенсивной статинотерапии, нередко сопровождающейся одновременным использованием тикагрелора и ингибиторов протонной помпы, требует осторожности в отношении безопасности лечения, особенно у пожилых пациентов.

Ключевые слова: липиды, статины, высокоинтенсивная статинотерапия, непереносимость статинов, статин-ассоциированные мышечные симптомы, лекарственно-индуцированная миопатия, статин-индуцированная миопатия, рабдомиолиз, острое почечное повреждение.

CC BY 4.0

Для цитирования: Мелехов А. В., Борисовская С. В., Гаврилина Н. С., Гапонова И. И., Никитин И. Г., Эттингер О. А. Рабдомиолиз как редкое тяжёлое осложнение терапии статинами: дифференциальный диагноз в условиях реальной клинической практики (клинический случай). *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии.* 2025;21(2):174-181. DOI: 10.20996/1819-6446-2025-3110. EDN FMTXPE

Rhabdomyolysis as a rare severe complication of statin therapy: differential diagnosis in real clinical practice (a clinical case)

Melekhov A. V.[1], Borisovskaya S. V.[1,2], Gavrilina N. S.[1,2], Gaponova I. I.[3], Nikitin I. G.[1], Ettinger O. A.[1,2*]
[1]Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia
[2] V. M. Buyanov Clinical Hospital, Moscow, Russia
[3]Central Research Institute for Epidemiology, Moscow, Russia

The mechanisms of drug-induced myopathies include direct myotoxicity, immune-mediated and indirect muscle damage. Clinical manifestations range from asymptomatic or minor myalgia and muscle weakness to chronic myopathy with severe weakness and, in rare cases, rhabdomyolysis with release of cellular breakdown products into the bloodstream and intercellular space. Although muscle symptoms are the most common adverse events when using statins, they do not pose a real threat in most cases. Rhabdomyolysis is an extremely rare complication of statin therapy. The case illustrates the difficulties that arose in the differential diagnosis of rhabdomyolysis etiology in a patient receiving high-dose statin therapy. The widespread use of high-intensity statin therapy, often accompanied by the simultaneous use of ticagrelor and proton pump inhibitors, requires caution regarding treatment safety, particularly in elderly patients.

Keywords: lipids, statins, high-intensity statin therapy, statin intolerance, statin-associated muscle symptoms, drug induced myopathy, statin-induced myopathy, rhabdomyolysis, acute renal injury.

For citation: Melekhov A. V., Borisovskaya S. V., Gavrilina N. S., Gaponova I. I., Nikitin I. G., Ettinger O. A. Rhabdomyolysis as a rare severe complication of statin therapy: differential diagnosis in real clinical practice (a clinical case). *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2025;21(2):174-181. DOI: 10.20996/1819-6446-2025-3110. EDN FMTXPE

*Corresponding Author (Автор, ответственный за переписку): olga-oett@mail.ru

Received/Поступила: 08.09.2024
Review received/Рецензия получена: 21.10.2024
Accepted/Принята в печать: 21.04.2025

Введение

Лекарственно-индуцированные миопатии могут развиваться вследствие прямого повреждающего действия препаратов, которыми обладают глюкокортикоиды, статины, колхицин, противомалярийные препараты, алкоголь, кокаин, за счёт индуцированного иммунного воспаления (при приёме статинов, пеницилламина, α- и β-интерферонов, блокаторов фактора некроза альфа, ингибиторов контрольных точек, моноклональных антител). Ещё одной причиной может быть непрямое повреждение, например, на фоне ишемии при синдроме длительного сдавления у пациентов с лекарственно-индуцированной комой или лекарственно-индуцированной гипокалиемией) [1]. Клинические проявления лекарственно-индуцированных миопатий варьируют от миалгий (для которых характерны боль, ощущение напряжения и судороги в мышцах, боль в сухожилиях, с возможной мышечной слабостью, без повышения уровня креатинфосфокиназы (КФК)) до тяжёлой миопатии с прогрессирующей мышечной слабостью и атрофией мышц. Симптомы обычно более выражены в проксимальных мышечных группах, усиливаются в ночные часы и могут провоцироваться физической нагрузкой [1-3].

Мышечные симптомы – наиболее частые нежелательные явления при использовании статинов, для обозначения которых используют термины "статин-индуцированная миопатия" (СИМ) и "статин-ассоциированные мышечные симптомы". Классификация Европейского общества атеросклероза (EAS, 2015) выделяет в качестве фенотипов СИМ, помимо изолированного повышения КФК или только мышечных симптомов, миалгию (при повышении КФК в 4 раза от верхней границы нормы (ВГН)), миозит или миопатию (при повышении КФК более чем в 10 раз от ВГН), и рабдомиолиз (РМ) (повышение КФК более чем в 40 раз от ВГН при наличии почечного повреждения или миоглобинурии) [4]. СИМ обычно развивается в течение первых 4-6 нед. приёма статинов [4, 5], однако есть описания и более позднего развития данного осложнения. Например, в небольшом ретроспективном наблюдательном исследовании время до появления симптомов составляло в среднем 6,3 мес., максимум – 9,8 мес. [6].

Частота СИМ, по данным рандомизированных контролируемых исследований (РКИ), колеблется в диапазоне 1,5 до 5% [7]. В крупном метаанализе РКИ, изучавшем применение разных статинов, в том числе в высоких дозах, частота РМ была крайне низкой – от 0 до 0,22%, и при этом сопоставима с плацебо [8]. В связи с редкостью РМ в литературе представлен главным образом в виде отдельных наблюдений [9, 10].

Несомненно, основным фактором риска как СИМ, так и РМ, является сочетание статинов с препаратами, влияющими на их метаболизм за счёт подавления работы ферментных систем: ингибиторами протеаз, макролидами, азолами, недигидропиридиновыми блокаторами кальциевых каналов, гемфиброзилом, циклоспорином, антидепрессантами, амиодароном, фенофибратом, а также эзетимибом [5, 7, 9, 11]. Также исследователи указывают на рост вероятности РМ с увеличением дозы статина [12].

Приводим описание случая РМ, развившегося на фоне интенсивной статинотерапии, который потребовал проведения сложного поиска причины его развития и оптимизации дальнейшего лечения.

Описание клинического случая

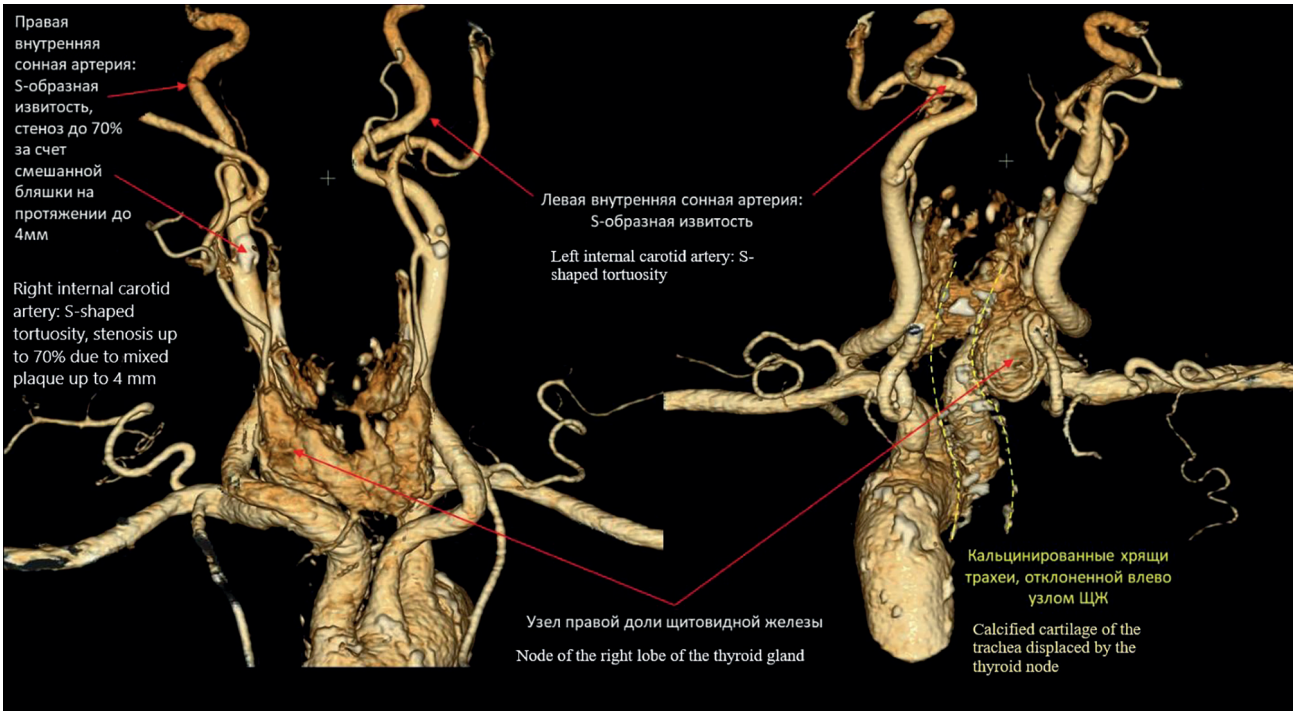
Пациентка Л., 83 года, 24.04.2024 госпитализирована в терапевтическое отделение "ГКБ им. В. М. Буянова" с жалобами на выраженную слабость в нижних конечностях вплоть до невозможности вставать и передвигаться, слабость в руках, боль в мышцах верхних и нижних конечностей, боль в спине, отсутствие аппетита, появление "синяков" на коже.

Длительно страдает артериальной гипертензией, получает антигипертензивную терапию, при домашнем самоконтроле последнее время артериальное давление (АД) в целевом диапазоне. С 2020 г. беспокоят ангинозные приступы, соответствующие стенокардии II функционального класса.

В декабре 2021 г. на фоне повышения АД до 170 и 100 мм рт.ст. перенесла транзиторную ишемическую атаку в вертебрально-базилярном бассейне. Во время стационарного лечения выявлены смешанная гиперлипидемия, атеросклероз брахиоцефальных артерий (БЦА) с гемодинамически значимым стенозом правой внутренней сонной артерии (ВСА) 65-70%. Выписана с рекомендациями приёма периндоприла, индапамида, ацетилсалициловой кислоты, аторвастатина 20 мг/сут. В дальнейшем самостоятельно чередовала приём аторвастатина и розувастатина в умеренных дозах.

В январе 2022 г. амбулаторно проведена компьютерная томографическая ангиография артерий шеи с контрастированием (Ультравист, 80 мл) (рис. 1). Выявлены: стенозирующий атерокальциноз БЦА. Стеноз правой ВСА 70% в шейном сегменте. Патологические извитости обеих ВСА. Гипоплазия правой позвоночной артерии в сегменте V4. Увеличение и неоднородность правой доли щитовидной железы (гиподенсный узел до 24 мм). В дальнейшем проведена тонкоигольная биопсия узла, хирургическое лечение не предлагалось.

13.03.2024 больная перенесла острый инфаркт миокарда передней стенки левого желудочка (ЛЖ) с подъёмом сегмента ST, осложнённый острой левожелудочковой недостаточностью. При коронароангиографии (контраст – Омнипак, 100 мл) выявлено многососудистое поражение коронарных артерий, выполнено чрескожное вмешательство на инфаркт-



ЩЖ — щитовидная железа

Рисунок 1. КТ-ангиограмма артерий шеи.

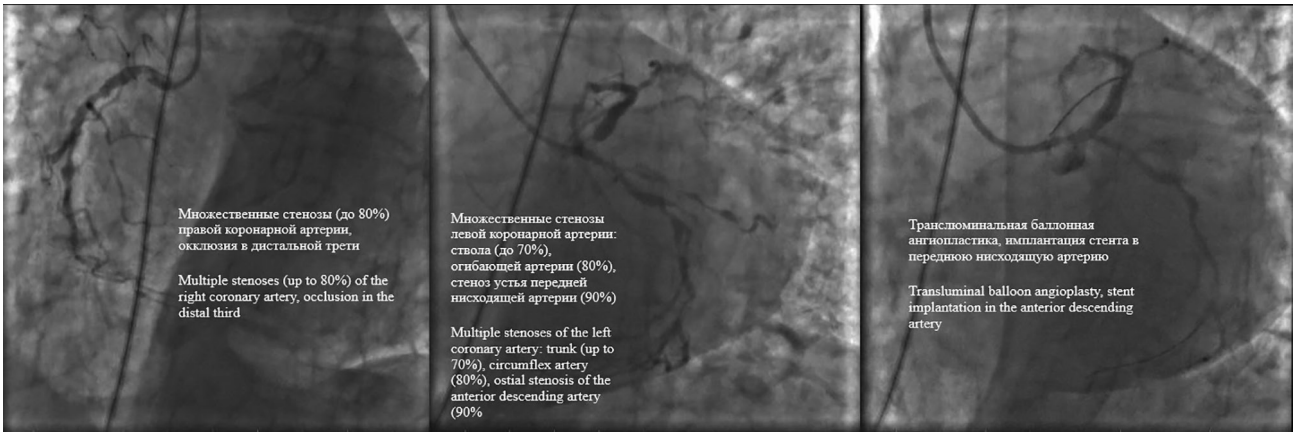


Рисунок 2. Коронарограмма: транслюминальная баллонная ангиопластика и стентирование передней нисходящей артерии.

связанной артерии (ангиопластика устья передней нисходящей артерии, имплантация стента с лекарственным покрытием Resolute Integrity от устья ствола в проксимальную треть передней нисходящей артерии) (рис. 2). Пациентка выписана с рекомендациями продолжения двойной антитромбоцитарной терапии (ацетилсалициловая кислота и тикагрелор), приёма периндоприла, бисопролола, спиронолактона. Повышение интенсивности гиполипидемической терапии (розувастатин 40 мг/сут.) также было обоснованным и представлялось безопасным – уровень аминотрансфераз в норме. При выписке уровень креатинина составлял 103 мкмоль/л.

Через некоторое время после выписки больная стала отмечать прогрессирующую слабость, боль в руках и (в большей степени) ногах, появление "синяков" на теле. Ночью 22.04.2024 при попытке встать не удержалась, осела на ноги на пол из-за слабости в ногах, после чего передвигаться самостоятельно не смогла. 23.04.2024 госпитализирована в неврологи-

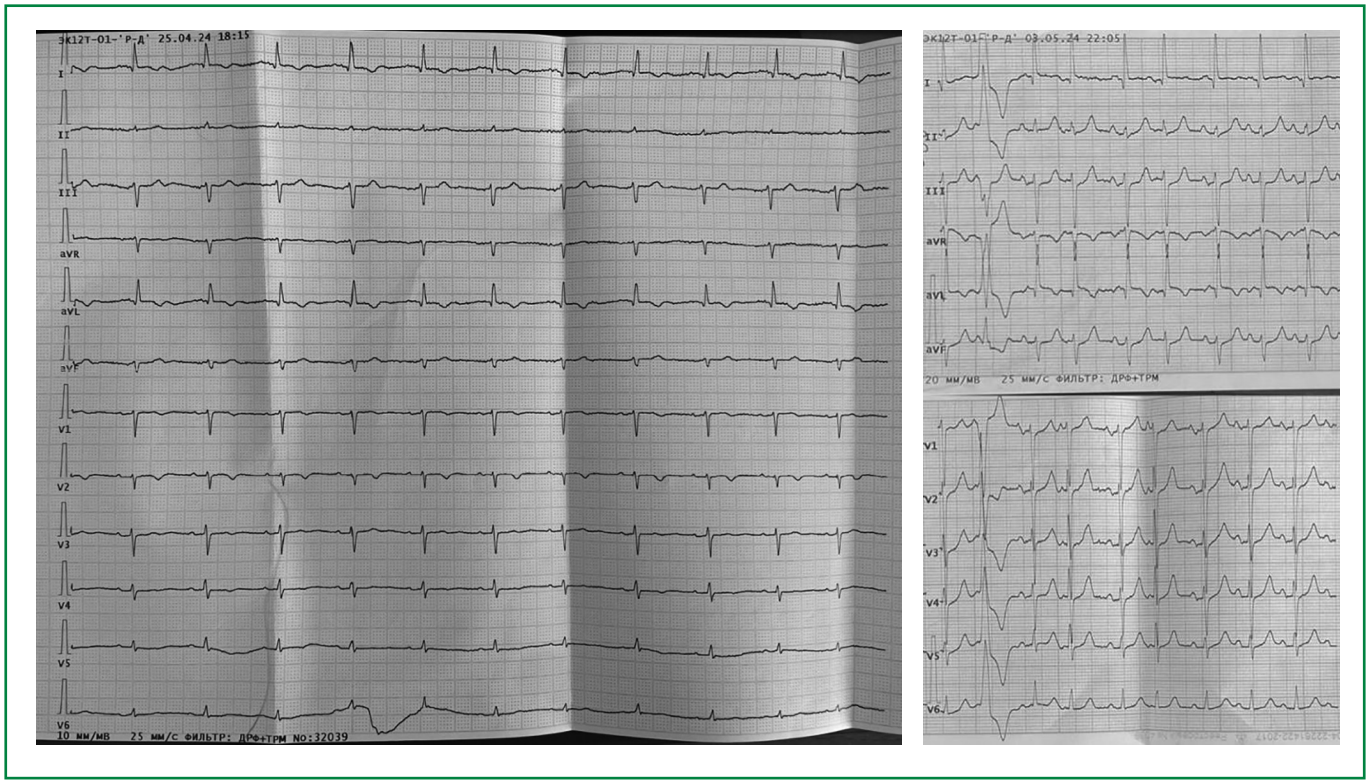


Рисунок 3. Электрокардиограммы (слева — 24.04.2024, справа — 03.05.2024).

ческое отделение стационара с диагнозом двусторонней люмбоишиалгии. 24.04.2024 выписана по собственному желанию, обратилась в приёмное отделение "ГКБ им. В. М. Буянова".

При осмотре состояние средней тяжести. Сознание ясное. Питание удовлетворительное. Кожный покров обычной окраски, отёков нет. Множественные мелкие "отцветающие" экхимозы на коже в области левых лучезапястного и коленного суставов. Дыхание везикулярное, проводится во все отделы лёгких, хрипы не выслушиваются. Частота дыхательных движений — 17 в мин, SpO_2 — 98%. Тоны сердца приглушены, ритм правильный. АД — 120/80 мм рт.ст., частота сердечных сокращений — 60 в мин. Слизистая полости рта, язык без особенностей. Живот при пальпации мягкий, безболезненный. Печень, селезёнка не пальпируются. Симптомы раздражения брюшины отрицательные. Стул без особенностей. Мочеиспускание учащено, безболезненное, хроническое недержание мочи.

В сыворотке крови значительно повышены ферменты цитолиза и КФК (>130-кратного превышения ВГН) (табл.). Повышение общей КФК >50 ВГН, сопровождавшееся высоким уровнем миоглобина — 910 мкг/л (референсные значения 10-46 мкг/л), вышеописанной клинической симптоматикой, снижением в дальнейшем темпов диуреза и скорости клубочковой фильтрации, лабораторными признаками поражения печени, позволило заподозрить РМ, вызванный приёмом статина и осложнённый развитием острого почечного повреждения (ОПП), а также лекарственный гепатит. Приём статина прекращен, пациентка переведена в отделение интенсивной терапии. Несмотря на начатую инфузионную терапию, потребовалось введение небольших доз вазопрессоров. Полиорганная недостаточность ограничивала возможности применения плазмафереза. В связи с нарастанием признаков РМ и ОПП был проведён сеанс продлённой вено-венозной гемодиафильтрации, позволивший добиться положительной динамики. В дальнейшем ОПП разрешилось, явления РМ купированы (см. табл.). Переведена в терапевтическое отделение, где постепенно восстанавливались способность к самообслуживанию и самостоятельному передвижению.

На серии электрокардиограмм синусовый ритм, отклонение электрической оси сердца влево (рис. 3).

При ультразвуковом исследовании брюшной полости и почек дилатации чашечно-лоханочной системы не выявлено, размеры почек нормальные, диффузные изменения печени.

По данным эхокардиографии выявлены: дилатация левого предсердия (индексированный объём — 34 мл/м^2), локальная и глобальная систолическая функция сохранена, фракция выброса ЛЖ — 58%, концентрическая гипертрофия ЛЖ (толщина межжелудочковой перегородки — 1,6 см, задней стенки ЛЖ — 1,2 см, конечный диастолический размер ЛЖ — 4,7 см), 1 степень нарушения диастолической

Таблица. Динамика лабораторных показателей

Показатель	Референсные значения	2021 г.	2024 г.					
		02.12	13.03	24.04	26.04	01.05	08.05	01.07
Общий холестерин, мМоль/л	0-5,2	6,6	4,14	2,9				6,5
ЛНП, мМоль/л	0-2,6	3,4	2,5	1,4				4,1
ЛВП, мМоль/л	1,03-1,55	1	1,38	0,67				1,5
Триглицериды, мМоль/л	0-1,7	1,35	0,99	1,75				1,73
АЛТ, ЕД/л	0-31	74	10	651	679	259	70	
АСТ, ЕД/л	0-35	79	23	1150	788	142	69	
ГГТ, ЕД/л	0-73			428	557	829	200	
ЩФ, ЕД/л	64-306			1391	1493	1827	567	
КФК, ЕД/л	32-294	57		39 597	56 342	2378	114	41
КФК-МВ, ЕД/л	0-25			2267	2231	12		
ЛДГ, ЕД/л	225-450			2318	1632	842	484	
Креатинин, мкмоль/л	53-106	56	108	409	474	273	94	118
Калий, мМоль/л	3,44-5,3		3,95	4,29	3,6	3,0	3,99	4,1
Общий белок, г/л	65-85			59	40	58	60	
Альбумин, г/л	35-55				29,1	30,6	34	
D-димер, нг/мл	0-500			1738		3021		
Гемоглобин, г/л	120-140	95	103	113	101	100	78	
Эритроциты, $\times 10^{12}$/л	3,9-5,0	3,8	4,25	3,89	3,50	3,37	2,84	

АЛТ — аланиновая аминотрансфераза, АСТ — аспарагиновая аминотрансфераза, ГГТ — гамма-глютамилтранспептидаза, КФК — креатинфосфокиназа, КФК-МВ — креатинфосфокиназа, МВ фракция, ЛВП — липопротеиды высокой плотности, ЛДГ — лактатдегидрогеназа, ЛНП — липопротеиды низкой плотности, ЩФ — щелочная фосфатаза

функции ЛЖ. Выраженное повышение концентрации N-концевого промозгового натрийуретического пептида (5221,0 пг/мл), а также тропонина I — 0,185-0,175 мкг/л (норма (N) 0,008-0,029) скорее отражало почечную дисфункцию, чем объёмную или прессорную перегрузку ЛЖ.

Помимо известного атеросклеротического поражения БЦА, при ультразвуковом исследовании у пациентки выявлены: стеноз поверхностной бедренной артерии справа (60-65%), окклюзии поверхностной бедренной артерии слева и обеих большеберцовых артерий без клинических признаков ишемии.

Последовательно исключены альтернативные причины развившегося РМ. Пациентка отрицала чрезмерную физическую нагрузку, травмы, перегрев или переохлаждение, приём грейпфрутового или гранатового соков, препаратов солодки, наркотических веществ, алкоголя, наркотиков, а также значимо влияющих на метаболизм статинов препаратов. При поступлении признаков вирусной или бактериальной инфекции, локальных очагов воспаления не было. У пациентки показатели калия, магния, гликемии были в пределах референсных значений, отсутствовали глюкозурия и кетонурия, она имела эутиреоидный статус.

Исследование антинуклеарных антител (антинуклеарный фактор), антител к топоизомеразе 1 (Scl-70), двуспиральной ДНК (иммуноглобулин G), Jo-1, нуклеосомам, гистонам (H1, H2A, H2B, H3, H4), митохондриям, RNP/SM, рибосомальному белку P-RiboP, PM-Scl, Sm-антигену, SS-A60, SS-A52, SS-B (La) позволило исключить системные заболевания соединительной ткани, в т.ч. полимиозит.

Уровень 25-OH-кальциферола у пациентки соответствовал выраженному дефициту (6,70 нг/мл, N 30-100), концентрация ионизированного кальция — 1,19 мМоль/л (N 1,13-1,3), общего фосфора — 2,50 мМоль/л (N 0,78-1,65), паратгормона — 58,30 пг/мл (N 15,00-68,30). Заместительная терапия холекальциферолом была рекомендована в дальнейшем под контролем содержания витамина D в сыворотке крови.

Также известно, что в 2021 г. у пациентки идентифицированы атрофический пангастрит и язвенный колит, по поводу которых она длительно получала ингибиторы протонной помпы (ИПП) и месалазин. По-видимому, эти заболевания стали основой для развития гипохромной нормоцитарной анемии лёгкой степени со сниженными уровнями сывороточного железа и цианкобаламина, в связи с чем периодически назначались пероральные препараты железа и цианкобаламина. В сентябре 2023 г. при контрольных исследованиях изменения сохранялись, также были выявлены хронические эрозии желудка. За время пребывания в "ГКБ им. В. М. Буянова" диспептических жалоб, нарушений стула не было, отсутствовали токсины *Clostridium difficile* в кале. В связи с необходимостью дальнейшего применения ацетилсалициловой кислоты приём ИПП продолжен.

Для оценки связи мышечных симптомов с приёмом статинов использованы критерии Национальной ассоциации липидологов (National Lipid Association, США) [13], в данном случае связь мышечных симптомов с приёмом статинов может рассматриваться как "возможная" (имеется типичное симметричное

поражение мышц бёдер, дебют симптомов <4 нед. от интенсификации терапии статинами, уменьшение боли через <2 нед. после отмены препарата), поскольку по этическим соображениям авторы статьи не могли оценить возврат симптомов после возобновления использования статинов (чтобы связь стала "вероятной"). Несмотря на очень высокий сердечно-сосудистый риск и абсолютные показания к высокоинтенсивной терапии статинами, учитывая развитие РМ и существование альтернативных возможностей гиполипидемической терапии, в соответствии с клиническими рекомендациями решено начать терапию эзетимибом [13, 14].

Пациентка выписана в удовлетворительном состоянии с диагнозом:

Основное заболевание: ишемическая болезнь сердца: постинфарктный кардиосклероз (острый инфаркт миокарда с подъёмом сегмента от 13.03.2024). Коронароангиография, чрескожное вмешательство: транслюминальная баллонная ангиопластика и стентирование устья передней нисходящей артерии (1 стент DES Resoue 3,5×12 мм) от 13.03.2024. Фоновое заболевание: гипертоническая болезнь III стадии. Целевой уровень АД достигнут. Риск 4 (очень высокий).

Осложнения: рабдомиолиз, ассоциированный с приёмом статинов. Лекарственный гепатит высокой степени активности по уровню трансаминаз. ОПП 3 степени по критериям стадирования ОПП (KDIGO). Гемодиафильтрация 27.04.2024. Хроническая сердечная недостаточность с фракцией выброса ЛЖ 1 степени. Гипопротеинемия, гипоальбуминемия. Анемия хронического заболевания лёгкой степени.

Сопутствующие заболевания: цереброваскулярная болезнь. Атеросклероз БЦА. Атеросклероз артерий нижних конечностей. Язвенный колит, ремиссия.

Уровень креатинина при выписке составил 94 мкмоль/л. Через 3 нед. после выписки (14.05.2024) при телефонном контакте пациентка сообщила о хорошем самочувствии, полном восстановлении физической активности. Уровень креатинина составлял 118 мкмоль/л, остальные лабораторные параметры в пределах нормы, однако целевых показателей липидного спектра на фоне терапии эзетимибом достичь не удалось, в связи с чем решено добавить ингибитор пропротеиновой конвертазы субтилизин-кексин типа 9.

В связи с тяжестью развившейся миопатии исследованы однонуклеотидные полиморфизмы генов, связанных с метаболизмом статинов и риском развития СИМ [15]: rs4149056, rs11045819, rs2306283 (ген *SLCO1B1*), rs2231142 (ген *ABCG2*), rs1799853, rs1057910 (ген *CYP2C9*) у пациентки, а также у её родной сестры, поскольку последнюю на фоне приёма аторвастатина (10 мг/сут) беспокоила слабость. У пациентки Л. выявлен генотип rs1128503-AG (*ABCB1*), у её сестры – rs1128503-AA, и rs1045642-AA (*ABCB3*) у обеих. Уровни активности белков-переносчиков SLCO1B1, ABCG2 и фермента CYP2C9, обеспечивающих нормальный метаболизм статинов, у сестёр были нормальными.

Обсуждение

При достаточно высокой частоте "мышечных" жалоб у пациентов, принимающих статины, частота истинного миозита и тем более РМ, достаточно мала. Тем неожиданней может стать тяжесть и скорость его развития, как и произошло с пациенткой, клиническое наблюдение которой представлено в статье. Необходимо отметить, что розувастатин не является самым частым "виновником" развития данного осложнения. Так, в сравнительном фармакоэпидемиологическом исследовании с использованием базы данных по фармаконадзору VigiBase® (с 1995 по 2022 гг.) в отношении риска РМ (всего 10 657 сообщений) розувастатин был на третьем месте (1777 случаев) после симвастатина и аторвастатина [16].

Выбор высокоинтенсивной монотерапии статинами сделан в соответствие с действующими клиническими рекомендациями, одобренными Научно-практическим советом Минздрава России "Острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST электрокардиограммы" (срок действия 2024-2026, https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/157_5), где данная рекомендация имеет уровень доказательности Европейского общества кардиологов (ЕОК) Ia [17]. На тот момент комбинированную терапию не рассматривали, поскольку пациентка получала более низкие дозы статинов, и, кроме того, рекомендация дополнительного назначения эзетимиба имеет уровень доказательности ЕОК IIbB (польза лечения установлена менее убедительно; данные получены по результатам одного рандомизированного исследования, в данном случае – IMPROVE-IT) [18].

Ввиду характерного поражения проксимальных мышечных групп в первую очередь проводили дифференциальный диагноз с идиопатическими воспалительными миопатиями и нервно-мышечными заболеваниями. Существуют иммуноопосредованные формы статин-ассоциированной миопатии, в частности, статин-индуцированная некротизирующая аутоиммунная миопатия (СИНАМ), которая, надо отметить, встречается редко. При СИНАМ отмена статина не приводит к улучшению, так как у большинства пациентов выявляются антитела против 3-гидрокси-3-метилглютарил-кофермент А редуктаза (ГМГ-КоА-редуктазы) и анти-SRP (signal recognition particle, сигнал-узнающая частица) антитела [19]. В представленном случае отмена препарата привела к быстрому регрессу мышечной симптоматики.

В консенсусе National Lipid Association для диагностики СИМ рекомендованы, помимо оценки мышечных симптомов, уровня КФК, миоглобинурии при значительном повышении КФК (>50 ВГН), опросников для оценки боли, также силовые, аэробные тесты,

оценка метаболизма, фармакогенетические исследования, биопсия мышцы [20]. Вместе с тем существует мнение, что результаты электрофизиологических исследований и данных биопсии мышц при СИМ неспецифичны, хотя имеют значение при её аутоиммунной природе [3, 8]. Поскольку симптомы разрешились на фоне отмены статина, это позволило рассматривать их как проявление СИМ без проведения дополнительных исследований.

Из факторов риска СИМ [5, 7, 9, 11] в данном случае имели место женский пол, пожилой возраст и дефицит витамина D. В нескольких нерандомизированных клинических исследованиях частота СИМ среди пациентов, получавших витамин D, была ниже [21]. Данные же о влиянии дефицита витамина D на действие статинов противоречивы [20]. Замещение дефицита витамина D у пожилой пациентки представляется, несомненно, обоснованным и необходимым.

Из принимаемых пациенткой лекарственных препаратов в фокусе внимания авторов, прежде всего, оказался тикагрелор. Среди возможных механизмов взаимодействия его со статинами рассматривают: неблагоприятное влияние тикагрелора на почечную функцию, что может снижать элиминацию статинов; конкуренцию препаратов на уровне транспортеров (полипептидный транспортер органических анионов 1B1, P-гликопротеин, ABCG2, MRP2); полиморфизм генов, кодирующих метаболические ферменты (система цитохрома P450, UDP-глюкуронозилтрансфераза и транспортеры лекарств) [22]. CYP3A4 является основным изоферментом, отвечающим за метаболизм тикагрелора и формирование его активного метаболита, при этом тикагрелор является слабым ингибитором как CYP3A4, так и P-гликопротеина. Розувастатин в основном метаболизируется ферментом CYP2C9 с незначительным участием CYP2C19, CYP3A4 и CYP2D6, то есть он имеет низкий риск лекарственного взаимодействия с азолами, макролидами, ингибиторами протеаз, трициклическими антидепрессантами, амиодароном и варфарином [23]. Тем не менее, авторы данного наблюдения посчитали более безопасным замену тикагрелора на клопидогрел.

Известного межлекарственного взаимодействия месалазина и статинов не описано. Среди редких побочных действий ИПП (включающих почечное повреждение, переломы костей и клостридиальный колит) рассматривается и РМ, хотя некоторые работы не подтверждают связь его развития с использованием ИПП [24]. В связи с риском осложнений на фоне приёма ацетилсалициловой кислоты решено продолжить лечение ИПП.

Согласно данным литературы, выявленный у пациентки Л. генотип rs1128503-AG ассоциирован с повышением риска СИМ и лекарственного поражения печени, а rs1045642-AA (у пациентки и её сестры) — с повышением риска миалгии и СИМ, но эта связь установлена только в отношении аторвастатина [25, 26].

Таким образом, развитие РМ у пожилой пациентки с определённой генетической предрасположенностью к СИМ обусловлено сочетанием абсолютно показанной высокоинтенсивной статинотерапии и двойной антитромбоцитарной терапии, включавшей тикагрелор. Определённый вклад могли иметь изменения фармакокинетики лекарств в результате воспалительного поражения кишечника, длительное использование ИПП, а также дефицит витамина D.

Заключение

Представленный случай иллюстрирует сложности, возникающие при дифференциальном диагнозе причин РМ — редкого осложнения терапии статинами. Необходимость широкого применения высокоинтенсивной статинотерапии, часто сопровождающейся одновременным использованием тикагрелора и ИПП, требует осторожности в отношении безопасности лечения, особенно у пожилых пациентов.

Благодарности

Авторы выражают благодарность сотрудникам "ГКБ им. В. М. Буянова" ДЗМ — главному врачу А. В. Саликову за административную поддержку; заведующему отделением реанимации и интенсивной терапии № 4 ГБУЗ Р. П. Капланову и врачу анестезиологу-реаниматологу А. Э. о. Мусаеву за участие в сборе материала и консультирование в процессе подготовки рукописи; заведующему лабораторией молекулярных методов изучения генетических полиморфизмов Центрального НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора К. О. Миронову за предоставление материала и научное консультирование в процессе подготовки рукописи.

Информированное согласие. От пациента получено письменное согласие на публикацию описания данного случая.

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

Финансирование: Нет.
Funding: None.

References / Литература

1. Ostrowski P, Bonczar M, Avram AE, et al. Safety monitoring of drug-induced muscle injury and rhabdomyolysis: a biomarker-guided approach for clinical practice and drug trials. Clin Chem Lab Med. 2023;61(10):1688-99. DOI:10.1515/cclm-2023-0313.
2. Mastaglia FL. The changing spectrum of drug-induced myopathies. Acta Myol. 2020;39(4):283-8. DOI:10.36185/2532-1900-031.
3. Janssen L, Allard NAE, Saris CGJ, et al. Muscle toxicity of drugs: when drugs turn physiology into pathophysiology. Physiol Rev. 2020;100(2):633-72. DOI:10.1152/physrev.00002.2019.
4. Stroes ES, Thompson PD, Corsini A, et al.; European Atherosclerosis Society Consensus Panel. Statin-associated muscle symptoms: impact on statin therapy-European Atherosclerosis Society Consensus Panel Statement on Assessment, Aetiology and Management. Eur Heart J. 2015;36(17):1012-22. DOI:10.1093/eurheartj/ehv043.
5. Dyadyk AI, Kugler TE, Zborowskyy SR, Suliman YuV. Statin-associated muscle symptoms: epidemiology, risk factors, mechanisms and treatment. Kardiologiia. 2019;59(5S):4-12. (In Russ.) [Дядык А.И., Куглер Т.Е., Зборовский С.Р., Сулиман Ю.В. Статин-ассоциированные мышечные симптомы: эпидемиология, факторы риска, механизмы развития и лечебная тактика. Кардиология. 2019;59(5S):4-12]. DOI:10.18087/cardio.2522.
6. Hansen KE, Hildebrand JP, Ferguson EE, Stein JH. Outcomes in 45 patients with statin-associated myopathy. Arch Intern Med. 2005;165(22):2671-6. DOI:10.1001/archinte.165.22.2671.
7. Vinci P, Panizon E, Tosoni LM, et al. Statin-Associated Myopathy: Emphasis on Mechanisms and Targeted Therapy. Int J Mol Sci. 2021;22(21):11687. DOI:10.3390/ijms222111687.
8. Davis JW, Weller SC. Intensity of statin therapy and muscle symptoms: a network meta-analysis of 153 000 patients. BMJ Open. 2021;11(6):e043714. DOI:10.1136/bmjopen-2020-043714.
9. Sumarokov AB, Chubykina UV, Ezhov MV. Rhabdomyolysis is a rare complication of statin therapy. Case report and literature review. Russian Cardiology Bulletin. 2022;17(1):84-92. (In Russ.) [Сумароков А.Б., Чубыкина У.В., Ежов М.В. Рабдомиолиз — редкое осложнение при лечении статинами. Клиническое наблюдение и обзор литературы. Кардиологический вестник. 2022;17(1):84-92]. DOI:10.17116/Cardiobulletin20221701184.
10. Tsygankova OV, Evdokimova NE, Bayramova SS, Susekov AV. Statin-induced rhabdomyolysis in a 60-year-old woman with decompensated type 2 diabetes: a case report. Russian Journal of Cardiology. 2021;26(11):4471. (In Russ.) [Цыганкова О.В., Евдокимова Н.Е., Байрамова С.С., Сусеков А.В. Статин-ассоциированный рабдомиолиз у женщины 60 лет с декомпенсированным сахарным диабетом 2 типа. Российский кардиологический журнал. 2021;26(11):4471]. DOI:10.15829/1560-4071-2021-4471.
11. Sychev DA, Ostroumova TM, Ostroumova OD, et al. Statin-Induced Myopathy. Safety and Risk of Pharmacotherapy. 2023;11(3):252-70. (In Russ.) [Сычев Д.А., Остроумова Т.М., Остроумова О.Д. и др. Статин-индуцированная миопатия. Безопасность и риск фармакотерапии. 2023;11(3):252-70]. DOI:10.30895/2312-7821-2023-11-3-252-270.
12. Newman CB, Preiss D, Tobert JA, et al.; American Heart Association Clinical Lipidology, Lipoprotein, Metabolism and Thrombosis Committee, a Joint Committee of the Council on Atherosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology and Council on Lifestyle and Cardiometabolic Health; Council on Cardiovascular Disease in the Young; Council on Clinical Cardiology; and Stroke Council. Statin safety and associated adverse events: a scientific statement from the American Heart Association. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2019;39(2):e38-e81. DOI:10.1161/ATV.0000000000000073.
13. Sumarokov AB. Autoimmune necrotizing statin-induced myopathy. Journal of Atherosclerosis and Dyslipidemias. 2022;(2):5-9. (In Russ.) [Сумароков А.Б. Аутоиммунная некротизирующая статин-индуцированная миопатия. Атеросклероз и дислипидемии. 2022;(2):5-9]. DOI:10.34687/2219-8202.JAD.2022.02.0001.
14. Ezhov MV, Kukharchuk VV, Sergienko IV, et al. Disorders of lipid metabolism. Clinical Guidelines 2023. Russian Journal of Cardiology. 2023;28(5):5471. (In Russ.) [Ежов М.В., Кухарчук В.В., Сергиенко И.В. и др. Нарушения липидного обмена. Клинические рекомендации 2023. Российский кардиологический журнал. 2023;28(5):5471]. DOI:10.15829/1560-4071-2023-5471.
15. Cooper-DeHoff RM, Niemi M, Ramsey LB, et al. The Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium Guideline for SLCO1B1, ABCG2, and CYP2C9 genotypes and Statin-Associated Musculoskeletal Symptoms. Clin Pharmacol Ther. 2022;111(5):1007-21. DOI:10.1002/cpt.2557.
16. Montastruc JL. Rhabdomyolysis and statins: A pharmacovigilance comparative study between statins. Br J Clin Pharmacol. 2023;89(8):2636-8. DOI:10.1111/bcp.15757.
17. Averkov OV, Harutyunyan GK, Duplyakov DV, et al. 2024 Clinical practice guidelines for Acute myocardial infarction with ST segment elevation electrocardiogram. Russian Journal of Cardiology. 2025;30(3):6306. (In Russ.) [Аверков О.В., Арутюнян Г.К., Дупляков Д.В. и др. Острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST электрокардиограммы. Клинические рекомендации 2024. Российский кардиологический журнал. 2025;30(3):6306]. DOI:10.15829/1560-4071-2025-6306.
18. Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, et al. IMPROVE-IT Investigators. Ezetimibe Added to Statin Therapy after Acute Coronary Syndromes. N Engl J Med. 2015;372(25):2387-97. DOI:10.1056/NEJMoa1410489.
19. Rosenson RS, Baker SK, Jacobson TA, et al., The National Lipid Association's Muscle Safety Expert Panel. An assessment by the Statin Muscle Safety Task Force: 2014 update. J Clin Lipidol. 2014;8(3):S58-S71. DOI:10.1016/j.jacl.2014.03.004.
20. Banach M, Rizzo M, Toth PP, et al. Statin intolerance — an attempt at a unified definition. Position paper from an International Lipid Expert Panel. Expert Opin Drug Saf. 2015;14(6):935-55. DOI:10.1517/14740338.2015.1039980.
21. Glueck CJ, Lee K, Prince M, et al. Low serum vitamin D, statin associated muscle symptoms, vitamin D supplementation. Atherosclerosis. 2017;256:125-7. DOI:10.1016/j.atherosclerosis.2016.11.027.
22. Roule V, Alexandre J, Lemaitre A, et al. Rhabdomyolysis with Co-Administration of Statins and Antiplatelet Therapies-Analysis of the WHO Pharmacovigilance Database. Cardiovasc Drugs Ther. 2024;38(6):1191-9. DOI:10.1007/s10557-023-07459-8.
23. Bellosta S, Corsini A. Statin drug interactions and related adverse reactions. Expert Opin Drug Saf. 2012;11(6):933-46. DOI:10.1517/14740338.2012.712959.
24. Ohyama K, Iida M, Akiyama S, et al. Time-to-onset Analysis of Rhabdomyolysis due to Different Proton Pump Inhibitors Using a Pharmacovigilance Database. In Vivo. 2024;38(3):1285-91. DOI:10.21873/invivo.13567.
25. Lalatović N, Ždralević M, Antunović T, Pantović S. Genetic polymorphisms in ABCB1 are correlated with the increased risk of atorvastatin-induced muscle side effects: a cross-sectional study. Sci Rep. 2023;13(1):17895. DOI:10.1038/s41598-023-44792-2.
26. Hoenig MR, Walker PJ, Gurnsey C, et al. The C3435T polymorphism in ABCB1 influences atorvastatin efficacy and muscle symptoms in a high-risk vascular cohort. J Clin Lipidol. 2011;5(2):91-6. DOI:10.1016/j.jacl.2011.01.001.

Сведения об Авторах/About the Authors
Мелехов Александр Всеволодович *[Alexander V. Melekhov]*
eLibrary SPIN 1438-0085, ORCID 0000-0002-1637-2402
Борисовская Светлана Васильевна *[Svetlana V. Borisovskaya]*
eLibrary SPIN 5950-9985, ORCID 0000-0002-9365-1472
Гаврилина Наталия Сергеевна *[Natalia S. Gavrilina]*
eLibrary SPIN 2653-2374, ORCID 0009-0002-1660-3829
Гапонова Ирина Игоревна *[Irina I. Gaponova]*
eLibrary SPIN 2117-9291, ORCID 0000-0003-4481-2249
Никитин Игорь Геннадиевич *[Igor G. Nikitin]*
eLibrary SPIN 3595-1990, ORCID 0000-0003-1699-0881
Эттингер Ольга Александровна *[Olga A. Ettinger]*
eLibrary SPIN 2015-3398, ORCID 0000-0002-1237-3731

Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии 2025;21(2):182-187
DOI:10.20996/1819-6446-2025-3164
ISSN 1819-6446 (Print)
ISSN 2225-3653 (Online)

РОССИЙСКОЕ КАРДИОЛОГИЧЕСКОЕ ОБЩЕСТВО

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Синдром Коуниса I типа, развившийся при введении плазмозамещающего раствора (клинический случай)

Кожевникова Е. В., Переверзева К. Г.*, Гурбанова А. А., Якушин С. С.

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

Из-за высокой частоты встречаемости аллергических и сердечно-сосудистых заболеваний необходимо помнить о возможности возникновения синдрома Коуниса (СК), который заключается в сочетании аллергической реакции и острого инфаркта миокарда (ОИМ). В статье описывается случай развития СК у пациента 62 лет, не имеющего атеросклеротического поражения коронарных артерий, во время инфузии плазмозамещающего раствора – декстрана – применяемого пациентом в ходе самолечения и приведшего к развитию анафилактического шока. Диагноз ОИМ подтвержден биомаркерами некроза миокарда, а также изменениями на электро- и эхокардиограммах. Лечение пациента осуществлялось в соответствии с действующими нормативными документами по лечению ОИМ и аллергической реакции. Особенностью представленного клинического случая является развитие СК I типа на плазмозамещающий раствор – декстран, а также многокомпонентность ОИМ, обусловленного не только спазмом коронарной артерии, но и гипотензией, возникшей вследствие анафилактического шока. Этот случай демонстрирует важность знаний о СК, подтверждая необходимость ограничения самолечения и проведения профилактических консультаций о его последствиях.

Ключевые слова: аллергический инфаркт миокарда, синдром Коуниса, острый инфаркт миокарда, анафилактический шок, вазоспазм, лекарственная аллергия, декстран, самолечение.

CC BY 4.0

Для цитирования: Кожевникова Е. В., Переверзева К. Г., Гурбанова А. А., Якушин С. С. Синдром Коуниса I типа, развившийся при введении плазмозамещающего раствора (клинический случай). *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии.* 2025;21(2):182-187. DOI: 10.20996/1819-6446-2025-3164. EDN RLRVKG

Type I Kounis syndrome developing following administration of a plasma substitute (a clinical case)

Kozhevnikova E. V., Pereverzeva K. G.*, Gurbanova A. A., Yakushin S. S.
I. P. Pavlov Ryazan State Medical University, Ryazan, Russia

Given the high prevalence of allergic and cardiovascular diseases, clinicians must remain vigilant to the possibility of Kounis syndrome (KS), which involves the co-occurrence of an allergic reaction and acute myocardial infarction (AMI). The article describes a case of KS in a 62-year-old patient, without atherosclerotic coronary artery disease, during the infusion of a plasma-substitute, dextran, used by the patient for self-medication and resulting anaphylactic shock. The diagnosis of AMI was confirmed by elevated myocardial necrosis biomarkers, as well as electrocardiographic and echocardiographic changes. Patient management adhered to current clinical guidelines for AMI and allergic reactions. The distinctive feature of this clinical case is the development of type I KS triggered by dextran, and the multifactorial etiology of AMI. This case demonstrates the importance of recognising KS, advocates for restricting self-treatment practices, and highlights the need for preventive counselling regarding its potential consequences.

Keywords: allergic myocardial infarction, Kounis syndrome, acute myocardial infarction, anaphylactic shock, vasospasm, drug allergy, dextran, self-medication.

For citation: Kozhevnikova E. V., Pereverzeva K. G., Gurbanova A. A., Yakushin S. S. Type I Kounis syndrome developing following administration of a plasma substitute (a clinical case). *Rational Pharmacotherapy in Cardiology.* 2025;21(2):182-187. DOI: 10.20996/1819-6446-2025-3164. EDN RLRVKG

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

Received/Поступила: 30.01.2025
Review received/Рецензия получена: 26.02.2025
Accepted/Принята в печать: 21.04.2025

Введение

Синдром Коуниса (СК) – это сочетание острого коронарного синдрома (ОКС) (включая коронарный спазм, острый инфаркт миокарда (ОИМ) и тромбоз стента) с состояниями, связанными с активацией тучных клеток и тромбоцитов, на фоне аллергических, гиперчувствительных, анафилактических или анафилактоидных реакций [1, 2].

Существует три типа СК:

- I тип представляет собой проявление эндотелиальной дисфункции или микрососудистой стенокардии у пациентов с неизменёнными коронарными артериями (КА) в виде их спазма, который может прогрессировать до ОИМ;
- II тип развивается у пациентов с ранее существовавшим атеросклеротическим заболеванием сердца без клинических проявлений, у которых

возникает либо изолированный спазм КА, либо сочетание спазма КА с эрозией или разрывом бляшки, приводящими к ОИМ;
- III тип СК диагностируется у пациентов с тромбозом (подтип IIIa) или рестенозом стента КА (подтип IIIb) в случае наличия эозинофилов и тучных клеток в ткани тромба [3]. К данному типу СК также относятся случаи внезапной смерти пациентов после стентирования КА, при которых выявляется инфильтрация эозинофилами и тучными клетками тканей, прилегающих к стенту [3].

Аутопсийные исследования показали, что дегрануляция тучных клеток становится причиной до 13% случаев внезапной смерти [4].

Наиболее часто СК встречается на фоне применения антибактериальных и нестероидных противовоспалительных препаратов, а также контрастных веществ [5]. В зарубежной литературе зафиксированы единичные случаи возникновения данного синдрома при введении плазмозамещающих препаратов [2]. В демонстрируемом клиническом случае СК развился на введение плазмозамещающего раствора – декстрана.

Описание клинического случая

Больной К., 62 года, поступил в кардиологический стационар 07.08.2024 в 13:20 с предварительным диагнозом: ишемическая болезнь сердца: ОКС с подъёмом сегмента ST от 07.08.2024.

Из анамнеза известно, что пациент длительное время являлся донором крови и её компонентов. В связи с диагностированной эритремией в донорстве крови и её компонентов в 2024 г. пациенту отказано и 06.08.2024 с лечебной целью пациент самостоятельно произвел кровопускание и удалил ~500 мл крови (пациент – медицинский работник). Процедуру перенёс удовлетворительно. Однако утром 07.08.2024 почувствовал слабость и недомогание, в связи с чем начал инфузию декстрана. Сразу же после начала инфузии препарата почувствовал головокружение, учащённое сердцебиение, слабость, потемнение в глазах, появилась пена изо рта. Во время приступа снятие электрокардиограммы (ЭКГ) не проводилось. Коллегами пациенту внутривенно введено 8 мг дексаметазона, вызвана бригада скорой медицинской помощи, на зарегистрированной ЭКГ отмечен подъём сегмента ST в II, III, aVF отведениях (рис. 1). Введены 1,0 мл 1% морфина гидрохлорида внутривенно струйно, 5000 ЕД гепарина натрия внутривенно струйно, 400,0 мл 0,9% раствора натрия хлорида внутривенно капельно, а также 1 мл 0,1% адреналина гидрохлорида внутривенно струйно. Пациент доставлен в кардиологический стационар.

Из анамнеза известно, что в течение длительного времени страдает гипертонической болезнью (ГБ), а также поллинозом, для лечения которого использует суспензию для инъекций, содержащую бетаметазона дипропионат и бетаметазона натрия фосфат; с 36 лет – наджелудочковая экстрасистолия. В 1998 г. на введение противостолбнячной сыворотки развивалась сывороточная болезнь.

При поступлении общее состояние тяжёлое, рост 178 см, вес 85 кг, индекс массы тела – 26,8 кг/м^2. В лёгких дыхание везикулярное, единичные влажные мелкопузырчатые хрипы в нижних отделах с обеих сторон, частота дыхательных движений – 16 в минуту, ритм неправильный, частота сердечных сокращений (ЧСС) – 140 уд./мин, артериальное давление (АД) – 70/40 мм рт.ст., на ЭКГ – сегмент ST в II, III, aVF отведениях на изолинии, фибрилляция предсердий (ФП) (рис. 2). В приёмном отделении даны: клопидогрел 600 мл внутрь, ацетилсалициловая кислота 250 мг внутрь. Транспортирован в рентгеноперационную, во время транспортировки произошло спонтанное восстановление синусового ритма.

07.08.2024 в 13:30 проведена коронароангиография, на которой все КА без атеросклеротического поражения.

По результатам эхокардиографии 08.08.2024 выявлена гипокинезия верхней трети нижней стенки миокарда левого желудочка (ЛЖ), дилатация полостей левого (4,6 см) и правого предсердий (4,3×5,9 см), правого желудочка (передне-задний размер – 3,1 см). Толщина задней стенки ЛЖ – 0,9 см, толщина межжелудочковой перегородки – 1,0 см. Недостаточность митрального и трикуспидального клапанов с регургитацией 2 степени. Нарушение диастолической функции ЛЖ I типа. Атеросклероз аорты. Фракция выброса ЛЖ – 63%.

В общем анализе крови 07.08.2024 и 14.08.2024 уровни лейкоцитов 29,53×10^9/л и 13,54×10^9/л, скорость оседания эритроцитов – 5 и 21 мм/час, уровни эозинофилов – 1,0 и 1,7% соответственно. В биохимическом анализе крови 08.08.2024 общий холестерин – 4,03 ммоль/л, липопротеиды низкой плотности – 2,28 ммоль/л, липопротеиды высокой плотности – 1,47 ммоль/л, триглицериды – 0,6 ммоль/л.

Динамика высокочувствительного тропонина I (07.08.2024 – 39,5 нг/л, 08.08.2024 – 200 нг/л) подтверждает диагноз ОИМ. Определение уровней гистамина и триптазы не проводилось.

По результатам холтеровского мониторирования ЭКГ 15.08.2024: синусовый ритм, эпизоды миграции суправентрикулярного водителя ритма, эктопического предсердного ритма, в т.ч. ускоренного с ЧСС от 57 до 98 уд./мин. Одиночная желудочковая экстрасистола в паре с наджелудочковой экстрасистолой, 5681 одиночных политопных наджелудочковых экстрасистол, в т.ч. с аберрантным проведением по типу блокады левой ножки пучка Гиса, эпизоды би- и тригеминии, 536 парных наджелудочковых экстрасистол, в т.ч. с аберрантным проведением по типу блокады левой ножки пучка Гиса, 23 пробежки предсердной тахикардии (максимальное количество комплексов – 9).

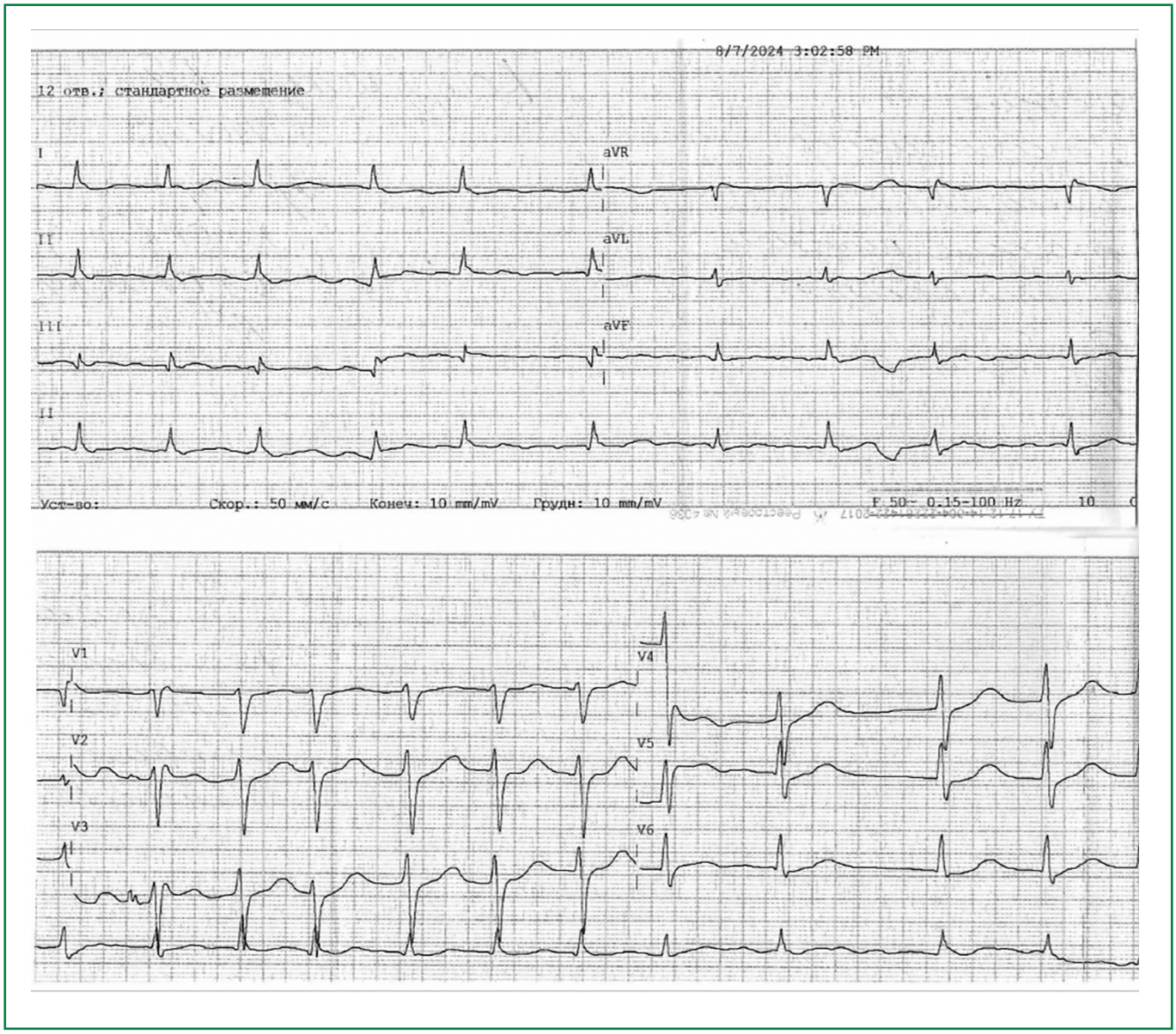


Рисунок 1. ЭКГ, зарегистрированная бригадой скорой медицинской помощи — подъём сегмента ST во II, III, aVF отведениях.

На фоне лечения в стационаре (хлоропирамин (блокатор гистаминовых H1-рецепторов) с 07.08.2024 по 12.08.2024 40 мг 2 раза в сут. внутривенно струйно, дексаметазон 4 мг внутривенно струйно 07.08.2024 и по 8 мг в 250 мл 0,9% натрия хлорида с 08.08.2024 по 12.08.2024, а также терапия ОИМ в сочетании с ФП и другими наджелудочковыми нарушениями ритма – клопидогрел, аторвастатин, лизиноприл, амиодарон, ривароксабан, пантопразол) наблюдалось улучшение состояния, ангинозная боль не рецидивировала. АД стабилизировалось на уровне 130/80 мм рт.ст., ЧСС 60-65 уд./мин, однако появились папулы на медиальных поверхностях плеч и голеней. Пациент был направлен на консультацию дерматовенеролога. 14.08.2024 дерматовенерологом поставлен диагноз: лекарственная токсикодермия на декстран, стадия регресса. Рекомендовано: гипоаллергенная диета, фексофенадин (антигистаминное средство системного действия) 180 мг № 10, мазь клобетазол 2 раза в сут. В дальнейшем токсикодермия регрессировала.

Пациент выписан на 9 сутки ОИМ.

Основное заболевание: ишемическая болезнь сердца: не-Q-образующий нижне-боковой ИМ II типа 07.08.2024 (СК I типа).

Конкурирующее заболевание: аллергическая реакция по типу анафилактического шока 07.08.2024 на внутривенное введение декстрана. Лекарственная токсикодермия на декстран, стадия регресса.

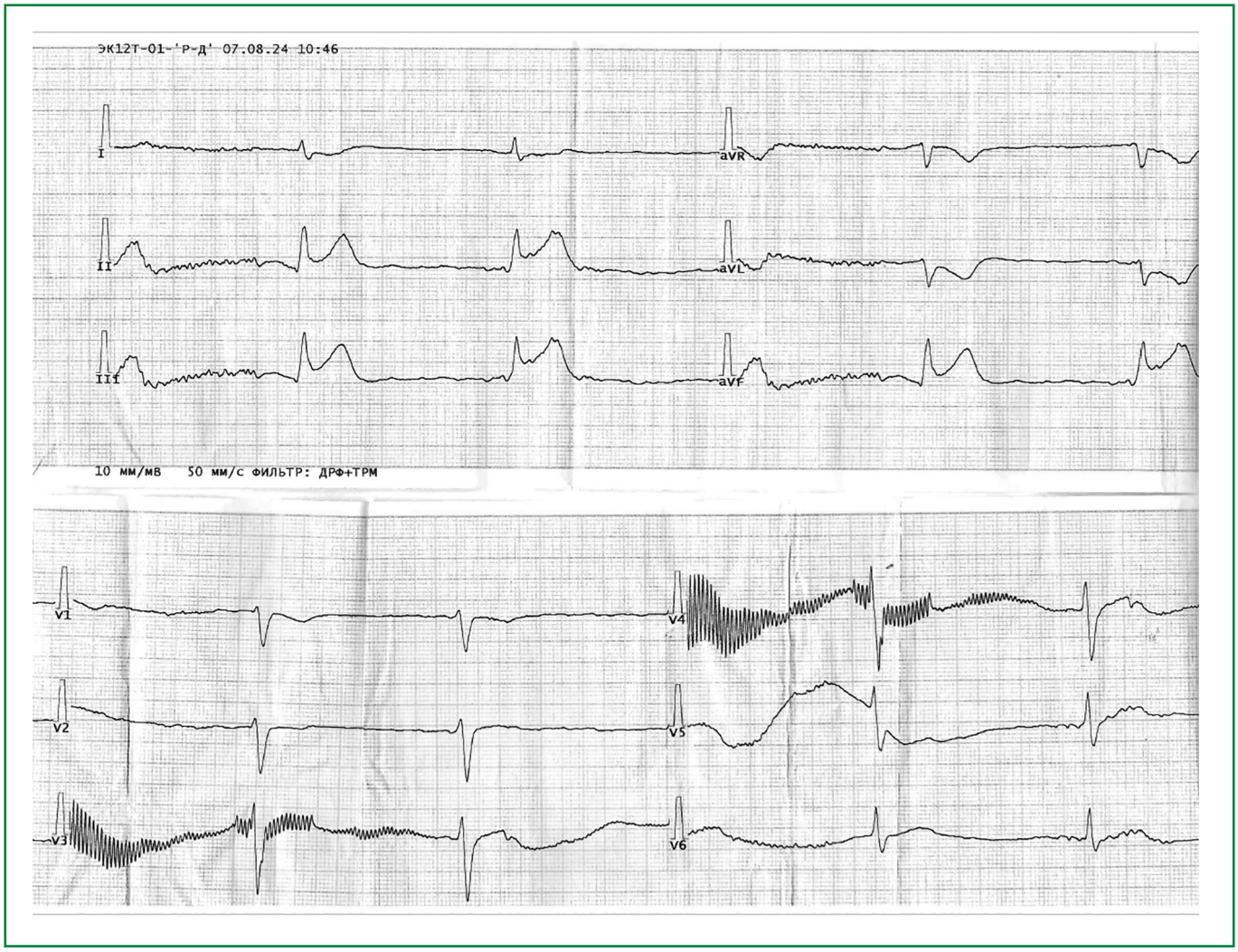


Рисунок 2. ЭКГ, зарегистрированная в приёмном отделении кардиологического стационара — фибрилляция предсердий, сегмент ST во II, III, aVF отведениях на изолинии.

Фоновое: ГБ 3 стадии. Целевой уровень АД достигнут. Риск 4. Избыточная масса тела.

Осложнения: Killip II. Пароксизм ФП со спонтанным восстановлением синусового ритма 07.08.2024 г. EHRA IIb. Эпизоды миграции суправентрикулярного ритма. Редкая одиночная желудочковая экстрасистолия. Редкая одиночная и парная политопная наджелудочковая с абберантным проведением, с эпизодами би- и тригеминии экстрасистолия. Пробежки предсердной тахикардии.

Сопутствующий диагноз: эритремия. Цереброваскулярная болезнь: хроническая ишемия головного мозга 1 стадии.

Обсуждение

Особенность данного клинического случая – развитие СК I типа на плазмозамещающий раствор – декстран, а также многокомпонентность развития ОИМ, обусловленного не только эндотелиальной дисфункцией с возможным спазмом КА, что подтверждается динамическими изменениями на ЭКГ, но и гипотензией, возникшей вследствие анафилактического шока.

Отсутствие чётких рекомендаций по диагностике и лечению СК определяет сложность ведения таких пациентов, что требует сочетания лечения острой аллергической реакции и ОИМ.

Так как адреналин способен вызвать/усилить спазм КА и вторично способствовать активации тромбоцитов посредством симпатической стимуляции, применять его стоит с осторожностью, преимущественно при отёке гортани и анафилактическом шоке [5]. Адреналин усугубляет ишемию, удлиняет интервал QT и может спровоцировать аритмию. β-блокаторы могут вызвать/усилить спазм КА из-за отсутствия антагонизма α-адренергических рецепторов. В связи с этим их также применять следует с осторожностью, отдавая предпочтение антагонистам

медленных кальциевых каналов. При этом необходимо помнить, что последние могут спровоцировать или усугубить имеющуюся у пациента гипотензию. Противоаллергические препараты также должны применяться с осторожностью, т.к. могут вызвать дегрануляцию тучных клеток и привести к повторной аллергической реакции [6, 7].

В представленном случае лечение пациента проводилось в соответствии с клиническими рекомендациям "ОИМ с подъёмом сегмента ST электрокардиограммы" [8] с применением внутривенного раствора адреналина гидрохлорида (обосновано введён бригадой скорой медицинской помощи), дексаметазона и хлоропирамина для лечения анафилактического шока, фексофенадина, а также клобетазола пропионата для лечения лекарственной токсикодермии. При этом в связи с имеющимися нарушениями ритма сердца, способностью β-адреноблокаторов вызывать спазм КА и невысокими показателями АД пациенту планово назначены амиодарон и ривароксабан в сочетании с клопидогрелом, а от тройной антитромботической терапии решено воздержаться, т.к. стентирование КА не проводилось.

Необходимо отметить, что в клинических рекомендациях "ОИМ с подъёмом сегмента ST электрокардиограммы" [8] рекомендации по назначению антиагрегантной терапии даны в целом для пациентов с ИМ, без уточнения типа ИМ, в связи с этим в нашей клинике пациентам с ИМ 2 типа антиагрегантная терапия назначается в полном объёме.

Назначение ривароксабана при наличии единственного пароксизма в остром периоде ИМ обусловлено тем, что ещё в клинических рекомендациях 2016 г. Европейского общества кардиологов по лечению пациентов с ФП впервые сделан акцент на целесообразность антикоагулянтной терапии у пациентов с единственным пароксизмом ФП при ОИМ [9]. В связи с тем, что в 2016 г. в Российской Федерации отсутствовали отечественные клинические рекомендации, деятельность врачей осуществлялась в соответствии с клиническими рекомендациями Европейского общества кардиологов и с 2016 г. пациентам с ФП и ОИМ при наличии единственного пароксизма ФП назначалась пероральная антикоагулянтная терапия. Необходимо отметить, что более детализированные и конкретные рекомендации в отношении этой группы пациентов были даны только в российских клинических рекомендациях 2024 г. "ОИМ с подъёмом сегмента ST электрокардиограммы", в которых указано, что "у пациентов с ИМ с подъёмом сегмента ST ЭКГ и впервые возникшей в острой фазе заболевания ФП рекомендуется рассмотреть вопрос о назначении оральных антикоагулянтов на неопределённо долгий срок, с переоценкой всей антитромботической терапии в зависимости от риска развития тромбоэмболических осложнений по шкале CHA_2DS_2-VASc и риска кровотечений по шкале HAS-BLED" [10]. В связи с тем, что пациент — мужчина, который имеет 2 балла по шкале CHA_2DS_2-VASc (ГБ и ИМ), есть все показания для назначения длительной терапии пероральными антикоагулянтами. Более того, наличие частой наджелудочковой экстрасистолии позволяет предположить, что у пациента уже имеется субклиническая ФП.

Наличие ГБ и ИМ также определило очень высокий риск сердечно-сосудистых осложнений в дальнейшем и назначение статина с целью снижения уровня холестерина липопротеидов низкой плотности <1,4 ммоль/л или >50% от исходного уровня [11].

Дискуссионным является применение амиодарона. Данный препарат был назначен исходя из того, что у пациента имелись пароксизм ФП и симптомная экстрасистолия. Назначение других антиаритмических препаратов ограничено тем, что антиаритмики IC класса пациенту противопоказаны в связи с наличием структурной патологии сердца — ИМ. Применение антиаритмиков II класса (β-блокаторов) не рекомендовано из-за предполагаемого вазоспазма и невысокого АД, от назначения антиаритмиков IV класса также отказались по причине ОИМ (рутинно не рекомендуются + невысокое АД). Антиаритмик III класса соталол также не мог быть назначен пациенту с ОИМ.

Необходимо отметить, что так как СК в основном описывается в виде отчётов о клинических случаях, показатели смертности существенно различаются — от 0 до 50% [12]. В одном ретроспективном исследовании, включавшем данные 235 420 пациентов, госпитализированных по поводу аллергии, гиперчувствительности, анафилаксии или анафилактических реакций в период с 2007 г. по 2014 г. уровень смертности составил 7% [12, 13]. В работе С. С. Якушина и соавт. показано, что летальность при СК составляет ~5,5% [5].

На прогноз СК влияют разные факторы, в т.ч. сопутствующие заболевания, чувствительность, место реакции антител с антигенами, способ попадания аллергена в организм, концентрация аллергена, количество аллергенов, воздействию которых подвергается пациент и сила первоначальной аллергической реакции [14].

Данный клинический случай подчеркивает важность развития концепции "ответственного самолечения" [15] и недопустимость привычного "самолечения", которое, по данным А. Н. Покида и соавт., широко распространено среди населения [16]. Так, в анализируемой авторами выборке из 1500 человек в возрасте 18 лет и старше установлено, что "в случае возникновения какого-либо недомогания или болезни каждый второй взрослый респондент старше 18 лет предпочитает лечиться самостоятельно, используя разные лекарства или народные средства". Похожие данные получены и рядом других исследователей, что описано в цитируемой статье [16].

Интересным является факт, что самолечение распространено и среди врачей. Например, в Швейцарии только каждый пятый врач наблюдается у вра-

ча общей практики [17], а распространённость самолечения среди медицинских работников, согласно источникам литературы, превосходит 50% [18]. В Эфиопии этот показатель составляет 67,5% [19]. Данные российских исследований неоднозначны: в них частота самолечения врачей колеблется от 11,5 [20] до 86% [21].

Заключение

В представленном клиническом случае реакция гиперчувствительности, которая привела к аллергическому ОИМ, или СК 1 типа, вызвана плазмозамещающим раствором декстраном, применяемым пациентом в ходе самолечения. Данное клиническое наблюдение показывает необходимость знаний об аллергическом ОИМ, являющимся опасным для жизни состоянием, независимо от причины аллергической реакции и типа СК. Следует помнить о возможности развития СК практически на любой лекарственный препарат, а также избегать самолечения и проводить профилактические консультации о последствиях самолечения.

Информированное согласие. От пациента получено письменное согласие на публикацию описания данного случая.

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

Финансирование: Нет.
Funding: None.

References / Литература

1. Pejcic AV, Milosavljevic MN, Jankovic S, et al. Kounis syndrome associated with the use of diclofenac. Tex Heart Inst J. 2023;50(1):e217802. DOI:10.14503/THIJ-21-7802.
2. Kounis NG. Kounis syndrome: an update on epidemiology, pathogenesis, diagnosis and therapeutic management. Clin Chem Lab Med. 2016;54(10):1545-59. DOI:10.1515/cclm-2016-0010.
3. Kounis NG, Koniari I, Roumeliotis A, et al. Thrombotic responses to coronary stents, bioresorbable scaffolds and the Kounis hypersensitivity-associated acute thrombotic syndrome. J Thorac Dis. 2017;9(4):1155-64. DOI:10.21037/jtd.2017.03.134.
4. Beck SC, Wilding T, Buka RJ, et al. Biomarkers in human anaphylaxis: a critical appraisal of current evidence and perspectives. Front Immunol. 2019;10:494. DOI:10.3389/fimmu.2019.00494.
5. Yakushin S, Gurbanova A, Pereverzeva K. Kounis Syndrome: Review of Clinical Cases. Cardiovasc Hematol Disord Drug Targets. 2024;24(2):83-97. DOI:10.2174/011871529x305833240708051508.
6. Amino M, Fukushima T, Uehata A, et al. Should beta-blockers be continued as a treatment for myocardial infarction in the case of Kounis syndrome? Ann Noninvasive Electrocardiol. 2021;26(4):e12837. DOI:10.1111/anec.12837.
7. Kurosawa Y, Nirengi S, Homma T, et al. A single-dose of oral nattokinase potentiates thrombolysis and anti-coagulation profiles. Sci Rep. 2015;5:11601. DOI:10.1038/srep11601.
8. 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. Российское кардиологическое общество, Ассоциация сердечно-сосудистых хирургов России. Российский кардиологический журнал. 2020;25(11):4103]. DOI:10.15829/29/1560-4071-2020-4103.
9. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, et al. 2016 ESC guidelines for the management of atrial fibrillation developedin collaboration with EACTS. Russian Journal of Cardiology. 2017;(7):7-86. (In Russ.) [Kirchhof P., Benussi S., Kotecha D. и др. Рекомендации ESC по лечению пациентов с фибрилляцией предсердий, разработанные совместно с EACTS. Российский кардиологический журнал. 2017;(7):7-86]. DOI:10.15829/1560-4071-2017-7-7-86.
10. Averkov OV, Harutyunyan GK, Duplyakov DV, et al. 2024 Clinical practice guidelines for Acute myocardial infarction with ST segment elevation electrocardiogram. Russian Journal of Cardiology. 2025;30(3):6306. (In Russ.) [Аверков О.В., Арутюнян Г.К., Дупляков Д.В. и др. Острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST электрокардиограммы. Клинические рекомендации 2024. Российский кардиологический журнал. 2025;30(3):6306]. DOI:10.15829/1560-4071-2025-6306.
11. Ezhov MV, Kukharchuk VV, Sergienko IV, et al. Disorders of lipid metabolism. Clinical Guidelines 2023. Russian Journal of Cardiology. 2023;28(5):5471. (In Russ.) [Ежов М.В., Кухарчук В.В., Сергиенко И.В. и др. Нарушения липидного обмена. Клинические рекомендации 2023. Российский кардиологический журнал. 2023;28(5):5471]. DOI:10.15829/1560-4071-2023-5471.
12. Akbaş T, Kaya A, Altun G, et al. Cases of allergic coronary syndrome (Kounis syndrome): what we should know. Nagoya J Med Sci. 2022;84(3):664-72. DOI:10.18999/nagjms.84.3.664.
13. Desai R, Parekh T, Patel U, et al. Epidemiology of acute coronary syndrome coexistent with allergy/hypersensitivity/anaphylactic reactions (Kounis syndrome) in the United States: a nationwide inpatients analysis. Int J Cardiol. 2019;292:35-8. DOI:10.1016/j.ijcard.2019.06.002.
14. Wang C, Fang W, Song L, et al. Analysis of Clinical Features of Non-steroidal Anti-inflammatory Drugs Induced Kounis Syndrome. Front Cardiovasc Med. 2022;9:901522. DOI:10.3389/fcvm.2022.901522.
15. Tolpygina SN, Martsevich SYu, Kontsevaya AV, et al. Responsible self-medication — fundamental principles and place in the modern 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:10.20996/1819-6446-2018-14-1-101-11.
16. Pokida AN, Zybunovskaya NV. Current self-medication practices among the Russian population. Zdorov'e Naseleniya i Sreda Obitaniya. 2023;31(2):15-26. (In Russ.) [Покида А.Н., Зыбуновская Н.В. Практика самолечения российского населения в современных условиях. Здоровье населения и среда обитания. 2023;31(2):15-26]. DOI:10.35627/2219-5238/2023-31-2-15-26.
17. Schulz S, Einsle F, Schneider N, et al. Illness behavior of general practitioners — a cross-sectional survey. Occup Med (Lond). 2017;67(1):33-7. DOI:10.1093/occmed/kqw135.
18. Kobyakova OS, Kulikov ES, Deev EA, et al. Prevalence of risk factors for chronic non-communicable diseases among health care workers. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2018;17(3):96-104. (In Russ.) [Кобякова О.С., Куликов Е.С., Деев Е.А. и др. Распространенность факторов риска хронических неинфекционных заболеваний среди медицинских работников. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2018;17(3):96-104]. DOI:10.15829/1728-8800-2018-3-96-104.
19. Sado E, Kassahun E, Bayisa G, et al. Epidemiology of self-medication with modern medicines among health care professionals in Nekemte town, western Ethiopia. BMC Res Notes. 2017;10(1):533. DOI:10.1186/s13104-017-2865-5.
20. Svetlichnaya TG, Smirnova EA. Health and lifestyle of medical workers of psychiatric institutions. Social and Clinical Psychiatry. 2015;25(2):106-11. (In Russ.) [Светличная Т.Г., Смирнова Е.А. Здоровье и образ жизни медицинских работников психиатрических учреждений. Социальная и клиническая психиатрия. 2015;25(2):106-11].
21. Guryanov MS, Kamaev IA, Kopteva LN. Self-assessment of health and medical activity of health workers. Almanac of modern science and education. 2008;(11):55-6. (In Russ.) [Гурьянов М.С., Камаев И.А., Коптева Л.Н. Самооценка здоровья и медицинская активность работников здравоохранения. Альманах современной науки и образования. 2008;(11):55-6].

Сведения об Авторах/About the Authors
Кожевникова Екатерина Владимировна *[Ekaterina V. Kozhevnikova]*
ORCID 0009-0002-3693-2355
Переверзева Кристина Геннадьевна *[Kristina G. Pereverzeva]*
eLibrary SPIN 4995-1465, ORCID 0000-0001-6141-8994
Гурбанова Арзу Арифовна *[Arzu A. Gurbanova]*
eLibrary SPIN 7180-1543, ORCID 0000-0001-9767-1027
Якушин Сергей Степанович *[Sergey S. Yakushin]*
eLibrary SPIN 7726-7198, ORCID 0000-0002-1394-3791

Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии 2025;21(2):188-194
DOI:10.20996/1819-6446-2025-3167
ISSN 1819-6446 (Print)
ISSN 2225-3653 (Online)

РОССИЙСКОЕ КАРДИОЛОГИЧЕСКОЕ ОБЩЕСТВО

ТОЧКА ЗРЕНИЯ

Гендерные особенности и современная оценка тромбоэмболических осложнений при фибрилляции предсердий (обзор литературы)

Дупляков Д. В.[1,2], Шеховцова Л. В.[3,4*], Шебонкина Д. А.[1,2]

[1]ГБУЗ "Самарский областной клинический кардиологический диспансер им. В. П. Полякова", Самара, Россия
[2]ФГБОУ ВО "Самарский государственный медицинский университет" Минздрава России, Самара, Россия
[3]ООО "Клиника сердца", Старый Оскол, Россия
[4]ФГАОУ ВО "Белгородский государственный национальный исследовательский университет", Белгород, Россия

В статье рассматривается эволюция подходов к оценке риска тромбоэмболических осложнений (ТЭО) у пациентов с фибрилляцией предсердий с акцентом на роль гендерного фактора в шкале CHA_2DS_2-VASc, долгое время являющейся стандартом стратификации риска инсульта. Проведённый анализ исторических аспектов разных стратегий оценки риска ТЭО, начиная с рекомендаций 2001 г., когда не существовало единой оценки риска, до современных международных руководств 2024 г. доказывает, что целесообразно включение женского пола как независимого фактора риска инсульта. Современные данные свидетельствуют о нивелировании значимости гендерной принадлежности с течением времени в частоте возникновения инсультов среди пациентов с фибрилляцией предсердий и предлагают рассматривать женский пол лишь как модификатор риска инсульта, зависящий от возраста. Результаты исследований, проведённых в разных странах (Финляндия, Дания, Великобритания), подтверждают снижение влияния женского пола как самостоятельного фактора риска на частоту инсульта, определяя целесообразность перехода к упрощённой шкале CHA_2DS_2-VA (без учёта гендерной принадлежности). Авторы акцентируют внимание на важности индивидуальной эпизодической переоценки риска ТЭО, в особенности у пациентов с сопутствующей патологией, а также подчеркивают необходимость соблюдения настороженности при внедрении изменений в отечественную практику, учитывая специфику российской медицины и имеющиеся различия с системами здравоохранения других стран.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, тромбоэмболические осложнения, стратификация риска, CHA_2DS_2-VASc, CHA_2DS_2-VA, гендерная принадлежность, женский пол, антикоагулянтная терапия.

CC BY 4.0

Для цитирования: Дупляков Д. В., Шеховцова Л. В., Шебонкина Д. А. Гендерные особенности и современная оценка тромбоэмболических осложнений при фибрилляции предсердий (обзор литературы). *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии.* 2025;21(2):188-194. DOI: 10.20996/1819-6446-2025-3167. EDN BFPAJM

Gender-specific aspects and contemporary assessment of thromboembolic complications in atrial fibrillation (literature review)

Duplyakov D. V.[1,2], Shekhovtsova L. V.[3,4*], Shebonkina D. A.[1,2]
[1]V. P. Polyakov Samara Regional Clinical Cardiology Dispensary, Samara, Russia
[2]Samara State Medical University, Samara, Russia
[3]Heart Clinic LLC, Stary Oskol, Russia
[4]Belgorod State National Research University, Belgorod, Russia

The article examines the evolution of risk assessment strategies for thromboembolic complications in patients with atrial fibrillation (AF), with a focus on the role of gender in the CHA_2DS_2-VASc score, which has long been the standard for stroke risk stratification. The analysis of historical approaches of various feasibility study risk assessment strategies, starting from the recommendations of 2001, when there was no single risk assessment, to the current international guidelines of 2024, led to the conclusion that special attention should be paid to the expediency of including female sex as an independent stroke risk. Current data indicate that gender identity has been leveling off over time in the incidence of strokes among patients with AF and suggest considering the female sex only as an age-dependent modifier of stroke risk. The results of studies from different countries (Finland, Denmark, Great Britain) confirm a decrease in the influence of the female sex as an independent stroke risk factor, discussing the expediency of switching to a simplified CHA_2DS_2-VA score (excluding gender). The authors emphasize the importance of individualized episodic re-evaluation of thromboembolic complications risk, particularly in patients with comorbidities, and also emphasize the need for caution when implementing changes in domestic practice, considering the unique characteristics of Russian healthcare and its disparities with systems in other countries.

Keywords: atrial fibrillation, thromboembolic complications, risk stratification, CHA_2DS_2-VASc, CHA_2DS_2-VA, gender, female gender, anticoagulant therapy.

For citation: Duplyakov D. V., Shekhovtsova L. V., Shebonkina D. A. Gender-specific aspects and contemporary assessment of thromboembolic complications in atrial fibrillation (literature review). *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2025;21(2):188-194. DOI: 10.20996/1819-6446-2025-3167. EDN BFPAJM

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

Received/Поступила: 17.02.2025
Review received/Рецензия получена: 07.03.2025
Accepted/Принята в печать: 21.04.2025

Введение

Фибрилляция предсердий (ФП) – широко распространённое заболевание, представляющее серьёзное бремя для общественного здравоохранения, вследствие которого наблюдается увеличение частоты возникновения инсульта и системной тромбоэмболии. Риск развития тромбоэмболических осложнений (ТЭО) при ФП связан с одновременным наличием у пациента разных факторов риска, в т.ч. клинических и биологических маркеров. Для стратификации риска традиционно принято создавать шкалы, включающие наиболее значимые популяционные факторы риска. Многие подобные шкалы оценки клинического риска являются упрощенными методиками, предназначенными для помощи в принятии решений о назначении или не назначении терапии. Наиболее значимые факторы риска развития ТЭО были использованы при создании шкалы оценки риска инсульта и системной тромбоэмболии у пациентов с ФП (CHA_2DS_2-VASc), рекомендованной ранее международным кардиологическим сообществом для стратификации риска возникновения кардиоэмболического инсульта у пациентов с ФП [1]. Вместе с тем современный подход к оценке риска ТЭО при ФП имеет свою историю.

Эволюция стратификации риска ТЭО при ФП

В XXI в. первые клинические рекомендации по ФП были совместно разработаны в 2001 г. Европейским обществом кардиологов (ESC) и Американской коллегией кардиологов (ACC) [2]. В то время не существовало единой шкалы оценки риска ТЭО у пациентов с неклапанной ФП. Разными исследователями предлагалось стратифицировать пациентов на основании наличия или отсутствия любого фактора риска тромбоэмболий. Например, M. Brignole и соавт. объединяли пациентов высокого и среднего риска, относя к ним лиц старше 65 лет, с наличием в анамнезе гипертонической болезни (ГБ), ишемической болезни сердца (ИБС) и сахарного диабета (СД), а к низкому риску – пациентов, не имеющих вышеперечисленных заболеваний [3]. S. D. Fihn и соавт. [4], а также P. Petersen и соавт. в исследовании AFASAK [5] выделяли 3 группы риска развития ТЭО, однако используя для этого разные критерии (табл. 1). Единое мнение по факторам риска ТЭО, согласно рекомендациям 2001 г., сводится к наличию предшествующего острого нарушения мозгового кровообращения/транзиторной ишемической атаки (ОНМК/ТИА), СД, ГБ, хронической сердечной недостаточности, возраста, ИБС (табл. 2).

Логично, что уже в рекомендациях 2006 г. [6] появляется шкала риска тромбоэмболий $CHADS_2$, основанная на переработке предшествующих схем стратификации и включающая хроническую сердечную недостаточность, ГБ, возраст старше 75 лет, СД и ОНМК/ТИА в анамнезе [7]. Данные факторы были определены как наиболее значимые в развитии ТЭО, тогда как женский пол, систолическое артериальное давление >160 мм рт.ст., дисфункция левого желудочка, по данным исследований SPAFI-III [8], вариабельно связаны с инсультом. Однако в этих же исследованиях риск инсульта в группе женского пола старше 75 лет был значительно выше.

В последующих рекомендациях ESC 2010 г. [9] стратификация риска ТЭО основывалась уже на шкале CHA_2DS_2-VASc, в которую были добавлены изменения, касающиеся градации возраста, расширены сведения о сосудистых заболеваниях и включён женский пол (согласно данным G.Y. Lip и соавт.) [10]. Женский пол стал независимым предиктором инсульта в 3 когортных исследованиях пациентов с ФП [1, 11, 12]. В самом крупном исследовании ATRIA [13] риск ТЭО у женщин с ФП был на 3,5% выше по сравнению с мужским полом. В 2011 г. ACC опубликованы клинические рекомендации, в которых оценка риска развития ТЭО основана на стратификации факторов риска [14]. В последующих рекомендациях ESC и ACC 2012-2023 гг. риск ТЭО оценивается по шкале CHA_2DS_2-VASc, класс и уровень доказательств которой варьируют от IA до IB [15-20]. Использование лёгкодоступной клинической информации о пациенте, вероятно, является основной движущей силой рутинного использования метода оценки вероятности ТЭО в гораздо большей степени, чем его способность к прогнозированию. Получив широкое распространение, шкала CHA_2DS_2-VASc помогает определить пул пациентов, который получит пользу от применения пероральной антикоагулянтной терапии [21]. Появление у пациента сопутствующих заболеваний, усугубляющих риск ТЭО или вносящих независимый вклад в риск смерти (например, ГБ), изменения в лекарственной терапии с течением времени снижают эффективность исходной оценки факторов риска ТЭО и требуют проведения реклассификации [21]. Роль пола в принятии решения о назначении пероральных антикоагулянтов (ПОАК) пациентам с неклапанной ФП остаётся спорной [22]. Такой компонент шкалы CHA_2DS_2-VASc, как женский пол, привлёк особенное внимание учёных [23]. Клинические исследования 10-20-летней давности демонстрировали более высокий риск ишемического инсульта (ИИ) у женщин с ФП [24, 25]. Кроме того, женщины, как правило, получают недостаточную терапию ПОАК, а ишемические инсульты (ИИ), возникающие у них, более тяжелы по сравнению с мужчинами [26]. В последние годы стала очевидной возрастная зависимость частоты инсультов у женщин с ФП, демонстрирующая значимое увеличение только у лиц старше 65 лет [27]. Таким образом, в последнее время принадлежность к женскому полу стала рассматриваться как модификатор риска инсульта, а не фактор риска.

Таблица 1. Первоначальные критерии стратификации риска ТЭО

Исследование	Низкий риск	Средний риск	Высокий риск
Brignole M. и соавт. [3]	Отсутствие ФР	Возраст >65 лет, ГБ, ИБС, СД	
Fihn S.D. и соавт. [4]	Нет анамнеза ГБ	Нет факторов высокого риска	Женский пол, возраст >75 лет, САД >160 мм рт.ст., дисфункция ЛЖ
Petersen P. и соавт. [5]	Отсутствие ФР	СД, тиреотоксикоз, ИБС	Возраст >75 лет, САД >160 мм рт.ст., дисфункция ЛЖ
ФР – фактор риска, ГБ – гипертоническая болезнь, ИБС – ишемическая болезнь сердца, СД – сахарный диабет, САД – систолическое артериальное давление, ЛЖ – левый желудочек			

Таблица 2. Стратификация риска ТЭО у пациентов с ФП согласно рекомендациям ESC и ACC 2001-2023 гг. [2, 6, 9, 14-19, 22]

Класс и уровень рекомендаций	Год	Шкала	Низкий риск	Средний риск	Высокий риск
-	2001, ESC, ACC	-	Предшествующий ОНМК/ТИА, СД, ГБ, ХСН, возраст, ИБС		
-	2006, ESC, ACC	$CHADS_2$	0 баллов	1-2 балла	>2 баллов
-	2010, ESC	CHA_2DS_2-Vasc	0 баллов – М 1 балл – Ж	1 балл – М 2 балла – Ж	2 балла – М 3 балла – Ж
-	2011, ACC		Ж, возраст 65-74, ИБС, тиреотоксикоз	возраст >75 лет, ГБ, ХСН, ФВ ЛЖ <35%, СД	Анамнез ОНМК/ВТЭО, митральный стеноз, протезированный клапан
IB	2012, ESC	CHA_2DS_2-Vasc	0 баллов – М 1 балл – Ж	1 балл – М 2 балла – Ж	2 балла – М 3 балла – Ж
IB	2014, ACC				
IA	2016, ESC				
IA	2019, ACC				
IB	2020, ESC				
IB	2023, ACC				
ESC – Европейское общество кардиологов, ACC – Американская коллегия кардиологов, ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения, ТИА – транзиторная ишемическая атака, СД – сахарный диабет, ГБ – гипертоническая болезнь, ХСН – хроническая сердечная недостаточность, ВТЭО – венозные тромбоэмболические осложнения, ИБС – ишемическая болезнь сердца, Ж – женский пол, М – мужской пол, ФР – фактор риска					

Переоценка роли женского пола в прогнозировании риска инсульта у пациентов с ФП

Международные рекомендации по-разному регламентируют учёт гендерной принадлежности в контексте оценки риска возникновения инсульта у пациентов с ФП [19, 28, 29]. Так, рекомендации Российского кардиологического общества 2020 г. среди немодифицируемых факторов риска инсульта учитывают гендерную принадлежность и регламентируют назначение ПОАК пациентам женского пола с суммой баллов по шкале CHA_2DS_2-VASc ⩾3. В то же время у лиц женского пола с CHA_2DS_2-VASc =2 рекомендуется оценивать индивидуальный риск кровотечений и учитывать предпочтения пациента при назначении ПОАК, принимая во внимание истинную частоту возникновения системных эмболий и инсульта у данной категории, варьирующую от 0,5 до 2,8% в год [28]. Предыдущие рекомендации ESC (и других мировых профессиональных обществ) в качестве инструмента для определения показаний к инициации терапии ПОАК регламентируют использование шкалы CHA_2DS_2-VASc. Однако по мере накопления опыта применение этой шкалы в клинической практике оказалось, что она не лишена недостатков. Вышеуказанное утверждение не выглядит неожиданным, так как многие факторы риска, включённые в шкалу CHA_2DS_2-VASc, такие как СД, возраст, ГБ, сосудистые заболевания, являются предикторами инсультов разной этиологии, в том числе и несвязанных с ФП [30, 31]. Результаты ряда исследований подтверждают обоснованность применения шкалы CHA_2DS_2-VA. Ретроспективное сравнение оценки риска ТЭО в рамках шкал $CHADS_2$ и CHA_2DS_2-VA у пациентов австралийской популяции в возрасте 65 лет и старше продемонстрировало, что переход от $CHADS_2$ к CHA_2DS_2-VA привёл к значительному увеличению доли пациентов с ФП, которым рекомендовано лечение ПОАК в соответствии с рекомендациями, что обусловлено пересмотренной системой оценки возраста и свидетельствует о тесной связи между ФП и другой сосудистой патологией [7]. Анализ трёх европейских регистров, опубликованный в 2017 г., в котором для количественной оценки частоты инсультов были выстроены категории риска, опреде-

лённые в соответствии с баллами по шкале CHA_2DS_2-VA, и проведена стратификация показателей в зависимости от пола, привёл к выявлению зависимости дополнительного риска инсульта от возраста женщины или наличия других негендерных факторов риска [32]. Эти данные подтверждают и результаты корейского исследования, которые продемонстрировали отсутствие половых различий у пациентов с высоким риском развития ИИ с более чем 2 факторами риска. При статистическом анализе частоты возникновения ИИ в этом анализе не выявлено существенной разницы между показателями CHA_2DS_2-VA и CHA_2DS_2-VASc [33]. На основании этих данных в обновлённых рекомендациях ESC 2024 г. предлагается проводить стратификации риска независимо от гендерной принадлежности [29], делая акцент на том, что женский пол является модификатором риска инсульта, зависящим от возраста, а не фактором риска как таковым [34, 35]. Включение пола в шкалу оценки риска усложняет клиническую практику как для медицинских работников, так и для пациентов. Таким образом, в 2024 г. ESC предложило исключить пол из шкалы CHA_2DS_2-VASc при определении показаний к инициации антикоагулянтной терапии, внедрив в клинические рекомендации по диагностике и лечению ФП шкалу CHA_2DS_2-VA, делая акцент на необходимости эпизодической индивидуальной переоценки риска ТЭО с целью обеспечения своевременного начала терапии антикоагулянтами. Весомый вклад в повышение вероятности исключения женского пола из шкалы CHA_2DS_2-VASc внесло финское исследование FinACAF, в котором изучались временные тенденции развития ИИ у пациентов с ФП [36]. Авторами отмечено, что последние 20 лет существует тенденция к снижению частоты возникновения ИИ в целом, однако по-прежнему каждое четвертое событие связано с наличием у пациента ФП [37]. В 2007 г. риск ИИ у женщин был выше, что согласуется со многими более ранними исследованиями, процитированными выше. Однако в течение последующих 10 лет, несмотря на снижение общей частоты инсультов, гендерные различия стали выражены меньше, и к 2018 г. они перестали быть очевидными [36]. Кроме того, FinACAF показало, что частота назначения антикоагулянтной терапии была очевидно выше у женщин с ФП в период 2007-2008 гг., но в течение следующего десятилетии эта разница стала меньше, и к 2018 г. не отмечено различий в использовании ПОАК в зависимости от пола [38]. Интересно формальное сравнение шкал CHA_2DS_2-VASc и CHA_2DS_2-VA, выполненное на пациентах, включённых в исследование FinACAF. В 2007 г. шкала CHA_2DS_2-VASc превосходила CHA_2DS_2-VA, однако в дальнейшем различия смягчались, и в последние годы наблюдалось незначительное превосходство шкалы CHA_2DS_2-VA [39]. Аналогичный анализ общенациональной когорты в Дании показал, что среди пациентов с впервые диагностированной ФП, не получавших лечения ПОАК, гендерные различия в риске инсульта за последние годы уменьшились. В скорректированных данных относительный риск (RR, relative risk) инсульта при сравнении женщин с мужчинами в 1997-2000 гг. составил 1,16 (95% доверительный интервал (ДИ) 1,04-1,29), но в 2017-2020 гг. оказался уже незначимым, с RR 1,05 (95% ДИ 0,86-1,25) [40]. Британские ученые в популяционном когортном исследовании (78 852 пациентов с ФП без предшествующего инсульта и без назначения ПОАК, из которых 36,3% составляли женщины) изучили электронные медицинские карты за 2005-2020 гг., проанализировав роль женского пола как фактора риска инсульта, и актуальность сохранения его в будущем как компонента шкалы CHA_2DS_2-VASc. В общей сложности первичный комбинированный исход: смерть, ИИ или артериальная эмболия наблюдался у каждой пятой из включённых пациенток. Вторичные исходы оценивались с использованием коэффициентов риска Кокса с поправкой на возраст, социально-экономический статус и сопутствующие заболевания. В течение общего периода наблюдения у женщин наблюдался более низкий скорректированный показатель. Частота первичных исходов с отношением рисков (ОР, hazard ratio) 0,89 по сравнению с мужчинами (95% ДИ 0,87-0,92; $p<0,001$) и ОР 0,87 после исключения влияния приёма ПОАК (95% ДИ 0,83-0,91; $p<0,001$). Это обусловлено более низкой смертностью среди женщин (ОР 0,86, 95% ДИ 0,83-0,89; $p<0,001$). Не выявлено различий между женщинами и мужчинами по вторичным исходам ИИ или артериальной эмболии (скорректированное ОР 1,00, 95% ДИ 0,94-1,07; $p=0,87$), возникновению любого инсульта или разных типов тромбоэмболии (скорректированное ОР 1,02, 95% ДИ 0,96-1,07; $p=0,58$) и возникновению сосудистой деменции (скорректированное ОР 1,13, 95% ДИ 0,97-1,32; $p=0,11$) после учёта сопутствующих факторов. При этом более старший возраст у женщин, вероятно, компенсирует большее бремя сопутствующих сосудистых заболеваний у мужчин. Клинические оценки риска явились скромными предикторами исходов: CHA_2DS_2-VA (без учета пола) превосходил CHA_2DS_2-VASc для первичных исходов в этой популяции и демонстрирует отсутствие взаимосвязи с гендерной принадлежностью ($p=0,45$). Таким образом, авторы приходят к выводу, что игнорирование критерия женского пола может упростить принятие решения о необходимости терапии ПОАК [22].

Важно отметить, что результаты исследования A. Champsi и соавт. демонстрируют, что у пациентов с ФП моложе 75 лет в отсутствие других важных факторов риска инсульта, женский пол не увеличивает риск инсульта, а скорее является модификатором риска. Однако в это исследование не включались пациенты ⩾75 лет, лица, уже перенёсшие инсульт, а также пациенты с предшествующей терапией ПОАК. Поэтому ответ на вопрос, можем ли мы использовать оценку риска без учёта пола, остаётся открытым.

Действительно, учитывая выбранную популяцию исследования, в анализе, проведённом A. Champsi и соавт., сравниваются баллы CHD-VASc и CHD-VA, а не CHA_2DS_2-VASc и CHA_2DS_2-VA как таковые [22]. Особенно важно отметить, что для клиницистов необходима оценка риска инсульта, которую можно было бы применить к общей популяции людей с ФП, а не только к избранной группе пациентов. Следует отметить, что первичный анализ данного исследования включает наблюдение за проведением терапии ПОАК и оценку частоты её применения. Однако больший интерес представляет использование оценочных шкал для прогнозирования риска инсульта без применения антикоагулянтов, особенно при первом контакте с пациентом [22]. На оценку частоты развития событий влияет терапия ПОАК, но в исследовании A. Champsi и соавт. нет данных о времени нахождения в целевом диапазоне международное нормализованное отношение (при приеме варфарина) или целесообразности изменения дозировки ПОАК. Следовательно, более подходящим является анализ когорты пациентов, не принимающих антикоагулянты, и окончание наблюдения в момент цензурирования начала приема ПОАК [41]. Хотя авторы представили анализ чувствительности и неизмененное скорректированное ОР 0,89 (95% ДИ 0,87-0,92), важно признать ограничения его интерпретации [27], учитывая длительное (14-летнее) наблюдение. Несмотря на существование разных общепризнанных методологических подходов, частота случаев инсульта может сильно различаться при использовании неподходящей методики, что имеет последствия для истинной ценности данных и оценки прогнозирования риска [42]. Следует также учесть, что при проведении оценки рисков по методу Каплана-Мейера выявлена большая доля цензурированных наблюдений – 38,8% через два года в основном анализе, тогда как в анализе чувствительности – 60,7%. И хотя скорректированные коэффициенты риска не указывают прямо на разницу между двумя аналитическими подходами, может существовать риск систематической ошибки структурного отбора, влияющей на оценку [22]. Таким образом, когда одно-два десятилетия назад частота ИИ у женщин была выше, и женщины не получали адекватного лечения с помощью ПОАК, использование шкалы CHA_2DS_2-VASc имело смысл, поскольку она давала лучшие результаты, чем шкала CHA_2DS_2-VA, из которой был исключен критерий гендерной принадлежности. И так как гендерные различия в риске инсульта, связанного с ФП, стали менее очевидны, использование CHA_2DS_2-VA может в некоторой степени упростить принятие первоначальных решений по профилактике инсульта с учётом всех ограничений данного подхода, упомянутых выше [22, 23]. Эксперты предлагают в отсутствие альтернатив использовать оценку по шкале CHA_2DS_2-VA в ожидании дальнейших клинических исследований у пациентов с низким риском (DaRe2THINK trial, BRAIN-AF trial), рекомендуют назначать ПОАК тем пациентам, у кого оценка CHA_2DS_2-VA составляет $\geqslant 2$ баллов, и рассматривать необходимость назначения для тех, у кого оценка CHA_2DS_2-VA =1 балл, следуя пациентоориентированному подходу, не упуская из виду другие факторы риска тромбоэмболии, которые также могут указывать на необходимость назначения ПОАК [29].

Как уже было показано, в поддержку концепции исключения женского пола из шкалы CHA_2DS_2-VASc приводятся данные исследований, выполненных в Финляндии, Дании, Великобритании. К сожалению, найти статистику по заболеваемости инсультами в Российской Федерации в разрезе гендерных и возрастных групп, а также на глубину 10-20 лет невозможно. Возникает очень серьёзный вопрос: можно ли безоговорочно переносить в отечественную практику результаты исследований, выполненных в других странах, которые имеют отличные от российской системы здравоохранения? Актуальным примером является валидация другой, широко известной шкалы SCORE2, которая показала разную значимость полученных результатов для мужчин и женщин в России, вызвав множество споров в последние годы [30].

Кроме этого, по мнению авторов статьи и учитывая ограниченность всех клинических оценок риска и значимости профилактики инсульта в России, необходимо способствовать первоначальному выявлению пациентов с "низким риском" – с нулевым показателем по шкале CHA_2DS_2-VASc и разработать тщательный алгоритм определения показаний к инициации терапии ПОАК [23]. Учитывая ожидаемое старение популяции пациентов с ФП с множественными (часто изменяющимися) сопутствующими заболеваниями, риск инсульта следует пересчитывать при каждом клиническом осмотре [19].

Заключение

Эволюция подходов к оценке риска ТЭО при ФП от шкалы $CHADS_2$ к CHA_2DS_2-VASc и далее к CHA_2DS_2-VA отражает рост понимания патогенеза и факторов риска инсульта у пациентов с ФП. Включение женского пола в шкалу CHA_2DS_2-VASc ранее было обосновано повышенным риском инсульта у женщин, однако современные исследования демонстрируют снижение гендерных различий, что связано как с улучшением качества медицинской помощи, так и с более широким применением антикоагулянтной терапии. В связи с этим новые рекомендации ESC 2024 предлагают использовать упрощённую шкалу CHA_2DS_2-VA, исключив гендерный фактор из числа независимых предикторов, но подчёркивая необходимость регулярной персонифицированной оценки риска. Тем не менее для принятия окончательных решений в клинической практике, особенно в популяциях с отличными от европейских характеристиками, необхо-

димы дальнейшие исследования и адаптация шкал риска с учётом национальных эпидемиологических реалий.

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

References / Литература

1. Risk factors for stroke and efficacy of antithrombotic therapy in atrial fibrillation. Analysis of pooled data from five randomized controlled trials. Arch Intern Med. 1994;154(13):1449-57. DOI:10.1001/archinte.1994.00420130036007. Erratum in: Arch Intern Med 1994;154(19):2254.
2. Fuster V, Rydén LE, Asinger RW, et al; American College of Cardiology; American Heart Association; European Society of Cardiology; North American Society of Pacing and Electrophysiology. ACC/AHA/ESC guidelines for the management of patients with atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines and Policy Conferences (Committee to Develop Guidelines for the Management of Patients With Atrial Fibrillation). Eur Heart J. 2001;22(20):1852-923. DOI:10.1053/euhj.2001.2983.
3. Brignole M, Gianfranchi L, Menozzi C, et al. Assessment of atrioventricular junction ablation and DDDR mode-switching pacemaker versus pharmacological treatment in patients with severely symptomatic paroxysmal atrial fibrillation: a randomized controlled study. Circulation. 1997;96(8):2617-24. DOI:10.1161/01.cir.96.8.2617.
4. Fihn SD, Callahan CM, Martin DC, et al. The risk for and severity of bleeding complications in elderly patients treated with warfarin. The National Consortium of Anticoagulation Clinics. Ann Intern Med. 1996;124(11):970-9. DOI:10.7326/0003-4819-124-11-199606010-00004.
5. Petersen P, Kastrup J, Videbaek R, Boysen G. Cerebral blood flow before and after cardioversion of atrial fibrillation. J Cereb Blood Flow Metab. 1989;9(3):422-5. DOI:10.1038/jcbfm.1989.62.
6. Fuster V, Rydén LE, Cannom DS, et al; Task Force on Practice Guidelines, American College of Cardiology/American Heart Association; Committee for Practice Guidelines, European Society of Cardiology; European Heart Rhythm Association; Heart Rhythm Society. ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for the management of patients with atrial fibrillation-executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2001 Guidelines for the Management of Patients with Atrial Fibrillation). Eur Heart J. 2006;27(16):1979-2030. DOI:10.1093/eurheartj/ehl176.
7. Orchard JJ, Giskes K, Orchard JW, et al. In a large dataset of primary care patients, use of CHA2DS2-VA score leads to almost universal recommendation for anticoagulation in those aged 65 years and over with atrial fibrillation. Eur J Cardiovasc Nurs. 2023;22(8):769-72. DOI:10.1093/eurjcn/zvad002.
8. Hart RG, Pearce LA, McBride R, et al. Factors associated with ischemic stroke during aspirin therapy in atrial fibrillation: analysis of 2012 participants in the SPAF I-III clinical trials. The Stroke Prevention in Atrial Fibrillation (SPAF) Investigators. Stroke. 1999;30(6):1223-9. DOI:10.1161/01.str.30.6.1223.
9. European Heart Rhythm Association; European Association for Cardio-Thoracic Surgery; Camm AJ, Kirchhof P, Lip GY, et al. Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J. 2010;31(19):2369-429. DOI:10.1093/eurheartj/ehq278.
10. Lip GY, Nieuwlaat R, Pisters R, et al. Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk factor-based approach: the euro heart survey on atrial fibrillation. Chest 2010;137(2):263-72. DOI:10.1378/chest.09-1584.
11. Stöllberger C, Chnupa P, Kronik G, et al. Transesophageal echocardiography to assess embolic risk in patients with atrial fibrillation. ELAT Study Group. Embolism in Left Atrial Thrombi. Ann Intern Med. 1998(8);128:630-8. DOI:10.7326/0003-4819-128-8-199804150-00004.
12. Diener HC, Cunha L, Forbes C, et al. European Stroke Prevention Study-2. Dipyridamole and acetylsalicylic acid in the secondary prevention of stroke. J Neurol Sci. 1996;143(1-2):1-13. DOI:10.1016/s0022-510x(96)00308-5.
13. Fang MC, Singer DE, Chang Y, et al. Gender differences in the risk of ischemic stroke and peripheral embolism in atrial fibrillation: the AnTicoagulation and Risk factors In Atrial fibrillation (ATRIA) study. Circulation. 2005;112(12):1687-91. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.105.553438.
14. Wann LS, Curtis AB, January CT, et al; ACCF/AHA/HRS. 2011 ACCF/AHA/HRS focused update on the management of patients with atrial fibrillation (Updating the 2006 Guideline): a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. J Am Coll Cardiol. 2011;57(2):223-42. DOI:10.1016/j.jacc.2010.10.001.
15. Camm AJ, Lip GY, De Caterina R, et al; ESC Committee for Practice Guidelines (CPG). 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation: an update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association. Eur Heart J. 2012;33(21):2719-47. DOI:10.1093/eurheartj/ehs253.
16. January CT, Wann LS, Alpert JS, et al; ACC/AHA Task Force Members. 2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. Circulation. 2014;130(23):e199-e267. DOI:10.1161/CIR.0000000000000041.
17. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, et al; ESC Scientific Document Group. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. Eur Heart J. 2016;37(38):2893-962. DOI:10.1093/eurheartj/ehw210.
18. January CT, Wann LS, Calkins H, et al. 2019 AHA/ACC/HRS Focused Update of the 2014 AHA/ACC/HRS Guideline for the Management of Patients With Atrial Fibrillation: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society in Collaboration With the Society of Thoracic Surgeons. Circulation. 2019;140(2):e125-e151. DOI:10.1161/CIR.0000000000000665.
19. 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.
20. 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-e156. DOI:10.1161/CIR.0000000000001193.
21. Corica B, Lobban T, Hills MT, et al. Sex as a Risk Factor for Atrial Fibrillation-Related Stroke. Thromb Haemost. 2024;124(4):281-5. DOI:10.1055/s-0043-1776394.
22. Champsi A, Mobley AR, Subramanian A, et al. Gender and contemporary risk of adverse events in atrial fibrillation. Eur Heart J. 2024;45(36):3707-17. DOI:10.1093/eurheartj/ehae539.
23. Lip GYH, Teppo K, Nielsen PB. CHA2DS2-VASc or a non-sex score (CHA2DS2-VA) for stroke risk prediction in atrial fibrillation: contemporary insights and clinical implications, Eur Heart J. 2024;45(36):3718-20. DOI:10.1093/eurheartj/ehae540.
24. Wagstaff AJ, Overvad TF, Lip GY, Lane DA. Is female sex a risk factor for stroke and thromboembolism in patients with atrial fibrillation? A systematic review and meta-analysis. QJM. 2014;107(12):955-67. DOI:10.1093/qjmed/hcu054.
25. Emdin CA, Wong CX, Hsiao AJ, et al. Atrial fibrillation as risk factor for cardiovascular disease and death in women compared with men: systematic review and meta-analysis of cohort studies. BMJ. 2016;532:h7013. DOI:10.1136/bmj.h7013.
26. Lang C, Seyfang L, Ferrari J, et al; Austrian Stroke Registry Collaborators. Do Women With Atrial Fibrillation Experience More Severe Strokes? Results From the Austrian Stroke Unit Registry. Stroke. 2017;48(3):778-80. DOI:10.1161/STROKEAHA.116.015900.
27. Nielsen PB, Skjøth F, Overvad TF, et al. Female Sex Is a Risk Modifier Rather Than a Risk Factor for Stroke in Atrial Fibrillation: Should We Use a CHA_2DS_2-VA Score Rather Than CHA_2DS_2-VASc? Circulation. 2018;137(8):832-40. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.117.029081.
28. 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.
29. 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.
30. Mobley AR, Subramanian A, Champsi A, et al. Thromboembolic events and vascular dementia in patients with atrial fibrillation and low apparent stroke risk. Nat Med. 2024;30(8):2288-94. DOI:10.1038/s41591-024-03049-9.
31. Rubanenko AO. Evolution of CHA2DS2-VASc score for predicting risk of stroke development in patients with atrial fibrillation. Rational Pharmacotherapy in Cardiology. 2023;19(2):197-202. (In Russ.) [Рубаненко А.О. Эволюция шкалы CHA2DS2-VASC в прогнозировании риска развития инсульта у пациентов с фибрилляцией предсердий. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2023;19(2):197-202]. DOI:10.20996/1819-6446-2023-03-05.
32. Nielsen PB, Overvad TF. Female Sex as a Risk Modifier for Stroke Risk in Atrial Fibrillation: Using CHA2DS2-VASc versus CHA2DS2-VA for Stroke Risk Stratification in Atrial Fibrillation: A Note of Caution. Thromb Haemost. 2020;120(6):894-8. DOI:10.1055/s-0040-1710014.
33. Choi SY, Kim MH, Kim HB, et al. Validation of the CHA2DS2-VA Score (Excluding Female Sex) in Nonvalvular Atrial Fibrillation Patients: A Nationwide Population-Based Study. J Clin Med. 2023;12(21):6770. DOI:10.3390/jcm12216770.

34. Tomasdottir M, Friberg L, Hijazi Z, et al. Risk of ischemic stroke and utility of CHA_2DS_2-VASc score in women and men with atrial fibrillation. Clin Cardiol. 2019;42(10):1003-9. DOI:10.1002/clc.23257.
35. Wu VC, Wu M, Aboyans V, et al. Female sex as a risk factor for ischaemic stroke varies with age in patients with atrial fibrillation. Heart. 2020;106(7):534-40. DOI:10.1136/heartjnl-2019-315065.
36. Teppo K, Airaksinen KEJ, Jaakkola J, et al. Ischaemic stroke in women with atrial fibrillation: temporal trends and clinical implications. Eur Heart J. 2024;45(20):1819-27. DOI:10.1093/eurheartj/ehae198.
37. Ding M, Ebeling M, Ziegler L, et al. Time trends in atrial fibrillation-related stroke during 2001-2020 in Sweden: a nationwide, observational study. Lancet Reg Health Eur. 2023;28:100596. DOI:10.1016/j.lanepe.2023.100596.
38. Teppo K, Airaksinen KEJ, Jaakkola J, et al. Temporal trends of gender disparities in oral anticoagulant use in patients with atrial fibrillation. Eur J Clin Invest. 2024;54(1):e14107. DOI:10.1111/eci.14107.
39. Teppo K, Lip GYH, Airaksinen KEJ, et al. Comparing CHA_2DS_2-VA and CHA_2DS_2-VASc scores for stroke risk stratification in patients with atrial fibrillation: a temporal trends analysis from the retrospective Finnish AntiCoagulation in Atrial Fibrillation (FinACAF) cohort. Lancet Reg Health Eur. 2024;43:100967. DOI:10.1016/j.lanepe.2024.100967.
40. Nielsen PB, Brondum RF, Nøhr AK, et al. Risk of stroke in male and female patients with atrial fibrillation in a nationwide cohort. Nat Commun. 2024;15(1):6728. DOI:10.1038/s41467-024-51193-0.
41. Nielsen PB, Larsen TB, Skjøth F, et al. Stroke and thromboembolic event rates in atrial fibrillation according to different guideline treatment thresholds: A nationwide cohort study. Sci Rep. 2016;6:27410. DOI:10.1038/srep27410.
42. Hernan MA. The hazards of hazard ratios. Epidemiology. 2010;21(1):13-5. DOI:10.1097/EDE.0b013e3181c1ea43.

Сведения об Авторах/About the Authors
Дупляков Дмитрий Викторович *[Dmitry V. Duplyakov]*
eLibrary SPIN 5665-9578, ORCID 0000-0002-6453-2976
Шеховцова Лариса Владимировна *[Larisa V. Shekhovtsova]*
eLibrary SPIN 5546-6248, ORCID 0000-0003-1222-2674
Шебонкина Дарья Александровна *[Daria A. Shebonkina]*
eLibrary SPIN 6335-1689, ORCID 0000-0001-8460-6058

Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии 2025;21(2):195-196
DOI:10.20996/1819-6446-2025-3191
ISSN 1819-6446 (Print)
ISSN 2225-3653 (Online)

РОССИЙСКОЕ КАРДИОЛОГИЧЕСКОЕ ОБЩЕСТВО

ЮБИЛЕЙ

Профессор Сыркин Абрам Львович (к 95-летию со дня рождения)

Для цитирования: Профессор Сыркин Абрам Львович (к 95-летию со дня рождения). *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии.* 2025;21(2):195-196. DOI: 10.20996/1819-6446-2025-3191. EDN UQXKUY

For citation: Professor Abram L. Syrkin (on the 95th anniversary). *Rational Pharmacotherapy in Cardiology.* 2025;21(2):195-196. DOI: 10.20996/1819-6446-2025-3191. EDN UQXKUY

CC BY 4.0

В июне 2025 г. отмечает 95-летие известный российский кардиолог и терапевт, почётный кардиолог России, лауреат премии им. Д. Д. Плетнёва, доктор медицинских наук, профессор Сыркин Абрам Львович.

Абрам Львович родился в Москве 1 июня 1930 г. семье видного советского врача-гигиениста Льва Абрамовича Сыркина. Окончив с отличием школу, он поступил в Первый Московский медицинский институт им. И. М. Сеченова и завершил студенческое обучение в 1954 г. Продолжение образования последовало в аспирантуре на кафедре факультетской терапии под руководством академика В. Н. Виноградова. Дальнейший профессиональный путь ассистента, доцента и профессора А. Л. Сыркин прошёл на кафедре и в клинике факультетской терапии. Лучшие традиции старейшей терапевтической клиники России, полученные от своих выдающихся учителей – академика Владимира Никитича Виноградова и профессора Виталия Григорьевича Попова – А. Л. Сыркин бережно хранит и передает ученикам, студентам и всем тем, кто обращался и обращается в Первый МГМУ им. И. М. Сеченова на протяжении своей профессиональной карьеры.

Начало научной деятельности Абрама Львовича связано с исследованием отёчного синдрома в кардиоревматологической практике, на основании которого он защитил кандидатскую диссертацию на тему "Скорость резорбции натрия-24 из кожи при ревматизме и ревматических пороках сердца и ее клиническое значение" (1959 г.). Следующие десять лет научной и практической деятельности А. Л. Сыркин посвятил изучению электроимпульсной терапии у пациентов с нарушениями сердечного ритма, разрабатывая показания к применению электрической кардиоверсии, методику проведения, а также принципы дальнейшего динамического наблюдения пациентов. Результаты этой работы легли в основу докторской диссертации и монографии "Электроимпульсное лечение аритмий сердца в терапевтической клинике" (в соавторстве с А. В. Недоступом и И. В. Маевской). Эта книга, изданная в 1970 г., в течение многих лет была широко известна среди советских и российских кардиологов.

Абрам Львович Сыркин сыграл большую роль в становлении и развитии реанимационной кардиологической службы советского и российского здравоохранения. Его научная и практическая деятельность проходила на базе первого в СССР отделения кардиореанимации. В это подразделение, созданное в 1959 г., по решению Минздрава СССР академиком В. Н. Виноградовым и его учениками, начали госпитализировать пациентов с инфарктом миокарда. Ранее такие больные считались нетранспортабельными. Абрам Львович лично сопровождал госпитализацию самого первого больного с инфарктом, осложнённым кардиогенным шоком.

В 1976 г. Абрам Львович Сыркин создал и возглавил профильное специализированное отделение для лечения пациентов с ишемической болезнью сердца, куда переводились больные из блока интенсивной терапии. Дальнейший опыт работы этих двух подразделений нашёл отражение в монографиях "Рецидивирующий инфаркт миокарда" (в соавторстве с А. И. Марковой и Л. В. Райновой) и "Инфаркт миокарда". Обе книги неоднократно переизданы.

Совместная работа со специалистами в области прикладной математики под руководством академика И. М. Гельфанда привела к публикациям, посвящённым вопросам прогнозирования течения инфаркта миокарда и его осложнений. В рамках этого сотрудничества решались не только конкретные клинические задачи, но и принципиальные вопросы использования математических методов в практической медицине.

С 1998 г. профессор А. Л. Сыркин возглавил клинику кардиологии, а с 2003 г. — кафедру профилактической и неотложной кардиологии (сейчас — кафедра кардиологии, функциональной и ультразвуковой диагностики) Первого МГМУ им. И. М. Сеченова, на базе которых продолжены исследования в совершенно новом направлении кардиологии — психокардиологии (совместно с кафедрой психиатрии и психосоматики под руководством академика А. Б. Смулевича). Результаты проведённых исследований изложены в монографии "Психокардиология". При активном участии Абрама Львовича создан кабинет кардиореабилитации, где были разработаны оригинальные подходы к кардиореабилитации при сердечной недостаточности и после кардиохирургических вмешательств (совместно с профессором Х. Санером из Университета г. Бёрна), изложенные в монографии "Кардиореабилитация". Накопленный опыт ведения пациентов с сердечно-сосудистыми осложнениями после лечения онкологических заболеваний позволил организовать первый в стране научно-практический центр кардиоонкологии.

Учебно-методические пособия и монографии, изданные сотрудниками кафедры под редакцией А. Л. Сыркина, посвящены вариантам клинического течения инфаркта миокарда, его осложнениям, терапии хронической сердечной недостаточности, нарушений сердечного ритма, тромболитической терапии, диагностике сердечно-сосудистых заболеваний. Широко известными изданиями являются "Неотложная кардиология", "ЭКГ для врачей общей практики", "Новые методы электрокардиографии", "Холтеровское мониторирование ЭКГ: возможности, трудности, ошибки", "Нагрузочные ЭКГ-тесты: 10 шагов к практике", "Руководство по амбулаторно-поликлинической инструментальной диагностике", "Руководство по функциональной диагностике болезней сердца", "Острый коронарный синдром", "Дифференциальная диагностика болезней сердца".

Профессор Абрам Львович Сыркин является автором и соавтором более 400 печатных работ в российских и зарубежных журналах, индексируемых в базах данных Scopus, Web of Science. Под его руководством защищено 10 докторских и более 40 кандидатских диссертаций. Многие бывшие студенты Сеченовского университета, сделавшие первые профессиональные шаги в студенческом научном кружке под его руководством, стали первоклассными врачами, кандидатами и докторами наук, доцентами и профессорами в ведущих медицинских ВУЗах страны.

Свой многолетний опыт А. Л. Сыркин с максимальной отдачей использовал в работе в качестве руководителя отдела кардиологии НИЦ ММА им. И. М. Сеченова, председателя Комиссии по клинико-диагностическим приборам и аппаратам Минздрава России, члена правления Всероссийского научного общества кардиологов, Московского терапевтического и кардиологического обществ. В 2002 г. А. Л. Сыркину присуждено звание Почётного кардиолога Российской Федерации, а в 2009 г. — премия им. Д. Д. Плетнёва.

Сегодня Абрам Львович продолжает повседневную клиническую и педагогическую работу. Богатый опыт врача-клинициста, яркий педагогический талант, оригинальные взгляды учёного, ежедневная самоотдача работе и подлинная интеллигентность сделали Абрама Львовича Сыркина широко известным не только во врачебной и научной среде Российской Федерации, но и за рубежом. Он сочетает в себе мудрость, порядочность, справедливость, доброжелательность, неподдельное обаяние, тонкое чувство юмора, пользуется уважением и любовью как врачей, так и огромного количества пациентов.

Коллектив кафедры кардиологии, функциональной и ультразвуковой диагностики Института клинической медицины и клиники кардиологии Университетской клинической больницы № 1, сотрудники Сеченовского университета, а также все врачи, считающее себя учениками Абрама Львовича Сыркина, вместе с коллегами и друзьями с большим удовольствием поздравляют дорогого Учителя со славным юбилеем. Желаем здоровья, семейного благополучия и продолжения дальнейшего профессионального пути!

Редакционная коллегия и редакция журнала "Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии" с удовольствием присоединяются к поздравлению и пожеланиям коллег и учеников Абрама Львовича Сыркина!