

Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии

21(3)

Rational Pharmacotherapy in Cardiology

Научно-практический рецензируемый журнал для кардиологов и терапевтов

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

2025



Феномен невосстановленного коронарного кровотока

**Доклиническая диагностика кардиотоксичности
противоопухолевой терапии**

Фибрилляция предсердий при инфаркте миокарда

Оценка приверженности к антигипертензивной терапии

**Эффективность розувастатина и эзетимиба
при семейной гиперхолестеринемии**

Ривароксабан при фибрилляции предсердий

**Вариабельность сердечного ритма при системной
склеродермии**

Митральная регургитация

Диагностика синдрома такоцубо

Диабетическая кардиомиопатия

**20 лет
с РФК**

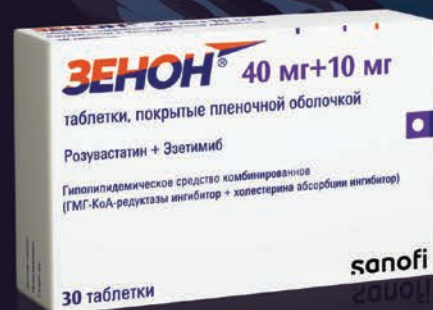
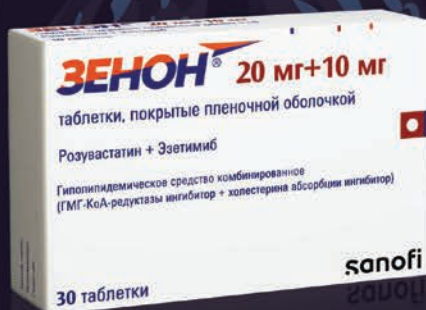
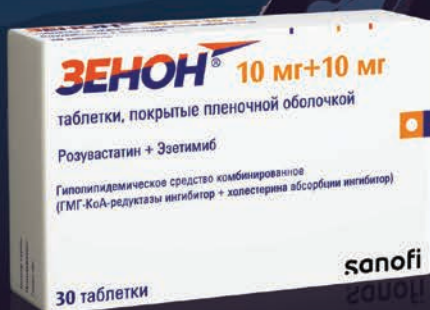
Представлен в Scopus, Web of Science, DOAJ, Ulrich's Periodicals Directory, Cyberleninka
и Российском индексе научного цитирования (включен в ядро РИНЦ) Science Index (9%)



www.rpcardio.online

**Р
Ф
К**

ПОКОРЕНИЕ НОВЫХ ВЕРШИН В БОРЬБЕ С ХОЛЕСТЕРИНОМ!



ЛП - 005850



Первая истинная фиксированная комбинация розувастатина и эзетимиба^{1, 2, 5}



Новая* возможность для интенсивного снижения ХС-ЛНП – комбинация розувастатин + эзетимиб в одной таблетке¹



Способствует достижению целевых уровней ХС-ЛНП** – не увеличивая риск развития побочных эффектов^{3, 4}

* В линейке препаратов под торговой маркой Sanofi. ** Холестерин липопротеинов низкой плотности. 1. Данные ГРЛС 10.2024 [Эл. ресурс]. Режим доступа: URL: <https://grls.rosminzdrav.ru/Default.aspx> (ссылка активна на 30.10.2024).

2. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Зенон®, РУ: ЛП-№(009410)-(ПГ-РУ)-250325). 3. Jones P.H., et al. Effects of rosuvastatin versus atorvastatin, simvastatin, and pravastatin on non-high-density lipoprotein cholesterol, apolipoproteins, and lipid ratios in patients with hypercholesterolemia: additional results from the STELLAR trial // Clin. Ther. 2004. Vol. 26 (9). P. 1388–1399. 4. Bays H.E., et al. Safety and efficacy of ezetimibe added on to rosuvastatin 5 or 10 mg versus up-titration of rosuvastatin in patients with hypercholesterolemia (the ACTE Study) // Am. J. Cardiol. 2011. Vol. 108 (4). P. 523–530. 5. Под истинной фиксированной комбинацией подразумевается комбинация лекарственных веществ в единой таблетке. Collier R. Reducing the «pill burden» // Canadian Medical Association Journal. 2012. Vol. 184 (2). P. E117–E118. DOI: 10.1503/cmaj.109-4076. Регистрационное удостоверение: ЛП-№(009410)-(ПГ-РУ)-250325) от 14.05.2021. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Зенон®.

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, № 3 RATIONAL PHARMACOTHERAPY IN CARDIOLOGY 2025; v. 21, N 3

Журнал зарегистрирован 30.12.2004 и перерегистрирован
Роскомнадзором 31.03.2022 (ПИ № ФС 77-82859)

Учредитель — ФГБУ "НМИЦ ТПМ" МЗ РФ

Установочный тираж: 5000. Периодичность: 6 раз в год

Информация о подписке:

<https://roscardio.ru/subscription>

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

Журнал с открытым доступом/Open Access Journal

Ответственность за достоверность рекламных публикаций несет
рекламодатель

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

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

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

Адрес редакции:

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

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

Editorial office address:

Petroverigsky per. 10, room 330. Moscow 101990

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

Отпечатано:

ООО "Издательство Проспект"

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

Издатель:

ООО "СИЛИЦЕЯ-ПОЛИГРАФ"

119049, г. Москва, ул. Шаболовка, 23-25А

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

E-mail: vasilyev.rfc@yandex.ru

Директор по маркетингу и продажам

Васильева И.В.

Marketing and Sales Manager

Vasilyeva I.V.

Верстка

Издательство "Проспект"

Desktop publishing

"Prospect" Publishing

Ответственный переводчик

Аветисян Г.Р.

Senior translator

Avetisyan G.R.

Создание и поддержка сайта

NEICON (лаборатория Elpub)

Web site is supported by

NEICON (Elpub lab)

Лицензия на шрифты: 23071940 от 14 июля 2023 г.

Номер подписан в печать 14 августа 2025 г. Цена свободная.

© РФК, 2005-2025

Главный редактор

Драпкина О.М. (Москва, Россия)

Editor-in-Chief

Drapkina O.M. (Moscow, Russia)

Заместители главного редактора

Марцевич С.Ю. (Москва, Россия)

Шальнова С.А. (Москва, Россия)

Deputies Editor-in-Chief

Martsevich S.Yu. (Moscow, Russia)

Shalnova S.A. (Moscow, Russia)

Ответственный секретарь

Бутина Е.К. (Москва, Россия)

Executive Editor

Butina E.K. (Moscow, Russia)

Редакционная коллегия

Аничков Д.А. (Москва, Россия)

Ахмеджанов Н.М. (Москва, Россия)

Бойцов С.А. (Москва, Россия)

Бурцев В.И. (Москва, Россия)

Васюк Ю.А. (Москва, Россия)

Вардас П. (Ираклион, Греция)

Гиляревский С.Р. (Москва, Россия)

Горбунов В.М. (Москва, Россия)

Дошчидин В.Л. (Москва, Россия)

Ежов М.В. (Москва, Россия)

Задонченко В.С. (Москва, Россия)

Закирова А.Н. (Уфа, Россия)

Имаева А.Э. (Москва, Россия)

Калинина А.М. (Москва, Россия)

Кобалава Ж.Д. (Москва, Россия)

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

Концевая А.В. (Москва, Россия)

Курбанов Р.Д. (Ташкент, Узбекистан)

Кутишенко Н.П. (Москва, Россия)

Лишута А.С. (Москва, Россия)

Лопатин Ю.М. (Волгоград, Россия)

Лукина Ю.В. (Москва, Россия)

Лукьянов М.М. (Москва, Россия)

Матюшин Г.В. (Красноярск, Россия)

Метельская В.А. (Москва, Россия)

Митковская Н.П. (Минск, Беларусь)

Напалков Д.А. (Москва, Россия)

Небиеридзе Д.В. (Москва, Россия)

Олейников В.Э. (Пенза, Россия)

Подзолков В.И. (Москва, Россия)

Пуска П. (Хельсинки, Финляндия)

Раджеш Раджан (Эль-Кувейт, Кувейт)

Савенков М.П. (Москва, Россия)

Смирнова М.И. (Москва, Россия)

Сычев Д.А. (Москва, Россия)

Ткачева О.Н. (Москва, Россия)

Шалаев С.В. (Тюмень, Россия)

Шостак Н.А. (Москва, Россия)

Якушевич В.В. (Ярославль, Россия)

Якушин С.С. (Рязань, Россия)

Editorial Board

Anichkov D.A. (Moscow, Russia)

Akhmedzhanov N.M. (Moscow, Russia)

Boytsov S.A. (Moscow, Russia)

Burtsev V.I. (Moscow, Russia)

Vasyuk Yu.A. (Moscow, Russia)

Vardas P. (Heraklion, Greece)

Gilyarevskiy S.R. (Moscow, Russia)

Gorbunov V.M. (Moscow, Russia)

Doshchitsin V.L. (Moscow, Russia)

Ezhov M.V. (Moscow, Russia)

Zadionchenko V.S. (Moscow, Russia)

Zakirova A.N. (Ufa, Russia)

Imaeva A.E. (Moscow, Russia)

Kalinina A.M. (Moscow, Russia)

Kobalava Z.D. (Moscow, Russia)

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

Kontsevaya A.V. (Moscow, Russia)

Kurbanov R.D. (Tashkent, Uzbekistan)

Kutishenko N.P. (Moscow, Russia)

Lishuta A.S. (Moscow, Russia)

Lopatin Yu.M. (Volgograd, Russia)

Lukina Yu.V. (Moscow, Russia)

Loukianov M.M. (Moscow, Russia)

Matyushin G.V. (Krasnoyarsk, Russia)

Metelskaya V.A. (Moscow, Russia)

Mitkovskaya N.P. (Minsk, Belarus)

Napalkov D.A. (Moscow, Russia)

Nebieridze D.V. (Moscow, Russia)

Oleynikov V.E. (Penza, Russia)

Podzolkov V.I. (Moscow, Russia)

Puska P. (Helsinki, Finland)

Rajesh Rajan (Kuwait City, Kuwait)

Savenkov M.P. (Moscow, Russia)

Smirnova M.I. (Moscow, Russia)

Sychev D.A. (Moscow, Russia)

Tkacheva O.N. (Moscow, Russia)

Shalaev S.V. (Tyumen, Russia)

Shostak N.A. (Moscow, Russia)

Yakusevich V.V. (Yaroslavl, Russia)

Yakushin S.S. (Ryazan, Russia)

Научный редактор

Демидова Н.А. (Москва, Россия)

Scientific Editor

Demidova N.A. (Moscow, Russia)

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

СОДЕРЖАНИЕ

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Какие данные клинического и лабораторно-инструментального обследования ассоциированы с развитием феномена невосстановленного коронарного кровотока у пациентов с острым коронарным синдромом?

Константинова Е. В., Ильин Ю. С.,
Великоцкий А. А. и др.200

Новые возможности доклинической диагностики кардиотоксичности противоопухолевой терапии: результаты обсервационного исследования

Васюк Ю. А., Выжигин Д. А., Шупенина Е. Ю. и др.209

Антитромботическая терапия у пациентов с фибрилляцией предсердий, госпитализированных по поводу инфаркта миокарда в 2016-2023 гг.: анализ выполнения клинических рекомендаций

Переверзева К. Г., Якушин С. С., Киндякова Н. А.,
Мамедов П. Р.217

СТРАНИЦЫ НАЦИОНАЛЬНОГО ОБЩЕСТВА ДОКАЗАТЕЛЬНОЙ ФАРМАКОТЕРАПИИ

Практика применения чрескожных коронарных вмешательств при остром коронарном синдроме без подъема сегмента ST (по данным регистра CONTRAST)

Марцевич С. Ю., Калайджян Е. П.,
Загребельный А. В. и др.226

АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ КЛИНИЧЕСКОЙ ФАРМАКОЛОГИИ

Прямые методы оценки приверженности к антигипертензивной терапии: контролируемый прием препаратов и терапевтический лекарственный мониторинг

Ионов М. В., Емельянов И. В., Конради А. О.234

Эффективность фиксированной комбинации розувастатина и эзетимиба при гетерозиготной семейной гиперхолестеринемии по данным регистра РЕНЕССАНС

Алексеева И. А., Ежов М. В., Тюрин А. В. и др.244

Ривароксабан в профилактике инсульта при неклапанной фибрилляции предсердий: какие факты важны для клинициста?

Явелов И. С.257

CONTENTS

ORIGINAL STUDIES

Which clinical, laboratory, and instrumental factors are associated with the development of the no-reflow phenomenon in patients with acute coronary syndrome?

Konstantinova E. V., Ilin Yu. S.,
Velikotskiy A. A., et al.200

New opportunities for preclinical diagnostics of antitumor therapy cardiotoxicity: results of an observational study

Vasyuk Y. A., Vyzhigin D. A., Shupenina E. Y., et al.209

Antithrombotic therapy in patients with atrial fibrillation hospitalised with myocardial infarction in 2016-2023: timeliness of clinical guideline adherence

Pereverzeva K. G., Yakushin S. S., Kindyakova N. A.,
Mamedov P. R.217

PAGES OF RUSSIAN NATIONAL SOCIETY OF EVIDENCE-BASED PHARMACOTHERAPY

Practice of percutaneous coronary interventions in non-ST-elevation acute coronary syndrome (based on the CONTRAST registry data)

Martsevich S. Yu., Kalaydzhyan E. P.,
Zagrebelskiy A. V., et al.226

CURRENT QUESTIONS OF CLINICAL PHARMACOLOGY

Direct methods for assessing adherence to antihypertensive therapy: witnessed intake and therapeutic drug monitoring

Ionov M. V., Emelyanov I. V., Konradi A. O.234

Effectiveness of fixed-dose combination of rosuvastatin and ezetimibe in heterozygous familial hypercholesterolemia from the RENAISSANCE registry

Alekseeva I. A., Ezhov M. V., Tyurina A. V., et al.244

Rivaroxaban in stroke prevention in patients with non-valvular atrial fibrillation: what facts are important for the clinician?

Yavelov I. S.257

СМЕЖНЫЕ ВОПРОСЫ КАРДИОЛОГИИ

Параметры вариабельности сердечного ритма у больных системной склеродермией: взаимосвязь с характеристиками заболевания и проводимой терапией

Аветисян Г. Р., Аничков Д. А., Клименко А. А.,
Донцова А. И. 264

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Неиммуногенная стафилокиназа в лечении массивной тромбоэмболии лёгочной артерии высокого риска на фоне субдуральной гематомы

Константинов С. Л., Чефранова Ж. Ю.,
Стрябкова Г. И. и др. 275

ТОЧКА ЗРЕНИЯ

Митральная регургитация: причины и механизмы развития, диагностика и исходы

Андрияшкина Д. Ю., Демидова Н. А.,
Гевондян К. Р., Клименко А. А. 281

Новые аспекты диагностики синдрома такоцубо

Абдузамалова Н. М., Мамедов М. Н. 289

Диабетическая кардиомиопатия: исключительно осложнение или отдельное малоизученное заболевание?

Марданов Б. У., Мамедов М. Н. 298

ASSOCIATED PROBLEMS OF CARDIOLOGY

Heart rate variability parameters in patients with systemic sclerosis: association with disease characteristics and therapy

Avetisian G. R., Anichkov D. A., Klimenko A. A. ,
Dontsova A. I. 264

CLINICAL CASE

Non-immunogenic staphylokinase in the high-risk pulmonary embolism treatment with subdural hematoma

Konstantinov S. L., Chefranova Zh. Yu.,
Stryabkova G. I., et al. 275

POINT OF VIEW

Mitral regurgitation: etiology, pathogenesis, diagnosis, and outcomes

Andriyashkina D. Yu., Demidova N. A.,
Gevondyan K. R., Klimenko A. A. 281

New aspects in the diagnosis of takotsubo syndrome

Abduzhamalova N. M., Mamedov M. N. 289

Diabetic cardiomyopathy: merely a complication or a distinct understudied disease?

Mardanov B. U., Mamedov M. N. 298

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Какие данные клинического и лабораторно-инструментального обследования ассоциированы с развитием феномена невосстановленного коронарного кровотока у пациентов с острым коронарным синдромом?

Константинова Е. В.^{1,2} *, Ильин Ю. С.¹, Великоцкий А. А.², Черников А. О.^{1,2}, Жданова М. С.³, Площенко Е. В.²

¹ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова» Минздрава России (Пироговский Университет), Москва, Россия

²ГБУЗ «Городская клиническая больница № 1 им. Н. И. Пирогова» Департамента здравоохранения Москвы, Москва, Россия

³ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

Цель. Изучить клинические и лабораторно-инструментальные факторы, ассоциированные с развитием феномена невосстановленного коронарного кровотока, у пациентов с инфарктом миокарда в работе кардиологической службы скоромошного стационара.

Материал и методы. Для проведения исследования была сформирована база данных 2090 пациентов с диагнозом «Острый коронарный синдром», последовательно госпитализированных в региональный сосудистый центр. После проведения чрескожного коронарного вмешательства и оценки коронарного кровотока по шкале TIMI, у 59 пациентов отмечался феномен невосстановленного коронарного кровотока, эти пациенты составили 1-ю группу. 2-я группа (n=149) была сформирована случайным образом из оставшихся 2031 пациентов с финальным коронарным кровотоком TIMI 3. Между группами проводилось сравнение клинико-демографических, лабораторных и инструментальных данных; факторов, влияющих на развитие феномена «no-slow-reflow». Статистическую обработку данных выполняли в программе STATISTICA, с использованием методов параметрического и непараметрического анализа.

Результаты. В 1-й группе пациентов сахарный диабет встречался с частотой 42,4%, во 2-й — 22,8%, p=0,003. По данным лабораторных исследований у пациентов 1-й и 2-й групп средний уровень лейкоцитов крови составил $10,9 \times 10^9/\text{л}$ и $9,5 \times 10^9/\text{л}$, соответственно, p=0,0015; абсолютное содержание нейтрофилов $8,4 \times 10^9/\text{л}$ и $6,6 \times 10^9/\text{л}$, p=0,0003. В 1-й и 2-й группах пациентов фракция выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ) составила в среднем 42% и 45% соответственно, p=0,0015. В 1-й группе выявлялись изменения по передней стенке ЛЖ на электрокардиограмме в 59% случаев, во 2-й — в 50%, p=0,018. Проксимальное поражение инфаркт-связанной артерии в 1-й группе наблюдалось в 88%, во 2-й — в 40%, p<0,0001. По данным бинарной логистической регрессии независимыми факторами риска развития феномена «no-/slow-reflow» являются: уровень поражения инфаркт-связанной артерии [OR=3,33; 95% CI: 1,67-6,57; p<0,001], ФВ ЛЖ [OR=1,1; 95% CI: 1,04-1,17; p<0,001], время от начала болевого синдрома до реваскуляризации [OR=1,03; 95% CI: 0,95-0,996; p=0,02].

Заключение. Длительное общее время ишемии миокарда, наличие сахарного диабета, более низкая ФВ ЛЖ, повышенное содержание лейкоцитов и нейтрофилов крови, передняя локализация инфаркта миокарда, более проксимальный уровень окклюзии коронарной артерии, ассоциированы с развитием «no-/slow-reflow» у пациентов с инфарктом миокарда в реальной клинической практике.

Ключевые слова: феномен невосстановленного коронарного кровотока, чрескожное коронарное вмешательство, острый коронарный синдром, инфаркт миокарда, инфаркт-связанная артерия, лейкоциты, нейтрофилы, сахарный диабет.



Для цитирования: Константинова Е. В., Ильин Ю. С., Великоцкий А. А., Черников А. О., Жданова М. С., Площенко Е. В. Какие данные клинического и лабораторно-инструментального обследования ассоциированы с развитием феномена невосстановленного коронарного кровотока у пациентов с острым коронарным синдромом? *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2025;21(3):200-208. DOI: 10.20996/1819-6446-2025-3190. EDN: ZRIATV

Which clinical, laboratory, and instrumental factors are associated with the development of the no-reflow phenomenon in patients with acute coronary syndrome?

Konstantinova E. V.^{1,2}*, Ilin Yu. S.¹, Velikotskiy A. A.², Chernikov A. O.^{1,2}, Zhdanova M. S.³, Ploshchenkov E. V.²

¹Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

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

³Sechenov First Moscow State Medicine University, Moscow, Russia

Aim. To determine clinical, laboratory, and instrumental factors associated with no-reflow phenomenon in patients with myocardial infarction in the work of cardiology service of the emergency hospital.

Material and methods. A database of 2090 patients diagnosed with acute coronary syndrome and consecutively admitted to a regional vascular center was established for the study. Following percutaneous coronary intervention and assessment of coronary blood flow using the TIMI scale, 59 patients had the no-reflow

phenomenon; these patients formed Group 1. Group 2 (n=149) was formed randomly from the remaining 2031 patients with final coronary blood flow TIMI 3. A comparative analysis of clinical, demographic, laboratory, and instrumental data between the two groups was performed, along with an assessment of factors influencing the development of the no-/slow-reflow phenomenon. Statistical analysis was performed using STATISTICA software (data analysis software system), version 10, StatSoft, Inc., using both parametric and non-parametric analysis methods.

Results. In Group 1 diabetes mellitus was observed in 42.4% of patients compared to 22.8% in Group 2, $p=0.003$. Laboratory tests showed that the mean blood leukocyte count was $10.9 \times 10^9/L$ in Group 1 and $9.5 \times 10^9/L$ in Group 2, $p=0.0015$; absolute neutrophil count was $8.4 \times 10^9/L$ and $6.6 \times 10^9/L$, respectively, $p=0.0003$. The mean left ventricular ejection fraction was 42% in Group 1 and 45% in Group 2, $p=0.0015$. Electrocardiographic changes in the anterior wall of the left ventricle were detected in 59% of Group 1 patients and 50% of Group 2 patients, $p=0.018$. Proximal lesions of the infarct-related artery were identified in 88% of Group 1 patients and 40% of Group 2 patients, $p<0.0001$. Binary logistic regression analysis revealed independent risk factors for the development of the no-/slow-reflow phenomenon: level of infarct-related artery lesion [OR=3.33; 95% CI: 1.67-6.57; $p<0.001$], left ventricular ejection fraction [OR=1.1; 95% CI: 1.04-1.17; $p<0.001$], and time from pain onset to revascularization [OR=1.03; 95% CI: 0.95-0.996; $p=0.02$].

Conclusion. Prolonged total myocardial ischemia time, the presence of diabetes mellitus, lower left ventricular ejection fraction, elevated blood leukocyte and neutrophil counts, anterior localization of myocardial infarction, and more proximal occlusion of the coronary artery are associated with the development of the no-/slow-reflow phenomenon in patients with myocardial infarction in real clinical practice.

Keywords: no-reflow phenomenon, percutaneous coronary intervention, acute coronary syndrome, myocardial infarction, infarct-related artery, leukocytes, neutrophils, diabetes mellitus.

For citation: Konstantinova E. V., Ilin Yu. S., Velikotskiy A. A., Chernikov A. O., Zhdanova M. S., Plushchenkov E. V. Which clinical, laboratory, and instrumental factors are associated with the development of the no-reflow phenomenon in patients with acute coronary syndrome? *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2025;21(3):200-208. DOI: 10.20996/1819-6446-2025-3190. EDN: ZRIATV

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

Received/Поступила: 05.05.2025

Review received/Рецензия получена: 12.06.2025

Accepted/Принята в печать: 30.06.2025

Введение

Проведение чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) у пациентов с инфарктом миокарда (ИМ) в большинстве случаев необходимо, эффективно, безопасно, и все более широко применяется в реальной клинической практике [1]. Однако в ряде случаев ЧКВ сопряжено с возможным развитием осложнений, одним из которых является феномен невосстановленного/замедленного коронарного кровотока («no-/slow-reflow») [2]. Этот феномен может встречаться от 2 до 50% всех случаев ИМ с подъемом сегмента ST электрокардиограммы (ЭКГ) [3-7]. Разброс данных, вероятно, обусловлен отсутствием общепризнанного эффективного метода диагностики. Предлагались разнообразные диагностические методы: динамика изменений ЭКГ, контрастная эхокардиография (ЭхоКГ), контрастная магнитно-резонансная томография (МРТ), данные коронароангиографии (КАГ). Динамика изменений сегмента ST на ЭКГ может коррелировать с восстановлением кровотока в инфаркт-связанной артерии (ИСА) но обладает низкой чувствительностью [8]. Контрастная ЭхоКГ позволяет диагностировать нарушения перфузии миокарда на уровне микроциркуляторного русла существенно более точно [9]. Ограничением метода могут быть возможности аппарата, оператора и доступность контраста.

МРТ сердца с контрастированием является наиболее чувствительным методом для выявления феномена «no-/slow-reflow» [10]. Однако проведение метода в подавляющем большинстве случаев невозможно сразу после ЧКВ у пациента с ИМ.

В литературе можно встретить несколько названий и несколько определений феномена невосстановленного/замедленного коронарного кровотока. В контексте проведенной работы имеется в виду то определение, которое соответствует термину «феномен no-reflow» и подразумевает ангиографическую оценку [11]. В повседневной работе ЧКВ-центра феномен невосстановленного коронарного кровотока устанавливается на основании кровотока по шкале TIMI (Thrombolysis In Myocardial Infarction) при проведении контрольной КАГ [12].

Несмотря на длительное изучение феномена невосстановленного коронарного кровотока, значительный объем литературных данных, по-прежнему требуют уточнения вопросы, связанные с механизмами его развития, распространенностью, факторами, ассоциированными с его возникновением. Таким образом, цель исследования — изучить клинические и лабораторно-инструментальные факторы, ассоциированные с развитием феномена невосстановленного коронарного кровотока, у пациентов с ИМ в работе кардиологической службы скорой помощи стационара.

Материал и методы

В исследование было включено 2090 пациентов с диагнозом «Острый коронарный синдром» (ОКС), последовательно госпитализированных в ГКБ №1 им. Н. И. Пирогова г. Москвы в период с 1 января 2017 по 1 ноября 2022 гг. по каналу скорой медицинской помощи или обратившихся самостоятельно-

но. Критерии исключения: проведенная тромболитическая терапия, отказ от КАГ или ЧКВ, отсутствие обструктивного поражения коронарных артерий, многососудистое поражение коронарных артерий, требующее операции коронарного шунтирования, агональное состояние больного.

У всех пациентов анализировали демографические, анамнестические, клинические, лабораторные, инструментальные, прицельно — ангиографические показатели. Скорость клубочковой фильтрации (СКФ) рассчитывали по формуле СКД-EPI. При КАГ оценивали стандартные показатели, включая тип коронарного кровоснабжения миокарда, локализацию и уровень поражения ИСА. При выполнении КАГ у всех больных была проанализирована степень коронарного кровотока в ИСА по шкале TIMI как до, так и после ЧКВ. ИСА идентифицировалась на основании совокупности данных, включая: ЭКГ критерии топической локализации ишемических изменений, оценку коронарного кровотока по шкале TIMI от 0 до 3, ангиографические признаки осложнённой атеросклеротической бляшки, а именно, наличие пристеночных тромбов, подрытых краёв и нестабильной морфологии поражения.

Феномен «no-reflow» определялся как отсутствие антероградного поступления контрастного вещества или минимальный кровоток дистальнее места окклюзии и имплантации стента (TIMI 0 и TIMI 1, соответственно). Феномен «slow-reflow» определялся как степень кровотока TIMI 2 по данной шкале. Все пациенты были разделены на 2 группы: с невосстановленным/замедленным кровотоком (TIMI 0-2) (59 пациентов — они составили 1-ю группу) и с нормальным кровотоком (TIMI 3) (2031 пациент).

Из 2031 пациента (с финальным антероградным кровотоком TIMI 3 и отсутствием значимых различий в характере поражения коронарного русла, в сравнении с 1-й группой пациентов с невосстановленным кровотоком), случайным образом было отобрано 149 пациентов, составивших 2-ю группу [13].

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

Статистическую обработку данных выполняли в программе Statistica 10 (StatSoft Inc, США), с использованием методов параметрического и непараметрического анализа. Все количественные данные проверяли на предмет нормальности распределения. В случае нормального распределения количественные данные представляли в виде среднего и стандартного отклонения ($M \pm SD$). Ненормально распределенные количественные величины описывали при помощи медианы (Me) с указанием нижнего и верхнего

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

Результаты

Клинико-демографические характеристики всех пациентов, вошедших в окончательный анализ и составивших 1-ю и 2-ю группу представлены в табл. 1.

Выделенные для анализа 1-я и 2-я группы пациентов значимо не различались по возрасту (66 ± 12 лет и $64 \pm 11,5$ лет, $p = 0,398$), полу (59% мужчин и 70,5% мужчин, $p = 0,122$), индексу массы тела ($27,3 \text{ кг/м}^2$ vs $27,6 \text{ кг/м}^2$, $p = 0,842$), курению (42,6% и 48,6%, $p = 0,486$), наличию хронической болезни почек С3а-С5 (45,8% и 28,9%, $p = 0,229$), гипертонической болезни (89,7% и 92%, $p = 0,599$), ИМ в анамнезе (12,1% и 17,45%, $p = 0,342$), фибрилляция предсердий (8,6% и 9,4%, $p = 0,862$), ЧКВ в анамнезе (8,6% vs 11,4%, $p = 0,559$).

При этом, статистически значимые различия наблюдались по частоте сахарного диабета (СД) (рис. 2). В 1-й группе пациентов СД встречался с частотой 42,4%, во 2-й — с частотой 22,8%, $p = 0,003$. При этом СД встречается в 2,6 раза чаще в группе с невосстановленным/замедленным кровотоком, чем в группе без феномена «no-/slow-reflow» [ОШ $2,642 \pm 0,331$; 95% ДИ: 1,382-5,052; $p < 0,05$].

Пациенты 1-й и 2-й групп значимо различались по содержанию лейкоцитов в крови ($10,9 \times 10^9/\text{л}$ vs $9,5 \times 10^9/\text{л}$, $p = 0,0015$), по абсолютному содержанию нейтрофилов ($8,4 \times 10^9/\text{л}$ vs $6,6 \times 10^9/\text{л}$ в 1 и 2

Таблица 1. Клинико-демографические характеристики пациентов, включённых в исследование

Параметр	1-я группа (n=59)	2-я группа (n=149)	p
Возраст, лет (M±SD)	66±12	64±11,5	0,398
Пол: муж./жен., n (%)	35 (59,3)/24 (40,7)	105 (70,5)/44 (29,5)	0,122
ИМТ, кг/м ² (Me [Q1; Q3])	27,3 [25; 32]	27,6 [24,8; 31,5]	0,842
Курение, n (%)	20 (42,6)	53 (48,6)	0,486
Пациенты с ГБ, n (%)	52 (89,7)	137 (92)	0,599
ХБП С3а-С5, n (%)	27 (45,8)	43 (28,9)	0,229
Сахарный диабет, n (%)	25 (42,4)	34 (22,8)	0,003
Фибрилляция предсердий, n (%)	5 (8,6)	14 (9,4)	0,862
Пациенты с ИМ в анамнезе, n (%)	7 (12,1)	26 (17,45)	0,342
Пациенты с ЧКВ в анамнезе, n (%)	5 (8,6)	17 (11,4)	0,559

Данные представлены в виде M±SD или Me [Q1; Q3], если не указано иное

ИМТ — индекс массы тела, ГБ — гипертоническая болезнь, ХПБ — хроническая болезнь почек, С1 — скорость клубочковой фильтрации (СКФ) ≥90 мл/мин, С2 — СКФ 60-89 мл/мин, С3а — СКФ 45-59 мл/мин, С3b — СКФ 30-44 мл/мин, С4 — СКФ 15-29 мл/мин, С5 — СКФ <15 мл/мин

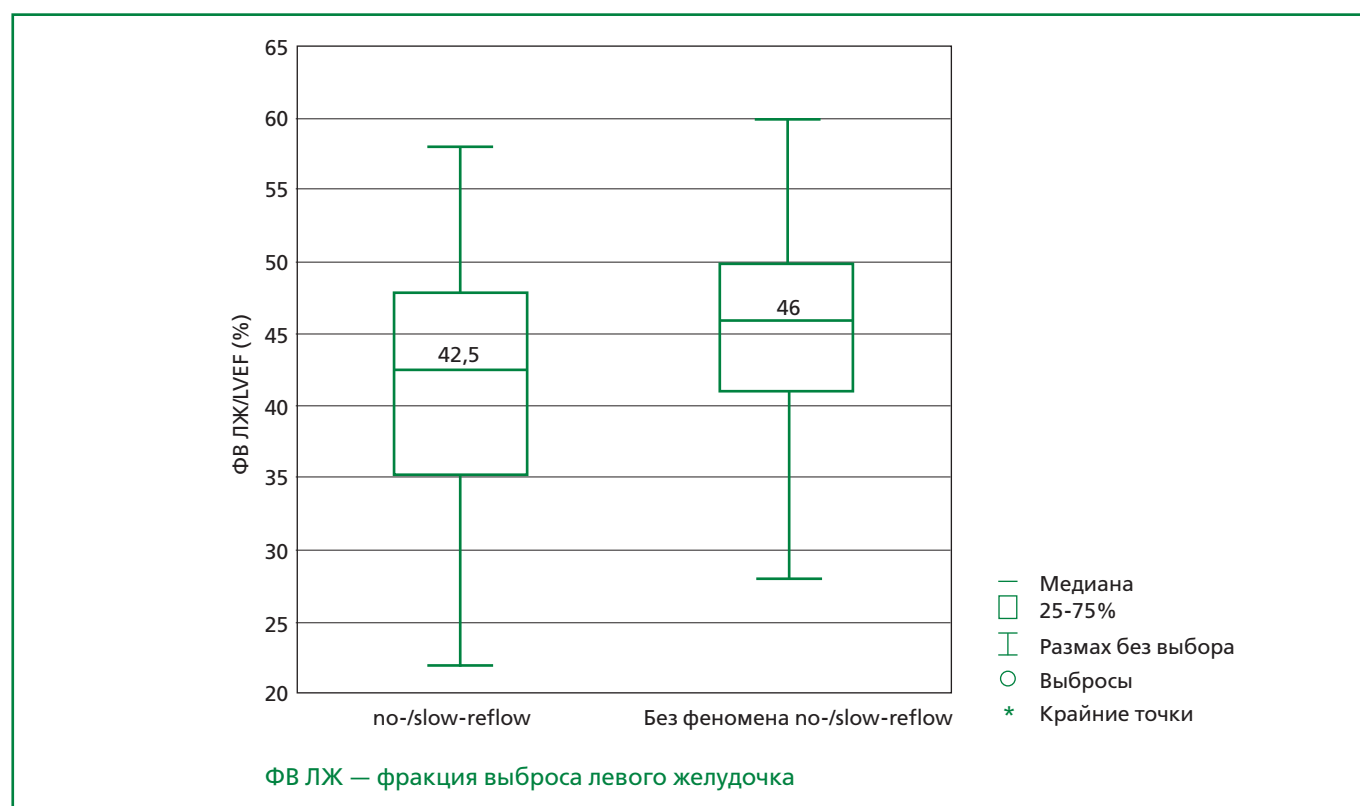
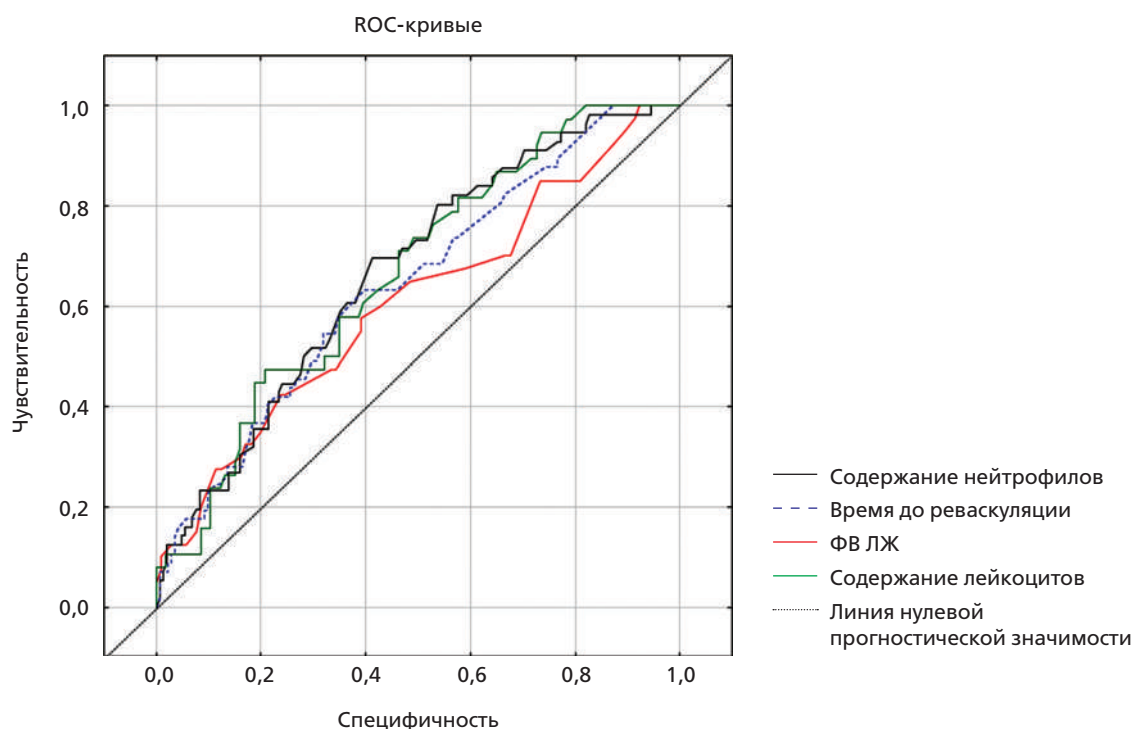


Рисунок 1. Среднее значение ФВ ЛЖ (%) в зависимости от наличия/отсутствия феномена «no-/slow-reflow».

группе, соответственно, $p=0,0003$), по относительному содержанию нейтрофилов/лейкоцитам (77,5% vs 70,8% в 1 и 2 группе, соответственно, $p=0,01$) (табл. 2) Другие проанализированные лабораторные показатели среди пациентов 1-й и 2-й групп значимо не различались и составили, соответственно: гематокрит (43,4% vs 41,9%, $p=0,087$), креатинин при поступлении (98,9 мкмоль/л vs 91,2 мкмоль/л, $p=0,216$), мочевины (6,2 ммоль/л vs 5,9 ммоль/л в 1 и 2 группе, соответственно, $p=0,119$), СКФ (63 мл/

мин/1,73 м² vs 70,4 мл/мин/1,73 м² в 1-й и 2-й группе, $p=0,09$), общий холестерин ($5,02 \pm 1,3$ ммоль/л vs $5,07 \pm 1,39$ ммоль/л, $p=0,819$), холестерин липопротеидов низкой плотности ($2,92 \pm 1,18$ ммоль/л vs $3,18 \pm 1,3$ ммоль/л, $p=0,266$), глюкоза (8,3 ммоль/л vs 8,1 ммоль/л, $p=0,278$).

По данным ЭКГ при поступлении в стационар элевация сегмента ST относительно изолинии была зарегистрирована в 83,1% случаев (у 49 человек) в 1-й группе пациентов и у 73,2% (у 109 человек) во 2-й



Параметр	AUC	95% ДИ
Содержание нейтрофилов крови	0,668	0,501-0,511
Содержание лейкоцитов крови	0,665	0,571-0,743
Время от начала болевого синдрома до реваскуляризации	0,644	0,503-0,633
ФВ ЛЖ	0,606	0,529-0,576

ДИ — доверительный интервал, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка

Рисунок 2. ROC-анализ факторов, ассоциированных с развитием «no-/slow-reflow».

Таблица 2. Лабораторные показатели пациентов с ОКС при поступлении в стационар в группах

Параметр	1-я группа (n=59)	2-я группа (n=149)	p
Лейкоциты крови, $\times 10^9/\text{л}$ (Me [Q1; Q3])	10,9 [9,1; 13,2]	9,5 [7,4; 11,6]	0,0015
Нейтрофилы крови, $\times 10^9/\text{л}$ (Me [Q1; Q3])	8,4 [6,9; 15,7]	6,6 [5,2; 7,6]	0,0003
Отношение нейтрофилы/лейкоциты, % (Me [Q1; Q3])	77,5 [66; 82,2]	70,8 [62,1; 79,6]	0,01
Глюкоза крови, ммоль/л (Me [Q1; Q3])	8,3 [6,8; 10,9]	8,1 [6,8; 9,9]	0,278
Мочевина плазмы крови, ммоль/л (Me [Q1; Q3])	6,2 [5,3; 7,7]	5,9 [4,8; 7,5]	0,119
Креатинин, ммоль/л (Me [Q1; Q3])	98,9 [82,7; 115,3]	91,2 [82,6; 106,6]	0,216
СКФ по CKD-EPI, мл/мин/1,73 м ² (Me [Q1; Q3])	63 [47; 83]	70,4 [57; 82]	0,09
Холестерин, ммоль/л (M \pm SD)	5,02 \pm 1,3	5,07 \pm 1,39	0,819
ЛНП, ммоль/л (M \pm SD)	2,92 \pm 1,18	3,18 \pm 1,3	0,266

ОКС — острый коронарный синдром, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, ЛНП — липопротеиды низкой плотности

группе ($p=0,132$). Изменения передней стенки левого желудочка (ЛЖ) по данным ЭКГ наблюдались в 59% (у 35 человек) в 1-й группе и 50% случаев — во 2-й ($p=0,018$).

Фракция выброса (ФВ) ЛЖ по данным ЭхоКГ, выполненной в 1-е сутки госпитализации, в среднем составила в 1-й группе пациентов 42%, во 2-й — 45%, $p=0,0015$.

По данным КАГ уровень поражения ИСА в 1-й группе в 88% случаев был проксимальный (у 52 пациентов), во 2-й группе — в 40% (у 59 пациентов) ($p<0,0001$). ИСА была окклюзирована в среднем сегменте в 10% случаев в 1-й группе и 52% случаев во 2-й ($p<0,0001$).

При анализе времени от момента начала заболевания до открытия ИСА оказалось, что вре-

Таблица 3. Локализация очага ишемического повреждения по данным ЭКГ в исследуемых группах

Локализация ИМ, n (%)	1-я группа, n=59	2-я группа, n= 149	p
Передний	35 (59,3)	75 (50,3)	0,018
Нижний	17 (28,8)	60 (40,2)	
Нижне-боковой	1 (1,7)	0 (0)	
Нижне-боковой, ПЖ	1 (1,7)	0 (0)	
Нижний, ПЖ	2 (3,4)	0 (0)	
Передне-боковой	1 (1,7)	3 (2,0)	
Передне-нижний	2 (3,4)	1 (0,7)	
Распространённый передний	0 (0)	6 (4,0)	
Задне-боковой	0 (0)	4 (2,68)	
ЭКГ – электрокардиография, ПЖ – правый желудочек			

Таблица 4. ИСА у пациентов в изучаемых группах

ИСА, n (%)	1-я группа	2-я группа	p
Передняя межжелудочковая артерия	33 (55,93)	62 (41,61)	0,657
Правая коронарная артерия	17 (28,81)	55 (36,91)	
Ветви тупого края	1 (1,69)	2 (1,34)	
Огибающая ветвь левой коронарной артерии	4 (6,78)	19 (12,75)	
Диагональные ветви	1 (1,69)	2 (1,34)	
Интермедиарная артерия	0 (0)	2 (1,34)	
Ствол левой коронарной артерии	1 (1,69)	3 (2,01)	
Многососудистое поражение	2 (3,39)	4 (2,68)	
ИСА — инфаркт-связанная артерия			

мя «боль-баллон» составило 7,0 (3,0; 16,0) ч в 1-й группе и 4,0 (2,3; 8,3) ч во 2-й группе, $p=0,004$. Пациентам 1-й группы реваскуляризация в целом выполнялась на 3 ч позже, чем у пациентов 2-й группы.

Построение характеристических кривых подтвердило зависимость возникновения феномена невосстановленного/замедленного кровотока от содержания лейкоцитов и нейтрофилов в крови больных с ИМ при поступлении, а также от времени от начала боли до реваскуляризации, ассоциацию с величиной ФВ ЛЖ. Все ROC-кривые вышеперечисленных параметров не пересекали линию нулевой прогностической значимости и их площадь под кривой (AUC) оказалась достаточно велика.

При помощи бинарной логистической регрессии было определено, что основными независимыми факторами риска развития феномена «no-/slow-reflow» являются: уровень поражения ИСА [ОШ 3,33; 95% ДИ: 1,67-6,57; $p<0,001$], исходный кровоток по TIMI [ОШ 1,83; 95% ДИ: 1,24-2,72; $p=0,003$], ФВ ЛЖ [ОШ 1,1; 95% ДИ: 1,04-1,17; $p<0,001$], время от начала болевого синдрома до реваскуляризации [ОШ 1,03; 95% ДИ: 0,95-0,996; $p=0,02$].

Обсуждение

В проведенном исследовании авторы определили лабораторно-инструментальные факторы, ассоциированные с развитием феномена невосстановленного

коронарного кровотока после выполнения ЧКВ у пациентов с ИМ в повседневной работе кардиологической службы стационара.

Обращало на себя внимание, что группы пациентов, выделенные в зависимости от наличия или отсутствия феномена «no-/slow-reflow» не различались по полу и возрасту, поэтому не представляется возможным выделить какую-то гендерную группу или возраст пациентов, ассоциированных с возникновением данного феномена.

Среди проанализированной коморбидной патологии наличие СД было значимо ассоциировано с развитием феномена невосстановленного коронарного кровотока. Эти данные находят подтверждение и в работах других авторов [14-18]. Механизмы, лежащие в основе патогенеза феномена невосстановленного кровотока — это не только процессы дистальной эмболии и микроваскулярной обструкции, но, прежде всего, процесс реперфузионного и продолжающегося ишемического повреждения [19]. При длительном ишемическом повреждении и, особенно, при реперфузии миокарда имеют большое значение процессы воспаления и иммунного ответа, составляющие звенья которых представляют собой сложную сеть взаимопереплетающихся каскадов. Многие иммунные реакции, наблюдаемые при ишемии/реперфузионном повреждении, по-видимому, имеют тенденцию к эскалации на фоне имеющегося у пациента СД [15].

Закономерным отражением более значительной активации системной воспалительной реакции

и реакции в очаге ишемического повреждения миокарда является обнаруженный в настоящем исследовании в крови пациентов с феноменом невосстановленного кровотока более высокий уровень лейкоцитов и нейтрофилов крови. Эти клетки играют значительную роль не только в развитии воспалительных реакций, но принимают участие в регуляции функции эндотелия, выраженности окислительного стресса и выработке цитокинов, включая провоспалительные [20, 21]. Нейтрофилы продуцируют многочисленные вазоактивные вещества, что может приводить к дополнительной вазоконстрикции и формированию отека ткани, что способствует развитию феномена «no-reflow» [17, 22].

Ассоциация между феноменом невосстановленного коронарного кровотока и снижением ФВ ЛЖ, вероятно, может быть обусловлена тем, что, несмотря на открытый просвет сосуда, фактически продолжается повреждение миокарда. Миокард повреждается как за счет продолжающейся ишемии (дополнительный вклад в который вносят и дистальная микроэмболия и дисфункция эндотелия и т.д.), так и за счёт реперфузионного повреждения, что приводит к увеличению размеров некроза миокарда [7, 18, 23]. При этом, по-видимому, снижение ФВ ЛЖ может быть не только следствием, но и условием для развития микроциркуляторной дисфункции. Пациенты с исходно сниженной ФВ ЛЖ могут быть более чувствительны к реперфузионному стрессу, что усиливает риск невосстановленного кровотока.

Оценка ЭКГ является рутинным, простым и дешёвым методом, поэтому многие авторы изучали возможность его применения для суждения о наличии и степени выраженности феномена невосстановленного коронарного кровотока. Так F. Dindas и соавт. установлена возможность прогнозирования развития феномена «no-/slow-reflow» при помощи QRS-индекса Сильвестра и оценки QRS-T паттерна у пациентов с ОКС без элевации сегмента ST [24]. В проведенной работе не проводился такой специфический анализ ЭКГ, однако необходимо отметить интересную особенность исследования F. Dindas и соавт.: исследуемую группу составили пациенты с ИМ без подъёма сегмента ST [24]. В представленном исследовании не у всех включенных пациентов, вошедших в окончательный анализ данных и у которых наблюдалось развитие «no-/slow-reflow» на контрольной КАГ, наблюдался подъём сегмента ST ЭКГ. Изменения передней стенки ЛЖ на ЭКГ в группе больных с развитием феномена «slow-/no-reflow» авторы наблюдали значимо чаще, что, возможно, объясняется большим размером очага ишемического повреждения при передней локализации ИМ и, следовательно, более активным местным и системным воспалительным и иммунным ответом на повреждение при такой локализации ишемического очага.

При этом, по данным исходной КАГ — выполненной до ЧКВ — не установлено различий по частоте по-

ражения той или иной ИСА в 1-й и 2-й группах пациентов. Все указанное может отражать в некоторой степени несоответствия между топической ЭКГ диагностикой очага ишемического повреждения и данными по поражению той или иной ИСА по данным КАГ. Похожие результаты описали китайские исследователи [16]. В настоящем исследовании наблюдалась взаимосвязь между проксимальным повреждением ИСА и частотой развития невосстановленного коронарного кровотока. По-видимому, при проксимальном поражении ИСА большая масса миокарда вовлекается в ишемическое повреждение, что в свою очередь увеличивает выраженность воспалительных реакций в очаге ишемического повреждения, дисфункции эндотелия и тромбозом микроваскулярного русла. Кроме того, увеличивается масса миокарда, вовлечённая в реперфузионное повреждение [6]. Несмотря на то, что анатомическая локализация поражения ИСА (в том числе проксимальная окклюзия) не является, очевидно, модифицируемым фактором риска, клиническое значение этого фактора, по мнению авторов, заключается в возможности ранней стратификации риска и, соответственно, индивидуализации стратегии реперфузии. Так, возможно рассматривать пациента с ОКС при ангиографической верификации проксимального поражения ИСА уже на начальном этапе интервенционного вмешательства, как находящегося в группе высокого риска развития феномена «no-/slow-reflow» и иметь в виду возможность применения агрессивной антитромботической терапии (включая, например, ингибиторы IIb/IIIa рецепторов), использования интракоронарного введения вазоактивных препаратов. С точки зрения техники проведения вмешательства, по-видимому, целесообразно избегать у таких пациентов повторной и агрессивной пред- и постдилатации, ограничивая механическую травматизацию интимы сосуда.

Время ишемии миокарда (от возникновения симптомов, до проведения ЧКВ) как в проведенном исследовании, так и в работах других авторов, являлось значимым фактором, влияющим на возникновение феномена невосстановленного коронарного кровотока [16, 23, 25, 26].

Ограничения исследования

Проанализированные в исследовании факторы не являются исчерпывающими с точки зрения патогенеза рассмотренного феномена и возможных мишеней для коррекции, но они доступны для выявления в реальной клинической практике. Данная публикация предоставляет часть результатов регистра стационара по пациентам с ОКС и не включала анализ других параметров КАГ, кроме указанных в данной статье.

Работа представляет собой одноцентровое исследование, что могло отражаться в формировании единого мнения в диагностике; в заключительный анализ включена выборка сравнительно небольшого размера.

Заключение

Феномен невосстановленного/замедленного кровотока, диагностирующийся по данным контрольной КАГ при выполнении первичного ЧКВ у пациентов с ИМ, изучается многие годы и даже десятки лет, но многие вопросы по-прежнему остаются открытыми. Авторы проанализировали ряд клинических факторов и результатов лабораторно-инструментального обследования, ассоциированных с развитием феномена «no-/slow-reflow» в реальной клинической практике. Такие факторы, как общее время ишемии миокарда, наличие СД, низкая ФВ ЛЖ, повышенное содержание лейкоцитов и нейтрофилов крови, передняя локализация ИМ, проксимальный уровень окклюзии коронарной артерии, были ассоциированы с развитием «no-/slow-reflow». По данным логистической регрессии независимыми предикторами невосстановленного кровотока служили: проксимальный уровень пора-

жения коронарной артерии, сниженная ФВ ЛЖ, а также увеличение времени до реваскуляризации. Для того, чтобы влиять на частоту развития феномена невосстановленного коронарного кровотока, необходимо принимать во внимание возможности коррекции указанных факторов. С учетом неизменяемых факторов, таких, как анатомический уровень поражения ИСА, представляется возможной выработка корректной тактики ведения каждого пациента с ОКС в зависимости от предикторов и факторов риска, ассоциированных с развитием феномена невосстановленного коронарного кровотока, в частности, с теми факторами, которые были получены в проведенном исследовании.

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

Финансирование: нет.
Funding: none.

References / Литература

- Boytsov SA, Shakhnovich RM, Tereschenko SN, et al. Features of the Reperfusion Therapy for ST-Segment Elevation Myocardial Infarction According to the Russian Registry of Acute Myocardial Infarction — REGION-IM. *Kardiologiya*. 2024;64(2):3-17. (In Russ.) [Бойцов С.А., Шахнович Р.М., Терещенко С.Н. и др. Особенности реперфузионной стратегии лечения пациентов с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST по данным Российского регистра острого инфаркта миокарда — РЕГИОН-ИМ. *Кардиология*. 2024;64(2):3-17]. DOI:10.18087/cardio.2024.2.n2601.
- Maznev DS, Boldueva SA, Leonova IA, et al. Complications of primary percutaneous coronary interventions combined with manual thromboaspiration in patients with ST-elevation myocardial infarction. *Emergency medical care*. 2020;21(4):43-7. (In Russ.) [Мазнев Д.С., Болдueva С.А., Леонова И.А. и др. Осложнения первичного чрескожного коронарного вмешательства в сочетании с мануальной тромбoаспирацией у пациентов с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST. *Скорая медицинская помощь*. 2020;21(4):43-7]. DOI:10.24884/2072-6716-2020-21-4-43-47.
- Papapostolou S, Andrianopoulos N, Duffy SJ, et al. Long-term clinical outcomes of transient and persistent no-reflow following percutaneous coronary intervention (PCI): a multicentre Australian registry. *EuroIntervention*. 2018;14(2):185-93. DOI:10.4244/EIJ-D-17-00269.
- Li H, Fu DG, Liu FY, et al. Evaluation of related factors, prediction and treatment drugs of no-reflow phenomenon in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction after direct PCI. *Exp Ther Med*. 2018;15(4):3940-6. DOI:10.3892/etm.2018.5900.
- Namazi M, Mahmoudi E, Safi M, et al. The No-reflow Phenomenon: Is it Predictable by Demographic factors and Routine Laboratory Data? *Acta Biomed*. 2021;92(5):e2021297. DOI:10.23750/abm.v92i5.10053.
- Ndrepepa G, Kastrati A. Coronary No-Reflow after Primary Percutaneous Coronary Intervention—Current Knowledge on Pathophysiology, Diagnosis, Clinical Impact and Therapy. *J Clin Med*. 2023;12(17):5592. DOI:10.3390/jcm12175592.
- Bamarinejad F, Kermani-Alghoraishi M, Soleimani A, et al. Clinical, laboratory, and procedural predictors of slow flow/no reflow phenomenon after emergency percutaneous coronary interventions in ST-elevated myocardial infarction. *Egypt Heart J*. 2024;76(1):146. DOI:10.1186/s43044-024-00577-0.
- Stensjoen AL, Hommerstad A, Halvorsen S, et al. Worst lead ST deviation and resolution of ST elevation at one hour for prediction of myocardial salvage, infarct size, and microvascular obstruction in patients with ST-elevation myocardial infarction treated with primary percutaneous coronary intervention. *Ann Noninvasive Electrocardiol*. 2020;25(6):e12784. DOI:10.1111/anec.12784.
- Krinochkin DV, Bessonov IS, Kuznetsov VA, et al. Contrast echocardiography with assessment of myocardial perfusion in diagnosis of no-reflow phenomenon in patient with acute myocardial infarction. *Atherosclerosis*. 2019;15(2):52-8. (In Russ.) [Криночкин Д.В., Бессонов И.С., Кузнецов В.А. и др. Контрастная эхокардиография с оценкой миокардиальной перфузии в диагностике феномена «no-reflow» у пациента с острым инфарктом миокарда. *Атеросклероз*. 2019;15(2):52-8]. DOI:10.15372/ATER20190208.
- Arcari L, Cimino S, De Luca L, et al. Impact of Heart Rate on Myocardial Salvage in Timely Reperfused Patients with ST-Segment Elevation Myocardial Infarction: New Insights from Cardiovascular Magnetic Resonance. *PLoS ONE*. 2015 10(12):e0145495. DOI:10.1371/journal.pone.0145495.
- Staroverov II, Shakhnovich RM, Gilyarov MYu, et al. Eurasian clinical guidelines on diagnosis and treatment of acute coronary syndrome with st segment elevation (STEMI). *Eurasian heart journal*. 2020;(1):4-77. (In Russ.) [Староверов И.И., Шахнович Р.М., Гиляров М.Ю. и др. Евразийские клинические рекомендации по диагностике и лечению острого коронарного синдрома с подъемом сегмента ST (ОКСnST). *Евразийский кардиологический журнал*. 2020;(1):4-77]. DOI:10.38109/2225-1685-2020-1-4-77.
- Konstantinova EV, Muksinova MD, Gilyarov MYu, et al. The Clinical Value of no-Reflow Phenomenon in the Routing Operation of The Regional Vascular Center. *Kardiologiya*. 2020;60(4):146-50. (In Russ.) [Константинова Е.В., Муksiнова М.Д., Гиляров М.Ю. и др. Клиническое значение феномена невосстановленного коронарного кровотока в работе регионального сосудистого центра. *Кардиология*. 2020;60(4):146-50]. DOI:10.18087/cardio.2020.4.n976.
- Konstantinova EV, Ilin YuS, Velikotskiy AA, et al. Clinical factors associated with the no/slow-reflow phenomenon in patients with acute coronary syndrome. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2024;20(1):27-34. (In Russ.) [Константинова Е.В., Ильин Ю.С., Великоцкий А.А. и др. Клинические факторы, ассоциированные с развитием феномена невосстановленного коронарного кровотока у пациентов с острым коронарным синдромом. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2024;20(1):27-34]. DOI:10.20996/1819-6446-2024-2994.
- Sun Y, Ren J, Li L, et al. RDW as A Predictor for No-Reflow Phenomenon in DM Patients with ST-Segment Elevation Myocardial Infarction Undergoing Primary Percutaneous Coronary Intervention. *J Clin Med*. 2023;12(3):807. DOI:10.3390/jcm12030807.
- Zhao SR, Huang R, Liu F, et al. Study on Correlation between Type 2 Diabetes and No-Reflow after PCI. *Dis Markers*. 2022;2022:7319277. DOI:10.1155/2022/7319277.
- Yu Y, Wu Y, Wu X, et al. Risk Factors for No-Reflow in Patients with ST-Elevation Myocardial Infarction Who Underwent Percutaneous Coronary Intervention: A Case-Control Study. *Cardiol Res Pract*. 2022;2022:3482518. DOI:10.1155/2022/3482518.
- Zhuravlev AS, Azarov AV, Semitko SP, Ioseliani DG. The no-Reflow Phenomenon During Primary Percutaneous Coronary Intervention in Patients With ST-Segment Elevation Myocardial Infarction due to Massive Coronary Thrombosis. Pathogenesis and Predictors of no-Reflow. *Kardiologiya*. 2021;61(2):99-105. (In Russ.) [Журавлев А.С., Азаров А.В., Семитко С.П., Иоселиани Д.Г. Феномен no-reflow во время первичного чрескожного коронарного вмешательства у пациентов с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST, обусловленным массивным коронарным тромбозом. Патогенез и предикторы no-reflow. *Кардиология*. 2021;61(2):99-105]. DOI:10.18087/cardio.2021.2.n1175.
- Khubulava GG, Kozlov KL, Shishkevich AN, et al. Predictors of myocardial reperfusion syndrome: a modern view of the issue and current problems. Part 2: no-reflow phenomenon (literature review). *Regional hemodynamics and microcirculation*. 2021;20(3):4-10. (In Russ.) [Хубулава Г.Г., Козлов К.Л., Шишкевич А.Н. и др. Предикторы реперфузионного синдрома миокарда: современный взгляд на вопрос и актуальные проблемы. Часть 2: феномен невосстановленного коронарного кровотока, или феномен no-reflow

- (обзор литературы). Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2021;20(3):4–10]. DOI:10.24884/1682-6655-2021-20-3-4-10.
19. Gilyarov MYu, Ivanov II, Konstantinova EV, et al. No-reflow phenomenon and reperfusion injury. Mechanisms and treatment. The Clinician. 2021;15(1-4):10-9. (In Russ.) [Гиляров М.Ю., Иванов И.И., Константинова Е.В. и др. Феномен no-reflow и реперфузионное повреждение миокарда: механизмы и методы лечения. Клиницист. 2021;15(1-4):10-9]. DOI:10.17650/1818-8338-2021-15-1-4-K645.
20. Wang J., Zhang F., Gao M. et al. The Systemic Immune Inflammatory Index Predicts No-Reflow Phenomenon after Primary Percutaneous Coronary Intervention in Older Patients with STEMI. Cardiovascular Innovations and Applications. 2023;7(1):10.15212/CVIA.2023.0005. DOI:10.15212/CVIA.2023.0005.
21. Bağcı A, Aksoy F. Systemic immune-inflammation index predicts new-onset atrial fibrillation after ST elevation myocardial infarction. Biomark Med. 2021;15(10):731-9. DOI:10.2217/bmm-2020-0838.
22. Durante A, Camici PG. Novel insights into an "old" phenomenon: the no reflow. Int J Cardiol. 2015;187:273-80. DOI:10.1016/j.ijcard.2015.03.359.
23. Nair Rajesh G, Jayaprasad N, Madhavan S, et al. Predictors and prognosis of no-reflow during primary percutaneous coronary intervention. Proc (Bayl Univ Med Cent). 2018;32(1):30-3. DOI:10.1080/08998280.2018.1509577.
24. Dindas F, Koyuncu I, Candan O, et al. Predictive role of Frontal QRS-T angle and Selvester QRS Score in determining angiographic slow flow phenomenon following percutaneous coronary intervention in patients with Non-ST elevation myocardial infarction. J Electrocardiol. 2021;69:20-6. DOI:10.1016/j.jelectrocard.2021.09.001.
25. Liu Y, Ye T, Chen K, et al. A nomogram risk prediction model for no-reflow after primary percutaneous coronary intervention based on rapidly accessible patient data among patients with ST-segment elevation myocardial infarction and its relationship with prognosis. Front Cardiovasc Med. 2022;9:966299. DOI:10.3389/fcvm.2022.966299. Erratum in: Front Cardiovasc Med. 2023;10:1229889. DOI:10.3389/fcvm.2023.1229889.
26. Frolov AA, Pochinka IG, Shakhov BE, et al. Using an artificial neural network to predict coronary microvascular obstruction (no-reflow phenomenon) during percutaneous coronary interventions in patients with myocardial infarction. Sovrem Tekhnologii Med. 2021;13(6):6-14. DOI:10.17691/stm2021.13.6.01.

Сведения об Авторах/About the Authors

Константинова Екатерина Владимировна [Ekaterina V. Konstantinova]

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

Ильин Юрий Сергеевич [Yuriy S. Ilin]

eLibrary SPIN 3481-0781, ORCID 0009-0008-0943-8937

Великоцкий Антон Александрович [Anton A. Velikotskiy]

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

Черников Артем Олегович [Artem O. Chernikov]

eLibrary SPIN 4924-6008, ORCID 0009-0000-0492-9878

Жданова Мария Сергеевна [Maria S. Zhdanova]

ORCID 0009-0007-2888-656X

Площенков Евгений Валерьевич [Evgeniy V. Ploshchenkov]

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

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Новые возможности доклинической диагностики кардиотоксичности противоопухолевой терапии: результаты обсервационного исследования

Васюк Ю. А., Выжигин Д. А.^{*}, Шупенина Е. Ю., Новосел Е. О., Ульянова Е. А.

ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России, Москва, Россия

Цель. Изучить новые возможности эхокардиографической технологии speckle tracking для выявления субклинической кардиотоксичности химио- и таргетной терапии

Материал и методы. В проспективное обсервационное исследование на кафедре госпитальной терапии №1 ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России в 2021–2023 гг. было включено 150 пациентов с верифицированным онкологическим диагнозом и с очень высоким и высоким риском кардиотоксичности, определенным по шкале клиники Mayo. Всем включенным в исследование пациентам за 5–7 дней до начала химио-таргетной терапии был рекомендован прием фиксированной комбинации ингибитора ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) периндоприла и β -адреноблокатора бисопролола (5+5 мг), а пациентам очень высокого риска кардиотоксичности, у которых была выявлена хроническая сердечная недостаточность (ХСН) ишемического генеза или стабильная ишемическая болезнь сердца, либо постинфарктный кардиосклероз, дополнительно был рекомендован прием триметазидина ОД с пролонгированным высвобождением в дозе 80 мг 1 раз в сутки. На втором визите были сформированы основная группа (n=84, получающие кардиопротективные препараты) и группа сравнения (n=66, не принимающие кардиопротективные препараты). Всем пациентам при включении в исследование, а также через 1, 3, 6, 9 и 12 мес. после начала противоопухолевой терапии, помимо сбора жалоб, данных анамнеза, физического обследования, регистрации электрокардиограммы в 12 стандартных отведениях проводилась двухмерная эхокардиография с определением глобальной продольной систолической деформации (ГПСД) левого желудочка (ЛЖ).

Результаты. Проведение онкологическим больным высокого и очень высокого риска кардиотоксичности первичной медикаментозной профилактики сопровождалось снижением частоты значимых сердечно-сосудистых осложнений в 2,7 раза. Развитие ХСН в основной группе было отмечено в 7 раз реже относительно группы сравнения (n=1 (1,2%) vs n=7 (10,6%), p<0,05), снижение ГПСД ЛЖ — в 2,6 раз (n=5 (5,9%) vs n=13 (19,7%), p<0,05). В процессе наблюдения онкологических больных, получающих химио- и таргетную терапию, при визуальной оценке продольной деформации ЛЖ у пациентов с развившейся систолической дисфункцией выявлялся специфичный паттерн, ранее не описанный в литературе. Отмечалось снижение сократимости во всех базальных сегментах ЛЖ, визуально отображаемое более бледной или даже синей окраской по окружности диаграммы, с наличием компенсаторного гиперкинеза верхушечных сегментов ЛЖ. Снижение деформации ЛЖ в базальных сегментах по окружности наружной части полярной диаграммы >-18%, компенсаторный гиперкинез сократимости верхушечных сегментов ЛЖ <-18% во внутренней части диаграммы по сравнению с исходно определенными значениями продольной деформации ЛЖ до начала противоопухолевой терапии является дополнительным ранним, доклиническим признаком кардиотоксичности.

Заключение. Обнаружение типичных изменений локальной продольной систолической деформации ЛЖ необходимо рассценивать как ранний признак кардиотоксичности с последующим изменением лечебной тактики: временной или постоянной отмены химиопрепарата, ставшего причиной развития сердечно-сосудистых осложнений, назначение кардиопротективной терапии иАПФ, β -адреноблокаторами и миокардиальным цитопротектором.

Ключевые слова: кардиоонкология, кардиотоксичность, химиотерапия, таргетная терапия, эхокардиография, speckle tracking, продольная деформация.



Для цитирования: Васюк Ю. А., Выжигин Д. А., Шупенина Е. Ю., Новосел Е. О., Ульянова Е. А. Новые возможности доклинической диагностики кардиотоксичности противоопухолевой терапии: результаты обсервационного исследования. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2025;21(3):209-216. DOI: 10.20996/1819-6446-2025-3187. EDN: DPEFSO

New opportunities for preclinical diagnostics of antitumor therapy cardiotoxicity: results of an observational study

Vasyuk Y. A., Vyzhigin D. A.^{*}, Shupenina E. Y., Novosel E. O., Ulyanova E. A.
Russian University of Medicine, Moscow, Russia

Aim. To study new possibilities of the potential of speckle tracking echocardiography for detecting early subclinical cardiotoxicity of chemo- and targeted therapy.

Material and methods. 150 patients with a verified oncological diagnosis, with a very high or high risk of cardiotoxicity, determined by the Mayo Clinic scale, were included in the prospective observational study at the Department of Hospital Therapy No. 1 of the Russian Medical University of the Ministry of Health of Russia in 2021–2023. All enrolled patients were recommended to take a fixed combination of the ACE inhibitor perindopril and the beta-blocker bisoprolol (5+5 mg) 5–7 days before the start of chemo-targeted therapy. Patients with a very high risk of cardiotoxicity who were diagnosed with ischemic chronic heart failure or stable coronary artery disease, or post-myocardial infarction, were additionally recommended to take long-acting trimetazidine OD at a dose of 80 mg once daily. At the second visit, the main group (n=84, receiving cardioprotective drugs) and the comparison group (n=66, not receiving cardioprotective drugs) were formed. All patients at the time of inclusion in the study, as well as 1, 3, 6, 9 and 12 months after the start of antitumor therapy, underwent the following assessment: collecting complaints, anamnesis data, physical examination, ECG registration in 12 standard leads, and a two-dimensional echocardiogram with the measurement of left ventricular (LV) global longitudinal strain (GLS).

Results. Primary drug prophylaxis in cancer patients with high and very high risk of cardiotoxicity was associated with a 2.7-fold decrease in significant cardiovascular complications. The development of chronic heart failure in the main group was noted 7 times less frequently than in the comparison group (n=1 (1.2%) vs n=7 (10.6%), p<0.05), a decrease in GLS LV 2.6 times (n=5 (5.9%) vs n=13 (19.7%), p<0.05). During the observation of oncological patients receiving chemo- and targeted therapy, it was found that a specific pattern, previously not described, was revealed in patients with developed systolic dysfunction upon visual assessment of

the longitudinal strain of the LV. A decrease in contractility was noted in all LV basal segments, visually displayed by a pale or even blue color along the circumference of the diagram, with the presence of compensatory hyperkinesia of LV apical segments. LV strain reduction in the basal segments along the circumference of the outer part of the polar diagram $>-18\%$, compensatory hyperkinesia of LV apical segments contractility $<-18\%$ in the inner part of the diagram compared to the initially determined values of the LV longitudinal strain before the start of antitumor therapy is an early, preclinical sign of cardiotoxicity.

Conclusion. The detection of typical changes in local longitudinal strain should be considered as an early sign of cardiotoxicity with a subsequent change in treatment tactics: temporary or permanent withdrawal of the drugs that caused cardiovascular complications, the appointment of cardioprotective therapy with ACE inhibitors, beta-adrenergic blockers and myocardial cytoprotectors.

Keywords: cardio-oncology, cardiotoxicity, chemotherapy, targeted therapy, echocardiography, speckle tracking, longitudinal strain.

For citation: Vasyuk Y. A., Vyzhigin D. A., Shupenina E. Y., Novosel E. O., Ulyanova E. A. New opportunities for preclinical diagnostics of antitumor therapy cardiotoxicity: results of an observational study. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2025;21(3):209-216. DOI: 10.20996/1819-6446-2025-3187. EDN: DPEFSO

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

Received/Поступила: 25.04.2025

Review received/Рецензия получена: 04.06.2025

Accepted/Принята в печать: 30.06.2025

Введение

Сердечно-сосудистая патология и злокачественные новообразования из года в год остаются главными причинами смертности среди населения. К настоящему моменту использование современных технологических решений позволяет эффективно диагностировать онкологические заболевания на более ранних стадиях. Рациональное применение новых препаратов и методик лечения увеличивает продолжительность жизни и улучшает социальную адаптацию больных со злокачественными новообразованиями [1, 2].

Однако ведение онкологического пациента в современных реалиях осложняется большим количеством побочных эффектов. В долгосрочной перспективе наиболее тяжелыми и опасными для онкобольных оказываются сердечно-сосудистые осложнения, получившие название «кардиотоксичность» [3]. Развитие кардиотоксичности обусловлено как продуктами метаболизма противоопухолевых препаратов и/или воздействием излучения, так и клинико-функциональным состоянием пациентов, в т.ч. наличием сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний. Изменения со стороны сердца и сосудов могут развиваться остро или спустя месяцы и даже годы после завершения противоопухолевого лечения.

Первым среди проявлений кардиотоксичности было описано снижение сократимости миокарда, возникавшее в результате использования высоких доз антрациклинов, что приводило к развитию тяжелой, стремительно прогрессирующей хронической сердечной недостаточности (ХСН). В настоящее время к кардиотоксичности также относят ишемическую болезнь сердца (ИБС), артериальную гипертензию (АГ), легочную гипертензию, мио- и перикардит, поражения клапанного аппарата, нарушения ритма и проводимости, тромбозы и тромбоземболии, кровотечения, возникающие как следствие применения химио-, таргетной и лучевой терапии [4]. Кардиотоксические осложнения негативно влияют на течение основного за-

болевания и ухудшают прогноз из-за вынужденной отмены или снижения эффективности схем противоопухолевого лечения. Этим обусловлен большой практический интерес к кардиоонкологии у врачей различных специальностей. К настоящему времени разработаны шкалы для оценки риска кардиотоксичности на любом этапе лечения, в т.ч. после его завершения и предложены соответствующие диагностические методики, которые наиболее подробно описаны в клинических рекомендациях Европейского общества кардиологов 2022 г. [5].

Важную роль в диагностике кардиотоксических осложнений играют визуализирующие исследования, позволяющие выявить наличие сердечно-сосудистых заболеваний до начала противоопухолевого лечения, а также своевременно обнаружить патологические изменения в процессе терапии и при долгосрочном наблюдении. Наиболее распространенным и предпочтительным методом является трансторакальная эхокардиография, которая позволяет оценивать систолическую и диастолическую функцию левого (ЛЖ) и правого желудочков, нарушения локальной сократимости, наличие дилатации и гипертрофии камер сердца, появление выпота в перикардиальной полости, патологию клапанного аппарата, повышение систолического давления в легочной артерии [6]. Оптимальным способом оценки сократительной способности миокарда является величина фракции выброса (ФВ) ЛЖ, определяемая с помощью модифицированного метода Симпсона. Однако использование ФВ ЛЖ для диагностики кардиотоксичности обладает рядом существенных недостатков. Достоверность определения ФВ ЛЖ зависит от акустического окна, опыта врача-исследователя, технических возможностей используемого ультразвукового прибора. Одним из ограничений в оценке сократимости миокарда ЛЖ у онкологических больных является ее позднее, и как правило, незначительное снижение.

Вышеперечисленные ограничения определяют высокую внутри- и межисследовательскую вари-

бельность получаемых результатов. У онкологических больных решающим является другой аспект — раннее, доклиническое выявление признаков кардиотоксичности. Значимое снижение ФВ ЛЖ обнаруживается, как правило, одновременно с появлением симптомов ХСН, т.е. субклинические проявления кардиотоксичности остаются незамеченными. Соответственно, медикаментозная терапия назначается отсрочено и не может полностью реализовать свою эффективность из-за упущенного времени.

Продолжающиеся исследования в области ультразвука позволили разработать методику speckle tracking, основанную на анализе пространственного смещения волокон миокарда с определением глобальной продольной систолической деформации (ГПСД) ЛЖ. Эта технология позволяет объективно оценивать глобальную и региональную сократимость миокарда с более высокой чувствительностью и специфичностью по сравнению с ФВ ЛЖ. При этом программное обеспечение ультразвуковой диагностической системы автоматически генерирует топографическое представление анализируемых сегментов в виде полярной диаграммы т.н. «бычьего глаза»

Применительно к онкологическим пациентам, динамическая оценка ГПСД ЛЖ способна выявлять субклинические признаки нарушения сократимости миокарда. Уменьшение ГПСД ЛЖ $\geq 15\%$ по отношению к исходной ее величине является признаком развития кардиотоксичности, независимо от значений ФВ ЛЖ, и требует назначения кардиопротективной терапии [7, 8].

Однако ГПСД ЛЖ может снижаться при любых заболеваниях с поражением миокарда, например, при ИБС и инфаркте миокарда, миокардитах, ХСН ишемического генеза, амилоидозе, болезни Фабри. При вышеперечисленных нозологиях нарушения сократимости миокарда чаще всего носят локальный характер, с вовлечением отдельных сегментов ЛЖ соразмерно участку поражения, также в отдельных случаях выявляется мозаичность поражения [9].

Цель исследования — изучить дополнительные возможности эхокардиографической технологии

speckle tracking в оценке ранней, субклинической кардиотоксичности химио- и таргетной терапии.

Материал и методы

На кафедре госпитальной терапии №1 ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России в 2021-2023 гг. было проведено проспективное наблюдательное исследование на выборке из 150 пациентов с верифицированным онкологическим диагнозом, с очень высоким и высоким риском кардиотоксичности, определенным по шкале клиники Mayo (США) (табл. 1, рис. 1) (выбор данной шкалы оценки риска кардиотоксичности был обусловлен тем, что европейская шкала оценки риска кардиотоксичности была опубликована в клинических рекомендациях Европейского общества кардиологов по кардиоонкологии в 2022 г., т.е. через год после начала данного наблюдательного исследования). К критериям не включения относились: постоянная форма фибрилляции предсердий, неконтролируемая АГ, тяжелое поражение печени и почек (увеличение аспарагиновой, аланиновой трансфераз >3 раз от верхней границы нормы, общего билирубина >2 раз от верхней границы нормы, снижение скорости клубочковой фильтрации <30 мл/мин/1,72 м²), опухоли, метастазы в центральную нервную систему, показатель общего состояния пациента по шкале Восточной объединенной группы онкологов (Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG) 4 балла, наличие алкогольной или наркотической зависимости, психических заболеваний.

Все участники исследования подписали добровольное информированное согласие, одобренное межвузовским комитетом по этике (протокол № 03-21 от 18.03.2021). В качестве конечных точек рассматривалась общая смертность и развитие ХСН.

Клинико-функциональная характеристика 150 онкологических пациентов представлена в табл. 2. Почти у половины участников исследования был диагностирован рак молочной железы, на втором месте

Таблица 1. Оценка риска кардиотоксичности перед противоопухолевой терапией. Адаптировано из [19]

Риск, связанный с планируемым препаратом		Риск, связанный с пациентом
Высокий риск — 4 балла	Антрациклины, циклофосамид, клофарабин, герцептин	Каждый из перечисленных факторов — 1 балл: <ul style="list-style-type: none">• Кардиомиегалия или ХСН;• ИБС/эквивалент (атеросклероз периферических артерий);• АГ;• СД;• Лечение антрациклинами в анамнезе;• Предшествующая или сочетанная лучевая терапия на грудную клетку; Возраст <15 или >65 лет, <ul style="list-style-type: none">• Женский пол.
Промежуточный риск — 2 балла	Доцетаксел, пертузумаб, сунитиниб, сорафениб	
Низкий риск — 1 балл	Бевацизумаб, дазатиниб, иматиниб, лапатиниб	
Отсутствие риска — 0 баллов	Этопозид, ритуксимаб, талидомид	
Суммарный уровень расчетного риска кардиотоксичности определяется по сумме баллов, соответствующих каждому фактору риска: >6 — очень высокий, 5-6 — высокий, 3-4 — промежуточный, 1-2 — низкий, 0 — очень низкий АГ — артериальная гипертензия, ИБС — ишемическая болезнь сердца, СД — сахарный диабет, ХСН — хроническая сердечная недостаточность		



Рисунок 1. Дизайн исследования.

Таблица 2. Характеристика больных, включенных в исследование

Показатель		Значение
Средний возраст, М±SD		60,6±11,8
Риск кардиотоксичности, n (%)	высокий	75 (47,8)
	очень высокий	82 (52,2)
Пол, n (%)	Мужской	32 (20,4)
	Женский	125 (79,6)
АГ, n (%)		128 (81,5)
Дислипидемия, n (%)		81 (51,6)
Ожирение, n (%)		43 (27,4)
Избыточная масса тела, n (%)		51 (32,5)
СД, n (%)		32 (20,4)
ИБС, n (%)		71 (45,2)
ИМ в анамнезе, n (%)		11 (7,0)
ХСН и/или кардиомегалия, n (%)		59 (37,6)
БА, ХОБЛ, n (%)		27 (17,2)
Хронические заболевания ЖКТ, n (%)		60 (38,2)
АГ — артериальная гипертензия, БА — бронхиальная астма, ЖКТ — желудочно-кишечный тракт, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, СД — сахарный диабет, ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких, ХСН — хроническая сердечная недостаточность		

Таблица 3. Локализация злокачественного новообразования у пациентов, включенных в исследование

Локализация	Пациенты, n (%)
Молочная железа	84 (53,5)
Колоректальный рак	24 (15,3)
Легкие	14 (8,9)
Желудок	9 (5,7)
Яичники	8 (5,1)
Прочая локализация	18 (11,5)

по частоте выявления оказался колоректальный рак, иные локализации злокачественных новообразований встречались реже (табл. 3). Онкологические пациенты при наличии АГ, дислипидемии ранее принимали различную антигипертензивную, гиполипидемическую терапию, в состав которой входили ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) или блокаторы ренин-ангиотензиновой системы, β-адреноблокаторы, блокаторы кальциевых каналов, диуретики, статины. Однако в большинстве случаев эти препараты принимались пациентами нерегулярно, а в ряде случаев эпизодически. Всем включенным в исследование пациентам за 5-7 дней до начала химио-таргетной терапии был рекомендован прием

фиксированной комбинации иАПФ периндоприла и β -адреноблокатора бисопролола (5+5 мг), а пациентам очень высокого риска кардиотоксичности, у которых была выявлена ХСН ишемического генеза или стабильная ИБС, либо постинфарктный кардиосклероз, дополнительно был рекомендован прием триметазидина ОД длительного действия в дозе 80 мг 1 раз в сутки. Выбор данного препарата был обусловлен тем, что в соответствии с литературными данными лечение антрациклинами подавляет синтез в митохондриях кардиомиоцитов важного энергетического субстрата — аденозинтрифосфата (АТФ), обеспечивающего полноценное сокращение ЛЖ, а выбранный миокардиальный цитопротектор способствует увеличению его образования и восстановлению соотношения креатин/АТФ [10, 11]. Таким образом, механизм действия данного миокардиального цитопротектора патогенетически может нивелировать кардиотоксическое воздействие антрациклинов на миокард.

На втором визите пациенты были разделены на 2 группы. В основную группу были включены 84 пациентов, регулярно принимавших рекомендованную фиксированную комбинацию иАПФ и β -адреноблокатора и миокардиальный цитопротектор с последующей титрацией доз нейрогормональных препаратов до целевых или максимально переносимых. Терапия продолжалась в течение 12 мес. наблюдения.

В группу сравнения были включены 66 больных с непереносимостью иАПФ, β -адреноблокаторов, триметазидина, с артериальной гипотонией гиперкалиемией, снижением СКФ, а также отказавшиеся от приема рекомендованных препаратов.

Всем пациентам при включении в исследование, а также через 1, 3, 6, 9 и 12 мес. после начала противоопухолевой терапии помимо сбора жалоб, данных анамнеза, физикального обследования, регистрации электрокардиограммы в 12 стандартных отведениях

проводилась двухмерная эхокардиография с определением ГПСД ЛЖ. За выявленный случай кардиотоксичности у пациента в процессе наблюдения принимали снижение ФВ ЛЖ на 10% и более от исходной величины или до уровня $<50\%$, либо при уменьшении показателя ГПСД ЛЖ $>15\%$ от значений, зарегистрированных перед началом противоопухолевой терапии при сохраненной ФВ ЛЖ.

Статистическая обработка полученных данных выполнялась с помощью программы STATISTICA Base, версия 12 (StatSoft Russia). Для количественных показателей с целью проверки на нормальность распределения применялись тесты Колмогорова—Смирнова и Шапиро—Вилка. При нормальном распределении рассчитывалось среднее значение и стандартное отклонение ($M \pm SD$), количественные признаки сравнивались при помощи параметрических методов. Для оценки сопоставимости групп по количественным показателям использовался t-критерий Стьюдента. Разница определялась как статистически значимая при значении $p < 0,05$.

Результаты

Через 6 мес. наблюдения среди пациентов группы сравнения умерло в 3,8 раза, через 9 мес. — в 3 раза, через 12 мес. — в 1,7 раза больше больных по сравнению с группой сравнения (табл. 4).

В табл. 5 представлены показатели сократимости ЛЖ у обследованных пациентов. В основной группе прием кардиопротективной терапии способствовал сохранению нормальных показателей сократимости миокарда, отмечалось умеренное, но статистически значимое повышение ФВ ЛЖ. В группе сравнения отсутствие кардиопротекции привело к значимому снижению ($p < 0,05$) сократимости ЛЖ на завершающих визитах (через 9 и 12 мес.). В начале наблюде-

Таблица 4. Клинико-функциональное состояние онкологических больных по критериям ECOG в процессе 24-мес. наблюдения

Летальность	Через 1 мес.	Через 3 мес.	Через 6 мес.	Через 9 мес.	Через 12 мес.
Основная группа, n (%)	0	0	4 (4,8)	6 (7,1)	11 (13,1)
Группа сравнения, n (%)	2 (3,0)	7 (10,6)	12 (18,2) [#]	14 (21,2) [#]	15 (22,7) [#]

[#] $p < 0,05$ в сравнении с основной группой на аналогичном этапе наблюдения

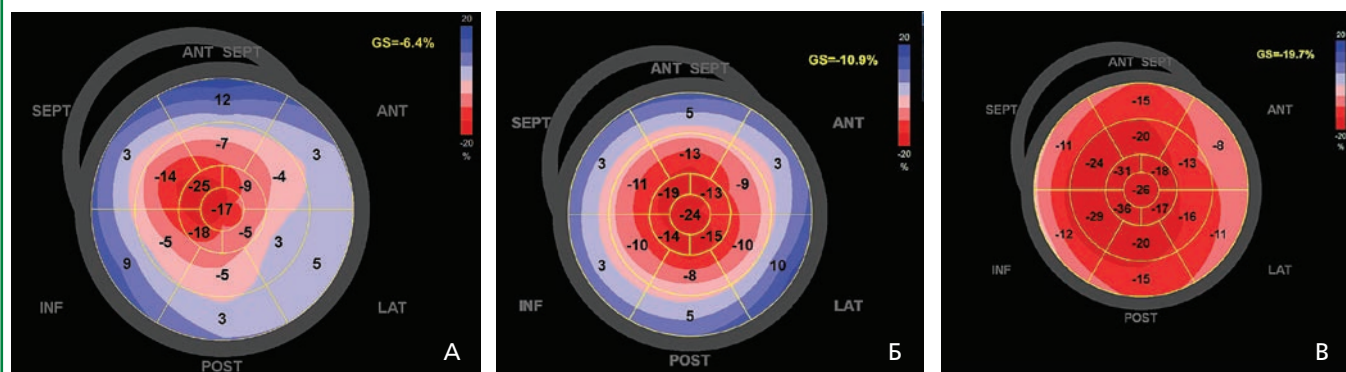
Таблица 5. Оценка ФВ и ГПСД ЛЖ у онкологических пациентов

Показатель	При включении	Через 1 мес.	Через 3 мес.	Через 6 мес.	Через 9 мес.	Через 12 мес.
ФВ ЛЖ, % ($M \pm SD$)	Основная группа	60,7 \pm 4,7	60,6 \pm 4,9	61,3 \pm 4,2	61,4 \pm 4,4	61,7 \pm 3,6
	Группа сравнения	61,7 \pm 7,2	59,3 \pm 6,6	58,8 \pm 7,5	57,9 \pm 5,1	56,3 \pm 9,4 [#]
ГПСД ЛЖ 2D ($M \pm SD$)	Основная группа	-19,0 \pm 2,5	-19,3 \pm 2,1	-19,5 \pm 2,2	-19,5 \pm 2,1	-19,6 \pm 2,5
	Группа сравнения	-19,1 \pm 3,6	-18,6 \pm 3,4	-18,3 \pm 3,3 [#]	-17,9 \pm 3,4 [#]	-17,4 \pm 4,0 [#]

^{*} $p < 0,05$ в сравнении с визитом включения

[#] $p < 0,05$ в сравнении с основной группой на аналогичном этапе наблюдения

ГПСД ЛЖ 2D — двухмерная глобальная продольная систолическая деформация левого желудочка, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка



Панель А — развитие кардиотоксичности со снижением ФВ ЛЖ, ГПСД ЛЖ. Панель Б — развитие кардиотоксичности со снижением ГПСД ЛЖ. Панель В — раннее выявление кардиотоксичности с сохраненной ГПСД ЛЖ.

Рисунок 2. Полярные диаграммы «бычьего глаза» глобальной и локальной продольной систолической деформации ЛЖ.

ния показатели ГПСД ЛЖ 2D практически не различались. На всех этапах наблюдения у больных основной группы данный параметр оставался в пределах нормальных значений ($N < -18\%$), только к 12 мес. наблюдения было выявлено незначительное уменьшение ГПСД ЛЖ, без достижения уровня статистической значимости. При этом у пациентов без кардиопротекции уже к первому месяцу после начала противоопухолевого лечения была обнаружена тенденция к снижению ГПСД ЛЖ, после 3 мес. наблюдения ухудшение биомеханической функции миокарда достигло статистически значимых различий в сравнении с визитом включения, а также аналогичными значениями у больных основной группы на сопоставимом этапе наблюдения. В дальнейшем в группе сравнения прогрессирующее снижение ГПСД ЛЖ 2D сохранялось, достигнув своего минимума при завершении 12-мес. наблюдения.

После завершения 12-мес. наблюдения были проанализированы данные о частоте выявленных сердечно-сосудистых осложнений. Проведение онкологическим больным высокого и очень высокого риска кардиотоксичности первичной медикаментозной профилактики сопровождалось снижением частоты значимых сердечно-сосудистых осложнений в 2,7 раза. Развитие ХСН в основной группе было отмечено в 7 раз реже ($n=1$ (1,2%) vs $n=7$ (10,6%), $p<0,05$), снижение ГПСД ЛЖ — в 2,6 раз ($n=5$ (5,9%) vs $n=13$ (19,7%), $p<0,05$).

В процессе наблюдения онкологических больных при визуальной оценке продольной деформации ЛЖ у пациентов с развившейся систолической дисфункцией выявлялся специфичный паттерн, ранее не описанный в литературе. Отмечалось снижение сократимости во всех базальных сегментах ЛЖ, визуально отображаемое более бледной или даже синей окраской по окружности диаграммы, с наличием компенсаторного гиперкинеза верхушечных сегментов ЛЖ (рис. 2, а, б). Более того, выявленные изменения ло-

кальной сократимости были отмечены у 2% пациентов на ранних этапах наблюдения, еще до появления значимого снижения ГПСД ЛЖ, свидетельствующего о возникновении субклинической кардиотоксичности и задолго до появления симптомов и признаков ХСН (рис. 2, в).

Согласно данным, полученным в проведенном исследовании, снижение деформации ЛЖ в базальных сегментах по окружности наружной части полярной диаграммы $> -18\%$, компенсаторный гиперкинез при оценке сократимости верхушечных сегментов ЛЖ $< -18\%$ во внутренней части диаграммы по сравнению с исходно определенными значениями продольной деформации ЛЖ до начала противоопухолевой терапии является ранним, доклиническим признаком кардиотоксичности. На этом основании авторами была подана заявка на государственную регистрацию изобретения в Федеральный институт промышленной собственности и получен патент¹.

Обсуждение

Современные успехи в лечении онкологических заболеваний привели к значительному увеличению числа побочных эффектов противоопухолевой терапии, среди которых особое место занимает кардиотоксичность. Клинические рекомендации по кардиоонкологии закрепили на уровне постулата необходимость оценивать риск кардиотоксичности противоопухолевой терапии у онкологических пациентов и проводить регулярный мониторинг состоя-

¹ Патент № 2815813 Российская Федерация, МПК А61В 8/00 (2006.01), СПК А61В 8/00 (2024.01). Способ оценки субклинической кардиотоксичности химио- и таргетной терапии с помощью эхокардиографической диагностики: заявл. 08.12.2022 г.; опубл. 21.03.2024 / Васюк Ю.А., Шупенина Е.Ю., Новосел Е.О., Выжигин Д.А., патентообладатель ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России.

ния сердечно-сосудистой системы в процессе и после химио-, таргетной, иммунной и лучевой терапии [5]. Одной из главных целей долговременного наблюдения является выявление ранних признаков кардиотоксичности и ее коррекция.

Развитие эхокардиографических технологий позволило использовать ГПСД ЛЖ как способ оценки сократимости миокарда с более высокой чувствительностью и специфичностью, чем ФВ ЛЖ. При изучении графических изображений показателей ГПСД ЛЖ (полярная диаграмма «бычий глаз») у онкологических пациентов с развившейся систолической дисфункцией ЛЖ в настоящем исследовании был обнаружен специфический паттерн. Признакам кардиотоксичности соответствовало циркулярное снижение сократимости в базальных сегментах ЛЖ с компенсаторным гиперкинезом верхушечных сегментов ЛЖ. Эти характерные изменения выявлялись у онкологических пациентов с исходно отсутствовавшим снижением локальной продольной деформации ЛЖ до возникновения симптомов ХСН и до выявления значимого снижения как ФВ ЛЖ, так и ГПСД ЛЖ. Полученные результаты подтверждают ранее описанные данные о более высокой эффективности метода оценки ГПСД ЛЖ в выявлении субклинической кардиотоксичности химио- и таргетной терапии. Так, в систематическом обзоре и метаанализе 13 исследований L. Li и соавт. на выборке из 1007 больных раком молочной железы, получающих лечение антрациклинами, циклофосфамидом, таксанами и трастузумабом изучалась значимость оценки ГПСД ЛЖ [7]. Согласно полученным результатам, общая чувствительность методики speckle tracking составила 84%, а специфичность 77%. Снижение значений данного параметра предсказывало развитие кардиотоксичности у онкологических пациентов [9]. В другом проспективном исследовании F.Y. Song и соавт. продемонстрирована высокая специфичность ГПСД ЛЖ в выявлении субклинической кардиотоксичности [12].

Раннее выявление кардиотоксичности с помощью неинвазивной методики speckle tracking позволяет своевременно принять решение о временной приостановке или изменении противоопухолевого лечения до развития клинических проявлений ХСН, что предотвращает его дальнейшее негативное воздействие на миокард [13, 14]. Также становится возможным своевременное назначение или усиление кардиопротективной терапии, когда ее эффект может с высокой вероятностью предотвратить возникновение ХСН.

Выбор триметазидина в качестве дополнительного препарата для медикаментозной профилактики кардиотоксичности был обусловлен особенностями действия антрациклинов на миокард. Возникающие при этом нарушения метаболизма и снижение синтеза АТФ в митохондриях кардиомиоцитов впоследствии вызывают развитие систолической дисфункции ЛЖ и ХСН [15]. Миокардиальный цитопротектор благодаря своему влиянию на метаболизм АТФ мо-

жет патогенетически нивелировать токсическое воздействие антрациклиновых антибиотиков, что находит подтверждение в ряде публикаций. Так, в ретроспективном исследовании T. Adrian и соавт. среди выборки из 216 пациентов с раком молочной железы 72 больных ($50,8 \pm 10,9$ лет) получали триметазидин по основным показаниям (наличие в анамнезе ИБС) во время противоопухолевого лечения эпирубицином. При этом было обнаружено, что прием миокардиального цитопротектора ассоциировался с меньшей частотой развития ХСН [16].

В другом проспективном рандомизированном исследовании наблюдались 73 онкологических пациента ($41,2 \pm 8,1$ лет) после оперативного вмешательства на молочной железе с предстоящим противоопухолевым лечением эпирубицином и, в некоторых случаях, в сочетании с трастузумабом. Онкобольные были случайным образом распределены на основную группу (получавшие миокардиальный цитопротектор) и группу сравнения (только базовое лечение) [18]. Среди пациентов, не получавших триметазидин, отмечалось статистически значимое снижение ГПСД ЛЖ ($p=0,01$), отражавшее снижение сократительной способности миокарда, как проявление кардиотоксичности [19].

Ограничения исследования

Для оценки ГПСД ЛЖ с использованием методики speckle-tracking необходимо наблюдать пациента в динамике с использованием ультразвуковой диагностической системы одного производителя, желательно чтобы повторные эхокардиографические исследования выполнял один врач-оператор. Для построения полярных диаграмм по типу «бычьего глаза» требуется оптимальная визуализация, которая может быть затруднена у пациентов с выраженным ожирением, хронической обструктивной болезнью легких, левосторонней мастэктомией, установленными имплантатами левой молочной железы.

Заключение

Обнаружение типичных изменений локальной продольной деформации должно расцениваться как ранний признак кардиотоксичности с последующим изменением лечебной тактики в виде временной или постоянной отмены химиопрепарата, ставшего причиной развития сердечно-сосудистых осложнений, а также назначения кардиопротективной терапии иАПФ, β -адреноблокаторами и миокардиальным цитопротектором.

Конфликт интересов. Нет.
Relationships and Activities. None.

Финансирование: нет.
Funding: none.

References / Литература

1. Bray F, Laversanne M, Sung H, et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2024;74(3):229-63. DOI:10.3322/caac.21834.
2. Kaprin AD, Starinsky VV, Shakhzadova AO, editors. The state of oncological care for the population of Russia in 2023. Moscow: PA. Herzen Moscow Oncology Research Institute — branch of the National Medical Research Center of Radiology of the Ministry of Health of the Russian Federation, 2024. (In Russ.) [Состояние онкологической помощи населению России в 2023 году. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2024]. ISBN: 978-5-85502-297-1.
3. Vasyuk YA, Shupenina EY, Vyzhigin DA, Novosel EO. Cardioncology: a new challenge of our time. *Cardio-Oncology: A Guide for Physicians.* Moscow: GEOTAR-Media; 2025. (In Russ.) [Васюк Ю.А., Шупенина Е.Ю., Выжигин Д.А., Новосел Е.О. Кардиоонкология: руководство для врачей. М.: ГЕОТАР-Медиа; 2025]. ISBN: 978-5-9704-9003-7.
4. Herrmann J, Lerman A, Sandhu NP, et al. Evaluation and management of patients with heart disease and cancer: cardio-oncology. *Mayo Clin Proc.* 2014;89(9):1287-306. DOI:10.1016/j.mayocp.2014.05.013.
5. Lyon AR, López-Fernández T, Couch LS, et al.; ESC Scientific Document Group. 2022 ESC Guidelines on cardio-oncology developed in collaboration with the European Hematology Association (EHA), the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ESTRO) and the International Cardio-Oncology Society (IC-OS). *Eur Heart J.* 2022;43(41):4229-361. DOI:10.1093/eurheartj/ehac244. Erratum in: *Eur Heart J.* 2023;44(18):1621. DOI:10.1093/eurheartj/ehad196.
6. Kouwenberg TW, van Dalen EC, Feijen EAM, et al. Acute and early-onset cardiotoxicity in children and adolescents with cancer: a systematic review. *BMC Cancer.* 2023;23(1):866. DOI:10.1186/s12885-023-11353-9.
7. Li L, Jiang X, Xie Q. Prognostic value of left ventricular global longitudinal strain on speckle echocardiography for predicting chemotherapy-induced cardiotoxicity in breast cancer patients: A systematic review and meta-analysis. *Echocardiography.* 2023;40(4):306-17. DOI:10.1111/echo.15548.
8. Vasyuk YuA, Shupenina EY, Novosel EO, et al. Potential of primary drug prevention of cardiotoxicity in the context of anticancer therapy. *Russian Journal of Cardiology.* 2022;27(12):5258. (In Russ.) [Васюк Ю.А., Шупенина Е.Ю., Новосел Е.О. и др. Возможности первичной медикаментозной профилактики кардиотоксичности противоопухолевой терапии у онкологических больных. Российский кардиологический журнал. 2022;27(12):5258]. DOI:10.15829/1560-4071-2022-5258.
9. Tanaka H. Efficacy of echocardiography for differential diagnosis of left ventricular hypertrophy: special focus on speckle-tracking longitudinal strain. *J Echocardiogr.* 2021;19(2):71-9. DOI:10.1007/s12574-020-00508-3.
10. Eidenschink AB, Schröter G, Müller-Wehrich S, Stern H. Myocardial high-energy phosphate metabolism is altered after treatment with anthracycline in childhood. *Cardiol Young.* 2000;10(6):610-7. DOI:10.1017/s1047951100008891.
11. Tallarico D, Rizzo V, Di Maio F, et al. Myocardial cytoprotection by trimetazidine against anthracycline-induced cardiotoxicity in anticancer chemotherapy. *Angiology.* 2003;54(2):219-27. DOI:10.1177/000331970305400212.
12. Song FY, Shi J, Guo Y, et al. Assessment of biventricular systolic strain derived from the two-dimensional and three-dimensional speckle tracking echocardiography in lymphoma patients after anthracycline therapy. *Int J Cardiovasc Imaging.* 2017;33(6):857-68. DOI:10.1007/s10554-017-1082-6.
13. Negishi T, Thavendiranathan P, Penicka M, et al. Cardioprotection Using Strain-Guided Management of Potentially Cardiotoxic Cancer Therapy: 3-Year Results of the SUCCOUR Trial. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2023;16(3):269-78. DOI:10.1016/j.jcmg.2022.10.010.
14. Marwick TH, Dewar E, Nolan M, et al. Strain surveillance during chemotherapy to improve cardiovascular outcomes: the SUCCOUR-MRI trial. *Eur Heart J.* 2024;45(41):4414-24. DOI:10.1093/eurheartj/ehae574.
15. Vasyuk YuA, Shkolnik EL, Nesvetov VV, et al. Disorders of myocardial metabolism against the background of chemotherapeutic treatment, as well as the possibility of their correction. *CardioSomatics.* 2013;(4):20-4. (In Russ.) [Васюк Ю.А., Школьник Е.Л., Несветов В.В. и др. Нарушения метаболизма миокарда на фоне химиотерапевтического лечения, а также возможности их коррекции. *КардиоСоматика.* 2013;(4):20-4].
16. Tase AG, Man MG, Tase A, et al. Trimetazidine added-on therapy could lower the risk of incidental left ventricular dysfunction with or without heart failure in epirubicin recipients for breast cancer [abstract]. *JACC.* 2017;69(11 Suppl):917. DOI:10.1016/S0735-1097(17)34306-1.
17. Donne MG, Iannielli A, Capozza P, et al. Cardioprotective effect of Trimetazidine in patients with early breast cancer receiving anthracycline-based chemotherapy [abstract]. *Eur Heart J.* 2020. 41(Suppl 2):880. DOI:10.1093/ehjci/ehaa946.0880.
18. Pascale C, Fornengo P, Epifani G et al. Cardioprotection of trimetazidine and anthracycline-induced acute cardiotoxic effects. *Lancet.* 2002;359(9312):1153-4. DOI:10.1016/S0140-6736(02)08135-7.
19. Larsen CM, Mulvagh SL. Cardio-oncology: what you need to know now for clinical practice and echocardiography. *Echo Res Pract.* 2017;4(1):R33-R41. DOI:10.1530/ERP-17-0013.

Сведения об Авторах/About the Authors

Васюк Юрий Александрович [Yury A. Vasyuk]

eLibrary SPIN 2265-5331, ORCID 0000-0003-2913-9797

Выжигин Дмитрий Александрович [Dmitriy A. Vyzhigin]

eLibrary SPIN 9175-7217, ORCID 0000-0003-1195-2974

Шупенина Елена Юрьевна [Elena Y. Shupenina]

eLibrary SPIN 2090-9938, ORCID 0000-0001-6188-4610

Новосел Евгения Олеговна [Evgeniya O. Novosel]

eLibrary SPIN 8536-7910, ORCID 0000-0002-9873-8665

Ульянова Елена Александровна [Elena A. Ulyanova]

eLibrary SPIN 8760-2508, ORCID 0000-0002-6513-7222

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Антитромботическая терапия у пациентов с фибрилляцией предсердий, госпитализированных по поводу инфаркта миокарда в 2016–2023 гг.: анализ выполнения клинических рекомендаций

Переверзева К. Г.*, Якушин С. С., Киндякова Н. А., Мамедов П. Р.

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

Цель. Проанализировать динамику назначения тройной антитромботической терапии (ТАТТ) при выписке (ТАТТ: оральные антикоагулянты (ОАК) + два антиагреганта) у пациентов с фибрилляцией предсердий (ФП) и острым инфарктом миокарда (ИМ) в 2016–2023 гг., а также соответствие клинической практики клиническим рекомендациям (КР) Европейского общества кардиологов (ЕОК) и Российского кардиологического общества (РКО), одобренным научно-практическим советом Минздрава Российской Федерации.

Материал и методы. Ретроспективно изучены данные 813 пациентов с ФП и острым ИМ, разделенных на четыре группы по времени госпитализации: 2016–2017 гг. (n=104), 2018–2019 гг. (n=256), 2020–2021 гг. (n=239), 2022–2023 гг. (n=214). Проанализированы частота назначения и состав ААТ, а также соответствие ее актуальным КР. В связи с отсутствием КР РКО до 2020 г. проводилась оценка соответствия АТТ КР ЕОК по острому коронарному синдрому без подъема сегмента ST (ОКСбпST) 2015 г. и с подъемом сегмента ST электрокардиограммы 2017 г., а также по ФП 2016 г. После 2020 г. оценивалось соответствие АТТ КР РКО 2020 г. по тем же нозологиям.

Результаты. ОАК и антиагрегант в 2016–2017 гг. были назначены 10,2%, а 2018–2019 гг. — 13,5% включенных пациентов, не подвергнутых чрескожному коронарному вмешательству (ЧКВ), что соответствовало КР ЕОК по ФП 2016 г. Среди пациентов, подвергнутых ЧКВ, ТАТТ была назначена в 2016–2017 гг. в 9,1% случаев, а в 2018–2019 гг. — в 51,0%, что также соответствовало действующим КР ЕОК. Среди пациентов, не подвергнутых ЧКВ, корректная комбинация ОАК и антиагреганта была назначена 17,2% пациентов в 2020–2021 гг. и 27,5% пациентов в 2022–2023 гг. ТАТТ при выписке была назначена 48,7% пациентам с ОКСбпST, подвергнутым ЧКВ, в 2020–2021 гг. и 72,5% — в 2022–2023 гг., что не противоречило КР РКО 2020 г. по ОКСбпST. Сочетание ОАК и антиагреганта пациентам с ИМ с подъемом сегмента ST, подвергнутым ЧКВ, было назначено в 13,3% случаев в 2020–2021 гг. и в 8,6% — в 2022–2023 гг., что соответствовало КР РКО 2020 г. по ИМ с подъемом сегмента ST. В целом применение ОАК выросло с 16,3% в 2016–2017 гг. до 87,9% в 2022–2023 гг.

Заключение. Исследование демонстрирует значительный прогресс в назначении ОАК и ТАТТ, однако сохраняется разрыв между практикой и КР, особенно в составе применяемой комбинированной АТТ терапии при выписке.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, инфаркт миокарда, антитромботическая терапия, оральные антикоагулянты, антиагрегант, двойная антиагрегантная терапия, CHA₂DS₂-VASc, HAS-BLED, клинические рекомендации.



Для цитирования: Переверзева К. Г., Якушин С. С., Киндякова Н. А., Мамедов П. Р. Антитромботическая терапия у пациентов с фибрилляцией предсердий, госпитализированных по поводу инфаркта миокарда в 2016–2023 гг.: анализ выполнения клинических рекомендаций. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2025;21(3):217–225. DOI: 10.20996/1819-6446-2025-3169. EDN: YCPCPDW

Antithrombotic therapy in patients with atrial fibrillation hospitalised with myocardial infarction in 2016–2023: timeliness of clinical guideline adherence

Pereverzeva K. G.*, Yakushin S. S., Kindyakova N. A., Mamedov P. R.
Pavlov Ryazan State Medical University, Ryazan, Russia

Aim. To analyse the dynamics of prescribing triple antithrombotic therapy (TATT) at discharge (TATT: oral anticoagulant (OAC) + two antiplatelet agents) in patients with atrial fibrillation (AF) and acute myocardial infarction (MI) between 2016–2023, as well as the alignment of clinical practice with the clinical guidelines of the European Society of Cardiology (ESC) and the Russian Society of Cardiology (RSC).

Material and methods. A retrospective analysis was conducted on 813 patients with AF and acute MI, divided into four groups based on hospitalisation period: 2016–2017 (n=104), 2018–2019 (n=256), 2020–2021 (n=239), 2022–2023 (n=214). The frequency and composition of ATT prescriptions were assessed, along with their compliance with current guidelines. Due to the absence of RSC guidelines before 2020, ATT compliance was assessed against the 2015 ESC guidelines for non-ST-segment elevation acute coronary syndrome (NSTEMI-ACS), the 2017 ESC guidelines for ST-segment elevation myocardial infarction (STEMI), and the 2016 ESC guidelines for AF. After 2020, compliance was evaluated against the 2020 RSC guidelines for the same conditions.

Results. Among patients not undergoing percutaneous coronary intervention (PCI), OAC + antiplatelet therapy was prescribed to 10.2% in 2016–2017 and 13.5% in 2018–2019, aligning with the 2016 ESC guidelines for AF. Among PCI-treated patients, TATT was prescribed in 9.1% of cases in 2016–2017 and 51.0% in 2018–2019, consistent with ESC guidelines. In non-PCI patients, the correct OAC + antiplatelet combination was prescribed to 17.2% in 2020–2021 and 27.5% in 2022–2023. TATT at discharge was prescribed to 48.7% of PCI-treated NSTEMI-ACS patients in 2020–2021 and 72.5% in 2022–2023, aligning with the 2020 RSC guidelines for NSTEMI-ACS. The combination of OAC + antiplatelet therapy for PCI-treated STEMI patients was prescribed in 13.3% of cases in 2020–2021 and 8.6% in 2022–2023, consistent with the 2020 RSC guidelines for STEMI. Overall, OAC use increased from 16.3% in 2016–2017 to 87.9% in 2022–2023.

Conclusion. The study demonstrates significant progress in OAC and TATT prescription. However, a gap remains between clinical practice and guidelines, particularly in the composition of combination therapy at discharge.

Keywords: atrial fibrillation, myocardial infarction, antithrombotic therapy, oral anticoagulant, antiplatelet agent, dual antiplatelet therapy, CHA₂DS₂-VASc, HAS-BLED, clinical guidelines.

For citation: Pereverzeva K. G., Yakushin S. S., Kindyakova N. A., Mamedov P. R. Antithrombotic therapy in patients with atrial fibrillation hospitalised with myocardial infarction in 2016-2023: timeliness of clinical guideline adherence. Rational Pharmacotherapy in Cardiology. 2025;21(3):217-225. DOI: 10.20996/1819-6446-2025-3169. EDN: YCPPDW

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

Received/Поступила: 24.02.2025

Review received/Рецензия получена: 25.04.2025

Accepted/Принята в печать: 30.06.2025

Введение

Фибрилляция предсердий (ФП) — самое распространенное нарушение ритма сердца. Частота её встречаемости в популяции составляет 1-2% в целом и 5-15% у пациентов пожилого и старческого возраста [1]. Инфаркт миокарда (ИМ) является одним из важных патофизиологических состояний, способствующих возникновению ФП [2]. Ежегодная частота встречаемости ФП среди пациентов с ИМ в обсервационных исследованиях колеблется от 0,4% до 2,5% [3]. В то же время ФП может являться патогенетической основой развития ИМ. Она ассоциирована с повышенным риском развития как ИМ с подъемом сегмента ST (ИМпST), так и острого коронарного синдрома без подъема сегмента ST (ОКСбпST) [4]. Смертность, связанная с ФП, после ИМ составляет 1,46% [3]. Пациенты с ИМ и ФП нуждаются в назначении антитромботической терапии (АТТ), сочетающей в себе антиагрегант(-ы) и антикоагулянт [5]. В сравнении с приемом антикоагулянта использование двойной антиагрегантной терапии (ДАТ) более эффективно в отношении профилактики тромбоза стента и ишемии миокарда, но не предупреждает развитие тромбозмболических осложнений при ФП, риск развития которых снижаются при приеме оральных антикоагулянтов (ОАК) [6].

В настоящее время вопрос об оптимальной АТТ у пациентов с ИМ и ФП окончательно не решен и по-прежнему требует индивидуального подхода.

На момент начала данного исследования в 2016-2017 гг. назначение антикоагулянтной терапии пациентам с ФП и острым коронарным синдромом (ОКС)/ИМ в Российской Федерации (РФ) в связи с отсутствием клинических рекомендаций (КР) Российского кардиологического общества (РКО), одобренных научно-практическим советом Министерства здравоохранения, регламентировалось КР Европейского общества кардиологов (ЕОК); начиная с 2020 г. — КР РКО. Интересным представляется тот факт, что КР 2020 г. по ФП, ОКС/ИМ, посвященные одному и тому же вопросу, — комбинации АТТ у пациентов с ФП и ОКС/ИМ, по ряду позиций были не согласованы.

Решение об объеме и длительности АТТ рекомендовалось принимать лечащему врачу, исходя из индивидуальных особенностей пациента и объема оказанной ему медицинской помощи. В связи с этим представляется интересным проанализировать особенности назначения АТТ пациентам с ИМ и ФП в реальной клинической практике.

Цель исследования — проанализировать динамику назначения тройной антитромботической терапии (ТАТТ) при выписке (ТАТТ: оральные антикоагулянт (ОАК) + два антиагреганта) у пациентов с ФП и ИМ в 2016-2023 гг., а также соответствие клинической практики КР ЕОК и РКО.

Материал и методы

Проведено ретроспективное исследование, в которое включались пациенты (n=813), поступившие в 2016-2023 гг. в отделение неотложной кардиологии и имеющие на момент выписки из стационара заключительный диагноз ИМ в сочетании с ФП неклапанной этиологии.

Частота встречаемости ФП при ИМ в 2016-2017 гг. составила 9,1%, в 2018-2019 гг. — 14,7%, в 2020-2021 гг. — 11,6%, в 2022-2023 гг. — 9,5% (p<0,05 для всех сравнений, кроме 2016-2017 гг. и 2022-2023 гг.)

Пациенты были разделены на 4 группы по времени поступления: поступившие в 2016-2017 гг. (1-я, n=104), в 2018-2019 гг. (2-я, n=256), в 2020-2021 гг. (3-я, n=239) и в 2022-2023 гг. (4-я, n=214).

Характеристика пациентов, включенных в исследование представлена в табл. 1.

Подвергнуто чрескожному коронарному вмешательству (ЧКВ): в 2016-2017 гг. — 52,9% (n=55), в 2018-2019 гг. — 56,6% (n=145), в 2020-2021 гг. — 57,3% (n=137), в 2022-2023 гг. — 67,8% (n=145); p=0,0001 для сравнений 2016-2017 гг. и 2022-2023 гг., 2018-2019 гг. и 2022-2023 гг., 2020-2021 гг. и 2022-2023 гг. Таким образом, в 2022-2023 гг. статистически значимо большее число пациентов с ФП и ИМ было подвергнуто ЧКВ.

Таблица 1. Характеристика включенных пациентов

Параметр	2016–2017 гг.	2018–2019 гг.	2020–2021 гг.	2022–2023 гг.	p
	1 (n=104)	2 (n=256)	3 (n=239)	4 (n=214)	
Возраст, годы, Ме (Q1;Q3)	70 (61,0; 78,0)	71 (65,0; 79,3)	72 (65,0; 80,0)	71 (68,3; 75,3)	>0,05
Доля мужчин, n (%)	60 (55,6)	141 (55,8)	126 (53,1)	127 (58,9)	>0,05

Источником информации о пациентах и получаемой ими лекарственной терапии служили истории болезни. Участие в данном анализе не требовало каких-либо диагностических/лечебных процедур, выходящих за рамки КР; протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Рязанский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова» Минздрава России 10 декабря 2018 г., протокол № 5. Отдельная форма информированного согласия пациента на участие в исследовании не одобрялась и не подписывалась в связи с его ретроспективным характером. Пациенты подписывали информированное согласие по стандартной для медицинского учреждения форме. Более подробно методология исследования описана в опубликованных ранее работах [7–9].

Статистическая обработка материала проводилась с помощью программы Statistica 11.0 (Stat Soft Inc., США) и пакета MS Excel 2019 (Microsoft, США). Количественные признаки имели распределение, отличное от нормального, и описывались медианой, нижним и верхним квартилями в виде Ме (Q1; Q3). Однако для удобства сравнения ряд количественных признаков представлен в виде среднего значения и среднеквадратичного отклонения в виде М (SD). Категориальные данные представлены в виде частот (%). Сравнение двух несвязанных групп по качественному признаку проводилось с помощью таблиц сопряженности (критерий χ^2 по Пирсону с поправкой Йетса и точный критерий Фишера), по количественному признаку — с помощью критерия Краскела–Уоллиса. Различия считали значимыми при $p < 0,05$ и в случае множественных сравнений для контроля вероятности ошибки первого рода использовалась поправка Бонферрони (при сравнении 4 групп различия считались значимыми при $p < 0,008$).

Результаты

При оценке риска тромбоэмболических осложнений по шкале CHA₂DS₂-VASc медиана баллов для пациентов, госпитализированных в 2016–2017 гг., 2018–2019 гг., 2020–2021 гг. и 2022–2023 гг., была одинаковой и составила 5,0 (4,0; 6,0) баллов. Однако полученные средние значения баллов по CHA₂DS₂-VASc статистически значимо различались между пациентами, госпитализированными в 2018–2019 гг. и 2020–2021 гг. ($p=0,00004$),

а также в 2020–2021 гг. и 2022–2023 гг. ($p=0,004$), и составили: в 2018–2019 гг. — 5,2 (1,5) балла, в 2020–2021 гг. — 4,7 (1,4) балла, в 2022–2023 гг. — 5,1 (1,5) балла. Среднее значение баллов по CHA₂DS₂-VASc в 2016–2017 гг. составило 5,0 (1,7) балла. Из 813 пациентов только один мужчина имел 1 балл по шкале CHA₂DS₂-VASc, т.е. назначение ему антикоагулянтной терапии не являлось обязательным. Таким образом, 99,9% пациентов имели показания для назначения ОАК.

При оценке риска геморрагических осложнений на фоне приёма ОАК по шкале HAS-BLED медиана баллов для пациентов, госпитализированных в 2016–2017 гг., 2018–2019 гг. и 2022–2023 гг., составила 2,0 (2,0; 3,0) балла, а в 2020–2021 гг. — 3,0 (3,0; 3,0) балла. Средние значения баллов по шкале HAS-BLED: в 2016–2017 гг. — 2,3 (1,1) балла, в 2018–2019 гг. — 2,1 (0,9) балла, в 2020–2021 гг. — 3,1 (0,8) балла, в 2022–2023 гг. — 3,0 (0,8) балла. 55,6% ($n=772$) пациентов при оценке по шкале HAS-BLED в 2016–2023 гг. набрали ≥ 3 баллов.

При этом по числу баллов по шкале HAS-BLED между пациентами, госпитализированными в 2020–2021 гг., была статистически значимая разница по сравнению с пациентами, госпитализированными в 2016–2017 гг. ($p < 0,000001$) и 2018–2019 гг. ($p < 0,01$). Аналогичные различия выявлены между пациентами, госпитализированными в 2016–2017 гг. и 2022–2023 гг. ($p < 0,0001$), 2018–2019 гг. и 2022–2023 гг. ($p < 0,0001$).

В табл. 2 представлена динамика частоты встречаемости отдельных факторов риска шкалы HAS-BLED в 2016–2023 гг.

Выявлено увеличение числа пациентов с кровотечениями/анемиями в 2020–2021 гг. в сравнении с остальными годами (см. табл. 2).

Независимо от года исследования из кардиологического диспансера выписываются пациенты с ФП и ИМ с высокими рисками геморрагических и ишемических осложнений. Однако подход к назначению АТТ за 2016–2023 гг. значительно изменился, что отражено в табл. 3. При этом частота назначения ДАТ с 2016–2017 гг. по 2020–2021 гг. снижалась (p для всех сравнений $< 0,001$). В 2020–2021 гг. и 2022–2023 гг. частота назначения ДАТ составила 15,9% и 8,4%, соответственно, при этом различия не достигли статистической значимости (в случае множественных сравнений значение p -value составило 0,02). Частота назначения ОАК в целом и в составе ТАТТ в 2016–2023 гг. увеличилась (p для всех сравнений $< 0,001$). Разница в частоте назначения моноте-

Таблица 2. Частота факторов риска, включённых в шкалу HAS-BLED, у пациентов с ИМ и ФП в 2016-2023 гг.

Фактор риска	2016–2017 гг.	2018–2019 гг.	2020–2021 гг.	2022–2023 гг.	p
	1 (n=104)	2 (n=256)	3 (n=239)	4 (n=214)	
Кровотечение/анемия, n (%)	2 (1,9)	30 (11,7)	57 (23,8)	30 (14,0)	p<0,05
Нарушение функции почек, n (%)	7 (6,7)	11 (4,3)	7 (2,9)	12 (5,6)	p>0,05
Нарушение функции печени, n (%)	9 (8,5)	8 (3,1)	17 (7,1)	9 (4,2)	p≥0,05
Острое нарушение мозгового кровообращения, n (%)	17 (16,3)	37 (14,5)	24 (10,0)	30 (14,0)	p>0,05
Прием лекарственных средств, повышающих риск кровотечений (антиагрегантов) n (%)	101 (97,7)	256 (100,0)	239 (100,0)	214 (100,0)	p<0,05
Злоупотребление алкоголем, n (%)	0	0	0	0	—

Значения p-value для фактора риска «Кровотечение/анемия»: p1-2=0,003*; p1-3=0,00001*; p1-4=0,0005*; p2-3=0,0004*; p2-4=0,49; p3-4=0,008*; для фактора риска «Прием лекарственных средств, повышающих риск кровотечений»: p1-2=0,02; p1-3=0,02, p1-4=0,03; * — статистически значимые различия
ИМ — инфаркт миокарда, ФП — фибрилляция предсердий

Таблица 3. Профиль назначаемой анти тромботической терапии при ИМ и ФП в 2016-2023 гг.

Назначаемая терапия	2016–2017 гг.	2018–2019 гг.	2020–2021 гг.	2022–2023 гг.
	1 (n=104)	2 (n=256)	3 (n=239)	4 (n=214)
Двойная антиагрегантная терапия, n (%)	80 (76,9)	97 (37,9)	38 (15,9)	18 (8,4)
Оральные антикоагулянты, n (%)	17 (16,3)	140 (54,7)	177 (74,1)	188 (87,9)
Тройная анти тромботическая терапия, n (%)	7 (6,7)	115 (44,9)	143 (59,8)	157 (73,4)
Оральный антикоагулянт + антиагрегант, n (%)	9 (8,7)	25 (9,8)	34 (14,2)	30 (14,0)
Антиагрегант (монотерапия), n (%)	4 (3,8)	19 (7,4)	18 (7,5)	8 (3,7)
Монотерапия оральным антикоагулянтом, n (%)	1 (1,0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Анти тромботическая терапия не назначена, n (%)	3 (2,9)	0 (0)	4 (1,7)	0 (0)

Данные включают всех пациентов (с проведением ЧКВ и без)
ИМ — инфаркт миокарда, ФП — фибрилляция предсердий

рапии антиагрегантом или ОАК, назначения комбинации ОАК+антиагрегант или отказа от назначения АТТ не достигла статистической значимости.

В 2016-2017 гг. среди 55 пациентов, подвергнутых ЧКВ, 9,1% (n=5) получали ТАТТ; 7,3% (n=4) — ОАК в сочетании с одним антиагрегантом; 83,6% (n=46) — ДАТ.

Среди 49 пациентов, не подвергнутых ЧКВ, 4,1% (n=2) получали ТАТТ; 10,2% (n=5) — ОАК в сочетании с одним антиагрегантом; 69,4% (n=34) — ДАТ; 8,2% (n=4) и 2,0% (n=1) пациентов получали монотерапию антиагрегантом и ОАК, соответственно, а 6,1% (n=3) АТТ назначена не была.

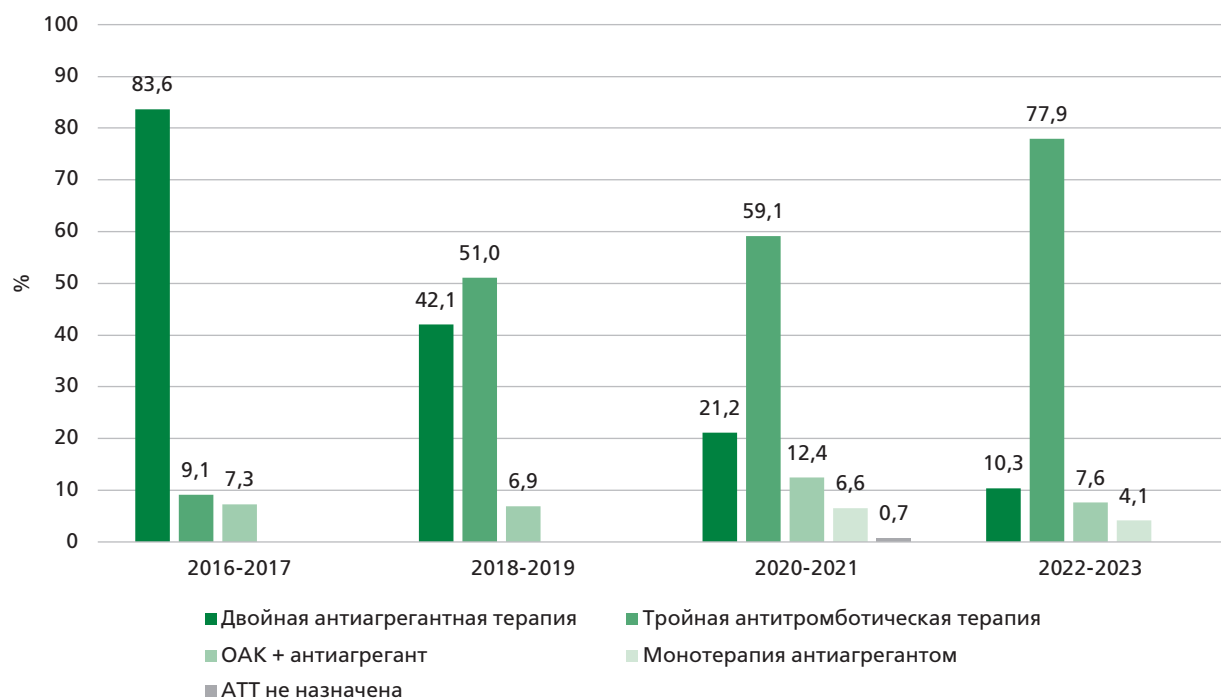
В 2018-2019 гг. среди 145 пациентов, подвергнутых ЧКВ, ТАТТ получали 51,0% (n=74), ДАТ — 42,1% (n=61), сочетание ОАК и антиагреганта — 6,9% (n=10). Среди 111 пациентов, не подвергнутых ЧКВ, ТАТТ получали 36,9% (n=41), ДАТ — 32,4% (n=36), сочетание ОАК и антиагреганта — 13,5% (n=15); 17,1% (n=19) пациентов получали монотерапию антиагрегантом.

В 2020-2021 гг. среди пациентов, подвергнутых ЧКВ (n=137), ТАТТ получали 59,1% (n=81); ДАТ — 21,2% (n=29); сочетание ОАК и антиагреганта — 12,4% (n=17); монотерапию антиагрегантом — 6,6% (n=9); и один пациент не получал АТТ.

Таблица 4. Анти тромботическая терапия, назначаемая в 2016-2023 гг. пациентам с ИМ и ФП, не подвергнутым ЧКВ

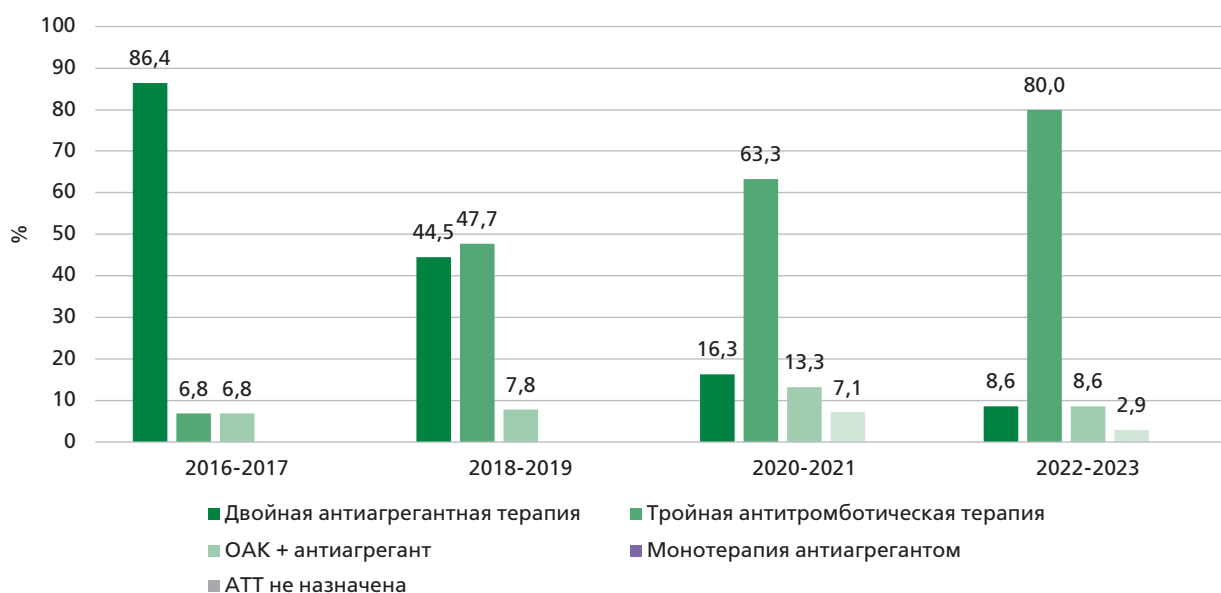
Назначаемая терапия	2016–2017 гг.	2018–2019 гг.	2020–2021 гг.	2022–2023 гг.
	1 (n=49)	2 (n=111)	3 (n=99)	4 (n=69)
Двойная антиагрегантная терапия, n (%)	34 (69,4)	36 (32,4)	9 (9,1)	7 (10,1)
Оральные антикоагулянты, n (%)	8 (16,3)	56 (50,5)	79 (79,8)	60 (87,0)
Тройная анти тромботическая терапия, n (%)	2 (4,1)	41 (36,9)	62 (62,6)	41 (59,4)
Оральный антикоагулянт + антиагрегант, n (%)	5 (10,2)	15 (13,5)	17 (17,2)	19 (27,5)
Антиагрегант (монотерапия), n (%)	4 (8,2)	19 (17,1)	9 (9,1)	2 (2,9)
Анти тромботическая терапия не назначена, n (%)	3 (6,1)	—	—	—
Монотерапия оральным антикоагулянтом, n (%)	1 (2,0)	—	—	—

ИМ — инфаркт миокарда, ФП — фибрилляция предсердий, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство



АТТ – антитромботическая терапия, ИМ – инфаркт миокарда, ОАК – оральные антикоагулянты, ФП – фибрилляция предсердий, ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство

Рисунок 1. Антитромботическая терапия, назначаемая в 2016-2023 гг. пациентам с ИМ и ФП, подвергнутым ЧКВ.



АТТ – антитромботическая терапия, ИМ – инфаркт миокарда, ОАК – оральные антикоагулянты, ФП – фибрилляция предсердий, ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство

Рисунок 2. Антитромботическая терапия, назначаемая в 2016-2023 гг. пациентам с ИМпСТ и ФП, подвергнутым ЧКВ.

Среди пациентов, не подвергнутых ЧКВ (n=99), ТАТТ получали 62,6% (n=62); ДАТ — 9,1% (n=9); сочетание ОАК и антиагреганта — 17,2% (n=17); монотерапию антиагрегантом — 9,1% (n=9).

В 2022-2023 гг. среди 145 пациентов, подвергнутых ЧКВ, ТАТТ получали 77,9% (n=113); ДАТ — 10,3% (n=15); сочетание ОАК и антиагреганта — 7,6% (n=11); монотерапию антиагрегантом — 4,1% (n=6). Среди 69 пациентов, не подвергнутых ЧКВ, ТАТТ получали 59,4% (n=41); ДАТ — 10,1% (n=7); сочетание ОАК и антиагреганта — 27,5% (n=19); монотерапию антиагрегантом — 2,9% (n=2).

Назначение ДАТ с 2016 по 2023 гг. статистически значительно снизилось, а применение ОАК значительно возросло, как в целом, так и в составе ТАТТ (табл. 3). Частота назначения ОАК пациентам, не подвергнутым ЧКВ в 2016-2023 гг., представлена в табл. 4.

Частота назначения ОАК пациентам, подвергнутым ЧКВ в 2016-2023 гг., представлена на рис. 1-3 и в табл. 5.

Структура назначаемой антикоагулянтной терапии за 8 лет наблюдения приведена в табл. 6. Частота назначения прямых ОАК с 2016 по 2023 гг. статистически

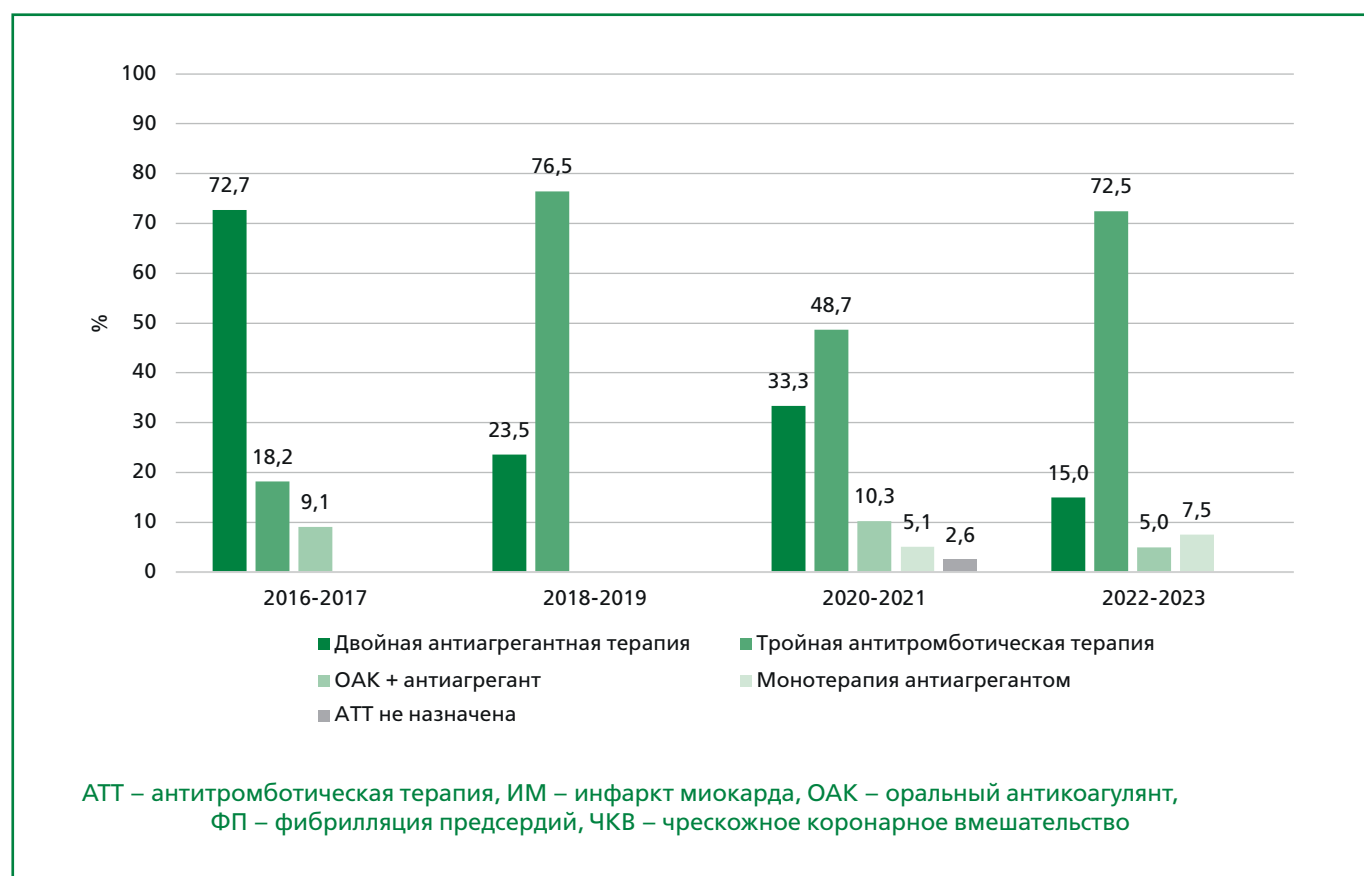


Рисунок 3. Антитромботическая терапия, назначаемая в 2016-2023 гг. пациентам с ИМбпСТ и ФП, подвергнутым ЧКВ.

Таблица 5. Антитромботическая терапия, назначаемая в 2016-2023 гг. пациентам с ИМ и ФП, подвергнутым ЧКВ

Назначаемая терапия	2016-2017 гг.	2018-2019 гг.	2020-2021 гг.	2022-2023 гг.
	n=55	n=145	n=137	n=145
Двойная антиагрегантная терапия, n (%)	46 (83,6)	61 (42,1)	29 (21,2)	15 (10,3)
Оральные антикоагулянты, n (%)	9 (16,4)	84 (57,9)	98 (71,5)	124 (85,5)
Тройная антитромботическая терапия, n (%)	5 (9,1)	74 (51,0)	81 (59,1)	113 (77,9)
Оральный антикоагулянт + антиагрегант, n (%)	4 (7,3)	10 (6,9)	17 (12,4)	11 (7,6)
Антиагрегант (монотерапия), n (%)	—	—	9 (6,6)	6 (4,1)
Антитромботическая терапия не назначена, n (%)	—	—	1 (0,7)	—
Монотерапия оральным антикоагулянтом, n (%)	—	—	—	—

ИМ — инфаркт миокарда, ФП — фибрилляция предсердий, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство

Таблица 6. Частота назначения оральных антикоагулянтов в 2016–2023 гг.

Назначаемая терапия	2016–2017 гг.	2018–2019 гг.	2020–2021 гг.	2022–2023 гг.	p
	1 (n=17)	2 (n=140)	3 (n=178)	4 (n=188)	1–4
Прямые оральные антикоагулянты, n (%)	6 (35,3)	89 (63,6)	167 (93,8)	177 (94,1)	<0,0001
Варфарин, n (%)	11 (64,7)	51 (36,4)	11 (6,2)	11 (5,9)	

ски значительно выросла почти в три раза, а частота назначения варфарина снизилась более чем в 11 раз.

Обсуждение

На момент начала исследования в 2016–2017 гг. назначение антикоагулянтной терапии пациентам с ФП и ОКС/ИМ в РФ в связи с отсутствием КР РКО регламентировалось КР ЕОК по ФП 2016 г. [10], в которых было рекомендовано при ФП в случае ОКС без имплантации стента использовать антикоагулянт + антиагрегант на период до 12 мес. (при повышенном риске инсульта). Такая тактика ведения была осуществлена у 10,2% включенных пациентов, не подвергнутых ЧКВ, в 2016–2017 гг. Назначение ОАК этой группе пациентов в 2018–2019 гг. регламентировалось теми же КР, и в этот период правильная тактика назначения ОАК была реализована ненамного чаще (по сравнению с 2016–2017 гг. на 3,3%) — у 13,5% пациентов.

Примечательно, что в КР ЕОК по ведению пациентов с ОКС без подъема сегмента ST (ОКСбпST) 2015 г. [11] и с острым ИМ с подъемом сегмента ST (ИМпST) 2017 г. указаний по назначению ОАК пациентам с ФП, не подвергнутых ЧКВ, нет [12].

Начиная с 2020 г., были утверждены научно-практическим советом Минздрава России и стали доступны КР РКО. Однако в КР «Фибрилляция и трепетание предсердий» 2020 г. нет указаний о назначении ОАК пациентам с ФП и ОКС без ЧКВ [13].

В КР РКО от 2020 г. «Острый ИМпST электрокардиограммы» [14] указано, что «У пациентов с ИМпST, нуждающихся в длительном использовании пероральных антикоагулянтов, которым не выполнялось коронарное стентирование, рекомендуется сочетание одного антитромбоцитарного препарата с пероральным антикоагулянтом (двойная антитромботическая терапия)». «Если при ОИМпST ЧКВ не проводилось, ТАТТ не рекомендуется, однако она может быть рассмотрена в индивидуальном порядке у пациентов с низким риском кровотечений и высоким риском коронарных осложнений, в остальных случаях на 12 месяцев назначается двойная АТТ» [14].

В КР РКО «ОКСбпST электрокардиограммы» 2020 г. [15] также указано, что «У пациентов с ОКСбпST, нуждающихся в длительном использовании антикоагулянтов, которым не выполнялось стентирование коронарных артерий, рекомендуется пероральный

прием антикоагулянта в сочетании с одним антиагрегантом для снижения риска кровотечений». Такой подход был реализован у 17,2% включенных пациентов в 2020–2021 гг. и 27,5% в 2022–2023 гг.

Что касается пациентов, подвергнутых ЧКВ, то в КР ЕОК по ведению ОКСбпST 2015 г. [11], прямых указаний по назначению ОАК пациентам с ОКСбпST и ФП после ЧКВ нет. Однако в КР ЕОК по ФП 2016 г. пациентам после ОКС и ЧКВ была рекомендована ТАТТ в течение 1–6 мес. (при повышенном риске инсульта) [10] и в КР ЕОК по ведению пациентов с острым ИМпST 2017 г. было указано, что ОАК в сочетании с ацетилсалициловой кислотой и клопидогрелом должны применяться в течение 1–6 месяцев. Минимальная длительность ТАТТ (1 мес.) была возможна при высоком риске кровотечений, HAS-BLED ≥ 3 [12]. ТАТТ в представленном исследовании была назначена в 2016–2017 гг. 9,1% пациентов, а в 2018–2019 гг. — 51,0%. Помимо действующих КР ЕОК, в 2018 г. был опубликован и вступил в силу коллегиальный европейский документ [16], в котором было указано, что длительность ТАТТ у пациентов с очень высоким риском кровотечения может быть ограничена периодом госпитализации, а назначение двойной АТТ (комбинация полной дозы прямого ОАК и клопидогрела) возможно сразу после выписки пациента из стационара.

В КР РКО «Фибрилляция и трепетание предсердий» 2020 г. [13] пациентам после ОКС при высоком риске инсульта после ЧКВ со стентированием рекомендовано назначение ТАТТ на срок 1–6 мес. Если после ОКС и ЧКВ риск геморрагических осложнений превышает риск ишемических осложнений, ТАТТ используется в течение 1 мес.

В отличие от КР по ФП (2020 г.) в КР РКО от 2020 г. «Острый ИМпST электрокардиограммы» [14] после ЧКВ для уменьшения риска геморрагических осложнений длительность применения ТАТТ рекомендуется ограничить несколькими днями — 1–7 дней, после чего до 12 мес. применять двойную АТТ (ОАК и антиагрегант), после чего — монотерапию ОАК. А в КР РКО от 2020 г. «ОКСбпST электрокардиограммы» [15] указано, что «При необходимости в длительном использовании антикоагулянтов у пациентов с ОКСбпST, подвергнутых стентированию коронарных артерий, рекомендуется сочетание перорального приема антикоагулянта с ацетилсалициловой кислотой и клопидогрелом (ТАТТ) длительностью от 1 до 3 месяцев с переходом на сочетание перорального приема антикоагулянта с клопидогрелом или ацетилсалицило-

вой кислотой (двойная АТТ) вплоть до 12-го месяца и последующей отменой антитромбоцитарных препаратов для снижения риска коронарных и тромбоэмболических осложнений».

В связи с этим у большинства пациентов, выписанных в 2020-2023 гг., с ИМпST к моменту выписки ТАТТ должна быть завершена; вместе с тем в проведенном исследовании на момент выписки в 2020-2021 гг. ТАТТ получали 63,3% пациентов, а в 2022-2023 гг. — 80,0% пациентов с ИМпST. Таким образом, корректная терапия ОАК и одним антиагрегантом применялась у 13,3% и 8,6% пациентов с ИМпST в 2020-2021 гг. и 2022-2023 гг., соответственно.

При ИМбпST в 2020-2021 гг. ТАТТ была назначена в 48,7% случаев, а терапия ОАК и одним антиагрегантом — в 10,3%; в 2022-2023 гг. ТАТТ и терапию ОАК и одним антиагрегантом получали 72,5% и 5,0% пациентов с ИМбпST, соответственно. При этом назначение ТАТТ в этой группе пациентов представляется обоснованным, так как и в КР РКО по ФП [13], и в КР РКО по ОКСбпST [15] в этой группе пациентов указана длительность ТАТТ, как минимум, на протяжении 1 мес. после ИМ, т.е. ТАТТ должна быть продолжена при выписке в более ранние сроки.

Полученные нами данные, как и результаты других работ, «позволяют предполагать наличие системных ошибок в усвоении и интерпретации врачами положений клинических рекомендаций, касающихся практического применения ОАК» [17]. Так, в работе К.В. Лобастова и соавт. было показано, что «соответствие длительности антикоагулянтной терапии в условиях реальной клинической практики международным КР варьирует в пределах 4-50% и в среднем не превышает 30%» (при венозной тромбоэмболии) [18].

Одной из возможных причин ошибок в назначении ОАК является несогласованность КР по ряду положений назначения ОАК пациентам с сочетанием ФП и ИМ, которая в настоящее время в КР РКО 2024 г. по ИМпST/ОКСбпST [19-20] устранена (КР РКО по ФП к моменту написания статьи не обновлены). Другими возможными причинами, связанными непосред-

ственно с КР, могут являться: ограниченная применимость в реальных ситуациях; недостаточная ясность или специфичность КР; неприменимость к некоторым конкретным пациентам, например, с сопутствующими заболеваниями; частая смена КР; ограниченное доверие к КР и другие [21]. Более того, сложности внедрения КР могут быть обусловлены не только факторами, связанными с КР, но и с политическими, социальными, культурными, средовыми и многими другими факторами [21], которые требуют изучения непосредственно среди врачей РФ и разработки мер их устранения.

Ограничения исследования

Ретроспективный дизайн — данные собраны из медицинской документации, что могло привести к пропуску информации; авторами не анализировались социально-экономические факторы, приверженность лечению и доступность препаратов, которые могли повлиять на назначения, так же не были учтены индивидуальные клинические решения, которые могли обосновать отклонения от КР (например, противопоказания, предпочтения пациента).

Закключение

За 2016-2023 гг. назначение ОАК возросло с 16,3% до 87,9%, а использование ТАТТ — с 6,7% до 73,4%. Однако сохраняется значительный разрыв между КР и практикой. Проведенное исследование еще раз подтвердило имеющиеся сложности следования актуальным КР в реальной клинической практике и обосновало необходимость изучения существующих барьеров и разработки эффективных стратегий внедрения КР в работу врачей.

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

Финансирование: нет
Funding: none

References / Литература

1. Stewart S, Hart CL, Hole DJ, McMurray JJ. Population prevalence, incidence, and predictors of atrial fibrillation in the Renfrew/Paisley study. *Heart* 2001;86(5):516-21. DOI:10.1136/heart.86.5.516.
2. 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*. 2020;42(5):373-498. DOI:10.1093/eurheartj/ehaa612. Erratum in: *Eur Heart J*. 2021;42(5):507. DOI:10.1093/eurheartj/ehaa798. Erratum in: *Eur Heart J*. 2021;42(5):546-547. DOI:10.1093/eurheartj/ehaa945. Erratum in: *Eur Heart J*. 2021;42(40):4194. DOI:10.1093/eurheartj/ehab648.
3. Viola F, Soliman EZ, Pignatelli P, et al. Atrial Fibrillation and Myocardial Infarction: A Systematic Review and Appraisal of Pathophysiologic Mechanisms. *J Am Heart Assoc*. 2016;5(5):e003347. DOI:10.1161/JAHA.116.003347.
4. Shishkina E., Khlynova OV, Lebedeva Yul, et al. Atrial fibrillation and myocardial infarction: clinical and pathogenetic relationships and impact on prognosis. *Doctor.Ru*. 2023;22(8):23-8. (In Russ.) [Шишкина Е.А., Хлынова О.В., Лебедева Ю.И. и др. Фибрилляция предсердий и инфаркт миокарда: клинико-патогенетические взаимосвязи и влияние на прогноз. *Доктор.Ру*. 2023;22(8):23-8]. DOI:10.31550/1727-2378-2023-22-8-23-28.
5. Parshikova EN, Filippov EV. All-cause mortality in patients with ST-segment elevation myocardial infarction depending on the type of reperfusion therapy. *Russian Medical and Biological Bulletin Named After Academician I.P. Pavlov*. 2020;28(4):479-87. (In Russ.) [Паршикова Е.Н., Филиппов Е.В. Смертность от всех причин у пациентов с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST в зависимости от типа реперфузионной терапии. *Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова*. 2020;28(4):479-87]. DOI:10.23888/PAVLOVJ2020284479-487.
6. ACTIVE Writing Group of the ACTIVE Investigators; Connolly SJ, Pogue J, Hart RG, et al. Clopidogrel plus aspirin versus oral anticoagulation for atrial fibrillation in the Atrial Fibrillation Clopidogrel Trial With Irbesartan for Prevention of Vascular Events (ACTIVE W): a randomized controlled trial. *Lancet*. 2006;367(9526):1903-12. DOI:10.1016/S0140-6736(06)68845-4.

7. Pereverzeva KG, Yakushin SS, Pripadcheva AE, Agaltsova NP. Antithrombotic therapy in patients with atrial fibrillation after myocardial infarction: clinical guidelines and real-world practice. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2018;14(6):858-63. (In Russ.) [Переверзева К.Г., Якушин С.С., Припадчева А.Э., Агальцова Н.П. Анти тромботическая терапия у пациентов с фибрилляцией предсердий после инфаркта миокарда: клинические рекомендации и реальная практика. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2018;14(6):858-63]. DOI:10.20996/1819-6446-2018-14-6-858-863.
8. Pereverzeva KG, Yakushin SS, Ezhova AV, et al. Dynamics of antithrombotic therapy prescribing in patients with atrial fibrillation and myocardial infarction in 2016–2019. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(7):3908. (In Russ.) [Переверзева К.Г., Якушин С.С., Ежова А.В. и др. Динамика назначения анти тромботической терапии у пациентов с фибрилляцией предсердий и инфарктом миокарда в 2016–2019 гг. Российский кардиологический журнал. 2020;25(7):3908]. DOI:10.15829/1560-4071-2020-3908.
9. Korshikova AA, Pereverzeva KG, Yakushin SS. Dynamics of antithrombotic therapy prescribing in patients with atrial fibrillation hospitalized for myocardial infarction in 2016–2021. *I.P. Pavlov Russian Medical Biological Herald* 2023;31(3):405–14. (In Russ.) [Коршикова А.А., Переверзева К.Г., Якушин С.С. Динамика назначения анти тромботической терапии пациентам с фибрилляцией предсердий, госпитализированным по поводу инфаркта миокарда в 2016–2021 гг. Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова. 2023;31(3):405–14]. DOI:10.17816/PAVLOVJ109417.
10. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in 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.
11. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Russian Journal of Cardiology*. 2016;(3):9–63. (In Russ.) [Рекомендации ESC по ведению пациентов с острым коронарным синдромом без стойкого подъема сегмента ST 2015. Российский кардиологический журнал. 2016;(3):9–63]. DOI:10.15829/1560-4071-2016-3-9-63.
12. The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society Of Cardiology (ESC). 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Russian Journal of Cardiology*. 2018;(5):103–58. (In Russ.) [Рекомендации ESC по ведению пациентов с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST 2017. Российский кардиологический журнал. 2018;(5):103–58]. DOI:10.15829/1560-4071-2018-5-103-158.
13. Arakelyan MG, Bokeria LA, Vasilieva EYu, et al. Atrial fibrillation and atrial flutter. 2020 Clinical guidelines. *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.
14. Acute ST-segment elevation myocardial infarction. 2020 Clinical guidelines. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(11):4103. (In Russ.) [Острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST электрокардиограммы. Клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал. 2020;25(11):4103]. DOI:10.15829/1560-4071-2020-4103.
15. Barbarash OL, Duplyakov DV, Zateishnikov DA, et al. Acute coronary syndrome without ST-segment elevation. 2020 Clinical guidelines. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(4):4449. (In Russ.) [Барбараш О.Л., Дупляков Д.В., Затеишиков Д.А. и др. Острый коронарный синдром без подъема сегмента ST электрокардиограммы. Клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал. 2021;26(4):4449]. DOI:10.15829/1560-4071-2021-4449.
16. Lip GYH, Collet JP, Haude M, et al.; ESC Scientific Document Group, et al. 2018 Joint European consensus document on the management of antithrombotic therapy in atrial fibrillation patients presenting with acute coronary syndrome and/or undergoing percutaneous cardiovascular interventions: a joint consensus document of the European Heart Rhythm Association (EHRA), European Society of Cardiology Working Group on Thrombosis, European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI), and European Association of Acute Cardiac Care (ACCA) endorsed by the Heart Rhythm Society (HRS), Asia-Pacific Heart Rhythm Society (APHRS), Latin America Heart Rhythm Society (LAHRS), and Cardiac Arrhythmia Society of Southern Africa (CASSA). *Europace*. 2019;21(2):192–3. DOI:10.1093/europace/euy174.
17. Perepech NB, Mikhailova IE, Tregubov AV. Physicians' adherence to recommendations on the use of oral anticoagulants. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2020;16(5):706–12. (In Russ.) [Перепеч Н.Б., Михайлова И.Е., Трегубов А.В. Приверженность врачей рекомендациям по применению пероральных антикоагулянтов. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2020;16(5):706–12]. DOI:10.20996/1819-6446-2020-10.
18. Lobastov KV, Navasardyan AR, Schastlivtsev IV. Secondary prevention of venous thromboembolic complications in real clinical practice according to a survey of physicians. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2021;17(3):376–85. (In Russ.) [Лобастов К.В., Навасардян А.Р., Счастливцев И.В. Вторичная профилактика венозных тромбозомболических осложнений в реальной клинической практике по данным анкетирования у врачей. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2021;17(3):376–85]. DOI:10.20996/1819-6446-2021-06-01.
19. 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.
20. Averkov OV, Harutyunyan GK, Duplyakov DV, et al. 2024 Clinical practice guidelines for Acute coronary syndrome without ST segment elevation electrocardiogram. *Russian Journal of Cardiology*. 2025;30(5):6319. (In Russ.) [Аверков О.В., Арутюнян Г.К., Дупляков Д.В. и др. Острый коронарный синдром без подъема сегмента ST электрокардиограммы. Клинические рекомендации 2024. Российский кардиологический журнал. 2025;30(5):6319]. DOI: 10.15829/1560-4071-2025-6319.
21. Wang T, Tan JB, Liu XL, Zhao I. Barriers and enablers to implementing clinical practice guidelines in primary care: an overview of systematic reviews. *BMJ Open*. 2023;13(1):e062158. DOI:10.1136/bmjopen-2022-062158.

Сведения об Авторах/About the Authors

Переверзева Кристина Геннадьевна [Kristina G. Pereverzeva]

eLibrary SPIN 4995-1465, ORCID 0000-0001-6141-8994

Якушин Сергей Степанович [Sergey S. Yakushin]

eLibrary SPIN 7726-7198, ORCID 0000-0002-1394-3791

Киндякова Наталия Александровна [Natalia A. Kindyakova]

eLibrary SPIN 7365-6254, ORCID 0009-0009-3824-8400

Мамедов Полад Руфи оглы [Polad R. Mamedov]

ORCID 0009-0004-4016-1164

СТРАНИЦЫ НАЦИОНАЛЬНОГО ОБЩЕСТВА ДОКАЗАТЕЛЬНОЙ ФАРМАКОТЕРАПИИ

Практика применения чрескожных коронарных вмешательств при остром коронарном синдроме без подъема сегмента ST (по данным регистра CONTRAST)

Марцевич С. Ю.¹, Калайджян Е. П.^{1*}, Загребельный А. В.¹, Бородин А. Н.²,
Кутишенко Н. П.¹, Драпкина О. М.¹

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

²ГБУЗ МО «Сергиево-Посадская больница», Сергиев Посад, Россия

Цель. Оценить реальную практику использования инвазивных методов диагностики и лечения у больных с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST (ОКСбпST) в рамках регистра регионального сосудистого центра.

Материал и методы. В исследование включены 136 пациентов, последовательно поступавших в сосудистый центр г. Сергиева Посада в экстренном порядке с октября 2018 г. по март 2019 г., с диагнозом ОКСбпST. Средний возраст составил 63 ± 11 года, доля мужчин — 61%.

Результаты. Всем пациентам была выполнена коронарная ангиография (КАГ) в ближайшие сроки после поступления в стационар (<2 ч). Ни у одного из больных не выявлено абсолютных противопоказаний для проведения чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ). Все 136 пациентов в зависимости от выбранной тактики инвазивного лечения были разделены на 3 группы: пациенты, которым не было проведено ЧКВ на стационарном этапе лечения и при отдаленном наблюдении — 69 человек (50,7%; 1-я группа); пациенты, которым проведено ЧКВ во время текущей госпитализации — 50 человек (36,8%; 2-я группа); пациенты, которым проведено отсроченное ЧКВ после текущей госпитализации — 17 человек (12,5%; 3-я группа). На принятие решения о проведении ЧКВ не влияли клиническая картина заболевания и риск по шкале GRACE. У больных 3-й группы трехсосудистое поражение коронарных артерий (КА) по результатам КАГ встречалось существенно чаще, чем в 1 и 2 группах (59% vs 22% и 34%, $p=0,001$). Согласно результатам регрессионного анализа выявление поражения только одной КА многократно повышало вероятность выполнения ЧКВ. Эта вероятность прогрессивно уменьшалась по мере увеличения степени поражения КА.

Заключение. В региональном сосудистом центре у пациентов с диагнозом ОКСбпST ЧКВ в стационаре была проведена лишь 36% больных. При решении вопроса о проведении ЧКВ в первую очередь врачи руководствовались не столько степенью риска сердечно-сосудистых осложнений, как того требуют клинические рекомендации, сколько техническими возможностями процедуры и ее безопасностью.

Ключевые слова: инфаркт миокарда без подъема ST, коронарная ангиография, лекарственная терапия, нестабильная стенокардия, острый коронарный синдром без подъема сегмента ST, острый коронарный синдром с подъемом сегмента ST, реваскуляризация, чрескожное вмешательство.



Для цитирования: Марцевич С. Ю., Калайджян Е. П., Загребельный А. В., Бородин А. Н., Кутишенко Н. П., Драпкина О. М. Практика применения чрескожных коронарных вмешательств при остром коронарном синдроме без подъема сегмента ST (по данным регистра CONTRAST). *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2025;21(3):226-233. DOI: 10.20996/1819-6446-2025-3196. EDN: MUCPZC

Practice of percutaneous coronary interventions in non-ST-elevation acute coronary syndrome (based on the CONTRAST registry data)

Martsevich S. Yu.¹, Kalaydzhyan E. P.^{1*}, Zagrebelsky A. V.¹, Borodin A. N.², Kutishenko N. P.¹, Drapkina O. M.¹

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

²Sergiev Posad hospital, Sergiyev Posad, Russia

Aim. To assess real-world practice in the use of invasive diagnostic and treatment methods in patients with non-ST-elevation acute coronary syndrome (NSTEMI-ACS) within the registry of the regional vascular centre.

Material and methods. The study included 136 patients consecutively admitted on an emergency basis to the vascular center in Sergiyev Posad between October 2018 and March 2019 with a diagnosis of NSTEMI-ACS. The mean age was 63 ± 11 years, and 61% were male.

Results. All patients underwent coronary angiography (CAG) as soon as possible after hospital admission (less than 2 hours). None of the patients had absolute contraindications for percutaneous coronary intervention (PCI). All 136 patients were divided into 3 groups based on the chosen invasive treatment strategy: patients who did not undergo PCI at the inpatient stage of treatment and with long-term follow-up — 69 people (50.7%; group 1); patients who underwent PCI during the current hospitalisation — 50 people (36.8%; group 2); patients who underwent delayed PCI after the current hospitalisation — 17 people (12.5%; group 3). The decision to perform PCI was not influenced by the disease patterns or the GRACE risk score. The results of the CAG showed that patients in group 3 had three-vessel coronary artery disease significantly more often than in groups 1 and 2 (59% vs 22% and 34%, $p=0.001$). Regression analysis showed that the detection of damage to only one coronary artery significantly increased the likelihood of PCI. This probability progressively decreased as the extent of CAD increased.

Conclusion. In the regional vascular centre, in-hospital PCI was performed in only 36% of patients diagnosed with NSTEMI-ACS. When deciding on PCI, physicians were primarily guided not by the degree of risk of cardiovascular complications, as required by clinical guidelines, but rather by the technical feasibility and safety of the procedure.

Keywords: non-ST-elevation myocardial infarction, coronary angiography, drug therapy, unstable angina, non-ST-elevation acute coronary syndrome, ST-elevation acute coronary syndrome, revascularization, percutaneous intervention.

For citation: Martsevich S. Yu., Kalaydzhyan E. P., Zagrebelnyi A. V., Borodin A. N., Kutishenko N. P., Drapkina O. M. Practice of percutaneous coronary interventions in non-ST-elevation acute coronary syndrome (based on the CONTRAST registry data). *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2025;21(3):226-233. DOI: 10.20996/1819-6446-2025-3196. EDN: MUCPZC

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

Received/Поступила: 16.05.2025

Review received/Рецензия получена: 19.06.2025

Accepted/Принята в печать: 30.06.2025

Введение

С конца XX века острый инфаркт миокарда (ИМ) стали подразделять на два типа — ИМ с подъемом сегмента ST (ИМпST) и ИМ без подъема сегмента ST (ИМбпST). Одновременно было введено понятие острого коронарного синдрома (ОКС) — промежуточного диагноза, устанавливающегося при поступлении больных, который также подразделялся на ОКС с подъемом сегмента ST (ОКСпST) и ОКС без подъема сегмента ST (ОКСбпST). Считается, что в основе двух этих видов ИМ лежат разные патологические механизмы. Поэтому и тактика их лечения существенно различается. В первую очередь это касается проведения реперфузионной терапии и, в частности, чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ). Если в отношении ОКСпST необходимость немедленного проведения ЧКВ была очевидна с самого начала [1, 2], то в отношении необходимости проведения ЧКВ (не только немедленного, но и отсроченного) при ОКСбпST долгое время ясности не было [3]. Начиная с начала 10-х гг. XXI века, согласно клиническим рекомендациям для больных очень высокого и высокого риска, проведение ЧКВ однозначно показано, причем первым — в первые 2 ч после госпитализации, а последним — в течение 24 ч после госпитализации [4, 5]. Реальная клиническая практика демонстрирует, однако, что эти рекомендации соблюдаются далеко не всегда, а частота проведения ЧКВ при ОКСбпST значительно варьирует по данным разных исследований. Так, по данным федерального регистра ОКС, реваскуляризация миокарда не проводилась 63,7% больных с ОКСбпST. При этом противопоказания к проведению ЧКВ были указаны только в 9,5% историй болезни [6].

По данным Юго-Западного китайского регистра ЧКВ проводились у 61,3% больных ОКСбпST [7]. По данным когортного исследования, основанного на регистре, проводившегося в Норвегии в 2013-2018 гг., частота выполнения ЧКВ у больных нестабильной стенокардией составила 30%, а у больных с ИМбпST — 69% [8]. По данным регистра ОКСбпST, проводившегося в г. Кемерово, частота выполнения ЧКВ в стационаре составила 46,4% [9]. При этом во многих исследованиях не указывались конкретные сроки

проведения ЧКВ. Ни в одной из названных выше работ не определяли основные мотивы выполнения или невыполнения ЧКВ при ОКСбпST.

Цель исследования — оценить реальную практику применения ЧКВ у больных, поступающих в региональный сосудистый центр с диагнозом ОКСбпST.

Материал и методы

В рамках проспективного исследования был проведен анализ выбора тактики инвазивного лечения у 136 пациентов, поступивших в сосудистый центр г. Сергиев Посад в экстренном порядке с октября 2018 по март 2019 гг., с диагнозом ОКСбпST (регистр CONTRAST). В исследование были включены мужчины и женщины любого возраста, поступившие в стационар с диагнозом ОКСбпST и подписавшие информированное согласие на обработку персональных данных и согласие на телефонный контакт при проспективном наблюдении, проживающие на территории Московской области или в г. Москве. Протокол исследования был утвержден независимым этическим комитетом Национального медицинского исследовательского центра терапии и профилактической медицины. Исследование было зарегистрировано на сайте ClinicalTrials.gov под номером NCT04490928.

У всех пациентов, кроме обычно выполняемых анализов (общий анализ крови, общий анализ мочи, биохимический анализ крови), был определен уровень кардиоспецифического маркера — тропонина I. Несмотря на это, результаты определения тропонина далеко не всегда оказывали влияние на принятие решения об инвазивной стратегии лечения, поскольку нередко они становились доступными лишь после осуществления ЧКВ. Оценка риска неблагоприятного исхода определялась при помощи шкалы GRACE (Global Registry of Acute Coronary Events). Окончательный диагноз (ИМбпST или нестабильная стенокардия) устанавливался после проведения КАГ и ЧКВ при выписке из стационара. Данные о заключительном диагнозе получали из историй болезни. Ни один из авторов исследования не принимал участие в постановке диагноза.

Степень поражения коронарных артерий (КА) определялась количеством пораженных сосудов: од-

нососудистое, двухсосудистое или трехсосудистое поражение и степень поражения $>50\%$. Решение о необходимости и возможности проведения ЧКВ, а также об определении инфаркт-зависимой артерии и позиционировании стента принималось совместно врачом рентгеноваскулярной диагностики и кардиологом. Была возможность применять как непокрытые металлические стенты (BMS — Bare-Metal Stents), так и стенты, выделяющие лекарственный препарат (DES — Drug Eluting Stent). Была проанализирована лекарственная терапия, назначенная пациентам на стационарном этапе. Все 136 пациентов в зависимости от выбранной тактики инвазивного лечения были разделены на 3 группы.

Спустя пять лет после выписки пациентов из стационара проводилась оценка их жизненного статуса и анализ развития основных осложнений за прошедший период. Сбор информации осуществлялся посредством единой информационно-аналитической системы (ЕМИАС) или путем телефонного интервью с пациентом или его представителями (при летальном исходе). За указанный период времени показатель отклика достиг 100% . В ходе исследования фиксировались следующие события, произошедшие за пятилетний период: нефатальный ИМ, острое нарушение мозгового кровообращения, повторные госпитализации из-за сердечно-сосудистых заболеваний, повторные ЧКВ, аортокоронарное шунтирование, сердечно-сосудистая смертность, общая смертность и совокупность всех указанных событий. За первичную конечную точку принята общая смертность

Статистический анализ

Обработка данных проводилась при помощи статистического пакета IBM SPSS Statistics 26. Для качественных показателей определялись частоты (%). Различия по качественным признакам оценивались с помощью критерия χ^2 Пирсона. При описании количественных показателей, имеющих нормальное распределение, проводился расчет средних арифметических величин (M) и стандартных отклонений (SD), границ 95% доверительного интервала (95% ДИ). В качестве количественной меры эффекта при сравнении относительных показателей использовался показатель отношения шансов (ОШ). Количественные показатели оценивались на предмет соответствия нормальному распределению, для этого использовался критерий Шапиро–Уилка (при числе исследуемых <50) или критерий Колмогорова–Смирнова (при числе исследуемых >50). При сравнении средних величин в нормально распределенных совокупностях количественных данных рассчитывался t-критерий Стьюдента. Статистически значимыми считались различия при уровне $p < 0,05$. Построение прогностической модели вероятности проведения ЧКВ выполнялось при помощи метода бинарной логистической регрессии. Мерой определенности, указывающей на ту часть дисперсии, которая может быть объясне-

на с помощью логистической регрессии, в исследовании служил показатель Найджелкерка.

Результаты

Из 136 человек, включенных в регистр, 83 (61%) были мужчины, женщин было 53 (39%). Возраст пациентов — от 37 до 93 лет, среднее значение 63 ± 11 года. Всем пациентам, включенным в исследование, была выполнена КАГ в ближайшие сроки после поступления в стационар (<2 ч). Ни у одного из больных, по данным медицинской документации, абсолютных противопоказаний для проведения ЧКВ выявлено не было. Если принималось решение о проведении ЧКВ во время текущей госпитализации, то у всех больных эта процедура была проведена непосредственно после КАГ, кроме одного, которому ЧКВ было выполнено на следующий день.

ЧКВ во время текущей госпитализации было проведено 50 больным (36,8%). Некоторым пациентам было рекомендовано проведение ЧКВ после выписки из стационара. Все 136 пациентов в зависимости от выбранной тактики инвазивного лечения были разделены на 3 группы: пациенты, которым не было проведено ЧКВ на стационарном этапе лечения и при отдаленном наблюдении — 69 человек (50,7%; 1-я группа); пациенты, которым проведено ЧКВ во время текущей госпитализации — 50 человек (36,8%; 2-я группа); пациенты, которым проведено отсроченное ЧКВ после текущей госпитализации — 17 человек (12,5%; 3-я группа) (рис. 1).

Показатели риска, оцененные по шкале GRACE, где низкий риск соответствует сумме баллов 108 и менее, умеренный риск соответствует диапазону от 109–140 баллов и высокий риск — 141 и более баллов, значимо не различались между выделенными группами (рис. 2). Основные клиничко-демогра-

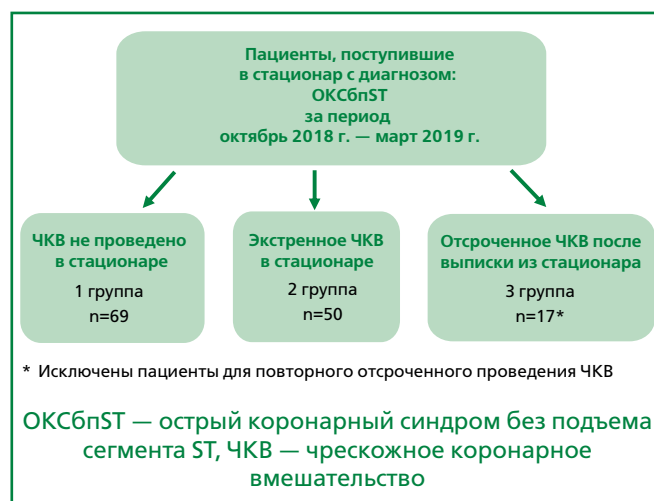


Рисунок 1. Схема по выбору тактики ведения пациентов, поступивших с диагнозом ОКСбпСТ.

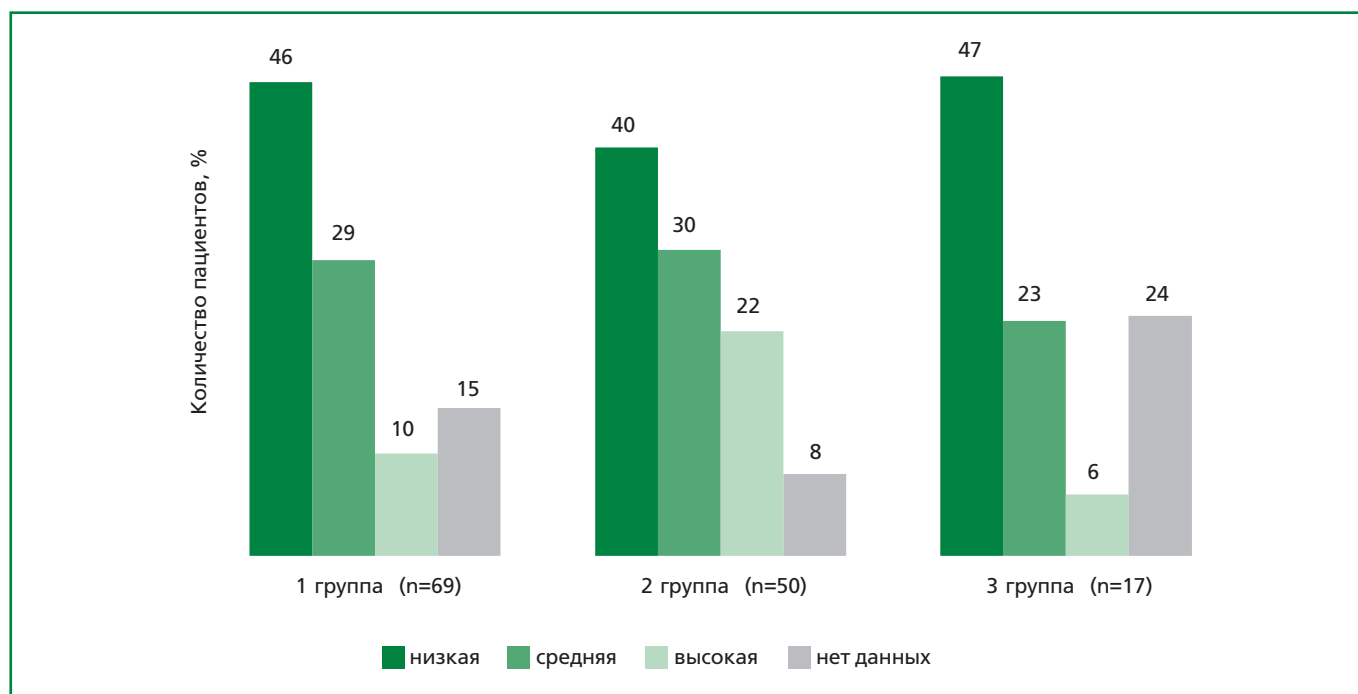


Рисунок 2. Сравнение пациентов трех групп по степени риска по шкале GRACE.

фические показатели, такие как пол, возраст, наличие сопутствующих заболеваний и прочие, сопоставленные между тремя группами больных, отражены в табл. 1.

При поступлении в стационар частота болевого синдрома в грудной клетке была сопоставимой у пациентов всех трех исследуемых групп, хотя несколько чаще она встречалась у больных 1-й группы (94,2% vs 82%,88/2%, $p=0,11$). Периферические

отеки реже наблюдались у больных 2-й и 3-й групп, чем у пациентов 1-й группы (4% и 5,9% vs 21,7%, $p=0,012$). Анализ ЭКГ не выявил значимых различий между группами. Умеренное снижение фракции выброса левого желудочка статистически значимо чаще отмечалось у пациентов 2-й группы в сравнении с 1-й и 3-й группами (14% vs 1,4% и 11,8%, $p=0,027$). Повышение уровня тропонина I было зафиксировано практически у половины пациентов всех групп,

Таблица 1. Сравнительная характеристика пациентов трех групп по основным демографическим, клиническим и анамнестическим характеристикам и факторам риска

Фактор	1-я группа n=69	2-я группа n=50	3-я группа n=17	p-value
Мужчины, n (%)	37 (53,6)	33 (66)	13 (76,5)	0,148 ¹
Женщины, n (%)	32 (46,4)	17 (34)	4 (23,5)	
Возраст, лет (M±SD)	62,3±11,2	64±11	61,8±10,2	0,399 ²
Инвалидность, n (%)	7 (10,1)	1 (2)	5 (29,4)	0,014 ¹
Курящие, n (%)	8 (11,6)	6 (12)	1 (5,9)	0,767 ¹
АГ в анамнезе, n (%)	68 (98,6)	49 (98)	17 (100)	0,839 ¹
СД 2 типа в анамнезе, n (%)	7 (10,1)	4 (8)	2 (11,8)	0,876 ¹
ПИКС, n (%)	18 (26,1)	22 (44)	10 (58,8)	0,018 ¹
ОНМК в анамнезе, n (%)	8 (11,6)	7 (14)	2 (11,8)	0,922 ¹
КАГ в анамнезе, n (%)	8 (11,6)	17 (34)	10 (58,8)	<0,001 ¹
ЧКВ в анамнезе, n (%)	6 (8,7)	11 (22)	6 (35,3)	0,016 ¹
ФП в анамнезе, n (%)	9 (13)	8 (16)	3 (17,6)	0,845 ¹
АКШ в анамнезе, n (%)	1 (1,4)	2 (4)	0	0,519 ¹

¹ χ^2 квадрат Пирсона, ² t-критерий Стьюдента

АГ — артериальная гипертензия, АКШ — аортокоронарное шунтирование, ДИ — доверительный интервал, КАГ — коронароангиография, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, ПИКС — постинфарктный кардиосклероз, СД — сахарный диабет, ФП — фибрилляция предсердий, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство

однако чаще наблюдалось у пациентов 2-й группы (табл. 2). При выявлении периферических отеков, ЧКВ как правило не выполняли. В случае обнаружения зон гипокинезии, процедуру ЧКВ старались перенести на более поздний срок.

В табл. 3 представлена информация, отражающая назначение лекарственной терапии пациентам в условиях стационара. Следует отметить, что почти все пациенты трех групп получали двойную антиагрегантную терапию (91,3%, 100%, 88,2%, $p=0,075$), ингибиторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (71%, 78%, 86,5%, $p=0,674$), бета-адреноблокаторы (92,8%, 86%, 76,5%, $p=0,674$) и статины (88,4%, 94%, 88,2%, $p=0,56$). Около трети пациентов получали блокаторы кальциевых каналов и не прямые оральные антикоагулянты. Примерно половине пациентов всех групп были назначены нитраты. По результатам КАГ у больных 3-й группы трехсосудистое поражение КА встречалось статистически зна-

чительно чаще, чем в 1-й и 2-й группах (59% vs 22% vs 34%, $p=0,001$). Во 2-й группе пациентов чаще встречалось однососудистое поражение. Отсутствие поражения КА было наиболее характерно для больных 1-й группы (рис. 3). Тем не менее в 1-й группе было 14% больных с одно- и двухсосудистым поражением КА и 22% больных с трехсосудистым поражением КА.

При выписке из стационара диагноз ИМбпСТ был установлен у 10,1% больных 1-й группы, 32% больных 2-й группы и 5,9% больных 3-й группы. Остальным больным при выписке из стационара был установлен диагноз нестабильной стенокардии. Чаще всего с диагнозом ИМбпСТ были выписаны пациенты из 2-й группы, а с диагнозом нестабильная стенокардия пациенты 1-й и 2-й групп ($p=0,003$).

При проведении регрессионного анализа с учетом поправки на пол и возраст пациентов было продемонстрировано, что перенесенный ранее ИМ ($p=0,041$), патологический зубец Т на ЭКГ ($p=0,042$), окклю-

Таблица 2. Сравнительная характеристика пациентов трех групп по данным, полученным при поступлении в стационар

Фактор	1-я группа n=69	2-я группа n=50	3-я группа n=17	p-value ¹
Боль за грудиной при поступлении, n (%)	65 (94,2)	41 (82)	15 (88,2)	0,11
Наличие одышки, n (%)	32 (46,4)	22 (44)	7 (41,2)	0,917
Отеки периферические, n (%)	15 (21,7)	2 (4)	1 (5,9)	0,012
Депрессия сегмента ST по ЭКГ, n (%)	16 (23,2)	16 (32)	1 (5,9)	0,091
Патологический зубец Т по ЭКГ, n (%)	10 (14,5)	12 (24)	3 (17,6)	0,416
Наличие зон гипокинеза, n (%)	24 (34,8)	20 (40)	12 (70,6)	0,026
Наличие зон акинеза, n (%)	1 (1,4)	3 (6)	0	0,26
Сохранная ФВ (>50%), n (%)	63 (91,3)	39 (78)	14 (82,4)	0,121
Промежуточная ФВ (40-49%), n (%)	1 (1,4)	7 (14)	2 (11,8)	0,027
Низкая ФВ (<40%), n (%)	3 (4,3)	3 (6)	1 (5,9)	0,912
Повышение тропонина I, n (%)	36 (52,2)	32 (64)	8 (47,1)	0,026
¹ χ^2 Пирсона ФВ — фракция выброса, ЭКГ — электрокардиограмма				

Таблица 3. Основные группы медикаментозной терапии, проводимой в стационаре для пациентов трех групп

Фактор	1-я группа n=69	2-я группа n=50	3-я группа n=17	p-value ¹
Двойная антиагрегантная терапия, n (%)	63 (91,3)	50 (100)	15 (88,2)	0,075 ¹
АСК, n (%)	67 (97,1)	50 (100)	15 (88,2)	0,046 ¹
Тикагрелор, n (%)	8 (11,6)	14 (28)	2 (11,8)	0,054 ¹
Клопидогрел, n (%)	61 (88,4)	36 (72)	15 (88,2)	0,285 ¹
Бета-адреноблокаторы, n (%)	64 (92,8)	43 (86)	14 (82,4)	0,33 ¹
иАПФ, n (%)	49 (71)	39 (78)	13 (76,5)	0,674 ¹
Сартаны, n (%)	5 (7,2)	9 (18)	4 (23,5)	0,095 ¹
БКК, n (%)	31 (44,9)	22 (44)	5 (29,4)	0,496 ¹
Нитраты, n (%)	44 (63,8)	26 (52)	10 (58,8)	0,437 ¹
Статины, n (%)	61 (88,4)	47 (94)	15 (88,2)	0,56 ¹
НОАК, n (%)	32 (46,4)	21 (42)	7 (41,2)	0,864 ¹
¹ χ^2 квадрат Пирсона АСК — ацетилсалициловая кислота, БКК — блокаторы кальциевых каналов, иАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, НОАК — не прямые оральные антикоагулянты				

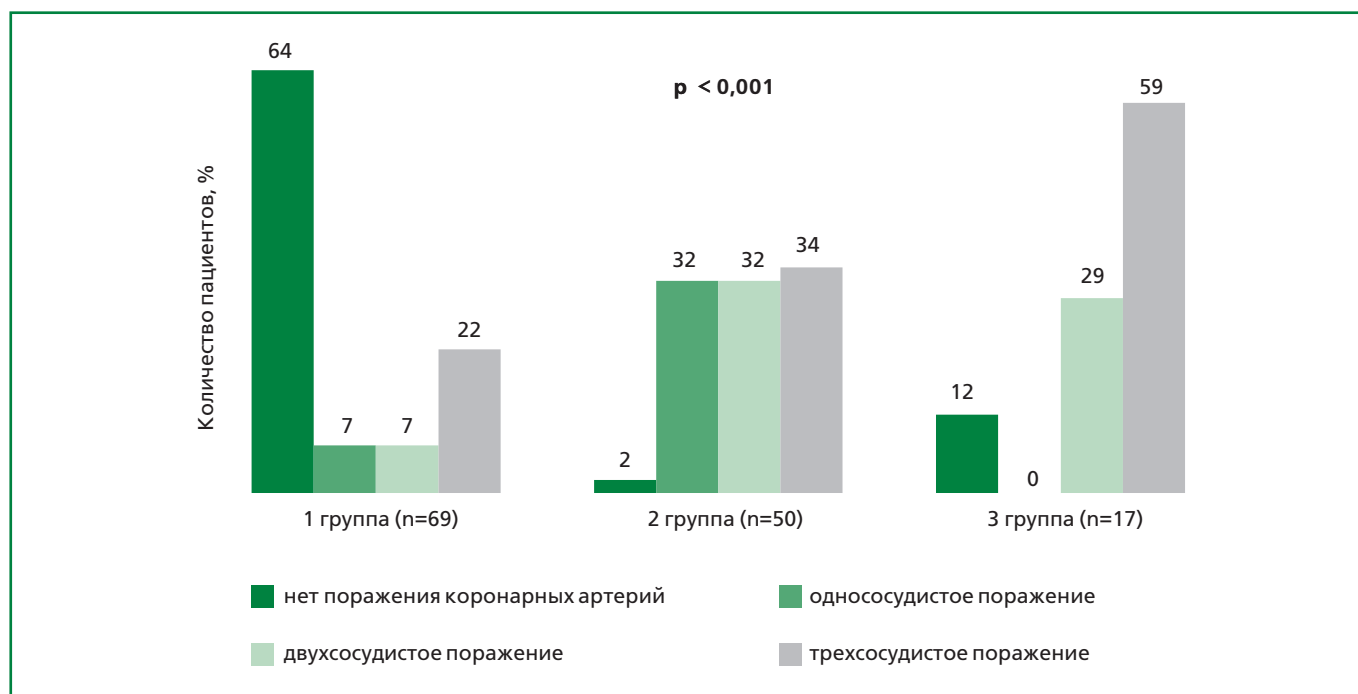


Рисунок 3. Сравнительная характеристика пациентов трех групп по типу поражения коронарного русла.

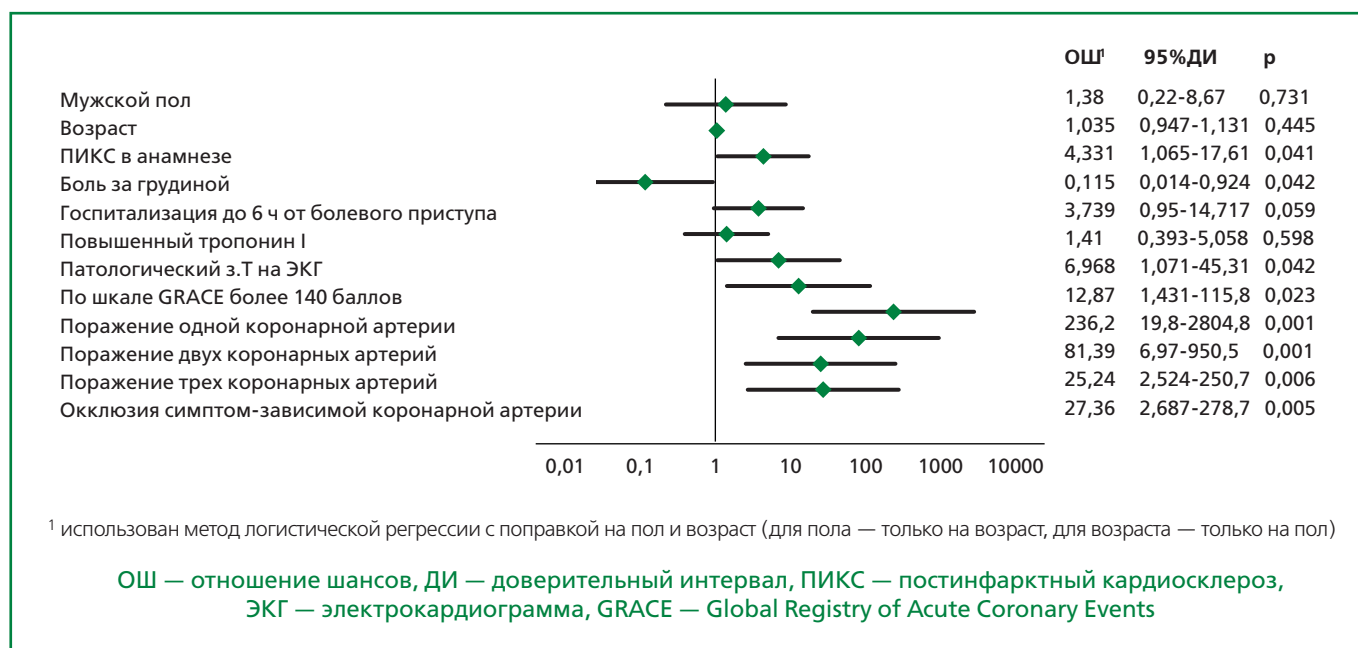


Рисунок 4. Факторы, ассоциированные с принятием решения о проведении ЧКВ.

зия инфаркт-зависимой КА ($p=0,005$) увеличивали шанс принятия решения о проведении ЧКВ (рис. 4). Однако в наибольшей степени выполнение ЧКВ ассоциировалось с поражением одной КА, по мере увеличения числа пораженных КА вероятность проведения ЧКВ значительно снижалась. Несмотря на то, что изолированно боль за грудиной не являлась определяющим условием для выполнения ЧКВ, ее наличие несколько уменьшало шанс проведения ЧКВ ($p=0,042$).

Обсуждение

Настоящее исследование проводилось с соблюдением всех требований клинического регистра [10]. Для выполнения исследования был выбран типичный региональный сосудистый центр. Поэтому, несмотря на относительно небольшой объем выборки, полученные данные можно считать репрезентативными, по крайней мере, для Московской области.

Примечательно, что всем без исключения больным в самое ближайшее время после поступления была проведена КАГ, хотя некоторым пациентам с низким риском осложнений, согласно современным клиническим рекомендациям, ее выполнение не было обязательным.

ЧКВ было проведено в общей сложности 36,8% больных. Примерно такая же частота выполнения ЧКВ при ИМбСТ приводится в современных клинических рекомендациях (37%) [11] и в ряде регистров ОКСбпСТ, о чем упоминалось выше. Обращает на себя внимание, что в регистре CONTRAST ЧКВ выполнено практически всем больным в самые ближайшие сроки после поступления, хотя в клинических рекомендациях, действовавших на момент проведения исследования, указана необходимость немедленного проведения ЧКВ только у больных с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений, в частности у больных с риском по шкале GRACE > 140 баллов [4]. Следует подчеркнуть, что у пациентов 3-й группы (с отсроченным проведением ЧКВ) в анамнезе статистически значимо чаще был ранее перенесенный ИМ ($p=0,018$) и выполненное ранее ЧКВ ($p=0,016$).

Работы по изучению факторов, влияющих на принятие решения о проведении ЧКВ при ОКСбпСТ, малочисленны. По данным недавно опубликованного исследования, основными предикторами выполнения ЧКВ у больных с нестабильной стенокардией были: выраженная ангинозная боль (отношение шансов 2,7, 95% ДИ 1,9-3,7), мужской пол (отношение шансов 1,4, 95% ДИ 1,1-1,7), и гиперлипидемия. При этом у многих больных очень высокого и высокого риска ЧКВ не было проведено [12]. Похожая ситуация выявлена и в настоящем исследовании. Парадоксально, но вопреки уже действовавшим на момент проведения исследования клиническим рекомендациям, риск, оцененный по шкале GRACE, оказывал минимальное влияние на решение о выполнении ЧКВ. Клиническая картина заболевания также практически не влияла на проведение ЧКВ, более того, сохраняющийся болевой синдром в настоящем исследовании оказался признаком в пользу невыполнения ЧКВ.

Решающую роль в принятии решения о проведении/непроведении ЧКВ играла ангиографическая картина, полученная в период текущей госпитализации. Выявление поражения только одной КА многократно повышало вероятность выполнения ЧКВ. Эта вероятность прогрессивно уменьшалась по мере увеличения степени поражения КА.

Пациентам всех трех групп назначались основные классы препаратов, необходимые, согласно современным клиническим рекомендациям, для улучшения отдаленных исходов заболевания. При этом соотношение назначения этих классов лекарств было приблизительно равнозначным в каждой группе.

Таким образом, значительной части больных с самым высоким риском сердечно-сосудистых осложнений, по данным настоящего исследо-

вания, ЧКВ не было проведено. Выше уже было отмечено, что меньшая вероятность проведения ЧКВ при ОКСбпСТ у больных высокого риска была отмечена и в ряде зарубежных исследований. Так, B.S. Case и соавт. отметили, что наличие ранее перенесенного ИМ, ранее проведенная реваскуляризация и ряд других прогностически неблагоприятных факторов снижали вероятность проведения ЧКВ при ОКСбпСТ [13]. Похожие данные были выявлены и в исследовании H. C. Wijeyesundera и соавт. [14]. Дальнейшее проспективное наблюдение включенных в регистр CONTRAST больных позволит оценить, как подобная тактика повлияла на отдаленные исходы заболевания.

Ограничения исследования

Обследованная когорта больных являлась относительно небольшой. Однако это компенсируется высоким уровнем соблюдения протокола, соответствием всем стандартам ведения регистра, а также репрезентативностью выбранного специализированного сосудистого центра. Данные были получены в начале функционирования сосудистого центра, поэтому представляется крайне необходимым проводить аналогичные исследования в настоящее время.

Заключение

В региональном сосудистом центре при поступлении в стационар больных с диагнозом ОКСбпСТ всем без исключения больным в ближайшие сроки была проведена КАГ. Однако ЧКВ в стационаре была проведена лишь 36% больных. Проведенный анализ позволяет предположить, что врачи, решая вопрос о проведении ЧКВ, в первую очередь руководствовались не столько степенью риска сердечно-сосудистых осложнений, как того требуют клинические рекомендации, сколько техническими возможностями процедуры и ее безопасностью. В результате достаточно большой доле больных с очень высоким и высоким риском ЧКВ не была проведена в надлежащие сроки, либо была отсрочена.

Благодарность. Выражаем глубокую признательность безвременно ушедшему профессору Владимиру Павловичу Мазаеву, внесшему большой вклад в реализацию данного исследовательского проекта.

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

Финансирование: работа выполнена при поддержке ФГБУ «НМИЦ терапии и профилактической медицины» Минздрава России.

Funding: the study was performed with the support of National Medical Research Center of Therapy and Preventive Medicine" of the Ministry of Health of the Russian Federation.

References / Литература

1. Grines CL, Browne KF, Marco J, et al. A comparison of immediate angioplasty with thrombolytic therapy for acute myocardial infarction. The Primary Angioplasty in Myocardial Infarction Study Group. *N Engl J Med.* 1993;328(10):673-9. DOI:10.1056/NEJM199303113281001.
2. Huynh T, Perron S, O'Loughlin J, et al. Comparison of primary percutaneous coronary intervention and fibrinolytic therapy in ST-segment-elevation myocardial infarction: bayesian hierarchical meta-analyses of randomized controlled trials and observational studies. *Circulation.* 2009;119(24):3101-9. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.108.793745.
3. Hall M, Dondo TB, Yan AT, et al. Association of Clinical Factors and Therapeutic Strategies With Improvements in Survival Following Non-ST-Elevation Myocardial Infarction, 2003-2013. *JAMA.* 2016;316(10):1073-82. DOI:10.1001/jama.2016.10766.
4. Roffi M, Patrono C, Collet JP, et al.; ESC Scientific Document Group. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2016;37(3):267-315. DOI:10.1093/eurheartj/ehv320.
5. Amsterdam EA, Wenger NK, Brindis RG, et al. 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients with Non-ST-Elevation Acute Coronary Syndromes: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol.* 2014;64(24):e139-228. DOI:10.1016/j.jacc.2014.09.017. Erratum in: *J Am Coll Cardiol.* 2014;64(24):2713-4. Dosage error in article text.
6. Sagaydak OV, Oshchepkova EV, Popova YuV, et al. Treatment of patients with acute coronary syndrome in 2019 (data from federal registry of acute coronary syndrome). *Kardiologicheskii Vestnik.* 2020;(3):37-45. (In Russ.) [Сагайдак О.В., Ощепкова Е.В., Попова Ю.В. и др. Анализ оказания медицинской помощи больным с острым коронарным синдромом в 2019 году (по данным федерального регистра острого коронарного синдрома). *Кардиологический вестник.* 2020;(3):37-45.] DOI:10.36396/MS.2020.16.3.005
7. Li SY, Zhou MG, Ye T. Frequency of ST-segment elevation myocardial infarction, non-ST-segment myocardial infarction, and unstable angina: Results from a Southwest Chinese Registry. *Rev Cardiovasc Med.* 2021;22(1):239-45. DOI:10.31083/j.rcm.2021.01.103.
8. Fladseth K, Wilsaard T, Lindekleiv H, et al. Outcomes after coronary angiography for unstable angina compared to stable angina, myocardial infarction and an asymptomatic general population. *Int J Cardiol Hear Vasc.* 2022;42:101099. DOI:10.1016/j.ijcha.2022.101099.
9. Berns SA, Shmidt EA, Nagirnyak OA, et al. Assessment of Outcomes and Treatment Tactics in Patients With NonST-Elevation Acute Coronary Syndrome: Data of FiveYear Followup. *Kardiologiya.* 2018;58(7):32-40 (In Russ.) [Бернс С.А., Шмидт Е.А., Нагирняк О.А. и др. Оценка исходов и тактики лечения пациентов с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST по данным 5-летнего наблюдения. *Кардиология.* 2018;58(7):32-40]. DOI:10.18087/cardi.2018.7.10141.
10. Martsevich SYu, Lukina YuV, Kutishenko NP, et al. Medical registers. Role in evidence-based medicine. Guidelines for creation. Methodological guidelines. Moscow: Federal State Budgetary Institution "NMRC TPM" of the Ministry of Health of the Russian Federation; ООО "Silitsya-Polygraf". 2023. (In Russ.) [Марцевич С. Ю., Лукина Ю. В., Кутишенко Н. П. и др. Медицинские регистры. Роль в доказательной медицине. Рекомендации по созданию. Методические рекомендации. М.: ООО «Силиция-Полиграф». 2023]. ISBN: 9785-6049087-8-5. DOI:10.15829/ROPNIZ-m1-2023.
11. Averkov OV, Harutyunyan GK, Duplyakov DV, et al. 2024 Clinical practice guidelines for Acute coronary syndrome without ST segment elevation electrocardiogram. *Russian Journal of Cardiology.* 2025;30(5):6319. (In Russ.) [Аверков О.В., Арутюнян Г.К., Дупляков Д.В. и др. Острый коронарный синдром без подъема сегмента ST электрокардиограммы. Клинические рекомендации 2024. Российский кардиологический журнал. 2025;30(5):6319]. DOI:10.15829/1560-4071-2025-6319. EDN: CXJUIB.
12. Budzianowski J, Faron W, Rzeźniczak J, et al. Predictors of Revascularization in Patients with Unstable Angina. *J Clin Med.* 2024;13(4):1096. DOI:10.3390/jcm13041096.
13. Case BC, Weintraub WS. Non-ST-Segment-Elevation Myocardial Infarction: When Is Rapid Revascularization Critical? *J Am Heart Assoc.* 2021;10(19):e023645. DOI:10.1161/JAHA.121.023645.
14. Wijesundera HC, Sidhu MS, Bennell MC, et al. Predictors of Initial Revascularization Versus Medical Therapy Alone in Patients With Non-ST-Segment-Elevation Acute Coronary Syndrome Undergoing an Invasive Strategy. *Circ Cardiovasc Interv.* 2016;9(7):e003592. DOI:10.1161/CIRCINTERVENTIONS.115.003592.

Сведения об Авторах/About the Authors

Марцевич Сергей Юрьевич [Sergey Yu. Martsevich]

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

Калайджян Елена Петровна [Elena P.Kalaydzhyan]

eLibrary SPIN 4512-5525, ORCID 0000-0003-1337-6499

Загребельный Александр Васильевич [Alexander V. Zagrebelnyi]

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

Бородин Антон Николаевич [Anton N. Borodin]

ORCID 0009-0003-9488-6470

Кутишенко Наталья Петровна [Natalia P. Kutishenko]

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

Драпкина Оксана Михайловна [Oksana M. Drapkina]

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

АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ КЛИНИЧЕСКОЙ ФАРМАКОЛОГИИ

Прямые методы оценки приверженности к антигипертензивной терапии: контролируемый прием препаратов и терапевтический лекарственный мониторинг

Ионов М. В. *, Емельянов И. В., Конради А. О.

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Низкая приверженность к терапии — одна из основных причин псевдорезистентной артериальной гипертензии (АГ), сопряжена с повышением риска сердечно-сосудистых осложнений и увеличением прямых и косвенных медицинских затрат. Оценка приверженности является важным элементом в ведении пациентов с неконтролируемой АГ, особенно при подозрении на устойчивость к терапии. «Золотого стандарта» оценки приверженности к терапии нет и поэтому, кроме непрямых методов, хотя и простых, но довольно ненадежных, в последнее время все чаще используются прямые способы — контроль приема препаратов в присутствии медперсонала, которые проводятся на фоне повторного мониторингирования артериального давления при помощи портативных устройств или повторных его измерений специалистом, а также терапевтический мониторинг лекарственных препаратов или метаболитов в биологических жидкостях с использованием ультра-высокоэффективной жидкостной хроматографии с тандемной масс-спектрометрией. В данном описательном обзоре представлены ключевые результаты исследований по применению этих методов, рассмотрены их ограничения и преимущества, а также даны практические рекомендации по внедрению этих подходов в повседневную клиническую практику. Симультанное и как можно более раннее их применение позволяет исключить в ряде случаев необходимость в дополнительных сложных и затратных лечебно-диагностических процедурах, а также более точно и надежно выделить группу пациентов с истинно резистентной АГ — когорту, которая представляет наибольший научно-практический интерес. Использование рассмотренных подходов повышает клинико-экономическую эффективность лечения, помогает выявить парамедицинские проблемы и укрепляет взаимодействие между врачом и пациентом.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, псевдорезистентная артериальная гипертензия, резистентная артериальная гипертензия, приверженность, персистенция, непосредственный контроль приема препаратов, хроматография, масс-спектрометрия, терапевтический лекарственный мониторинг.



Для цитирования: Ионов М.В., Емельянов И.В., Конради А.О. Прямые методы оценки приверженности к антигипертензивной терапии: контролируемый прием препаратов и терапевтический лекарственный мониторинг. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2025;21(3):234-243. DOI: 10.20996/1819-6446-2025-3192. EDN: TCNCNG

Direct methods for assessing adherence to antihypertensive therapy: witnessed intake and therapeutic drug monitoring

Ionov M. V. *, Emelyanov I. V., Konradi A. O.

Almazov National Medical Research Centre, Saint-Petersburg, Russia

Low adherence to therapy is one of the main causes of pseudo-resistant arterial hypertension (AH), associated with an increased risk of cardiovascular complications and higher direct and indirect medical costs. Adherence assessment is a crucial step in the management of patients with uncontrolled AH, particularly when therapeutic resistance is suspected. There is no "gold standard" for assessing therapy adherence. Therefore, beyond indirect methods (though simple, they are relatively unreliable), direct approaches are increasingly being utilized. These include witnessed medication intake by medical personnel — conducted alongside repeated ambulatory blood pressure monitoring using portable devices or repeated measurements by a specialist — and therapeutic drug monitoring of medications or their metabolites in biological fluids using ultra-high-performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry. This narrative review summarizes key findings from studies on the application of these methods, outlines their respective advantages and limitations, and provides practical recommendations for their integration into everyday clinical practice. Early and simultaneous implementation of these strategies can help avoid unnecessary complex and costly diagnostic procedures in some cases and allows for more accurate identification of truly resistant AH — a patient group of scientific and clinical relevance. The use of these approaches improves the cost-effectiveness of treatment, helps uncover non-medical barriers to adherence, and strengthens the physician–patient relationship.

Keywords: arterial hypertension, pseudo-resistant arterial hypertension, resistant arterial hypertension, adherence, persistence, witnessed drug intake, chromatography, mass spectrometry, therapeutic drug monitoring.

For citation: Ionov M. V., Emelyanov I. V., Konradi A. O. Direct methods for assessing adherence to antihypertensive therapy: witnessed intake and therapeutic drug monitoring. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2025;21(3):234-243. DOI: 10.20996/1819-6446-2025-3192. EDN: TCNCNG

*Corresponding Author (Автор ответственный за переписку): ionov_mv@almazovcentre.ru

Received/Поступила: 07.05.2025

Review received/Рецензия получена: 21.05.2025

Accepted/Принята в печать: 30.06.2025

Введение

Артериальная гипертензия (АГ) остается главным, самым распространенным фактором риска сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности [1], явно или косвенно приводящим к 10,8 млн фатальных исходов ежегодно [2]. Особое положение в ряду больных АГ занимают пациенты, у которых артериальное давление (АД) систематически определяется выше целевого диапазона, прежде всего в силу более серьезного их прогноза в отношении развития сердечно-сосудистых осложнений [3, 4]. Среди лиц с неконтролируемой или предположительно резистентной АГ (отсутствие контроля АГ на фоне приема 3 и более антигипертензивных препаратов (АГП), в том числе диуретик) чаще всего встречаются больные, которые частично или даже полностью не соблюдают врачебные рекомендации. Недостаточная приверженность — одна из отличительных черт пациентов с хроническими неинфекционными заболеваниями [5], в том числе и с АГ [6]. Известно, что среди всех лиц с установленным диагнозом АГ, приверженность к антигипертензивной терапии (АГТ) составляет в целом около 50% [7, 8], несколько ниже в Российской Федерации [9] и уменьшается еще примерно вдвое от исходного уровня в течение первого года лечения [10]. Приблизительно 12% лиц с АГ даже не начинают лечение [11]. Снижение приверженности у пациентов с АГ приводит к повышению сердечно-сосудистого риска *per se* [12]. Экономические потери вследствие неприверженности огромны [13], 90% дополнительных расходов возникают вследствие повторных госпитализаций [14]. Показано, что повышение приверженности приводит к существенному снижению рисков [15] и, по мнению некоторых экспертов, эффективнее, нежели разработка новых лекарственных препаратов [16].

Приверженность определяется как степень, в которой поведение пациента соответствует рекомендациям врача, и включает также персистенцию — длительность непрерывного следования рекомендациям [17]. В большинстве случаев недостаточная приверженность к лечению является непреднамеренной (забывчивость, невнимательность) [18]. В отличие от этого, преднамеренная неприверженность — это сознательное решение отойти от предписанной схемы лечения [19].

Диагностика неприверженности может проводиться непрямыми и прямыми методами. Первые дают лишь косвенное представление без верификации факта приема препарата: беседа с пациентами, заполнение специальных опросников [20–22], учет количества принятых препаратов, устройства для детекции открытия упаковок [23], мобильные приложения, сверка рецептурных листов, а также электронные таблетки-сенсоры, которые принимаются вместе с настоящим препаратом [24]. Простые интервью являются наименее точными и надежными [25].

Биоразлагаемые таблетки-сенсоры экономически невыгодны [26] и не отражают истинного поведения пациента [27]. Учет рецептурных листов невозможен в России, — почти все АГП отпускаются без рецепта; мобильные приложения для отслеживания приема препаратов в России редко используются пациентами [28].

Прямыми методами подтверждается прием препарата либо на момент проведения этой процедуры, либо накануне, что повышает их чувствительность [29]. Такими методами являются прием препаратов в присутствии медицинского персонала, а также терапевтический лекарственный мониторинг. Цель настоящего обзора — проанализировать возможности и ограничения этих прямых методов в контексте оценки приверженности к АГТ.

Прием препаратов под контролем медицинского персонала

Метод приема препаратов под контролем медицинского персонала, известный в англоязычной литературе как *directly observed therapy* (DOT) или *witnessed drug intake*, довольно давно применяется у пациентов с АГ [30] и заимствован из других областей медицины — используется у больных с легочным туберкулезом [31], ВИЧ [32], а также в психиатрической практике [33], однако чаще с целью эффективного и безопасного лечения.

При переносе этой методики в гипертензиологию она была усложнена одновременным выполнением суточного мониторирования АД (СМАД) и/или продолжительным медицинским наблюдением после приема АГП. Тем самым, DOT относится не только к определению факта приверженности к АГТ, но и к методам оценки ее эффективности, что выгодно отличает его от других не прямых и прямых вариантов оценки приверженности (рис. 1).

Одни из первых сообщений о применимости, выполнимости и эффективности DOT появились в начале 2010-х. М. Ruzicka и соавт. в 2013 г. опубликовали описание клинического случая DOT у 53-летней пациентки с морбидным ожирением и рефрактерной АГ (определяемой как отсутствие контроля АГ на фоне приема 5 и более АГП), показав выраженное снижение систолического АД (САД) по данным СМАД с 177 мм рт.ст. до 97 мм рт.ст. в течение первого часа после приема утренних доз рекомендованных ранее 7 АГП. Установленная таким образом низкая приверженность к АГТ позволила редуцировать схему лечения до трех базовых АГП при удовлетворительном контроле суточного АД через 2 мес. [30, 34].

Затем, как минимум две группы исследователей из Норвегии активно использовали DOT в рамках региональных пилотных проектов по симпатической денервации почечных артерий (ренальной денервации (РДН)) — Oslo-RDN (Effect of Renal

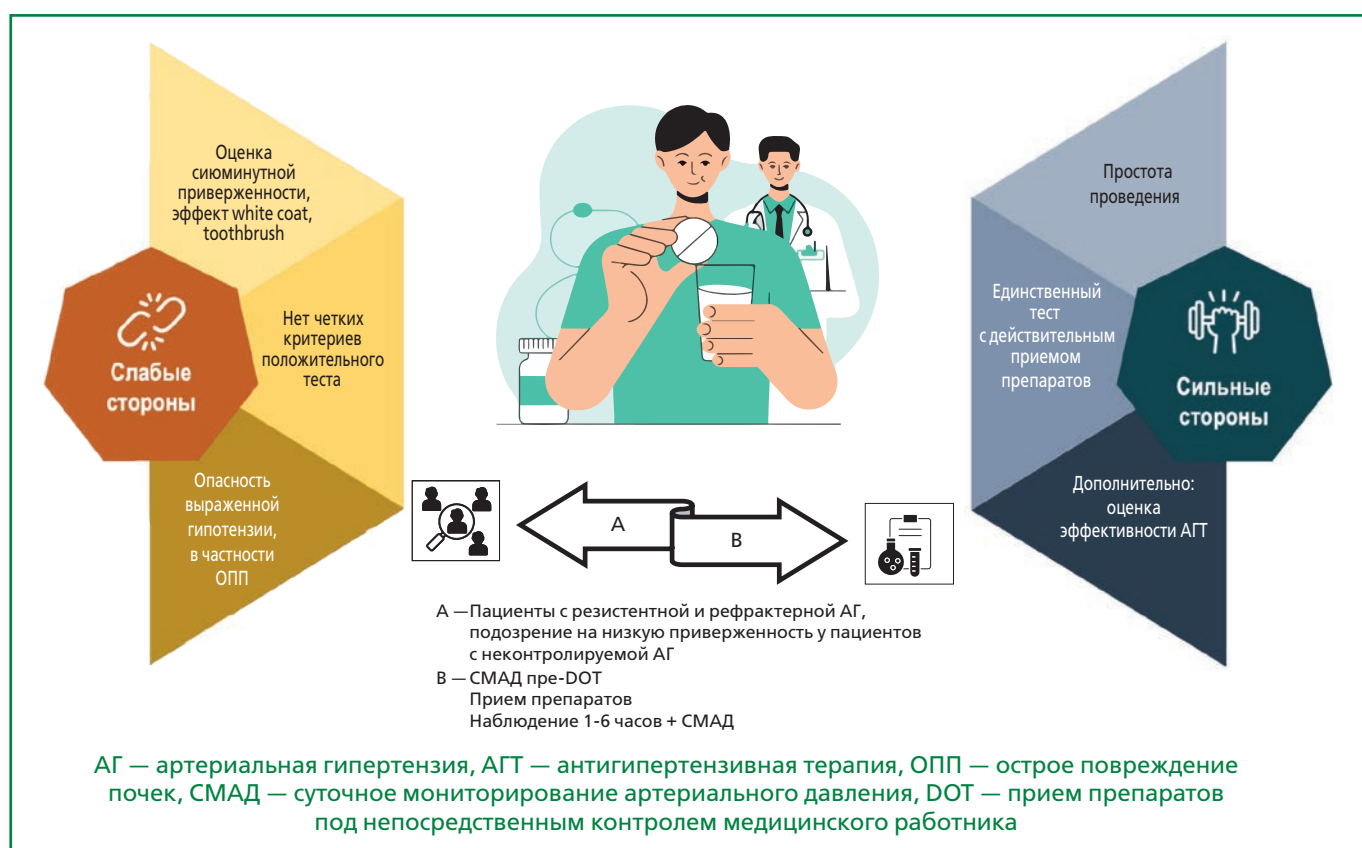


Рисунок 1. Прием препаратов под непосредственным контролем медицинского работника. Преимущества, недостатки и практические рекомендации.

Sympathetic Denervation on Resistant Hypertension and Cardiovascular Hemodynamic in Comparison to Intensive Medical Therapy Utilizing Impedance Cardiography) и DOT-HTN (Directly observed therapy prior to ambulatory blood pressure measurement) [35-37]. В публикациях F. E. M. Fadl Elmula и соавт. 6 из 18 участников, направленных на процедуру РДН, были исключены из числа потенциальных кандидатов после того, как у них при DOT на фоне ранее рекомендованной АГТ фиксировались целевые мониторные показатели АД [35]. Увеличив выборку до 65 пациентов с резистентной АГ, те же авторы выявили 20 неприверженных участников [36]. U. Nameed и соавт. в 2016 г. обследовали 50 пациентов с предполагаемой резистентной АГ и показали статистически незначимое снижение мониторного САД при DOT по сравнению с исходными показателями. Даже такие незначительные со статистической точки зрения различия позволили установить «истинность» резистентной АГ лишь у половины участников. Напротив, у 20% больных (как позже выяснилось, неприверженных к АГТ) была зафиксирована системная гипотензия во время DOT [37, 38]. U. Njorholm и соавт. в качественном анализе небольшой группы пациентов с неконтролируемой АГ без серьезной коморбидности, принимающих 2 и более АГП (n=16) не выявили значимых нежелательных явлений при DOT [39]. S. Heimark и соавт. в 2016 г. провели детальный скрининг направленных для РДН

83 больных, у 53 из которых диагноз резистентной АГ не подтвердился по большей части из-за низкой приверженности (32%), второй по частоте причиной исключения оказалась ранее не выявленная вторичная АГ (30%) [40].

M. Ruzicka и соавт. провели DOT у 48 амбулаторных пациентов с предполагаемой резистентной АГ, высоко приверженных к лечению по данным не-прямых методов (анкетный опрос, подсчет таблеток). При этом среднее дневное САД у них снизилось в среднем на 10 мм рт.ст. непосредственно после DOT, и на 11 мм рт.ст. через 1 мес.; у 14 обследуемых была исключена устойчивость к АГТ [30]. Этот пример подчеркивает низкую диагностическую точность не-прямых методов оценки приверженности.

Первый опыт применения DOT авторами данной статьи был описан в 2022 г. у 62-летнего пациента с предполагаемой рефрактерной АГ. Спустя 4 ч после приема большей части из назначенных ему ранее 7 АГП было отмечено значимое снижение САД с исходных 166 мм рт.ст. до 94 мм рт.ст. После получения результатов СМАД количество АГП сократили до четырех, с удовлетворительным контролем офисного АД спустя полгода [41]. В настоящее время авторы с успехом применяют DOT и у стационарных пациентов. Выполнение DOT в стационаре действительно оправдано: в исследовании A. Pio-Abreu и соавт. с участием 83 пациентов (69% с признаками рефрактерной АГ) истинная ре-

зистентная АГ была после DOT подтверждена у 77% из них, а истинная рефрактерность — лишь у 32,5%. Количество АГП и показатели мониторингового САД снизились, и оставались в рамках целевого диапазона в течение 7 мес. после выписки [42].

Один из недостатков классического варианта DOT — необходимость прибыть и находиться в медицинском центре на протяжении определенного времени. Однако появившаяся недавно практика видео-DOT, апробированная у пациентов с различными формами туберкулеза [43], была недавно успешно использована авторами в исследовании телемедицинского сопровождения пациентов с неконтролируемой АГ [44].

Терапевтический мониторинг лекарственных препаратов

Изначально методика *терапевтического лекарственного мониторинга (ТЛМ)* была направлена на определение эффективных или токсических уровней препаратов, но оценка приверженности к АГ требует обнаружения минимальных концентраций действующих веществ или их метаболитов [45]. Методы количественного анализа АГП были разработаны в конце 2000-х гг. [46-48].

Довольно быстро появились первые сообщения об истинном уровне неприверженности среди лиц с предполагаемой резистентной АГ: J. Ceral и соавт. выяснили, что более 65% из 84 амбула-

торных пациентов были не привержены назначенной АГТ (половина из них — полностью не привержены) [49]. Схожая картина продемонстрирована O. Jung и соавт. при анализе образцов мочи в группе 76 больных — 50% из них оказались неприверженными [50]. Пилотные исследования способствовали распространению использования прямых методов оценки приверженности, которые используются сейчас в крупных международных многоцентровых рандомизированных клинических исследованиях — в большинстве современных исследований применяются DOT и/или ТЛМ [51]. В 2013 г. B. Štrauch и соавт. провели анализ содержания АГП в сыворотке у 339 пациентов с резистентной АГ (176 госпитализированных и 163 амбулаторных), в результате которого выяснилось, что около 47% амбулаторных пациентов были в той или иной степени не привержены терапии. Среди госпитализированных больных уровень неприверженности был значительно ниже (19%) [52]. В дальнейшем были разработаны различные модификации аналитических методов на основе плазмы крови, при использовании которых частота выявления низкого приверженности также была довольно высокой — от 42% до 86% [53, 54].

В настоящее время установленной методикой ТЛМ является определение АГП и/или их метаболитов с использованием ультра-высокоэффективной жидкостной хроматографии с tandemной масс-спектрометрией (ВЭЖХ-МС) (рис. 2). Основными биологическими жидкостями для ТЛМ являются кровь



Рисунок 2. Терапевтический лекарственный мониторинг. Преимущества, недостатки и практические рекомендации.

(цельная, плазма, сыворотка) и моча. Хотя предложены и другие источники обнаружения АГП, такие как «сухая капля» крови [55], слюна [56] и даже волосы [57], пока что они не получили широкого распространения. Несмотря на то, что еще 10 лет назад некоторые авторы высказывали предположения о непрактичности ТЛМ, в первую очередь ввиду высокой стоимости проведения анализа [15, 58], проведенные впоследствии клиничко-экономические исследования свидетельствуют, что ТЛМ экономически эффективен в разных популяциях [48, 59], намного дешевле РДН, а также применения таблеток-сенсоров [60], поэтому широко доступен в западных странах и включен в большинство медицинских страховых пакетов [61]. Основные первоначальные затраты — приобретение оборудования, обучение персонала и пробоподготовка [62], в дальнейшем же ТЛМ быстро окупается. С 2014 по 2021 гг. в Великобритании возникло 35 ТЛМ-центров, в континентальной Европе по данным на 2022 г. было уже 50 таких учреждений [63].

Вместе со снижением стоимости ВЭЖХ-МС с начала 2010-х гг. количество публикаций стало расти. В исследовании М. Tomaszewski и соавт. в 2014 г. с участием более 200 пациентов (в том числе 17 кандидатов для выполнения РДН) и качественной оценкой в моче 40 наиболее часто назначаемых АГП была показана 25%-я частота неприверженности, 4 потенциальных кандидата для РДН были полностью не привержены [27]. Объединенный анализ 9 исследований из 5 стран (747 участников с трудно контролируемой или резистентной АГ) с применением ВЭЖХ-МС плазмы или мочи показал, что уровень низкой приверженности варьировал от 23 до 63% [15].

Вторая половина 2010-х и начало 2020-х гг. обозначились значительно более крупными исследованиями. Во французском одноцентровом проекте среди 386 пациентов с резистентной АГ было выявлено, что у 25% фиксировалась низкая приверженность, у 47% — частичная и только 28% больных полностью соблюдали предписанный режим лечения [64]. Отметим также исследование RHYME-RCT (Resistant Hypertension: MEasure to ReaCh Targets), включавшее 100 пациентов с резистентной АГ с применением ВЭЖХ-МС, в котором было показано повышение приверженности к АГТ в долгосрочной перспективе после ТЛМ [65]. Сохраняется выраженная гетерогенность результатов исследований с применением ТЛМ. В исследовании 2019 г. (n=91) было показано, что при качественном анализе доля неприверженных лиц составляла лишь 7%, тогда как количественный анализ увеличивает ее до 20% [66]. Еще один пример — работа J.P. Sheppard и соавт., в которой среди 191 пациента с АГ (в том числе 62% с контролируемой АГ) доля неприверженных составила около 5%, что может указывать на тот факт, что применение ТЛМ не должно рассматриваться в качестве облигатного метода среди всех гипертензивных боль-

ных [67]. В исследовании А. J. Lawson и соавт. были проанализированы данные 300 пациентов, из которых 166 участников не придерживались назначенной схемы АГТ, а 20% из них полностью игнорировали прием препаратов. Отличительной особенностью этого исследования стала неожиданность — обследуемые хотя и давали (вербальное) согласие на проведение ТЛМ, но не были заранее предупреждены, на каком из визитов он действительно будет принят [68].

Интересным является не только сам факт обозначения неприверженности, но и сравнительный анализ неприверженных пациентов и больных с симптоматическими формами АГ или с другими вариантами псевдорезистентности. В исследовании О. Jung и соавт. из 108 пациентов с предполагаемой резистентной АГ у 15 была выявлена вторичная АГ, и у 40 — недостаточная приверженность к назначенной АГТ (12 из них были полностью непривержены). Таким образом, втрое чаще причиной устойчивости к АГТ становилась именно неприверженность, а не вторичная АГ [50]. В работе S. L. Daugherty и соавт. частота выявления вторичной АГ составила < 1%, оказавшись существенно ниже доли неприверженных больных (12,8%) [69]. Наиболее демонстративным можно назвать исследование P. Patel и соавт., в котором приняли участие 34 пациента, направленных на РДН [70]. Подтвержденная качественным ТЛМ-анализом мочи низкая приверженность оказалась наиболее частой причиной несоответствия критериям отбора для РДН (24%). Без биохимического скрининга приверженности терапии показатель соответствия составил бы 38%. Полученные данные о распространенности низкой приверженности, важности проведения ТЛМ вновь поднимают вопрос этапности скрининговых методик исключения псевдорезистентности. По мнению А. Velasco и соавт., скрининг первичного альдостеронизма до или после ТЛМ, тактика с первоначальным ТЛМ намного более диагностически точна и экономически выгодна [71].

ТЛМ также активно используется с целью фармакокинетической оценки определенных классов АГП. Несколько из них метаболизируются при участии различных изоформ цитохрома Р-450. Вследствие полиморфизма генов, различий СYP-зависимого метаболизма наблюдается значительная межиндивидуальная вариабельность сывороточных концентраций АГП. У ряда больных также может различаться абсорбция этих препаратов в желудочно-кишечном тракте. Более того, такие факторы, как старение, нарушение функции печени, лекарственные взаимодействия, состояния, влияющие на печеночный кровоток вносят вклад в изменения клиренса АГП [72]. В исследовании Т. А. Родиной и соавт. на основе выборки из 42 пациентов была продемонстрирована возможность применения ВЭЖХ-МС для индивидуальной оценки фармакокинетических параметров АГП и контроля приверженности на основании измерения

концентраций препарата в плазме крови. Больные получали различные дозы нифедипина, авторы смогли определить фенотип пациента по скорости метаболизма АГП и скорректировать его дозировку исходя из полученных данных [73]. С. В. Селезнев и соавт. в небольшом пилотном проекте у 56 пациентов ($n=39$ с контролируемой АГ) показали, что у большей доли пациентов концентрации назначенных АГП в плазме при стабильном приеме не достигают требуемого целевого диапазона [74]. В перспективе необходимы дальнейшие исследования оценки количества и характера требуемых тестов, в зависимости от фармакокинетических параметров, а также влияния применения этих аналитических методов для коррекции низкой приверженности к лечению и их связи с долгосрочными результатами.

Практические рекомендации по использованию прямых методов оценки приверженности

Для получения достоверных результатов применения прямых методов оценки приверженности, важны практические аспекты их внедрения. Уже упомянутые авторы из Канадского центра компетенций предлагают использовать короткий скрининговый протокол DOT с 4-6-часовым наблюдением в клинике [75]. Исследователи из Норвегии в своих работах наблюдали амбулаторных пациентов в течение всего лишь 2 ч и не выявили значимых нежелательных реакций [36, 39]. Остается не вполне ясным диагностический порог Δ АД «до-после» DOT. М. А. Nameed и соавт., в отсутствие такового использовали произвольный критерий разницы среднесуточного САД в ≥ 5 мм рт.ст. [38]. Можно подвергнуть сомнению обоснованность столь низкого граничного значения, поскольку выводы о недостаточной приверженности могут иметь серьезные терапевтические последствия, повлиять на взаимоотношения между врачом и пациентом.

Имея целью стандартизировать ТЛМ и повысить его эффективность, в 2022 г. экспертами в этой области был подготовлен структурированный рекомендательный документ [63]. Авторы обзора не будут останавливаться на каждом из упомянутых в нем аспектов и коснутся лишь основных положений: а) в рамках подготовительной работы требуется создание матрицы наиболее часто назначаемых АГП, б) целесообразно использовать качественную, а не количественную оценочную шкалу, в) формировать простой и понятный для пациентов отчет с результатами оценки АГП, и г) обсуждать результаты ТЛМ с пациентом вне зависимости от итога анализа.

Отличительной чертой DOT и ТЛМ является феномен «белого халата» — приверженность часто улучшается непосредственно перед и после визита к врачу, создавая ложное впечатление об удовлет-

ворительной приверженности [76]. Миновать это ограничение зачастую трудно из-за этических соображений: пациент должен быть информирован о проводимых вмешательствах и диагностических манипуляциях. Повысить достоверность их результатов при соблюдении этических норм можно, получив информированное согласие на проведение описанных процедур во время последующих визитов исходно и однократно [77]. Даже при полной информированности пациента оба метода можно использовать как минимум для определения эффективности АГТ.

По мнению авторов настоящего обзора, не стоит отдавать предпочтение какому-то отдельному методу и использовать их по возможности симультанно. Такой подход обоснован и проанализирован в обзорах проблемы приверженности [45, 78]. Ярким примером служит и клинический случай 59-летнего пациента с отсутствием контроля АГ, несмотря на ранее проведенную РДН. При ТЛМ был найден лишь один из назначенных 10 АГП, а затем проведен DOT, в процессе которого у пациента развилась выраженная симптомная системная гипотензия и острое повреждение почек, потребовавшей симптоматической терапии. При сокращении АГТ до 4 АГП у пациента была достигнута стойкая нормотензия [79]. Другим подтверждением служит прямое сравнительное исследование DOT и ТЛМ, в котором L. V. Halvorsen и соавт. на протяжении 7 лет наблюдали 19 пациентов с резистентной АГ, чья приверженность была подтверждена изначально DOT. С течением времени 7 пациентов были повторно расценены как неприверженные на основании результатов ТЛМ. Неприверженные пациенты при заполнении специального опросника Beliefs about Medicines Questionnaire выражали сомнения по поводу самой необходимости АГТ, хотя активно не обсуждали свои опасения с врачом [80]. Как показывает недавний обзор причин неприверженности, пациенты редко сообщают врачу о пропусках или полной остановке приема текущей АГТ [81]. Отечественное исследование Л. Б. Лазебника и соавт. демонстрирует и низкую базовую осведомленность пациентов — 54% больных признаются, что лишь отчасти информированы о важности назначенной АГТ и ее предполагаемой продолжительности [82], а в опросе 200 врачей европейских клиник продемонстрированы более чем скромные временные затраты врача на обсуждение вопросов, связанных с АГТ [83].

Учитывая тот факт, что в России обе прямые методики пока еще не получили широкого распространения, авторы обзора предлагают открыть дискуссию на тему практического их внедрения. Ниже приводится разработанная авторами схема ведения амбулаторных пациентов с предполагаемой резистентной АГ, значительные роли в которой отданы обсуждаемым прямым методам оценки приверженности (рис. 3). Точка зрения авторов — следует в первую очередь подтвердить факт приема АГП, и затем переходить к другим

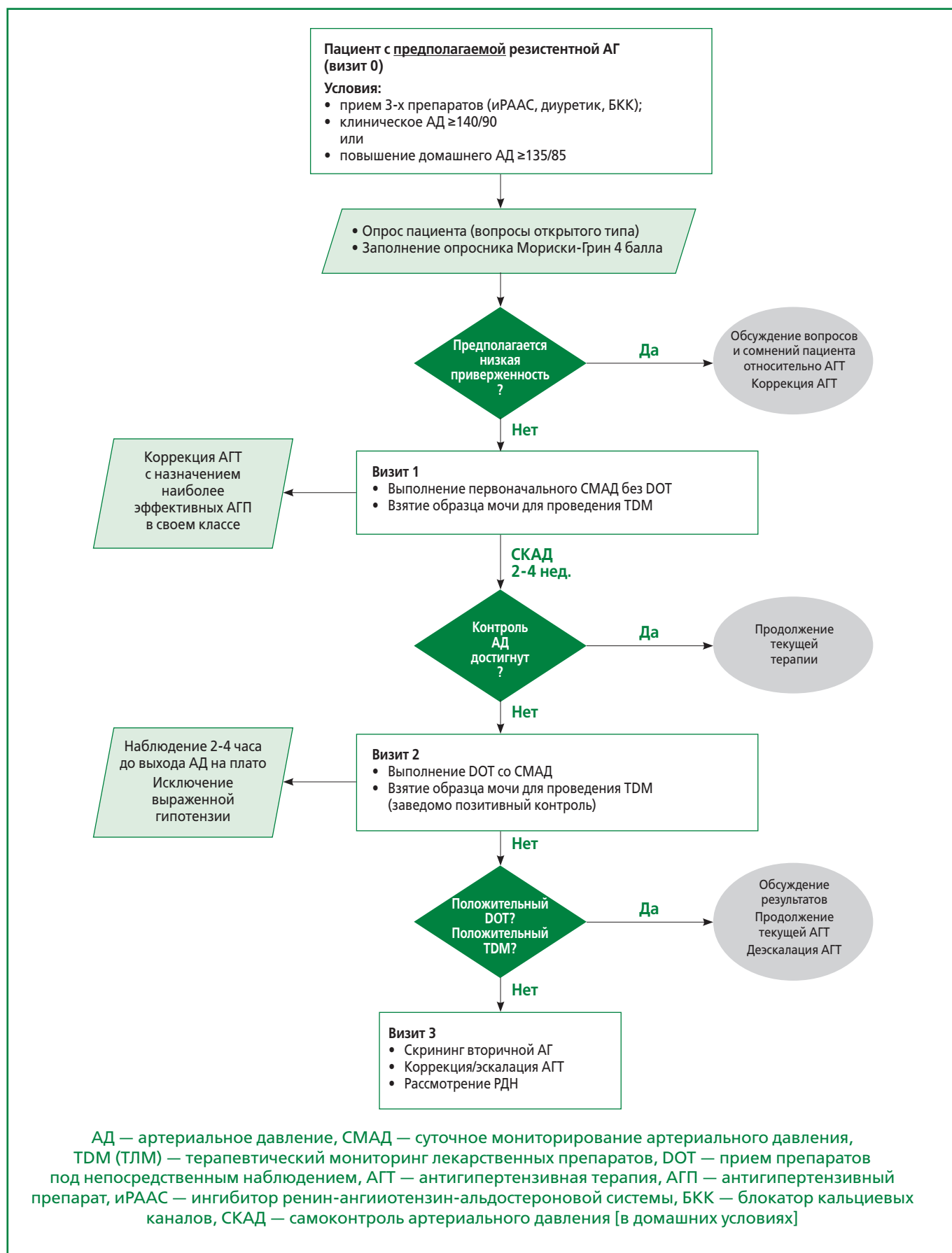


Рисунок 3. Интеграция прямых методов оценки приверженности к АГТ в амбулаторных и стационарных условиях.

более сложным и затратным процедурам, использование валидированных опросников при первом контакте с пациентом остается важным шагом, так как это во-первых, хотя бы частично помогает дифференцировать пациентов с низкой приверженностью, а во-вторых может выявить её причины [77].

Заключение

Оценка приверженности — важный элемент в лечении пациентов с неконтролируемой АГ, особенно при подозрении на устойчивость к АГТ. Прямые методы оценки приверженности характеризуются высокой точностью, но имеют определенные недостатки — частый феномен «белого халата», высокая изначальная стоимость. Тем не менее, при должной подготовке персонала вполне возможно внедрение обеих методик в амбулаторную практику. Использование данных подходов повышает клиническую и экономическую эффективность лечения, помогает выявить пара-

медицинские проблемы и укрепляет взаимодействие между врачом и пациентом.

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

Финансирование. Работа выполнена в рамках реализации проекта государственного задания «Разработка персонализированного комплексного подхода к ведению пациентов с неконтролируемой эссенциальной артериальной гипертензией с применением прямых методов оценки приверженности к лечению и телемедицинских технологий», рег. номер ЕГИСУ НИОКТР 125031904080-9.

Funding. The study was carried out as part of the implementation of the state assignment project «Development of a personalized comprehensive approach to the management of patients with uncontrolled essential arterial hypertension using direct methods of treatment adherence assessment and telemedicine technologies», registration number 125031904080-9.

References / Литература

1. NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Worldwide trends in hypertension prevalence and progress in treatment and control from 1990 to 2019: a pooled analysis of 1201 population-representative studies with 104 million participants. *Lancet*. 2021;398(10304):957-80. DOI:10.1016/S0140-6736(21)01330-1. Erratum in: *Lancet*. 2022;399(10324):520. DOI:10.1016/S0140-6736(22)00061-7.
2. Egan BM, Kjeldsen SE, Grassi G, et al. The global burden of hypertension exceeds 1.4 billion people: should a systolic blood pressure target below 130 become the universal standard? *J Hypertens*. 2019;37(6):1148-53. DOI:10.1097/HJH.0000000000002021.
3. de la Sierra A, Ruilope LM, Staplin N, et al. Resistant Hypertension and Mortality: An Observational Cohort Study. *Hypertension*. 2024;81(11):2350-6. DOI:10.1161/HYPERTENSIONAHA.124.23276.
4. Buhnerkempe MG, Prakash V, Botchway A, et al. Adverse Health Outcomes Associated With Refractory and Treatment-Resistant Hypertension in the Chronic Renal Insufficiency Cohort. *Hypertension*. 2021;77(1):72-81. DOI:10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.15064.
5. Nieuwlaet R, Wilczynski N, Navarro T, et al. Interventions for enhancing medication adherence. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;2014(11):CD000011. DOI:10.1002/14651858.CD000011.pub4.
6. Tajeu GS, Kent ST, Huang L, et al. Antihypertensive Medication Nonpersistence and Low Adherence for Adults <65 Years Initiating Treatment in 2007-2014. *Hypertension*. 2019;74(1):35-46. DOI:10.1161/HYPERTENSIONAHA.118.12495.
7. Burnier M, Egan BM. Adherence in Hypertension. *Circ Res*. 2019;124(1):1124-40. DOI:10.1161/CIRCRESAHA.118.313220.
8. Mazzaglia G, Ambrosioni E, Alacqua M, et al. Adherence to antihypertensive medications and cardiovascular morbidity among newly diagnosed hypertensive patients. *Circulation*. 2009;120(16):1598-605. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.108.830299.
9. Bochkareva EV, Butina EK, Kim IV, et al. Adherence to antihypertensive medication in Russia: a scoping review of studies on levels, determinants and intervention strategies published between 2000 and 2017. *Arch Public Health*. 2019;77:43. DOI:10.1186/s13690-019-0366-9.
10. Vrijens B, Vincze G, Kristanto P, et al. Adherence to prescribed antihypertensive drug treatments: longitudinal study of electronically compiled dosing histories. *BMJ*. 2008;336(7653):1114-7. DOI:10.1136/bmj.39553.670231.25.
11. Lemstra M, Nwankwo C, Bird Y, Moraros J. Primary nonadherence to chronic disease medications: a meta-analysis. *Patient Prefer Adherence*. 2018;12:721-31. DOI:10.2147/PPA.S161151.
12. Lee H, Yano Y, Cho SMJ, et al. Adherence to Antihypertensive Medication and Incident Cardiovascular Events in Young Adults With Hypertension. *Hypertension*. 2021;77(4):1341-9. DOI:10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.16784.
13. Cutler RL, Fernandez-Llimos F, Frommer M, et al. Economic impact of medication non-adherence by disease groups: a systematic review. *BMJ Open*. 2018;8(1):e016982. DOI:10.1136/bmjopen-2017-016982.
14. Parekh N, Ali K, Stevenson JM, et al. Incidence and cost of medication harm in older adults following hospital discharge: a multicentre prospective study in the UK. *Br J Clin Pharmacol*. 2018;84(8):1789-97. DOI:10.1111/bcp.13613.
15. Berra E, Azizi M, Capron A, et al. Evaluation of Adherence Should Become an Integral Part of Assessment of Patients With Apparently Treatment-Resistant Hypertension. *Hypertension*. 2016;68(2):297-306. DOI:10.1161/HYPERTENSIONAHA.116.07464.
16. Haynes RB, McDonald H, Garg AX, Montague P. Interventions for helping patients to follow prescriptions for medications. *Cochrane Database Syst Rev*. 2002;(2):D000011. DOI:10.1002/14651858.CD000011.
17. Burnier M. Medication adherence and persistence as the cornerstone of effective antihypertensive therapy. *Am J Hypertens*. 2006;19(11):1190-6. DOI:10.1016/j.amjhyper.2006.04.006.
18. Lukina YuV, Kutishenko NP, Martsevich SYu, Drapkina OM. Issues of concern and development of classifications of the main parameters of therapy quality and compliance. Part III: quality of pharmacotherapy. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2023;22(6):3603. (In Russ.) [Лукина Ю.В., Кутишенко Н.П., Марцевич С.Ю., Драпкина О.М. Проблемные вопросы и разработка классификаций основных параметров качества и приверженности фармакотерапии. Часть I: приверженность пациентов к лечению. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2023;22(6):3603]. DOI:10.15829/17288800-2024-4268.
19. Mukhtar O, Weinman J, Jackson SH. Intentional non-adherence to medications by older adults. *Drugs Aging*. 2014;31(3):149-57. DOI:10.1007/s40266-014-0153-9.
20. Morisky DE, Green LW, Levine DM. Concurrent and Predictive Validity of a Self-Reported Measure of Medication Adherence. *Medical Care*. 1986;24(1):67-74. DOI:10.1097/00005650-198601000-00007.
21. Nikolayev NA, Skirdenko YuP. Russian generic questionnaire for evaluation of compliance to drug therapy. *Klinicheskaya Farmakologiya i Terapiya*. 2018;27(1):74-8. (In Russ.) [Николаев Н.А., Скиренко Ю.П. Российский универсальный опросник количественной оценки приверженности к лечению (КОП-25). Клиническая фармакология и терапия. 2018;27(1):74-8].
22. Kim MT, Hill MN, Bone LR, Levine DM. Development and testing of the Hill-Bone Compliance to High Blood Pressure Therapy Scale. *Prog Cardiovasc Nurs*. 2000;15(3):90-6. DOI:10.1111/j.1751-7117.2000.tb00211.x.
23. El Alili M, Vrijens B, Demonceau J, et al. A scoping review of studies comparing the medication event monitoring system (MEMS) with alternative methods for measuring medication adherence. *Br J Clin Pharmacol*. 2016;82(1):268-79. DOI:10.1111/bcp.12942.
24. Sideri K, Cockbain J, Van Biesen W, et al. Digital pills for the remote monitoring of medication intake: a stakeholder analysis and assessment of marketing approval and patent granting policies. *J Law Biosci*. 2022;9(2):Isac029. DOI:10.1093/jlb/Isac029.
25. Meddings J, Kerr EA, Heisler M, Hofer TP. Physician assessments of medication adherence and decisions to intensify medications for patients with uncontrolled blood pressure: still no better than a coin toss. *BMC Health Serv Res*. 2012;12:270. DOI:10.1186/1472-6963-12-270.
26. Park LG, Howie-Esquivel J, Dracup K. Electronic measurement of medication adherence. *West J Nurs Res*. 2015;37(1):28-49. DOI:10.1177/0193945914524492.
27. Tomaszewski M, White C, Patel P, et al. High rates of non-adherence to antihypertensive treatment revealed by high-performance liquid chromatography-tan-

- dem mass spectrometry (HP LC-MS/MS) urine analysis. *Heart*. 2014;100(11):855-61. DOI:10.1136/heartjnl-2013-305063.
28. Polukhin NV, Nikolic TR, Ekkert NV, et al. The Analysis of the Context of Digital Access to Healthcare in Russia. *Sustainability*. 2023;15(3):2271. DOI:10.3390/su15032271.
29. Bourque G, Ilin JV, Ruzicka M, et al. Nonadherence Is Common in Patients With Apparent Resistant Hypertension: A Systematic Review and Meta-analysis. *Am J Hypertens*. 2023;36(7):394-403. DOI:10.1093/ajh/hpad013.
30. Ruzicka M, Leenen FHH, Ramsay T, et al. Use of Directly Observed Therapy to Assess Treatment Adherence in Patients With Apparent Treatment-Resistant Hypertension. *JAMA Intern Med*. 2019;179(10):1433-4. DOI:10.1001/jamainternmed.2019.1455.
31. Tian JH, Lu ZX, Bachmann MO, Song FJ. Effectiveness of directly observed treatment of tuberculosis: a systematic review of controlled studies. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2014;18(9):1092-8. DOI:10.5588/ijtld.13.0867.
32. Hart JE, Jeon CY, Ivers LC, et al. Effect of directly observed therapy for highly active antiretroviral therapy on virologic, immunologic, and adherence outcomes: a meta-analysis and systematic review. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2010;54(2):167-79. DOI:10.1097/QAI.0b013e3181d9a330. Erratum in: *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2011;56(1):e37-8.
33. Ducroix C, Choudey M, Cornic F, et al. Directly observed therapy (DOT) in a psychiatric consulting dispensary, long term practice and retrospective study of patients coming every day [abstract]. *European Psychiatry*. 2007;22(1):S207. DOI:10.1016/j.eurpsy.2007.01.688.
34. Ruzicka M, McCormick B, Leenen FHH, et al. Adherence to blood pressure-lowering drugs and resistant hypertension: should trial of direct observation therapy be part of preassessment for renal denervation? *Can J Cardiol*. 2013;29(12):1741.e1-3. DOI:10.1016/j.cjca.2013.07.678.
35. Fadl Elmula FE, Hoffmann P, Fossum E, et al. Renal Sympathetic Denervation in Patients With Treatment-Resistant Hypertension After Witnessed Intake of Medication Before Qualifying Ambulatory Blood Pressure. *Hypertension*. 2013;62(3):526-32. DOI:10.1161/HYPERTENSIONAHA.113.01452.
36. Fadl Elmula FE, Hoffmann P, Larstorp AC, et al. Adjusted drug treatment is superior to renal sympathetic denervation in patients with true treatment-resistant hypertension. *Hypertension*. 2014;63(5):991-9. DOI:10.1161/HYPERTENSIONAHA.114.03246.
37. Hjörholm U, Aamodt M, Larstorp AC, et al. Directly Observed Therapy in Hypertension (DOT-HTN). In: Burnier M, editor. *Drug Adherence in Hypertension and Cardiovascular Protection*. Cham: Springer International Publishing; 2018, p. 57-85. DOI:10.1007/978-3-319-76593-8_6.
38. Hameed MA, Tebbit L, Jacques N, et al. Non-adherence to antihypertensive medication is very common among resistant hypertension: results of a directly observed therapy clinic. *J Hum Hypertens*. 2016;30(2):83-9. DOI:10.1038/jhh.2015.38.
39. Hjörholm U, Larstorp ACK, Andersen MH, Høieggan A. Directly observed therapy prior to ambulatory blood pressure measurement (DOT-HTN) in uncontrolled hypertensive patients — Effect on blood pressure, safety and patient perception. *Blood Press*. 2019;28(5):327-35. DOI:10.1080/08037051.2019.1633907.
40. Heimark S, Eskås PA, Mariampillai JE, et al. Tertiary work-up of apparent treatment-resistant hypertension. *Blood Press*. 2016;25(5):312-8. DOI:10.3109/08037051.2016.1172865.
41. Ionov MV, Emelyanov IV, Vakhrushev AD, et al. Experience of using multielectrode catheter systems to perform radiofrequency renal sympathetic denervation in patients with resistant hypertension: immediate procedural effects. *Russian Journal of Cardiology*. 2022;27(2):4794. (In Russ.) [Ионов М.В., Емельянов И.В., Вахрушев А.Д. и др. Опыт применения многоконтактных катетерных систем для проведения радиочастотной симпатической денервации почечных артерий у пациентов с резистентной артериальной гипертензией: непосредственные результаты вмешательства. Российский кардиологический журнал. 2022;27(2):4794]. DOI:10.15829/1560-4071-2022-4794.
42. Pio-Abreu A, Trani-Ferreira F, Silva GV, et al. Directly observed therapy for resistant/refractory hypertension diagnosis and blood pressure control. *Heart*. 2022;108(24):1952-6. DOI:10.1136/heartjnl-2022-320802.
43. Browne SH, Umlauf A, Tucker AJ, et al. Wirelessly observed therapy compared to directly observed therapy to confirm and support tuberculosis treatment adherence: A randomized controlled trial. *PLoS Med*. 2019;16(10):e1002891. DOI:10.1371/journal.pmed.1002891.
44. Ionov MV, Zhukova OV, Yudina YS, et al. Value-based approach to blood pressure telemonitoring and remote counseling in hypertensive patients. *Blood Press*. 2021;30(1):20-30. DOI:10.1080/08037051.2020.1813015.
45. Versmissen J, van Steenkiste J, Koch BCP, Peeters LEJ. "Under pressure": The role of therapeutic drug monitoring in the treatment of hypertension. *Br J Clin Pharmacol*. 2024;90(8):1884-91. DOI:10.1111/bcp.16125.
46. Iriarte G, Gonzalez O, Ferreirós N, et al. Validation of a fast liquid chromatography-UV method for the analysis of drugs used in combined cardiovascular therapy in human plasma. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci*. 2009;877(27):3045-53. DOI:10.1016/j.jchromb.2009.07.018.
47. Gonzalez O, Iriarte G, Rico E, et al. LC-MS/MS method for the determination of several drugs used in combined cardiovascular therapy in human plasma. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci*. 2010;878(28):2685-92. DOI:10.1016/j.jchromb.2010.07.026.
48. Brinker S, Pandey A, Ayers C, et al. Therapeutic drug monitoring facilitates blood pressure control in resistant hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63(8):834-5. DOI:10.1016/j.jacc.2013.10.067.
49. Ceral J, Habrdova V, Vorisek V, et al. Difficult-to-control arterial hypertension or uncooperative patients? The assessment of serum antihypertensive drug levels to differentiate non-responsiveness from non-adherence to recommended therapy. *Hypertens Res*. 2011;34(1):87-90. DOI:10.1038/hr.2010.183.
50. Jung O, Gechter JL, Wunder C, et al. Resistant hypertension? Assessment of adherence by toxicological urine analysis. *J Hypertens*. 2013;31(4):766-74. DOI:10.1097/HJH.0b013e32835e2286.
51. Schlaich MP, Bellet M, Weber MA, et al. Dual endothelin antagonist aprociten-tan for resistant hypertension (PRECISION): a multicentre, blinded, randomised, parallel-group, phase 3 trial. *Lancet*. 2022;400(10367):1927-37. DOI:10.1016/S0140-6736(22)02034-7. Erratum in: *Lancet*. 2023;401(10373):268. DOI:10.1016/S0140-6736(23)00119-8.
52. Strauch B, Petrák O, Zelinka T, et al. Precise assessment of noncompliance with the antihypertensive therapy in patients with resistant hypertension using toxicological serum analysis. *J Hypertens*. 2013;31(12):2455-61. DOI:10.1097/HJH.0b013e3283652c61.
53. Peeters LEJ, Feyz L, Boersma E, et al. Clinical Applicability of Monitoring Antihypertensive Drug Levels in Blood. *Hypertension*. 2020;76(1):80-6. DOI:10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.15038.
54. de Jager RL, Maarseveen EM van, Bots ML, Blankestijn PJ. SYMPATHY investigators. Medication adherence in patients with apparent resistant hypertension: findings from the SYMPATHY trial. *Br J Clin Pharmacol*. 2018;84(1):18-24. DOI:10.1111/bcp.13402.
55. Bernieh D, Lawson G, Tanna S. Quantitative LC-HRMS determination of selected cardiovascular drugs, in dried blood spots, as an indicator of adherence to medication. *J Pharm Biomed Anal*. 2017;142:232-43. DOI:10.1016/j.jpba.2017.04.045.
56. Avataneo V, Fanelli E, De Nicolò A, et al. A Non-Invasive Method for Detection of Antihypertensive Drugs in Biological Fluids: The Salivary Therapeutic Drug Monitoring. *Front Pharmacol*. 2022;12:755184. DOI:10.3389/fphar.2021.755184.
57. Sharma JR, Dlodla PV, Dwivedi G, Johnson R. Measurement Tools and Utility of Hair Analysis for Screening Adherence to Antihypertensive Medication. *Glob Heart*. 2023;18(1):17. DOI:10.5334/gh.1191.
58. Osterberg L, Blaschke T. Adherence to medication. *N Engl J Med*. 2005;353(5):487-97. DOI:10.1056/NEJMra050100.
59. Chung O, Vongpatanasin W, Bonaventura K, et al. Potential cost-effectiveness of therapeutic drug monitoring in patients with resistant hypertension. *J Hypertens*. 2014;32(12):2411-21; discussion 2421. DOI:10.1097/HJH.0000000000000346.
60. Nomura A, Tanigawa T, Kario K, Igarashi A. Cost-effectiveness of digital therapeutics for essential hypertension. *Hypertens Res*. 2022;45(10):1538-48. DOI:10.1038/s41440-022-00952-x.
61. Gupta P, Patel P, Strauch B, et al. Biochemical Screening for Nonadherence Is Associated With Blood Pressure Reduction and Improvement in Adherence. *Hypertension*. 2017;70(5):1042-8. DOI:10.1161/HYPERTENSIONAHA.117.09631.
62. Lane D, Patel P, Khunti K, Gupta P. Objective measures of non-adherence in cardiometabolic diseases: a review focused on urine biochemical screening. *Patient Prefer Adherence*. 2019;13:537-47. DOI:10.2147/PPA.S162215.
63. Lane D, Lawson A, Burns A, et al.; Endorsed by the European Society of Hypertension (ESH) Working Group on Cardiovascular Pharmacotherapy and Adherence. Nonadherence in Hypertension: How to Develop and Implement Chemical Adherence Testing. *Hypertension*. 2022;79(1):12-23. DOI:10.1161/HYPERTENSIONAHA.121.17596.
64. Kichou B, Henine N, Himeur Y, et al. [Assessment of adherence to antihypertensive drugs in patients with resistant hypertension receiving optimal treatment]. *Ann Cardiol Angeiol (Paris)*. 2019;68(4):264-8. (In French). DOI:10.1016/j.jan-card.2019.07.002.
65. Zeijen VJM, Peeters LEJ, Asman A, et al. Quality-of-life and beliefs about medication in relation to a therapy adherence intervention in resistant hypertension: the Resistant Hypertension: MEasure to Reach Targets trial. *J Hypertens*. 2024;42(10):1687-94. DOI:10.1097/HJH.00000000000003780.
66. Punt AM, Stienstra NA, van Kleef MEA, et al. Screening of cardiovascular agents in plasma with LC-MS/MS: A valuable tool for objective drug adherence assessment. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci*. 2019;1121:103-10. DOI:10.1016/j.jchromb.2019.05.013.
67. Sheppard JP, Albasri A, Gupta P, et al. Measuring adherence to antihypertensive medication using an objective test in older adults attending primary care: cross-sectional study. *J Hum Hypertens*. 2022;36(12):1106-12. DOI:10.1038/s41371-021-00646-w.
68. Lawson AJ, Hameed MA, Brown R, et al. Nonadherence to antihypertensive medications is related to pill burden in apparent treatment-resistant hypertensive individuals. *J Hypertens*. 2020;38(6):1165-73. DOI:10.1097/HJH.0000000000002398.
69. Daugherty SL, Powers JD, Magid DJ, et al. Incidence and prognosis of resistant hypertension in hypertensive patients. *Circulation*. 2012;125(13):1635-42. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.111.068064.
70. Patel P, Gupta PK, White CM, et al. Screening for non-adherence to antihypertensive treatment as a part of the diagnostic pathway to renal denervation. *J Hum Hypertens*. 2016;30(6):368-73. DOI:10.1038/jhh.2015.103.
71. Velasco A, Chung O, Raza F, et al. Cost-Effectiveness of Therapeutic Drug Monitoring in Diagnosing Primary Aldosteronism in Patients With Resistant Hypertension. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2015;17(9):713-9. DOI:10.1111/jch.12570.
72. Höcht C, Bertera FM, Mayer MA, Taira CA. Issues in drug metabolism of major antihypertensive drugs: beta-blockers, calcium channel antagonists and angiotensin receptor blockers. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2010;6(2):199-211. DOI:10.1517/17425250903397381.

73. Rodina TA, Melnikov ES, Belkov SA, et al. Therapeutic drug monitoring of nifedipine by HPLC-MS/MS in treatment of arterial hypertension. *Biomedicine*. 2017;(4):53-69. (In Russ.) [Родина Т.А., Мельников Е.С., Белков С.А. и др. Терапевтический лекарственный мониторинг нифедипина методом ВЭЖХ-МС/МС при лечении артериальной гипертензии. *Биомедицина*. 2017;(4):53-69].
74. Seleznev SV, Yakushin SS, Mylnikov PY, et al. Therapeutic Drug Monitoring in Uncontrolled Arterial Hypertension: Result of the Pilot Part of Study. *I.P. Pavlov Russian Medical Biological Herald*. 2023;31(2):195-202 (In Russ.) [Селезнев С.В., Якушин С.С., Мыльников П.Ю. и др. Терапевтический лекарственный мониторинг при неконтролируемой артериальной гипертензии: результаты пилотной части исследования. *Российский медико-биологический вестник им. академика И.П. Павлова*. 2023;31(2):195-202]. DOI:10.17816/PAVLOVJ119880.
75. Choudhry NK, Kronish IM, Vongpatanasin W, et al.; American Heart Association Council on Hypertension; Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; and Council on Clinical Cardiology. Medication Adherence and Blood Pressure Control: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Hypertension*. 2022;79(1):e1-14. DOI:10.1161/HYP.0000000000000203.
76. Cramer JA, Scheyer RD, Mattson RH. Compliance declines between clinic visits. *Arch Intern Med*. 1990;150(7):1509-10. DOI:10.1001/archinte.1990.00390190143023.
77. Eskås PA, Heimark S, Eek Mariampillai J, et al. Adherence to medication and drug monitoring in apparent treatment-resistant hypertension. *Blood Press*. 2016;25(4):199-205. DOI:10.3109/08037051.2015.1121706.
78. Durand H, Hayes P, Harhen B, et al. Medication adherence for resistant hypertension: Assessing theoretical predictors of adherence using direct and indirect adherence measures. *Br J Health Psychol*. 2018;23(4):949-66. DOI:10.1111/bjhp.12332.
79. Linicus Y, Kindermann I, Helfer AG, et al. Witnessed drug intake before planned denervation—always harmless? *Int J Cardiol*. 2015;179:125-6. DOI:10.1016/j.ij-card.2014.10.162.
80. Halvorsen LV, Bergland OU, Søråas CL, et al. Nonadherence by Serum Drug Analyses in Resistant Hypertension: 7-Year Follow-Up of Patients Considered Adherent by Directly Observed Therapy. *J Am Heart Assoc*. 2022;11(18):e025879. DOI:10.1161/JAHA.121.025879.
81. Burnier M, Persu A, Azizi M, Prejbisz A. Patient perspectives on treatment adherence in hypertension: preliminary results of an ESH survey in five countries [abstract]. *J Hypertens*. 2022;40(Suppl 1):e61. DOI:10.1097/01.hjh.0000835756.15202.e5.
82. Lazebnik LB, Podkopaev DV, Komissarenko IA, Mikhееva OM. How to increase compliance in hypertensive patients? *Arterial Hypertension* 2011;17(3):240-5. (In Russ.) [Лазебник Л.Б., Подкопаев Д.В., Комиссаренко И.А., Михеева О.М. Как повысить приверженность больных артериальной гипертензией к лечению? *Артериальная гипертензия* 2011;17(3):240-5]. DOI: 10.18705/1607-419X-2011-17-3-240-245.
83. Burnier M, Prejbisz A, Weber T, et al. Hypertension healthcare professional beliefs and behaviour regarding patient medication adherence: a survey conducted among European Society of Hypertension Centres of Excellence. *Blood Press*. 2021;30(5):282-90. DOI:10.1080/08037051.2021.1963209.

Сведения об Авторах/About the Authors

Ионов Михаил Васильевич [Mikhail V. Ionov]

eLibrary SPIN 5264-2391, ORCID 0000-0002-3664-5383

Емельянов Игорь Витальевич [Igor V. Emelyanov]

eLibrary SPIN 1348-4500, ORCID 0000-0002-3176-0606

Конради Александра Олеговна [Alexandra O. Konradi]

eLibrary SPIN: 2298-8269, ORCID 0000-0001-8169-7812

АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ КЛИНИЧЕСКОЙ ФАРМАКОЛОГИИ

Эффективность фиксированной комбинации розувастатина и эзетимиба при гетерозиготной семейной гиперхолестеринемии по данным регистра РЕНЕССАНС

Алексеева И. А.¹, Ежов М. В.^{1*}, Тюрина А. В.¹, Чубыкина У. В.¹, Колмакова Т. Е.¹,
Тмоян Н. А.¹, Соколов А. А.¹, Рожкова Т. А.¹, Курочкина Н. С.¹, Сергиенко И. В.¹,
Авдеева И. В.², Олейников В. Э.², Алиева А. С.³, Андросюк Н. Г.^{4,5}, Киселева М. А.^{4,5},
Григорьева Ю. Г.^{4,6}, Асекритова А. С.^{7,8}, Кылбанова Е. С.⁸, Павлова А. В.^{7,39},
Ершова А. И.⁹, Мешков А. Н.^{1,9}, Михайлина В. И.⁹, Блохина А. В.⁹, Лимонова А. С.⁹,
Копылова О. В.⁹, Воробьев А. С.¹⁰, Астраханцева И. Д.¹⁰, Воробьева Ю. А.¹¹,
Ермакова Ю. А.¹¹, Садыкова Д. И.¹², Сланикова Е. С.¹², Галимова Л. Ф.^{12,13},
Шапошник И. И.¹⁴, Генкель В. В.¹⁴, Егорова А. В.¹⁵, Муха Н. В.¹⁶, Василенко П. В.¹⁶,
Зайцев Д. Н.¹⁷, Ким З. Ф.^{12,18}, Зафираки В. К.¹⁹, Зыков М. В.²⁰, Корнева В. А.²¹,
Кузнецова Т. Ю.²¹, Малышенко Ю. А.²², Петелина Т. И.²³, Микова Е. В.²³,
Намитов А. М.²⁴, Космачева Е. Д.²⁴, Пшеничникова И. И.²⁵⁻²⁷, Константинов В. О.²⁸,
Беднова С. Е.²⁹, Воевода М. И.³⁰, Тимощенко О. В.³⁰, Рагино Ю. И.³⁰, Филиппов А. Е.^{31,32},
Туктаров А. М.^{31,32}, Гуревич В. С.³²⁻³⁴, Музалевская М. В.^{32,34}, Уразгильдеева С. А.^{32,34},
Хохлов Р. А.^{35,36}, Ярковая С. В.³⁶, Шутемова Е. А.³⁷, Куделькина Е. В.³⁹, Бизяева Н. Н.⁴⁰

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии им. акад. Е. И. Чазова»
Минздрава России, Москва, Россия

²ФГБОУ ВО «Пензенский государственный университет», Пенза, Россия

³ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова» Минздрава России,
Санкт-Петербург, Россия

⁴ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Астрахань,
Россия

⁵ГБУЗ АО «Областной кардиологический диспансер», Астрахань, Россия

⁶ГБУЗ АО «Александро-Мариинская областная клиническая больница», Астрахань, Россия

⁷ГАУ РС(Я) «Республиканская клиническая больница № 3», Якутск, Россия

⁸ФГАОУ ВО «Северо-Восточный федеральный университет им. М. К. Аммосова», Якутск, Россия

⁹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины»
Минздрава России, Москва, Россия

¹⁰БУ ХМАО — Югры «Окружной кардиологический диспансер «Центр диагностики и сердечно-
сосудистой хирургии», Сургут, Россия

¹¹КГБУЗ «Алтайский краевой кардиологический диспансер», Барнаул, Россия

¹²ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Казань, Россия

¹³ГАУЗ «Детская республиканская клиническая больница» Минздрава Республики Татарстан, Казань, Россия

¹⁴ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России,
Челябинск, Россия

¹⁵ГБУЗ «Самарская городская поликлиника № 1», Самара, Россия

¹⁶ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России, Чита, Россия

¹⁷ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России, Иркутск, Россия

¹⁸ГАУЗ «Городская клиническая больница № 7 им. М. Н. Садыкова», Казань, Россия

¹⁹ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Краснодар, Россия

- ²⁰ГБУЗ «Городская больница № 4 г. Сочи» Минздрава Краснодарского края, Сочи, Россия
- ²¹ФГБОУ ВО «Петрозаводский государственный университет», Петрозаводск, Россия
- ²²ФГАОУ ВО «Балтийский федеральный университет им. И. Канта», Калининград, Россия
- ²³Тюменский кардиологический научный центр, Томский национальный исследовательский медицинский центр РАН, Томск, Россия
- ²⁴ГБУЗ «Научно-исследовательский институт — Краевая Клиническая больница № 1 им. проф. С. В. Очаповского» Минздрава Краснодарского края, Краснодар, Россия
- ²⁵ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия
- ²⁶ГБУЗ «Детская городская клиническая больница им. З. А. Башляевой Департамента здравоохранения города Москвы», Москва, Россия
- ²⁷ГБУ «Научно-исследовательский институт организации здравоохранения и медицинского менеджмента Департамента здравоохранения города Москвы», Москва, Россия
- ²⁸ГБУЗ «Госпиталь для ветеранов войн», Санкт-Петербург, Россия;
- ²⁹ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова», Санкт-Петербург, Россия
- ³⁰Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины — филиал ИЦиГ СО РАН, Новосибирск, Россия
- ³¹ООО «Мой медицинский центр», Санкт-Петербург, Россия
- ³²ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский Государственный университет», Санкт-Петербург, Россия
- ³³ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия
- ³⁴ФГБУ «Северо-Западный окружной научно-клинический центр им. Л. Г. Соколова Федерального медико-биологического агентства России», Санкт-Петербург, Россия
- ³⁵ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н. Н. Бурденко» Минздрава России, Воронеж, Россия
- ³⁶АУЗ ВО «Воронежский областной клинический консультативно-диагностический центр», Воронеж, Россия
- ³⁷ОБУЗ «Кардиологический диспансер», Иваново, Россия
- ³⁸ФГБНУ «Якутский научный центр комплексных медицинских проблем», Якутск, Россия
- ³⁹ГБУ «Курганская областная клиническая больница», Курган, Россия
- ⁴⁰ГБУЗ ПК «Клинический кардиологический диспансер», Пермь, Россия

Цель. Изучить адекватность и эффективность назначаемой пациентам с гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией (геСГХС) гипоплипидемической терапии (ГЛТ), включая фиксированные комбинации (ФК) розувастатина с эзетимибом, а также оценить частоту достижения целевого уровня холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛНП).

Материал и методы. Проведен ретроспективный анализ клинико-демографических данных 3151 пациентов с геСГХС из регистра РЕНЕССАНС, относящихся к категории высокого/очень высокого сердечно-сосудистого риска. Из 1612 человек, получавших ГЛТ, 477 пациентов принимали сочетание розувастатина в различных дозировках с эзетимибом 10 мг в сутки, как в виде свободной комбинации, так и в виде ФК розувастатина с эзетимибом.

Результаты. Медиана возраста пациентов составила 46,0 [32,0; 57,0] лет. Медиана уровня ХС ЛНП — 6,4 [5,3; 7,8] ммоль/л. Всем пациентам была рекомендована ГЛТ, однако почти половина (49%, n=1539) ее не принимала. Среди 1612 пациентов, принимавших ГЛТ, 703 человека (44%) находились на монотерапии статинами, 697 (43%) — на комбинированной терапии статинами и эзетимибом. Из 477 пациентов, получавших комбинацию розувастатина с эзетимибом, статистически значимо большая часть относилась к активному и трудоспособному возрасту (35-64 года): 335 (80%) vs 86 (20%), p < 0,05. Большинство пациентов предпочло ФК розувастатина и эзетимиба: 357 (74,8%) vs 120 (25,2%) на свободной комбинации, p < 0,05. Среди пациентов на ФК значимо большее число лиц предпочло прием препарата Зенон® по сравнению с другими ФК: 212 (44,4%) vs 145 (30,4%), p < 0,05. На фоне терапии зафиксировано снижение уровня ХС ЛНП по сравнению с исходными значениями: на 61% в группе свободной комбинации и на 65% в группе ФК, включая снижение на 67% в подгруппе, получавшей Зенон® (p < 0,001). Частота достижения целевого уровня ХС ЛНП у пациентов с высоким/очень высоким сердечно-сосудистым риском с геСГХС была статистически значимо ниже в группе свободной комбинации по сравнению с ФК, особенно при применении препарата Зенон®: 5,8% (n=7), 17,9% (n=26) и 21,7% (n=46), соответственно, p < 0,01.

Заключение. Применение ФК розувастатина и эзетимиба у пациентов с геСГХС способствует повышению приверженности терапии и более высокой частоте достижения целевых уровней ХС ЛНП.

Ключевые слова: гетерозиготная семейная гиперхолестеринемия, регистр, холестерин липопротеидов низкой плотности, розувастатин, эзетимиб, фиксированная комбинация.



Для цитирования: Алексеева И.А., Ежов М.В., Тюрина А.В., Чубыкина У.В., Колмакова Т.Е., Тмоян Н.А., Соколов А.А., Рожкова Т.А., Курочкина Н.С., Сергиенко И.В., Авдеева И.В., Олейников В.Э., Алиева А.С., Андросюк Н.Г., Киселева М.А., Григорьева Ю.Г., Асекритова А.С., Кылбанова Е.С., Павлова А.В., Ершова А.И., Мешков А.Н., Михайлина В.И., Блохина А.В., Лимонова А.С., Копылова О.В., Воробьев А.С., Астраханцева И.Д., Воробьева Ю.А., Ермакова Ю.А., Садыкова Д.И., Сластникова Е.С., Галимова Л.Ф., Шапошник И.И., Генкель В.В., Егорова А.В., Муха Н.В., Василенко П.В., Зайцев Д.Н., Ким З.Ф., Зафираки В.К., Зыков М.В., Корнева В.А., Кузнецова Т.Ю., Малышенко Ю.А., Петелина Т.И., Микова Е.В., Намитокоев А.М., Космачева Е.Д., Пшеничникова И.И., Константинов В.О., Беднова С.Е., Воевода М.И., Тимошенко О.В., Рагино Ю.И., Филиппов А.Е., Туктаров А.М., Гуревич В.С., Музалевская М.В., Уразгильдеева С.А., Хохлов Р.А., Ярковая С.В., Шутемова Е.А., Куделькина Е.В., Бизяева Н.Н. Эффективность фиксированной комбинации розувастатина и эзетимиба при гетерозиготной семейной гиперхолестеринемии по данным регистра РЕНЕССАНС. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2025;21(3):244-256. DOI: 10.20996/1819-6446-2025-3205. EDN: XSPXJN

Effectiveness of fixed-dose combination of rosuvastatin and ezetimibe in heterozygous familial hypercholesterolemia from the RENAISSANCE registry

Alekseeva I. A.¹, Ezhov M. V.^{1*}, Tyurina A. V.¹, Chubykina U. V.¹, Kolmakova T. E.¹, Tmoyan N. A.¹, Sokolov A. A.¹, Rozhkova T. A.¹, Kurochkina N. S.¹, Sergienko I. V.¹, Avdeeva I. V.², Oleynikov V. E.², Alieva A. S.³, Androsyuk N. G.^{4,5}, Kiseleva M. A.^{4,5}, Grigoreva Yu. G.^{4,6}, Asekritova A. S.^{7,8}, Kylbanova E. S.⁸, Pavlova A. V.^{7,39}, Ershova A. I.⁹, Meshkov A. N.^{1,9}, Mikhailina V. I.⁹, Blokhina A. V.⁹, Limonova A. S.⁹, Kopylova O. V.⁹, Vorobyev A. S.¹⁰, Astrakhantseva I. D.¹⁰, Vorobyeva Yu. A.¹¹, Ermakova Yu. A.¹¹, Sadykova D. I.¹², Slastnikova E. S.¹², Galimova L. F.^{12,13}, Shaposhnik I. I.¹⁴, Genkel V. V.¹⁴, Egorova A. V.¹⁵, Mukha N. V.¹⁶, Vasilenko P. V.¹⁶, Zaitsev D. N.¹⁷, Kim Z. F.^{12,18}, Zafiraki V. K.¹⁹, Zykov M. V.²⁰, Korneva V. A.²¹, Kuznetsova T. Yu.²¹, Malysenko Yu. A.²², Petelina T. I.²³, Mikova E. V.²³, Namitkov A. M.²⁴, Kosmacheva E. D.²⁴, Pshenichnikova I. I.²⁵⁻²⁷, Konstantinov V. O.²⁸, Bednova S. E.²⁹, Voevoda M. I.³⁰, Timoshenko O. V.³⁰, Ragino Yu. I.³⁰, Filippov A. E.^{31,32}, Tuktarov A. M.^{31,32}, Gurevich V. P.³²⁻³⁴, Muzalevskaya M. V.^{32,34}, Urazgildeeva S. A.^{32,34}, Khokhlov R. A.^{35,36}, Yarkovaya S. V.³⁶, Shutemova E. A.³⁷, Kudelkina E. V.³⁹, Bizyaeva N. N.⁴⁰

¹E. I. Chazov National Medical Research Center of Cardiology, Moscow, Russia

²Penza State University, Penza, Russia

³Almazov National Medical Research Center, St. Petersburg, Russia

⁴Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia

⁵Regional Clinical Cardiology Dispensary, Astrakhan, Russia

⁶Region Alexander-Mariinsky Regional Clinical Hospital, Astrakhan, Russia

⁷Republican Clinical Hospital № 3, Yakutsk, Russia

⁸M. K. Ammosov North-Eastern Federal University, Yakutsk, Russia

⁹National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine, Moscow, Russia

¹⁰District Cardiological Dispensary Center for Diagnostics and Cardiovascular Surgery, Surgut, Russia

¹¹Altai Regional Cardiology Dispensary, Barnaul, Russia

¹²Kazan State Medical University, Kazan, Russia

¹³Republican Children's Clinical Hospital, Kazan, Russia

¹⁴South Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russia

¹⁵Samara City clinic № 1, Samara, Russia

¹⁶Chita State Medical Academy, Chita, Russia

¹⁷Irkutsk State Medical University, Irkutsk, Russia

¹⁸M. N. Sadykov City Clinical Hospital № 7, Kazan, Russia

¹⁹Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia

²⁰Sochi City Hospital № 4, Sochi, Russia

²¹Petrozavodsk State University, Petrozavodsk, Russia

²²Immanuel Kant Baltic Federal University, Kaliningrad, Russia

²³Tyumen Cardiology Research Center, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russia

²⁴S. V. Ochapovsky Regional Clinical Hospital № 1, Krasnodar, Russia

²⁵Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia

²⁶Z. A. Bashlyayeva Children's City Clinical Hospital, Moscow, Russia

²⁷Research Institute for Healthcare Organization and Medical Management, Moscow, Russia

²⁸War Veterans Hospital, Saint Petersburg, Russia

²⁹S. M. Kirov Military medical academy, Saint Petersburg, Russia

³⁰Research Institute of Therapy and Preventive Medicine — Branch of the Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Novosibirsk, Russia

³¹My Medical Center, Saint Petersburg, Russia

³²Saint Petersburg State University, Saint Petersburg, Russia

³³I. I. Mechnikov North-Western State Medical University, Saint Petersburg, Russia

³⁴L. G. Sokolov North-Western district scientific and clinical center, Saint Petersburg, Russia

³⁵N. N. Burdenko Voronezh State Medical University, Voronezh, Russia

³⁶Voronezh Regional Clinical Advisory and Diagnostic Center, Voronezh, Russia

³⁷Cardiology Dispensary, Ivanovo, Russia

³⁸Yakut Scientific Center for Complex Medical Problems, Yakutsk, Russia

³⁹Kurgan Regional Clinical Hospital, Kurgan, Russia

⁴⁰Clinical Cardiology Dispensary, Perm, Russia

Aim. To study the adequacy and effectiveness of lipid-lowering therapy (LLT) prescribed to patients with heterozygous familial hypercholesterolemia (HeFH), including fixed-dose combinations (FDC) of rosuvastatin with ezetimibe, as well as the frequency of achieving target low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) levels.

Material and methods. The clinical and demographic data of 3151 patients with HeFH at high or very high cardiovascular risk from the RENAISSANCE registry were retrospectively analysed. Among the 1612 individuals receiving LLT, 477 patients were treated with a combination of rosuvastatin at various doses and ezetimibe 10 mg daily, either as a free combination or as a FDC.

Results. The median age of the patients was 46.0 [32.0; 57.0] years. The median LDL-C level was 6.4 [5.3; 7.8] mmol/L. Although LLT was recommended to all participants, approximately half (49%, n=1539) were not receiving treatment. Among the 1612 patients on LLT, 44% (n=703) received statin monotherapy, and 43% (n=697) were treated with a combination of statins and ezetimibe. Of the 477 patients taking rosuvastatin with ezetimibe, the majority were active adults of working age (35–64 years): 335 (80%) vs 86 (20%), p < 0.05. Most patients preferred taking rosuvastatin with ezetimibe in the FDC: 357 (74.8%) vs 120 (25.2%), p < 0.05. Among those on FDC, a significantly higher proportion used Zenon® compared to other FDCs: 44.4% (n=212) vs 30.4% (n=145), p < 0.05. A significant reduction in LDL-C was observed compared to baseline: 61% in the free combination group and 65% in the FDC group, including a 67% reduction in the Zenon® subgroup (p < 0.001). The rate of achieving LDL-C targets among high/very high cardiovascular risk patients was lower in the free combination group compared to the FDC group, with the highest rates observed among Zenon® users: 5.8% (n=7), 17.9% (n=26), and 21.7% (n=46), respectively (p < 0.01).

Conclusion. Among patients with HeFH, the use of a FDC of rosuvastatin and ezetimibe is associated with higher treatment adherence and a greater likelihood of achieving target LDL-C levels.

Keywords: heterozygous familial hypercholesterolemia, registry, low density lipoprotein cholesterol, rosuvastatin, ezetimibe, fixed-dose combination.

For citation: Alekseeva I. A., Ezhov M. V., Tyurina A. V., Chubykina U. V., Kolmakova T. E., Tmoyan N. A., Sokolov A. A., Rozhkova T. A., Kurochkina N. S., Sergienko I. V., Avdeeva I. V., Oleynikov V. E., Alieva A. S., Androsyuk N. G., Kiseleva M. A., Grigoreva Yu. G., Asekritova A. S., Kylbanova E. S., Pavlova A. V., Ershova A. I., Meshkov A. N., Mikhailina V. I., Blokhina A. V., Limonova A. S., Kopylova O. V., Vorobyev A. S., Astrakhantseva I. D., Vorobyeva Yu. A., Ermakova Yu. A., Sadykova D. I., Slastnikova E. S., Galimova L. F., Shaposhnik I. I., Genkel V. V., Egorova A. V., Mukha N. V., Vasilenko P. V., Zaitsev D. N., Kim Z. F., Zafiraki V. K., Zykov M. V., Korneva V. A., Kuznetsova T. Yu., Malysheva Yu. A., Petelina T. I., Mikova E. V., Namitokov A. M., Kosmacheva E. D., Pshenichnikova I. I., Konstantinov V. O., Bednova S. E., Voevoda M. I., Timoshenko O. V., Ragino Yu. I., Filippov A. E., Tuktarov A. M., Gurevich V. P., Muzalevskaya M. V., Urazgiddeeva S. A., Khokhlov R. A., Yarkovaya S. V., Shutemova E. A., Kudelkina E. V., Bizyaeva N. N. Effectiveness of fixed-dose combination of rosuvastatin and ezetimibe in heterozygous familial hypercholesterolemia from the RENAISSANCE registry. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2025;21(3):244-256. DOI: 10.20996/1819-6446-2025-3205. EDN: XSPXJN

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

Received/Поступила: 01.06.2025

Review received/Рецензия получена: 05.06.2025

Accepted/Принята в печать: 30.06.2025

Введение

Около 9% населения планеты страдает сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ), которые приводят к трети смертей и значительной инвалидизации трудоспособного населения [1]. Смертность от ССЗ в Российской Федерации (РФ) продолжает сохраняться на высоком уровне. По данным Росстата, в 2022 г. почти 44% от общего числа смертей в РФ были вызваны ССЗ, а ишемическая болезнь сердца (ИБС) остается основной причиной смертности, достигая 24%¹. По современным представлениям, повышенный уровень холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛНП) является основным причинным фактором развития атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний (АССЗ) и сердечно-сосудистых осложнений (ССО), а также главной мишенью для гиполлипидемической терапии (ГЛТ) [2]. Согласно современным клиническим рекомендациям, у лиц высокого и очень высокого сердечно-сосудистого риска (ССР) с целью замедления прогрессирования атеросклероза и ССО необходимо снижение ХС ЛНП до целевого уровня ниже 1,8 и 1,4 ммоль/л, соответственно [2].

Гетерозиготная семейная гиперхолестеринемия (геСГХС) является распространенным моногенным заболеванием, которое характеризуется повышенным уровнем ХС ЛНП и развитием АССЗ в молодом возрасте. Данные исследования ЭССЕ-РФ (Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний и их ФР в регионах Российской Федерации) демонстрируют высокую распространенность геСГХС в РФ — 1:173 и низкую частоту достижения целевого уровня ХС ЛНП у данной категории лиц — 3% [3].

С 2014 г. Национальное общество атеросклероза инициировало ведение в РФ регистра «РЕНЕССАНС» (Регистр пациентов с СГХС и пациентов очень высокого Сердечно-Сосудистого риска с недоСтАточной эффективностью) [4]. РЕНЕССАНС охватывает лиц с гетеро- и гомозиготной СГХС, которые относятся к ка-

тегории высокого и очень высокого риска ССО. Одна из важных задач регистра, помимо оценки распространенности заболеваний, — изучение адекватности назначаемой пациентам ГЛТ, а также частоты достижения целевого уровня ХС ЛНП, и сопоставление полученных результатов с данными российских и международных исследований. Как показывают данные 3 и 5-летнего наблюдения, частота достижения целевого уровня ХС ЛНП у этих пациентов не превышает 10-14% [5, 6].

Комбинированная ГЛТ с использованием статинов и эзетимиба, является одной из наиболее предпочтительных и рекомендованных стратегий достижения целевых значений ХС ЛНП [2]. В РФ в повседневной практике достаточно распространено применение фиксированной комбинации (ФК) розувастатина и эзетимиба, в частности, препарата Зенон®.

Цель исследования — изучить адекватность и эффективность назначаемой пациентам с геСГХС ГЛТ, включая ФК розувастатина с эзетимибом, а также оценить частоту достижения целевого уровня ХС ЛНП.

Материал и методы

В ретроспективное исследование включали пациентов из регистра «РЕНЕССАНС», NCT02208869 [4-6]. Диагноз геСГХС ставили на основании критериев сети голландских липидных клиник (Dutch Lipid Clinic Network, DLCN) [7]. После подписания информированного согласия, лица, включенные в исследование, проходили исходное и последующее контрольное обследование в медицинских центрах — участниках программы. В каждом центре выполняли определение концентрации общего холестерина (ОХС), триглицеридов (ТГ), холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛВП) в сыворотке крови. Содержание ХС ЛНП рассчитывали по формуле Фридвальда: $ХС\ ЛНП = ОХС - ХС\ ЛВП - ТГ / 2,2$ (ммоль/л).

Статистическую обработку полученных результатов проводили с использованием пакета статистических программ MedCalc 15.8 (MedCalc, Бельгия).

¹ Здравоохранение в России 2023. Статистический сборник. Москва 2023. <https://rosstat.gov.ru/folder/210/document/13218>.

Показатели с нормальным распределением представляли в виде среднего значения со стандартным отклонением ($M \pm SD$), показатели с распределением, отличным от нормального — в виде медианы, 25-го и 75-го перцентилей. Для определения нормальности распределения применяли тест Колмогорова—Смирнова. Категориальные данные описывались с указанием абсолютных значений и процентных долей. 95% доверительные интервалы для процентных долей рассчитывались по методу Пирсона. Для качественных данных определяли частоту встречаемости признака или события. Для сравнения частоты признака использовался критерий хи-квадрат. Для парных сравнений применялся тест парных пропорций с поправкой Холма. Статистически значимым был принят уровень $p < 0,05$.

Результаты

Клинико-демографическая характеристика пациентов

Данные 3151 пациента регистра с геСГХС представлены в табл. 1. Медиана возраста пациентов составила 46,0 [32,0; 57,0] лет, 43,2% ($n=1360$) были мужчины. Почти у 44% ($n=1376$) пациентов имелась артериальная гипертензия, у трети ($n=981$) — ИБС в анамнезе, более чем у половины больных (54,2%, $n=1645$) выявлен атеросклероз сонных артерий. Медиана ОХС исходно составила 8,9 [7,8; 10,4] ммоль/л, ХС ЛНП — 6,4 [5,33; 7,82] ммоль/л.

Таблица 1. Общая характеристика пациентов с геСГХС ($n=3151$)

Показатель	Значение
Возраст на момент постановки диагноза, лет*	46 [32; 57]
Возраст в настоящее время, лет*	53 [38; 64]
Мужской пол, n (%)	1360 (43,2)
Артериальная гипертензия, n (%)	1376 (43,7)
Ишемическая болезнь сердца, n (%)	981 (31,1)
Атеросклероз сонных артерий, n (%)	1645 (54,2)
Атеросклероз артерий нижних конечностей, n (%)	310 (9,8)
Аневризма брюшного отдела аорты, n (%)	13 (0,4)
Стеноз аортального клапана, n (%)	247 (7,8)
Надклапанный стеноз устья аорты, n (%)	18 (0,6)
Липидный профиль исходно, до терапии	
ОХС, ммоль/л*	8,9 [7,8; 10,4]
ХС ЛНП, ммоль/л*	6,4 [5,33; 7,82]
ХС ЛВП, ммоль/л*	1,4 [1,2; 1,7]
ТГ, ммоль/л*	1,4 [1,00; 2,0]
* — данные представлены в виде Me [25%; 75%] ОХС — общий холестерин, ТГ — триглицериды, ХС ЛВП — холестерин липопротеидов высокой плотности, ХС ЛНП — холестерин липопротеидов низкой плотности	

Гиполипидемическая терапия

В табл. 2 представлены данные по характеру реальной ГЛТ, которую принимали пациенты, на момент последнего визита к врачу или телефонного контакта. Несмотря на рекомендации, половина всех пациентов (49%, $n=1539$), не принимала ГЛТ. Среди 1612 пациентов, получавших ГЛТ, 44% ($n=703$) получали монотерапию статинами, а 43% ($n=697$) — комбинированную терапию статинами с эзетимибом. Почти треть больных (29%, $n=466$) получала в качестве ГЛТ монотерапию аторвастатином в различных дозировках, а комбинацию аторвастатина с эзетимибом 10 мг/сут. получали 14% ($n=220$). Монотерапию розувастатином в различных дозировках получали 15% ($n=225$), другие статины — 12 пациентов. Комбинированную терапию розувастатином и эзетимибом в дозе 10 мг/сут. (как в виде свободной комбинации, так и в составе ФК) получали 30% ($n=477$) больных. Среди других вариантов ГЛТ: 139 пациентов (9%) получали ингибитор пропротеиновой конвертазы субтилизин/кексин 9 типа (proprotein convertase subtilisin/kexin type 9, PCSK9), включая 95 человек (6%) — тройную комбинацию статин + эзетимиб + ингибитор PCSK9, и 44 пациента (2,7%) — статин + ингибитор PCSK9. Регулярные процедуры афереза липопротеидов проводили 29 пациентам (1,8%).

Таблица 2. Распределение пациентов по типам ГЛТ

Тип терапии	n
Не принимал ГЛТ	1539
Монотерапия аторвастатином	466
Аторвастатин + эзетимиб	220
Розувастатин + эзетимиб	120
ФК розувастатин + эзетимиб	145
Зенон®	212
Монотерапия розувастатином	225
Терапия другими статинами	12
иPCSK9 + статины + эзетимиб	95
иPCSK9 + статины	44
иPCSK9 + эзетимиб	9
иPCSK9	16
Эзетимиб	19
Аферез липопротеидов	29
ГЛТ — гиполипидемическая терапия, иPCSK9 — ингибитор пропротеин конвертазы-субтилизин/кексин 9 типа, ФК — фиксированная комбинация	

Из 477 пациентов, принимавших сочетание розувастатина в различных дозировках с эзетимибом 10 мг/сут., как в виде свободной комбинации, так и в виде ФК розувастатин+эзетимиб 10 мг, была сформирована специальная группа. В табл. 3 представлены основные характеристики пациентов, получавших розувастатин в сочетании с эзетимибом как

Таблица 3. Характеристика пациентов, получающих терапию розувастатином и эзетимибом

Показатель	Все пациенты	Статин + эзетимиб (раздельные таблетки)	Зенон®	Другие ФК (розувастатин + эзетимиб)
Количество пациентов, n (%)	477	120 (25,2)	212 (44,4)	145 (30,4)
Мужчины, n (%)	236 (49,5)	59 (49,2)	100 (47,2)	77 (53,1)
Продолжительность терапии, лет**	4,9±1,7	5,1±1,6	3,3±0,9	4,9±1,6
Возраст, n (%)				
35-44	95 (19,9)	26 (21,7)	34 (16,0)	35 (24,1)
45-54	110 (23,1)	22 (18,3)	51 (24,1)	37 (25,5)
55-64	130 (27,3)	40 (33,3)	65 (30,7)	25 (17,2)
65-74	66 (13,8)	14 (11,7)	32 (15,1)	20 (13,8)
75 и старше	20 (4,2)	2 (1,7)	10 (4,7)	8 (5,5)
Сердечно-сосудистые заболевания, n (%)				
Ишемическая болезнь сердца	107 (22,4)	25 (20,8)	48 (22,6)	34 (23,4)
Артериальная гипертензия	138 (28,9)	29 (24,2)	68 (32,1)	41 (28,3)
Сердечная недостаточность	43 (9,0)	14 (11,7)	22 (10,4)	7 (4,8)
Аортальный стеноз	14 (2,9)	5 (4,2)	6 (2,8)	3 (2,1)
Атеросклероз сонных артерий	210 (44)	55 (45,8)	88 (41,5)	67 (46,2)
Концентрация ОХС, ммоль/л*				
До начала терапии*	9,9 [8,6; 11,2]	110,1 [9,2; 11,6]	9,7 [8,6; 11,0]	9,8 [8,4; 11,4]
В конце наблюдения*	4,6 [3,9; 5,7]	5,1 [4,1; 6,7]	4,5 [3,7; 5,4]	4,6 [3,8; 5,6]
Концентрация ХС ЛНП, ммоль/л*				
До начала терапии*	7,1 [6,1; 8,8]	8,2 [6,5; 9,2]	7,0 [6,5; 8,7]	7,1 [6,0; 8,6]
В конце наблюдения*	2,5 [1,8; 3,5]	3,2 [2,1; 4,6]	2,3 [1,5; 3,1]	2,5 [1,8; 3,3]
ХС ЛНП <1,8 ммоль/л, n (%)	50 (10,5)	4 (3,3)	29 (13,7)	17 (11,7)
ХС ЛНП <1,4 ммоль/л, n (%)	29 (6,1)	3 (2,5)	17 (8,0)	9 (6,2)
Концентрация ХС ЛВП, ммоль/л*				
До начала терапии*	1,4 [1,1; 1,8]	1,4 [1,2; 1,7]	1,4 [1,1; 1,8]	1,4 [1,2; 1,8]
В конце наблюдения*	1,3 [1,1; 1,6]	1,4 [1,2; 1,6]	1,3 [1,1; 1,6]	1,4 [1,1; 1,6]
ТГ, ммоль/л*				
До начала терапии*	1,4 [1,0; 2,0]	1,3 [1,0; 2,0]	1,4 [1,0; 2,1]	1,5 [1,1; 1,9]
В конце наблюдения*	1,2 [0,9; 1,6]	1,2 [0,8; 1,6]	1,3 [1,0; 1,6]	1,3 [0,9; 1,6]
Дозировки розувастатина в схеме гиполипидемической терапии, n (%)				
10 мг	35 (7,3)	11 (9,2)	8 (3,8)	16 (11)
20 мг	355 (74,4)	85 (70,8)	168 (79,2)	102 (70,3)
40 мг	87 (18,2)	24 (20,0)	36 (17,0)	27 (18,6)

* — данные представлены в виде Ме [25%; 75%], ** — данные представлены в виде М±SD
ИБС — ишемическая болезнь сердца, ОХС — общий холестерин, ТГ — триглицериды, ФК — фиксированная комбинация, ХС ЛВП — холестерин липопротеидов высокой плотности, ХС ЛНП — холестерин липопротеидов низкой плотности

в виде свободной комбинации, так и в составе ФК, включая препарат Зенон®. В этой группе мужчины и женщины распределились поровну, медиана возраста пациентов составила 52 [42; 61] года. Почти у 30% (n=138) пациентов имелась артериальная гипертензия, у пятой части (n=107) — ИБС в анамнезе, у 44% (n=210) лиц был атеросклероз сонных артерий (см. табл. 3).

Необходимо отметить, что большая часть пациентов предпочла прием розувастатина с эзетимибом в виде ФК: 357 пациентов (74,8%) vs 120 (25,2%), $p<0,05$. Из пациентов, принимавших ФК,

44,4% (n=212), значимо большее число лиц предпочло прием препарата Зенон®, в сравнении с другими формами данной ФК 30,4% (n=145), $p<0,05$. Продолжительность приема свободной комбинации и ФК составила в среднем 5 лет, за исключением препарата Зенон®, продолжительность приема которого составила 3,3±0,9 лет, что обусловлено регистрацией препарата в 2021 г.

Среди пациентов на фоне приема различной ГЛТ отмечено приблизительное равное количество мужчин и женщин. Также необходимо отметить, что статистически значимо большая часть пациентов относит-

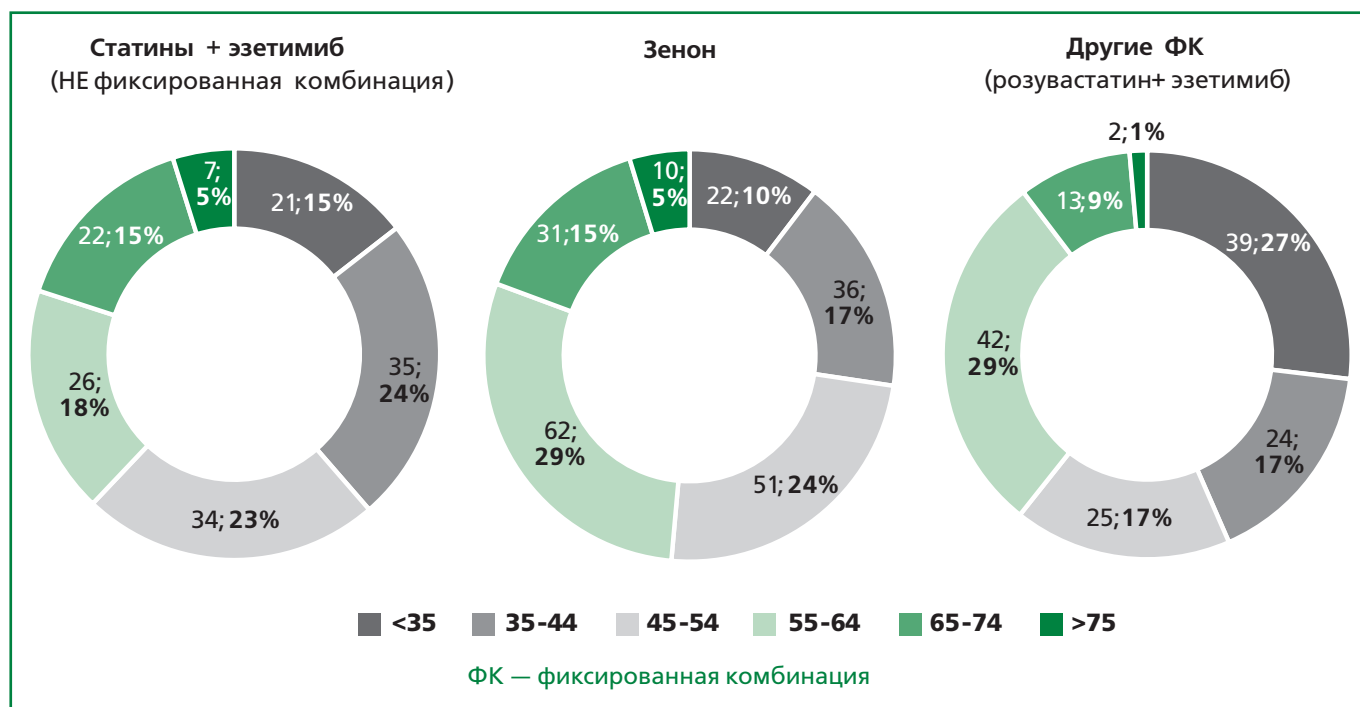


Рисунок 1. Распределение пациентов по различным возрастным группам в зависимости от типа ГЛТ.

ся к наиболее активному и трудоспособному возрасту 35-64 лет, 335 (80%) vs 86 (20%), $p < 0,05$. На рис. 1 представлено распределение пациентов по различным возрастным группам в зависимости от типа принимаемой ГЛТ.

Исходно медиана ОХС у пациентов в общей группе составила 9,9 [8,6; 11,2] ммоль/л, ХС ЛНП — 7,1 [6,1; 8,8] ммоль/л, ХС ЛВП — 1,4 [1,1; 1,8] ммоль/л, ТГ — 1,4 [1,0; 2,0] ммоль/л (см. табл. 3). Как показано на рис. 2, уровень ХС ЛНП между группами, соблюдавшими различный режим ГЛТ, значительно не различался. При анализе частоты применения различных дозировок розувастатина в общей группе пациентов на терапии розувастатином с эзетимибом, наибольшее число пациентов получали розувастатин в дозе 20 мг ($n=355$; 74,4%). Далее по частоте следовали дозы 40 мг ($n=87$; 18,2%) и 10 мг ($n=35$; 7,3%). Указанные различия сохранялись и при стратификации пациентов в зависимости от режима ГЛТ (рис. 3).

Рис. 4 иллюстрирует частоту ИБС среди пациентов с различным режимом ГЛТ, демонстрируя немалую долю среди них пациентов очень высокого риска ССО. В динамике на фоне проводимой терапии липидные показатели снижались — медиана ОХС пациентов в общей группе составила 4,6 [3,9; 5,7] ммоль/л, ХС ЛНП — 2,5 [1,8; 3,5] ммоль/л, ХС ЛВП — 1,3 [1,1; 1,6] ммоль/л, ТГ 1,2 [0,9; 1,6] ммоль/л. Зарегистрировано статистически значимое снижение уровней ОХС и ХС ЛНП, по сравнению с исходным до начала терапии, как в общей группе, так и между группами. Статистически значимых различий по уровню ХС ЛВП

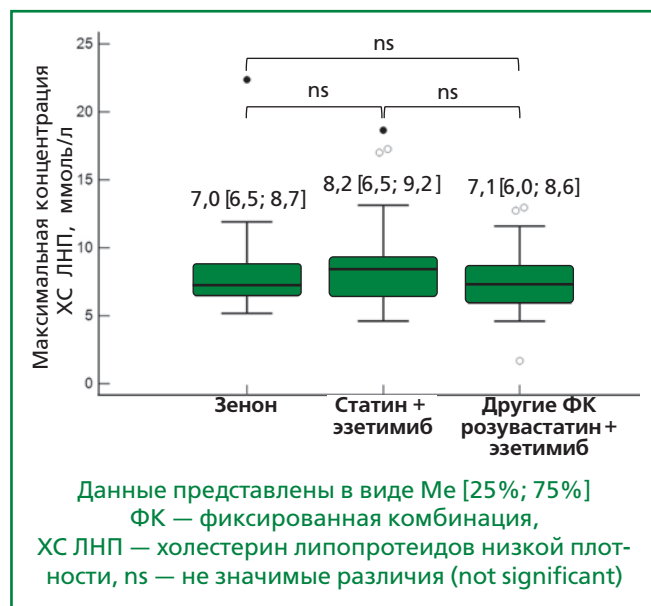


Рисунок 2. Исходная концентрация ХС ЛНП в группах до начала терапии.

и ТГ как в общей группе, так и между группами отмечено не было (см. табл. 3).

На рис. 5 отражены различия между группами, соблюдавшими различные режимы ГЛТ. Значимое снижение уровня ХС ЛНП было достигнуто при применении розувастатина с эзетимибом в форме ФК, при этом наибольшее статистически значимое снижение отмечено в подгруппе, получавшей препарат Зенон®, $p < 0,05$.

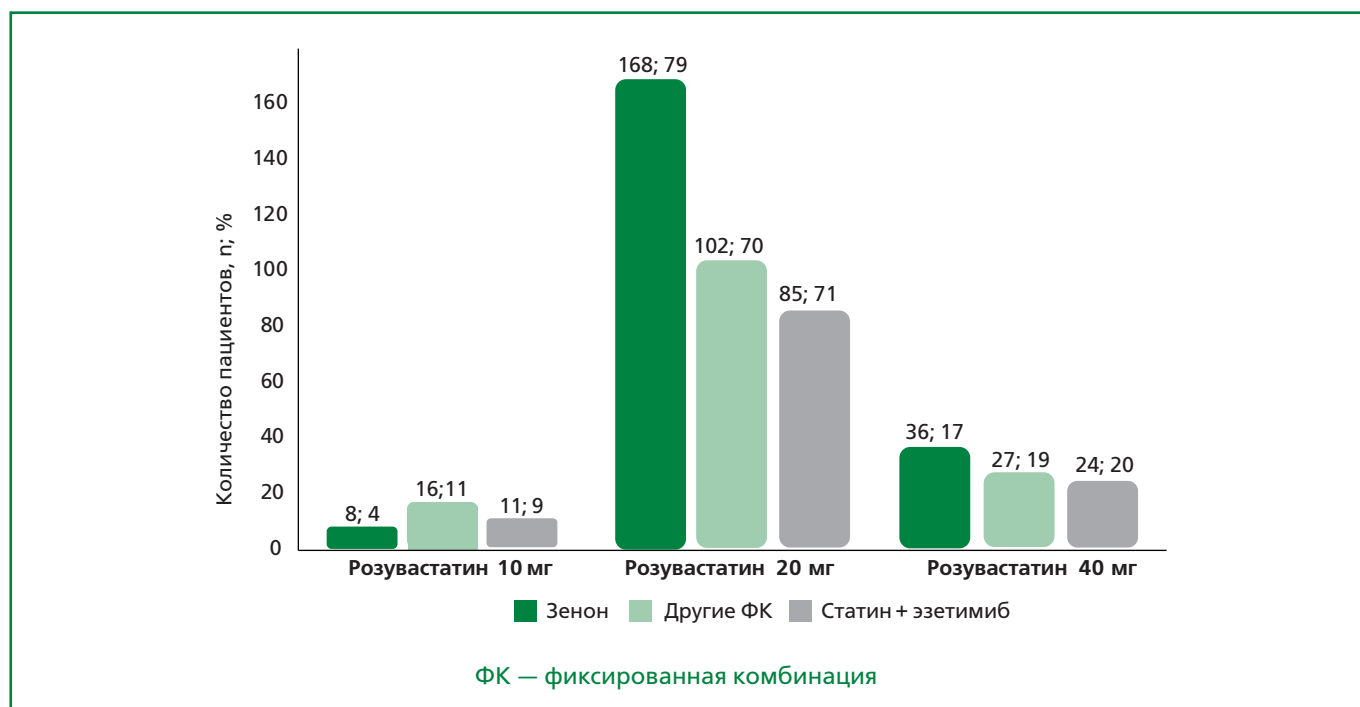


Рисунок 3. Частота приема различных доз розувастатина в составе различной ГЛТ.

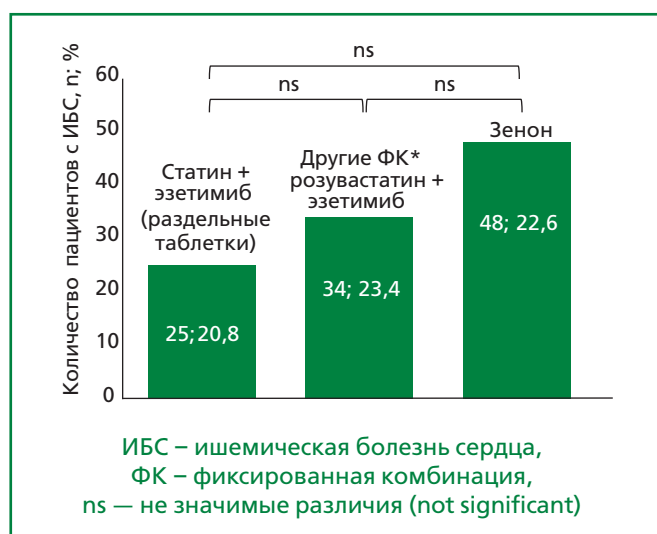


Рисунок 4. Частота встречаемости ИБС в группах с различным режимом ГЛТ.



Рисунок 5. Концентрация ХС ЛНП в группах различной ГЛТ.

Таблица 4. Частота достижения целевого уровня ХС ЛНП у пациентов на терапии розувастатином и эзетимибом (свободная и ФК)

Показатели	Все пациенты, n=477	Статин + эзетимиб (раздельные таблетки), n=120	Зенон®, n=212	Другие ФК (розувастатин + эзетимиб), n=145
Концентрация ХС ЛНП, ммоль/л				
До начала терапии*	7,1 [6,1; 8,8]	8,2 [6,5; 9,2]	7,0 [6,5; 8,7]	7,1 [6,0; 8,6]
В конце наблюдения*	2,5 [1,8; 3,5]	3,2 [2,1; 4,6]	2,3 [1,5; 3,1]	2,5 [1,8; 3,3]
ХС ЛНП < 1,8 ммоль/л, n (%)	50 (10,5)	4 (3,3)	29 (13,7)	17 (11,7)
ХС ЛНП < 1,4 ммоль/л, n (%)	29 (6,1)	3 (2,5)	17 (8,0)	9 (6,2)
* — данные представлены в виде Ме [25%; 75%] ФК — фиксированная комбинация, ХС ЛНП — холестерин липопротеидов низкой плотности				

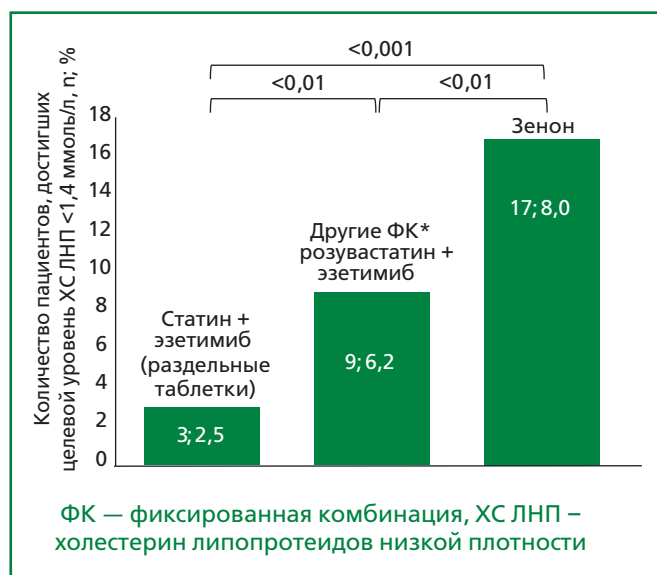


Рисунок 6. Частота достижения целевого уровня ХС ЛНП <1,4 ммоль/л у пациентов очень высокого риска, в зависимости от типа принимаемой ГЛТ.

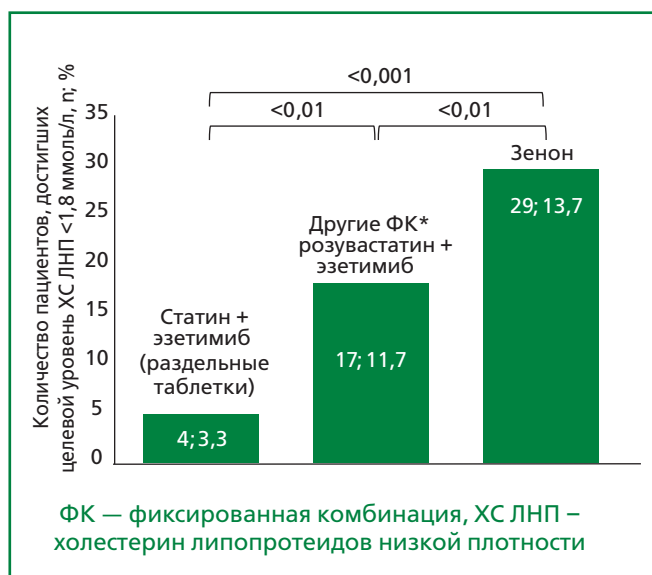


Рисунок 7. Частота достижения целевого уровня ХС ЛНП <1,8 ммоль/л у пациентов высокого риска в зависимости от типа принимаемой ГЛТ.

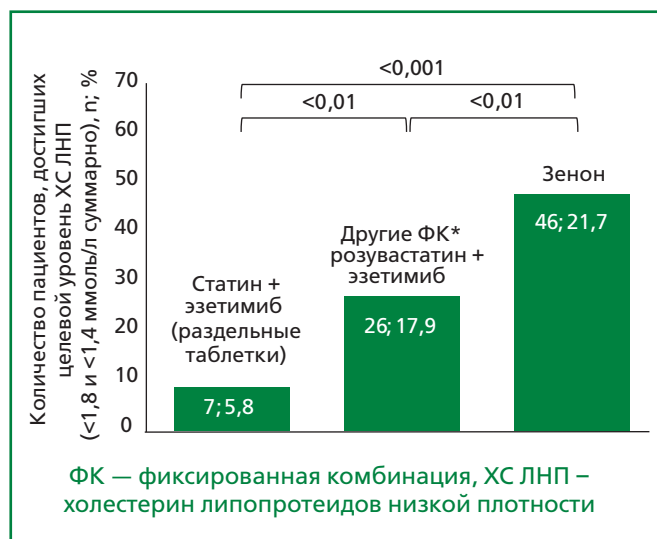


Рисунок 8. Частота достижения целевого уровня ХС ЛНП у пациентов высокого и очень высокого риска в зависимости от типа принимаемой ГЛТ.

Проведена оценка частоты достижения целевого уровня ХС ЛНП у пациентов очень высокого и высокого риска ССО при применении различных режимов ГЛТ (табл. 4). Для пациентов очень высокого риска ССО частота достижения целевого уровня ХС ЛНП невысока — 6,1% (n=29) в общей группе, при этом

в группе, принимавшей розувастатин и эзетимиб раздельно, она составила только 2,5% (n=3), 6,2% (n=9), в группе, принимавшей другие ФК, до максимально 8% (n=17) в группе приема препарата Зенон®, p < 0,05 (рис. 6).

Для пациентов высокого риска частота достижения целевого уровня ХС ЛНП была выше — от 10,5% (n=50) в общей группе до максимально 13,7% (n=29) в группе приема препарата Зенон®, со статистически значимым различием частоты достижения целевого уровня ХС ЛНП в группе ФК, и особенно, группы, принимавшей препарат Зенон®, p < 0,05 (рис. 7).

При совместном анализе пациентов с очень высоким и высоким сердечно-сосудистым риском, достигших целевого уровня ХС ЛНП, установлено, что частота достижения целевого уровня ХС ЛНП в группе, получавшей розувастатин с эзетимибом в виде раздельных таблеток, была статистически значимо ниже по сравнению с группой, получавшей ГЛТ в форме ФК, особенно у пациентов, принимавших препарат Зенон® (p < 0,05) (рис. 8).

Терапия розувастатином в сочетании с эзетимибом обеспечивала статистически значимое снижение исходного уровня ХС ЛНП: на 61% в группе, получавшей препараты раздельно, на 65% — при применении ФК, и наибольшее снижение — на 67,1% — наблюдалось в подгруппе, принимавшей препарат Зенон® (p < 0,001) (рис. 9).

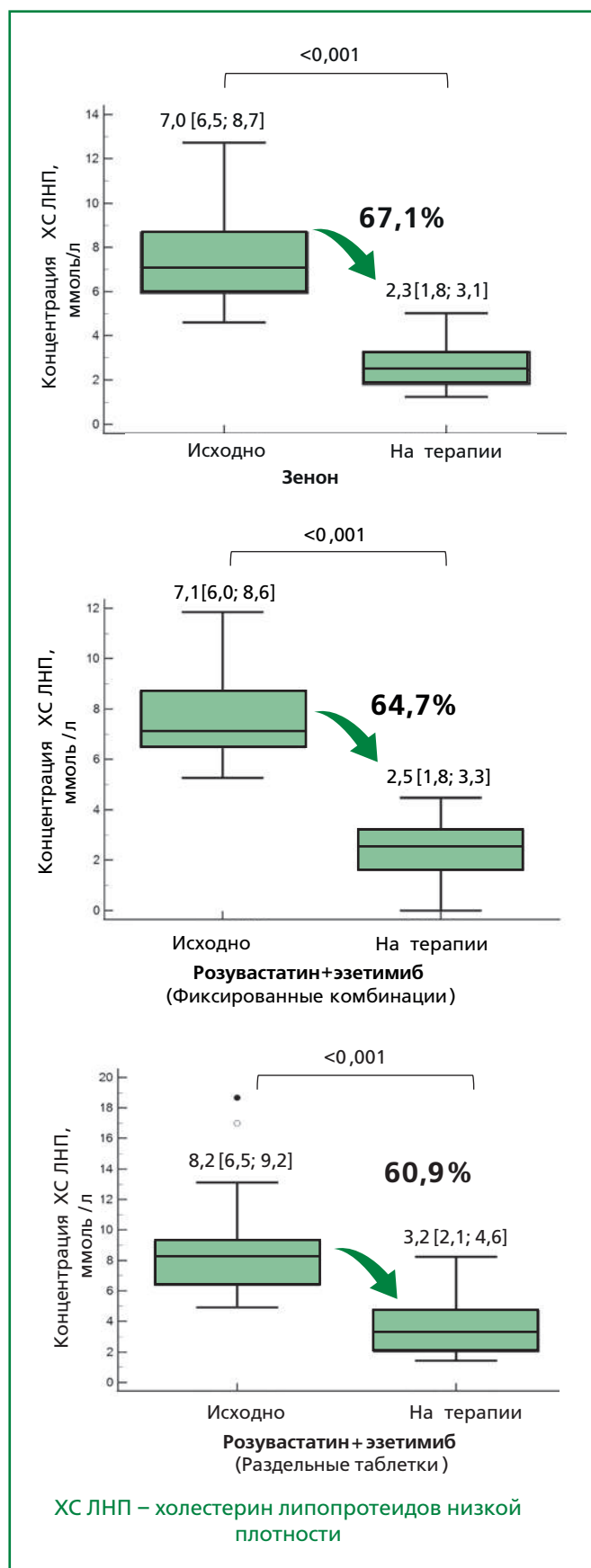


Рисунок 9. Степень снижения ХС ЛНП на фоне различной ГЛТ (доля снижения (%) по медиане ХС ЛНП).

Обсуждение

Проблемой здравоохранения в РФ, помимо низкой осведомлённости населения о наличии у них заболеваний, является и низкая приверженность рекомендованной терапии. Для решения этой проблемы в мире была предложена концепция комбинированных препаратов с фиксированными дозировками, которая в повседневной практике трансформировалась в два широко применяемых термина — ФК и «полипилл» («политаблетка») [8]. ФК обычно применяется для лечения одного заболевания — например, гиперлипидемии — и включает два и более активных вещества в одной таблетке или капсуле с единым направлением действия. В свою очередь, «полипилл» представляет собой комбинацию препаратов разных фармакологических классов (например, гиполипидемических и антигипертензивных), предназначенную для одновременного воздействия на несколько факторов риска. Термин «полипилл» впервые был введен в обиход в контексте профилактики ССЗ в 2003 г., но с тех пор получил широкое признание и используется в том числе для комбинированных лекарственных препаратов, применяемых для лечения (профилактики) других хронических заболеваний [9]. В настоящее время применение ФК стало рассматриваться в качестве одного из эффективных подходов при первичной и вторичной профилактике ССЗ и ССО. Так, метаанализ 15 крупных исследований, проведенный N. J. Wald и соавт., позволил сделать предположение о том, что стратегия применения ФК у всех лиц старше 55 лет может снизить сердечно-сосудистую заболеваемость на 80% [9]. Также А. Agarwal и соавт. провели метаанализ 26 исследований за 2016-2022 гг. для оценки эффективности терапии ФК для снижения риска АССЗ и ССО. Эти исследования включили >27 тыс. участников в возрасте от 52,9 до 76,0 лет, при этом терапия ФК ассоциировалась с более низкими уровнями ХС ЛНП и САД, с более высокими показателями приверженности медикаментозной терапии и уменьшением побочных эффектов как в первичной, так и вторичной профилактике ССЗ и ССО. В исследованиях с преимущественно первичной профилактикой ССЗ терапия ФК ассоциировалась с более низким риском смертности от всех причин на 11% (5,6% vs 6,3%; относительный риск (RR) 0,89; 95% доверительный интервал (ДИ) от 0,78 до 1,00). В четырех исследованиях, включивших >16 тыс. участников, продемонстрировано снижение риска фатальных и нефатальных осложнений АССЗ на 29% (6,1% vs 8,4%; RR 0,71; 95% ДИ от 0,63 до 0,79). В исследовании по вторичной профилактике ССО продемонстрировано, что применение ФК снизило риск ССО на 24% [10].

Одним из главных результатов исследований ФК при вторичной профилактике ССО стало существенное (от 24 до 75%) повышение приверженности лечению [11]. К положительным аспектам применения ФК от-

носятся: облегчение исполнения действующих клинических рекомендаций; повышение контроля ключевых факторов риска ССЗ; упрощение схем лекарственной терапии; снижение стоимости лечения [12].

Основная цель ГЛТ — улучшение прогноза жизни за счёт снижения уровня ХС ЛНП в крови. Пациентам с геСГХС, относящимся к категории высокого и очень высокого риска ССО, согласно современным рекомендациям, вместе с изменением образа жизни для достижения целевого показателя ХС ЛНП рекомендуется применение максимально переносимых доз высокоинтенсивных статинов и применение комбинированной ГЛТ [2]. Необходимо принимать во внимание тот факт, что эффективная ГЛТ у таких пациентов должна представлять собой пожизненную стратегию, в которой удобство для пациента и повышение качества жизни должны играть решающую роль.

Последние исследования показали, что добавление эзетимиба к терапии статинами усиливает гиполипидемический эффект, обеспечивая дополнительное снижение уровня ХС ЛНП на 20-25% и улучшая клинические исходы, в том числе у пациентов с СГХС. Применение ФК статина с эзетимибом у пациентов с очень высоким сердечно-сосудистым риском оказалось на 9% эффективнее по сравнению с эквивалентной свободной комбинацией. Также исследования продемонстрировали, что розувастатин, отдельно или в сочетании с эзетимибом, обеспечивает интенсивное снижение уровня ХС ЛНП (до 50-55% и 60-75%, соответственно) с низким риском побочных эффектов и действуют эффективно у пациентов как с АССЗ, так и без них [13]. Многочисленные исследования выявили, что добавление эзетимиба к розувастатину, по сравнению с удвоением дозы последнего, значительно чаще приводило к достижению целевых уровней ХС ЛНП, при этом терапия хорошо переносилась и частота побочных эффектов в группах была сопоставимой [14, 15].

Зачастую низкая степень приверженности ГЛТ в России связана с высокой стоимостью или отсутствием оригинальных гиполипидемических препаратов. В феврале 2021 г. в России зарегистрирован препарат ФК розувастатина и эзетимиба — Зенон®². Он имеет оптимальный спектр дозировок (розувастатин 10, 20 и 40 мг/эзетимиб 10 мг) и выпускается в упаковках, рассчитанных на 1 мес. (30 таблеток), 2 месяца (60 таблеток) и 3 мес. приема (90 таблеток), что удобно для подбора дозы и применения в различных клинических ситуациях. Препарат Зенон® показан для лечения первичной гиперхолестеринемии у взрослых, при недостаточном контроле заболевания при монотерапии розувастатином; в качестве замены терапии у пациентов с достаточным контролем заболевания при совместном приеме обоих средств в тех же дозах, что и ФК. Препарат применяется один

раз в день, независимо от приема пищи, что удобно и способно повысить приверженность ГЛТ. Данная комбинация позволяет оказывать серьезный гиполипидемический эффект с быстрым достижением целевых значений липидов у большинства пациентов различных категорий ССР, в том числе у пациентов с геСГХС.

При анализе данных пациентов с геСГХС, принимавших препарат Зенон®, их общее число составило 212 (44,4% от всех пациентов получающих терапию розувастатином и эзетимибом), 47,2 % мужчин (100 из 212), что близко к среднему по всем группам (49,5%). Наибольшая доля пациентов — активного трудоспособного возраста 35-64 лет (150 (71%) vs 42 (29%), $p < 0,05$). Продолжительность приема препарата Зенон® составила $3,3 \pm 0,9$ лет, что меньше таковой, как в общей группе, так и в группе приема других ФК розувастатина с эзетимибом, поскольку препарат зарегистрирован в России в 2021 г.

Проведенный в исследовании анализ эффективности различных режимов ГЛТ у пациентов с геСГХС выявил значительные различия в достижении целевых уровней ХС ЛНП. Использование ФК розувастатина с эзетимибом в виде препарата Зенон® обеспечило наибольшее снижение ХС ЛНП — с $7,0$ ммоль/л до $2,3$ ммоль/л (медиана), что соответствует снижению на 67%. Этот результат превосходит показатели группы, получавшей свободную комбинацию розувастатина с эзетимибом (снижение до $3,2$ ммоль/л (медиана), что составляет 61%) и других фиксированных комбинаций розувастатина с эзетимибом (снижение до $2,5$ ммоль/л, на 65%). Эти данные соответствуют результатам предыдущих исследований, демонстрирующих преимущества комбинированной терапии ФК как по сравнению с монотерапией розувастатином, так и с комбинированной терапией в виде отдельных таблеток розувастатина и эзетимиба [13].

Достижение целевых уровней ХС ЛНП в группе пациентов высокого и очень высокого риска, получавших Зенон®, составило 13,7% и 8,0%, соответственно, что было выше, чем в других группах. Наиболее часто применяемой дозировкой была комбинация 20/10 мг, которую получали 79,2% пациентов, что свидетельствует о хорошей эффективности терапии даже без использования максимальных доз. Эти результаты согласуются с последними клиническими рекомендациями, которые подчеркивают, что комбинация статинов с эзетимибом позволяет достигать целевых уровней ХС ЛНП при меньших дозах статинов, что снижает риск побочных эффектов [2].

Ограничения исследования

Данное исследование является результатом ретроспективного анализа базы данных регистра «РЕНЕССАНС».

² Справочник лекарственных средств ВИДАЛЬ. Доступно по: <https://www.vidal.ru/>.

Заключение

Анализ приема ГЛТ у пациентов высокого и очень высокого риска ССО регистра «РЕНЕССАНС» показал, что использование ФК розувастатина с эзетимибом, особенно в составе препарата Зенон®, обеспечивало более эффективное снижение и достижение целевого уровня ХС ЛНП. Препарат Зенон® чаще применялся в дозе 20/10 мг, что свидетельствует о сбалансированной эффективности и безопасности, и был эффективен для пациентов всех возрастов, особенно для лиц трудоспособного возраста. В 3 раза больше пациентов очень высокого риска и 4 — высокого риска достигают целевого уровня ХС ЛНП на терапии ФК Зенон® по сравнению с лечением свободными комбинациями розувастатина и эзетимиба. До 22% пациентов высокого и очень высокого риска достигают целевого уровня ХС ЛНП при применении ФК Зенон®, что в 4 раза больше, чем при применении свобод-

ных комбинаций розувастатина и эзетимиба. Зенон® можно рассматривать как предпочтительную терапию для пациентов с геСГХС, особенно при необходимости агрессивного снижения ХС ЛНП, с оптимальной стартовой дозой 20/10 мг. Несмотря на прогрессивное увеличение приверженности ГЛТ и частоты использования многокомпонентных схем лечения в регистре, количество пациентов с геСГХС, достигших целевого уровня атерогенных липопротеидов, остается низким, что обосновывает необходимость повышения доступности новых терапевтических агентов и экстракорпоральных методов лечения.

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

Финансирование. Поддержка регистра «РЕНЕССАНС» проводится компаниями Amgen, Sanofi, Chiesi.

Funding. RENAISSANCE Registry is supported by Amgen, Sanofi, and Chiesi.

References / Литература

1. Mensah GA, Fuster V, Murray CJ, Roth GA; Global Burden of Cardiovascular Diseases and Risks Collaborators. Global burden of cardiovascular diseases and risks, 1990–2022. *J Am Coll Cardiol* 2023;82(25):2350–473. DOI:10.1016/j.jacc.2023.11.007.
2. 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.
3. Meshkov AN, Ershova AI, Kiseleva AV, et al. On Behalf Of The Fh-Esse-RF Investigators. The Prevalence of Heterozygous Familial Hypercholesterolemia in Selected Regions of the Russian Federation: The FH-ESSE-RF Study. *J Pers Med* 2021;11(6):464. DOI:10.3390/jpm11060464.
4. Ezhov MV, Bliznyuk SA, Tmoyan NA, et al. Register of patients with familial hypercholesterolemia and patients of very high cardiovascular risk with lipid-lowering therapy underperformance (RENESSANS). *Russian Journal of Cardiology*. 2019;(5):7–13. (In Russ.) [Ежов М.В., Близняк С.А., Тмоян Н.А. и др. Регистр пациентов с семейной гиперхолестеринемией и пациентов очень высокого сердечно-сосудистого риска с недостаточной эффективностью проводимой гиполипидемической терапии (РЕНЕССАНС). Российский кардиологический журнал. 2019;(5):7–13]. DOI:10.15829/1560-4071-2019-5-7-13.
5. Chubykina UV, Ezhov MV, Rozhkova TA, et al. A five-year follow-up period in homo- and heterozygous familial hypercholesterolemia patients of the RENAISSANCE registry. *Ateroskleroz i dislipidemii*. 2023;(1):5–18. (In Russ.) [Чубыкина У.В., Ежов М.В., Рожкова Т.А. и др. Пятилетний период наблюдения за пациентами с гомо- и гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией в регистре РЕНЕССАНС. Атеросклероз и Дислипидемии. 2023;(1):5–18]. DOI:10.34687/2219-8202.JAD.2023.01.0001.
6. Chubykina UV, Ezhov MV, Rozhkova TA, et al. Compliance of patients with heterozygous familial hypercholesterolemia: 5-year follow-up of the renaissance registry. *Russian Cardiology Bulletin*. 2023;18(3):35–48. (In Russ.) [Чубыкина У.В., Ежов М.В., Рожкова Т.А. и др. Комплаентность пациентов с гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией: 5 лет наблюдения регистра РЕНЕССАНС. Кардиологический вестник. 2023;18(3):35–48]. DOI:10.17116/Cardiobulletin20231803135.
7. Cuchel M, Bruckert E, Ginsberg HN, et al.; European Atherosclerosis Society Consensus Panel on Familial Hypercholesterolaemia. Homozygous familial hypercholesterolaemia: new insights and guidance for clinicians to improve detection and clinical management. A position paper from the Consensus Panel on Familial Hypercholesterolaemia of the European Atherosclerosis Society. *Eur Heart J*. 2014;35(32):2146–57. DOI:10.1093/eurheartj/ehu274.
8. Webster R, Castellano JM, Onuma OK. Putting polyphills into practice: challenges and lessons learned. *Lancet*. 2017;389(10073):1066–74. DOI:10.1016/S0140-6736(17)30558-5.
9. Wald NJ, Law MR. A strategy to reduce cardiovascular disease by more than 80%. *BMJ*. 2003;326(7404):1419. DOI:10.1136/bmj.326.7404.1419.
10. Agarwal A, Mehta PM, Jacobson T, et al. Fixed-dose combination therapy for the prevention of atherosclerotic cardiovascular disease. *Nat Med*. 2024;30(4):1199–209. DOI:10.1038/s41591-024-02896-w. Erratum in: *Nat Med*. 2024;30(8):2371. DOI:10.1038/s41591-024-03128-x.
11. Rao S, Jamal Siddiqi T, Khan MS, et al. Association of polypill therapy with cardiovascular outcomes, mortality, and adherence: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Prog Cardiovasc Dis*. 2022;73:48–55. DOI:10.1016/j.pcad.2022.01.005.
12. Arutyunov GP, Drapkina OM, Kobalava ZhD, et al. The concept of fixed-dose combination drugs in primary and secondary prevention of cardiovascular disease. Position paper of the Russian Society of Cardiology, the Russian Society for the Prevention of Noncommunicable Diseases, the Russian Scientific Medical Society of Internal Medicine, the Russian Association of Endocrinologists, the Association of Clinical Pharmacologists, the Eurasian Association of Internal Medicine, the Russian Association of Gerontologists and Geriatricians. *Russian Journal of Cardiology*. 2024;29(9):6074. (In Russ.) [Арутюнов Г.П., Драпкина О.М., Кобалава Ж.Д. и др. Концепция применения комбинированных препаратов с фиксированными дозировками в первичной и вторичной профилактике сердечно-сосудистых заболеваний. Меморандум экспертов Российского кардиологического общества, Российского общества профилактики неинфекционных заболеваний, Российского научного медицинского общества терапевтов, Российской ассоциации эндокринологов, Ассоциации клинических фармакологов, Евразийской ассоциации терапевтов, Российской ассоциации геронтологов и гериатров. Российский кардиологический журнал. 2024;29(9):6074]. DOI:10.15829/1560-4071-2024-6074.
13. Kolmakova TE, Alekseeva IA, Tmoyan NA, Ezhov MV. Combined hypolipidemic therapy with rosuvastatin and ezetimibe is the key to success in the treatment and prevention of cardiovascular diseases. *Meditsinskiy Sovet*. 2024;18(5):22–9. (In Russ.) [Колмакова Т.Е., Алексеева И.А., Тмоян Н.А., Ежов М.В. Комбинированная гиполипидемическая терапия розувастатином и эзетимибом — залог успеха в лечении и профилактике сердечно-сосудистых заболеваний. Медицинский совет. 2024;18(5):22–9]. DOI:10.21518/ms2024-124.
14. Bays HE, Davidson MH, Massaad R, et al. Safety and efficacy of ezetimibe added on to rosuvastatin 5 or 10 mg versus up-titration of rosuvastatin in patients with hypercholesterolemia (the ACTE Study). *Am J Cardiol*. 2011;108(4):523–30. DOI:10.1016/j.amjcard.2011.03.079.
15. Ballantyne CM, Weiss R, Moccetti T, et al.; EXPLORER Study Investigators. Efficacy and safety of rosuvastatin 40 mg alone or in combination with ezetimibe in patients at high risk of cardiovascular disease (results from the EXPLORER study). *Am J Cardiol*. 2007;99(5):673–80. DOI:10.1016/j.amjcard.2006.10.022.

Сведения об Авторах/About the Authors

Алексеева Ирина Александровна [Irina A. Alekseeva]
eLibrary SPIN 6168-9803, ORCID 0000-0001-9685-4569

Ежов Марат Владиславович [Marat V. Ezhov]
eLibrary SPIN 7623-2135, ORCID 0000-0002-1518-6552

Тюрина Александра Вячеславовна [Aleksandra V. Tyurina]
eLibrary SPIN 1644-6561, ORCID 0000-0003-3505-2487

Чубыкина Ульяна Валериевна [Uliana V. Chubykina]
eLibrary SPIN 4141-1984, ORCID 0000-0003-2760-2792

Колмакова Татьяна Евгеньевна [Tatiana E. Kolmakova]
eLibrary SPIN 9191-8769, ORCID 0000-0002-0316-2940

Тмоян Нарек Арамаисович [Narek A. Tmoyan]
eLibrary SPIN 2952-1844, ORCID 0000-0002-3617-9343

Соколов Алексей Альбертович [Alexey A. Sokolov]
eLibrary SPIN 2532-0890, ORCID 0000-0001-7004-0903

Рожкова Татьяна Алексеевна [Tatiana A. Rozhkova]
eLibrary SPIN 1881-7186, ORCID 0000-0003-3971-2606

Курочкина Наталья Сергеевна [Natalia S. Kurochkina]
eLibrary SPIN 1174-9057, ORCID 0000-0001-8126-1330

Сергиенко Игорь Владимирович [Igor V. Sergienko]
eLibrary SPIN 1643-1586, ORCID 0000-0003-1534-3965

Авдеева Ирина Владимировна [Irina V. Avdeeva]
eLibrary SPIN 4481-2012, ORCID 0000-0003-4266-5900

Олейников Валентин Элиович [Valentin E. Oleynikov]
eLibrary SPIN 9204-2690, ORCID: 0000-0002-7463-9259

Алиева Асият Сайгидовна [Asiat S. Alieva]
eLibrary SPIN 9568-4386, ORCID 0000-0002-9845-331X

Андросюк Наталья Григорьевна [Natalia G. Androsyuk]
eLibrary SPIN 7021-6525, ORCID 0000-0001-5451-9543

Киселева Мария Алексеевна [Maria A. Kiseleva]
eLibrary SPIN 2287-9580, ORCID 0000-0002-8874-9643

Григорьева Юлия Григорьевна [Yulia G. Grigorieva]
eLibrary SPIN 5721-7560, ORCID 0000-0002-3813-9679

Асекритова Александра Степановна [Aleksandra S. Asekritova]
eLibrary SPIN 1317-7060, ORCID 0000-0002-5378-2128

Кылбанова Елена Семеновна [Elena S. Kylanova]
eLibrary SPIN 8640-9197, ORCID 0000-0001-5474-891X

Павлова Анна Владимировна [Anna V. Pavlova]
eLibrary SPIN 8085-6397, ORCID 0009-0002-0773-3744

Ершова Александра Игоревна [Alexandra I. Ershova]
eLibrary SPIN 5292-5612, ORCID 0000-0001-7989-0760

Мешков Алексей Николаевич [Aleksey N. Meshkov]
eLibrary SPIN 6340-5187, ORCID 0000-0001-5989-6233

Михайлина Виктория Игоревна [Viktoria I. Mikhailina]
eLibrary SPIN 8954-8462, ORCID 0000-0002-5375-7328

Блохина Анастасия Викторовна [Anastasia V. Blokhina]
eLibrary SPIN 1103-6168, ORCID 0000-0002-3019-3961

Лимонова Алена Сергеевна [Alena S. Limonova]
eLibrary SPIN 1762-2462, ORCID 0000-0003-1500-3696

Копылова Оксана Викторовна [Oksana V. Kopylova]
eLibrary SPIN 9127-0692, ORCID 0000-0001-5397-5387

Воробьев Антон Сергеевич [Anton S. Vorobyev]
eLibrary SPIN 1756-6168, ORCID 0000-0001-7014-2096

Астраханцева Ирина Дмитриевна [Irina D. Astrakhanseva]
ORCID 0000-0002-1468-9780

Воробьева Юлия Александровна [Yulia A. Vorobyeva]
eLibrary SPIN: 9031-2283, ORCID 0000-0002-6162-0890

Ермакова Юлия Александровна [Yulia A. Ermakova]
eLibrary SPIN: 2483-4384, ORCID 0000-0002-8585-670X

Садыкова Динара Ильгизаровна [Dinara I. Sadykova]
eLibrary SPIN 2455-6428, ORCID 0000-0002-6662-3548

Сластникова Евгения Сергеевна [Evgeniia S. Slastnikova]
eLibrary SPIN 9025-7570, ORCID 0000-0002-1732-7443

Галимова Лилия Фаридовна [Lily F. Galimova]
eLibrary SPIN 8427-6727, ORCID 0000-0001-5576-5279

Шапошник Игорь Иосифович [Igor I. Shaposhnik]
eLibrary SPIN 3184-5994, ORCID 0000-0002-7731-7730

Генкель Вадим Викторович [Vadim V. Genkel]
eLibrary SPIN 2519-6100, ORCID 0000-0001-5902-3803

Егорова Антонина Валерьевна [Antonina V. Egorova]
ORCID 0000-0003-1174-8711

Муха Наталья Вячеславовна [Natalia V. Mukha]
eLibrary SPIN 8493-9772, ORCID 0000-0001-8128-636X

Василенко Павел Владимирович [Pavel V. Vasilenko]
eLibrary SPIN 7605-7376, ORCID 0000-0002-7968-6417

Зайцев Дмитрий Николаевич [Dmitry N. Zaitsev]
eLibrary SPIN 9691-1926, ORCID 0000-0002-2741-3783

Ким Зульфья Фаритовна [Zulfiya F. Kim]
eLibrary SPIN 8584-1430, ORCID 0000-0003-4240-3329

Зафираки Виталий Константинович [Vitaliy K. Zafiraki]
eLibrary SPIN: 9844-3747, ORCID 0000-0003-3883-8696

Зыков Михаил Валерьевич [Mikhail V. Zykov]
eLibrary SPIN 3357-1829, ORCID 0000-0003-0954-9270

Корнева Виктория Алексеевна [Viktoria A. Korneva]
eLibrary SPIN 5079-0547, ORCID 0000-0003-2231-4695

Кузнецова Татьяна Юрьевна [Tatiana Yu. Kuznetsova]
eLibrary SPIN 8652-4559, ORCID 0000-0002-6654-1382

Мальшенко Юлия Александровна [Yulia A. Malyschenko]
eLibrary SPIN 8043-3996, ORCID 0000-0002-2632-5415

Петелина Татьяна Ивановна [Tatiana I. Petelina]
eLibrary SPIN 5896-5330, ORCID 0000-0001-6251-4179

Микова Екатерина Викторовна [Ekaterina V. Mikova]
eLibrary SPIN 8224-5057, ORCID 0000-0002-3235-0350

Намиток Алим Мурадович [Alim M. Namitokov]
eLibrary SPIN 6937-7443, ORCID 0000-0002-5866-506X

Космачева Елена Дмитриевна [Elena D. Kosmacheva]
eLibrary SPIN 5277-2982, ORCID 0000-0001-8600-0199

Пшеничникова Ирина Игоревна [Irina I. Pshenichnikova]
eLibrary SPIN 1110-0586, ORCID 0000-0002-0058-3803

Константинов Владимир Олегович [Vladimir O. Konstantinov]
eLibrary SPIN 8720-1582, ORCID 0000-0003-0805-1593

Серебренникова Марианна Павловна [Marianna P. Serebrenitskaya]
ORCID 0000-0001-8920-9000

Беднова Светлана Евгеньевна [Svetlana E. Bednova]
eLibrary SPIN 1830-6523, ORCID 0009-0006-3960-7346

Воевода Михаил Иванович [Mikhail I. Voevoda]
eLibrary SPIN 6133-1780, ORCID 0000-0001-9425-413X

Тимошенко Ольга Владимировна [Olga V. Timoshenko]
eLibrary SPIN 2202-3800, ORCID 0000-0001-7226-3043

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

Филиппов Александр Евгеньевич [Alexandr E. Filippov]
eLibrary SPIN 9717-0103, ORCID 0000-0003-4143-9725

Туктаров Артур Марсович [Artur M. Tuktarov]
eLibrary SPIN 3100-8932, ORCID 0000-0002-4653-4185

Гуревич Виктор Савельевич [Victor S. Gurevich]
eLibrary SPIN 3267-2301, ORCID 0000-0002-6815-444X

Музалевская Мария Вячеславовна [Maria V. Muzalevskaya]
eLibrary SPIN 5284-0679, ORCID 0000-0002-7954-8567

Уразгильдеева Сорея Асафовна [Soreya A. Urazgildeeva]
eLibrary SPIN 1322-4940, ORCID 0000-0003-3046-372X

Хохлов Роман Анатольевич [Roman A. Khokhlov]
eLibrary SPIN 7249-2667, ORCID 0000-0002-3539-026X

Яркова Светлана Владимировна [Svetlana V. Yarkovaya]
eLibrary SPIN 9658-0571, ORCID 0000-0002-9482-1963

Шутемова Елена Алексеевна [Elena A. Shutemova]
eLibrary SPIN 8215-6519, ORCID 0000-0002-5324-3570

Куделькина Екатерина Викторовна [Ekaterina V. Kudelkina]
ORCID 0009-0009-0256-9130

Бизяева Наталья Николаевна [Natalia N. Bizyaeva]
ORCID 0000-0002-7608-8366

АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ КЛИНИЧЕСКОЙ ФАРМАКОЛОГИИ

Ривароксабан в профилактике инсульта при неклапанной фибрилляции предсердий: какие факты важны для клинициста?

Явелов И. С.*

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

В статье рассмотрены результаты рандомизированных контролируемых и некоторых наблюдательных исследований, определивших современные представления о роли ривароксабана в профилактике кардиоэмболических осложнений у больных с фибрилляцией предсердий (ФП). Согласно результатам рандомизированного контролируемого исследования ROCKET AF у больных с неклапанной ФП ривароксабан как минимум не уступает по эффективности варфарину. При этом при сопоставимой частоте крупных и клинически значимых некрупных кровотечений в группе ривароксабана реже отмечались смертельные кровотечения и кровотечения с наиболее тяжелыми последствиями (включая внутричерепные) и чаще — клинически значимые желудочно-кишечные кровотечения. В целом частота крупных желудочно-кишечных кровотечений увеличивалась в группе ривароксабана на 10 случаев на каждую 1000 леченых в год и их возникновение не приводило к необходимости переливания больших объемов крови или увеличению риска смертельного исхода. Аналогичных клинических эффектов можно ожидать у различных категорий пациентов, включая больных с нарушенной функцией почек (вплоть до клиренса креатинина 15 мл/мин), больных пожилого и старческого возраста. Согласно накопленным фактам ривароксабан позволяет уменьшить риск коронарного тромбоза после коронарного стентирования и в этом случае должен сочетаться с одним антиагрегантом (в основном с клопидогрелом). Согласно результатам исследования X-VERT при кардиоверсии ривароксабан представляется эффективной и безопасной альтернативой антагонистам витамина К и может позволить быстро выполнить кардиоверсию у гемодинамически стабильных больных с пароксизмом неклапанной ФП. Из-за отсутствия доступного метода лабораторного контроля и больших различий концентрации препарата в крови у получающих ривароксабан для его дженериков особое значение приобретают исследования биоэквивалентности с определением анти-Ха активности в крови. Данные о сходном составе таблеток, сопоставимой кинетике растворения и биоэквивалентности есть, в частности, у российского дженерика ривароксабана Зинакорен.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, неклапанная фибрилляция предсердий, пероральные антикоагулянты, ривароксабан, Зинакорен.



Для цитирования: Явелов И. С. Ривароксабан в профилактике инсульта при неклапанной фибрилляции предсердий: какие факты важны для клинициста? *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2025;21(3):257-263. DOI: 10.20996/1819-6446-2025-3202. EDN: JCYIE

Rivaroxaban in stroke prevention in patients with non-valvular atrial fibrillation: what facts are important for the clinician?

Yavelov I. S.*

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

The article discusses the results of randomized controlled trials and some observational studies that define the current understanding of the role of rivaroxaban in the prevention of cardioembolic complications in patients with atrial fibrillation (AF). According to the results of the randomized controlled trial ROCKET AF, in patients with non-valvular AF, rivaroxaban is at least as effective as warfarin. At the same time, while the rates of major and clinically significant non-major bleeding were comparable, fatal bleeding and bleeding in critical organs (including intracranial bleeding) were less frequent in the rivaroxaban group, whereas clinically relevant gastrointestinal bleeding occurred more often. Overall, the rate of major gastrointestinal bleeding increased by 10 cases per 1,000 treated patients per year in the rivaroxaban group, and its occurrence did not lead to the need for large-volume blood transfusions or an increased risk of death. Similar clinical effects can be expected in various patient categories, including those with impaired kidney function (down to a creatinine clearance of 15 mL/min) and elderly patients. According to accumulated evidence, rivaroxaban reduces the risk of coronary thrombosis after coronary stenting and should be combined with one antiplatelet agent (mainly clopidogrel) in this case. According to the results of the X-VERT study, rivaroxaban appears to be an effective and safe alternative to vitamin K antagonists during cardioversion and may allow for rapid cardioversion in hemodynamically stable patients with paroxysmal non-valvular AF. Due to the lack of an available laboratory monitoring method and significant variations in drug concentration in the blood among those receiving rivaroxaban, studies on bioequivalence with determination of anti-Xa activity in the blood are particularly important for its generics. Data on the similar composition of tablets, comparable dissolution kinetics and bioequivalence are available, in particular, from the Russian generic rivaroxaban Zinacoren.

Keywords: atrial fibrillation, non-valvular atrial fibrillation, oral anticoagulants, rivaroxaban, Zinacoren.

For citation: Yavelov I. S. Rivaroxaban in stroke prevention in patients with non-valvular atrial fibrillation: what facts are important for the clinician? *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2025;21(3):257-263. DOI: 10.20996/1819-6446-2025-3202. EDN: JCYIE

*Corresponding Author (Автор, ответственный за переписку): yavelov@yahoo.com

Received/Поступила: 30.05.2025

Review received/Рецензия получена: 02.06.2025

Accepted/Принята в печать: 30.06.2025

Введение

В настоящее время очевидно, что наиболее эффективным способом профилактики инсульта и кардиоэмболических осложнений не в сосуды центральной нервной системы при фибрилляции предсердий (ФП) является прием антикоагулянтов [1-3]. Препаратами выбора являются прямые оральные антикоагулянты (ПОАК), если к ним нет противопоказаний (механические протезы клапанов сердца, умеренный или тяжелый стеноз митрального клапана, выраженное нарушение функции почек, антифосфолипидный синдром, беременность и кормление грудью). Эффективность и безопасность каждого из ПОАК при так называемой «неклапанной» ФП (условный термин, под которым понимают ФП у больного в отсутствие механических протезов клапанов сердца и умеренного или тяжелого стеноза митрального клапана), сопоставлена с варфарином в рамках проспективных рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) [4-7]. Эти исследования различались как по критериям отбора больных, так и характеристикам рандомизированных пациентов. Прямое сопоставление клинических эффектов разных ПОАК в рамках специально спланированных РКИ не проводилось, поэтому с точки зрения доказательной медицины нет ответа на вопрос, какой ПОАК эффективнее и/или безопаснее при неклапанной ФП как в целом, так и у отдельных категорий больных. При отсутствии прямого сопоставления в рамках РКИ невозможно определить, чем обусловлено несоответствие результатов отдельных клинических исследований — различиями в эффективности/безопасности ПОАК, выбранной для изучения дозой/кратностью приема препаратов или особенностями контингента больных, отобранных для исследования. Восполнить этот пробел в знаниях пытаются за счет анализа так называемой «повседневной» врачебной практики: данных регистров и, наиболее часто, ретроспективного изучения различных баз данных. Однако из-за отсутствия случайного распределения больных на группы результаты такого подхода менее надежны. Так, неизвестны причины выбора того или иного ПОАК у конкретного больного и группы больных, получавших различные ПОАК, обычно не совпадают по множеству других факторов, влияющих на результат. Попытки учесть эти различия в ходе математического анализа не дают уверенности в том, что результат связан именно с применяемым ПОАК. У подобного подхода есть и другие проблемы, вносящие дополнительную неопределенность (например, выбор доз ПОАК, не соответствующих клиническим рекомендациям, учет только выписанных рецептов без информации о том, следовал ли больной врачебным предписаниям, а при анализе баз данных — отсутствие стандартизации в определении клинических исходов и пропущенные сведения). Соответственно, результаты анализа «повседневной» врачебной практики нельзя

рассматривать как окончательные, но только как гипотезу, нуждающуюся в подтверждении в последующих РКИ. Примечательно, что в обновленной версии рекомендаций Европейского кардиологического общества по лечению ФП (сентябрь 2024 г.) изъятые фрагменты с обсуждением предпочтительности конкретных ПОАК в тех или иных клинических ситуациях [2].

Цель статьи — напомнить читателю о клинических эффектах, которые ожидаются при использовании ПОАК ривароксабана по итогам его прямого сопоставления с варфарином. С учетом приведенных выше соображений результаты нерандомизированных исследований рассматриваются только при отсутствии соответствующих РКИ.

Исследование ROCKET AF

Прямое сопоставление ривароксабана и варфарина проведено в крупном рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании ROCKET AF, в которое было включено 14264 больных с неклапанной ФП. К необходимым условиям относили наличие ишемического инсульта, транзиторной ишемической атаки (ТИА) или системной (артериальной) тромбоэмболии (ТЭ) не в сосуды центральной нервной системы в анамнезе, а при их отсутствии — как минимум два фактора риска, входящих в состав шкалы CHADS₂ (сердечная недостаточность или фракция выброса левого желудочка $\leq 35\%$, артериальная гипертензия, возраст ≥ 75 лет, сахарный диабет) [7]. В итоге средний балл по шкале CHADS₂ у изученных больных составил 3,5 и как минимум 3 балла и выше по этой шкале отмечено у 87% из них. Наличие инсульта, ТИА или системной ТЭ отмечено в 54% случаев. Средний балл по шкале HAS-BLED составлял 3,0 и как минимум 3 балла по этой шкале имели 62% включенных в это РКИ. Таким образом, сопоставление ривароксабана с варфарином проведено на группе больных с неклапанной ФП и достаточно высоким риском как кардиоэмболических осложнений, так и кровотечений.

К критериям не включения, помимо протезов клапанов и гемодинамически значимого митрального стеноза, относили обратимую причину ФП, клиренс креатинина ниже 30 мл/мин, активное внутреннее кровотечение, а также высокий риск кровотечения (включая внутричерепное кровотечение в анамнезе).

Ривароксабан использовали в дозе 20 мг 1 раз в сут. или 15 мг 1 раз в сут. у больных с клиренсом креатинина 30-49 мл/мин.

Во время приема исследуемых препаратов в группе ривароксабана отмечено снижение риска указанных событий, достаточное для того, чтобы констатировать его превосходство перед варфарином. Однако при учете событий у всех рандомизированных больных вплоть до даты окончания исследования имелись основания говорить только об их равной эффектив-

ности. Это несоответствие могло быть связано с особенностями перехода с ривароксабана на варфарин при окончании РКИ, когда врачи должны были отменить ривароксабан и начать подбор дозы варфарина. В итоге даже через месяц после отмены ривароксабана значения международного нормализованного отношения (МНО) не ниже 2,0 отмечались только в 48,8% случаев [10]. За этот месяц, когда многие больные оказались без адекватной защиты антикоагулянтами, частота инсульта была существенно выше, чем у продолжающих прием варфарина в ранее подобранной дозе (6,4 и 1,7 на 100 человеко-лет, соответственно; $p=0,004$). Еще одним аргументом в пользу преимуществ ривароксабана перед варфарином является более низкая частота артериальных ТЭ не в сосуды центральной нервной системы (0,04% vs 0,19% в год в группе варфарина, соответственно; $p=0,003$).

Частота как крупных, так и клинически значимых некропных кровотечений в группах ривароксабана и варфарина существенно не различалась. При этом в группе ривароксабана реже возникали смертельные кровотечения и кровотечения с наиболее тяжелыми последствиями (включая внутримозговые) и чаще — кровотечения из различных отделов желудочно-кишечного тракта (как крупные, так и клинически значимые некропные) [11]. В целом частота крупных желудочно-кишечных кровотечений была сравнительно невысока (3,2% в год у получавших ривароксабан) и в группе ривароксабана частота этих событий была на 1% выше, чем в группе варфарина, что соответствует 10 дополнительным случаям на каждую 1000 больных в год. При этом по сравнению с варфарином увеличивался риск снижения гемоглобина и необходимость в переливании 2-3 единиц крови, в то время как потребность в переливании более 4 единиц крови и смертность не увеличились. Это указывает на сравнительно небольшую тяжесть и обратимость данного осложнения. Предикторами клинически значимых желудочно-кишечных кровотечений в исследовании ROCKET AF, помимо использования ривароксабана (а не варфарина), были:

- анемия до начала приема антикоагулянтов (относительный риск (relative risk, RR) 1,70; $p<0,0001$);
- желудочно-кишечное кровотечение в анамнезе (RR 2,11; $p<0,0001$);
- длительный прием ацетилсалициловой кислоты при начале использования антикоагулянтов (RR 1,47; $p<0,0001$);
- возраст (RR 1,11 для увеличения на каждые 5 лет; $p<0,0001$);
- диастолическое АД: (RR 1,10 для дополнительного уменьшения на каждые 5 мм рт.ст. <80 мм рт.ст.; $p=0,0002$);
- курение в анамнезе или в настоящее время (RR 1,37; $p=0,0002$);
- обструктивное апноэ сна (RR 1,60; $p=0,0007$);

- прием ингибиторов протонного насоса при начале использования антикоагулянтов (RR 1,36; $p=0,0018$);
- клиренс креатинина: (RR 1,06 для дополнительного уменьшения на каждые 5 единиц <60 мл/мин; $p=0,015$);
- хроническая обструктивная болезнь легких (RR 1,30; $p=0,016$);
- мужской пол (RR 1,21; $p=0,037$);
- прием антиагрегантов (отличных от ацетилсалициловой кислоты) при начале использования антикоагулянтов (RR 1,50; $p=0,039$).

Очевидно, что многие из этих показателей указывают на наличие патологии желудочно-кишечного тракта и, соответственно, свидетельствуют в пользу активного поиска и устранения факторов риска и потенциальных источников желудочно-кишечного кровотечения.

Эффективность и безопасность ривароксабана у некоторых категорий больных с неклапанной ФП

Результаты анализа подгрупп были аналогичны общим результатам исследования ROCKET-AF как при учете суммы случаев инсульта и системах ТЭ, так и совокупности крупных и клинически значимых некропных кровотечений [7, 12, 13]. Не было существенных различий между ривароксабаном и варфарином при персистирующей и пароксизмальной ФП; у мужчин и женщин; у больных моложе и старше 75 лет; у лиц разной расовой принадлежности; у больных с массой тела до 70, 70-90 и >90 кг, с клиренсом креатинина ниже 50, 50-80 и >80 мл/мин, с различными значениями шкалы CHADS₂ (начиная с минимального, которое составляло 2), с инсультом/транзиторной ишемической атакой в анамнезе и без них, с хронической сердечной недостаточностью и без нее, с артериальной гипертензией и без нее, с сахарным диабетом и без него, при наличии инфаркта миокарда в анамнезе и без него, а также при применении и не применении ацетилсалициловой кислоты, антагонистов витамина К или ингибиторов протонного насоса до включения в исследование.

Больные с нарушенной функцией почек

Результаты сопоставления эффективности и безопасности ривароксабана и варфарина у больных с клиренсом креатинина 30-49 мл/мин воспроизвели результаты исследования в целом (включая меньшую частоту кровотечений в критический орган и смертельных кровотечений) и не отличались от результатов в подгруппе больных с клиренсом креатинина не ниже 50 мл/мин [14]. Это указывает на правильность выбора сниженной дозы ривароксабана у больных с нарушенной функцией почек. В целом

в группе ривароксабана клиренс креатинина снижается немного медленнее, чем в группе варфарина [15]. Результаты сопоставления эффективности ривароксабана и варфарина зависели от выраженности снижения клиренса креатинина через 1 год после начала лечения: при снижении клиренса креатинина >20% отмечалось преимущество ривароксабана перед варфарином по влиянию на сумму случаев инсульта и артериальных ТЭ. При этом риск клинически значимых кровотечений в группе ривароксабана существенно не отличался от варфарина во всем диапазоне изменений клиренса креатинина.

В исследование ROCKET AF не включали больных с клиренсом креатинина <30 мл/мин. Данные фармакокинетического моделирования указывают на отсутствие опасного увеличения содержания действующего вещества в крови вплоть до клиренса креатинина 15 мл/мин, что стало основой решения разрешить его использование у больных с клиренсом креатинина 15-29 мл/мин. Однако клинические данные для этой категории больных ограничены. В небольшом рандомизированном исследовании у 109 больных с расчетной скоростью клубочковой фильтрации 15-29 мл/мин/1,73 м² ривароксабан в дозе 15 мг 1 раз в сут. оказался безопаснее варфарина (частота малых кровотечений по критериям Академического исследовательского консорциума (Bleeding Academic Research Consortium, BARC) и Международного общества по тромбозу и гемостазу (International Society on Thrombosis and Haemostasis, ISTH), а также крупных и клинически значимых некрупных кровотечений по критериям ISTH в среднем за 18 мес. наблюдения оказалась существенно ниже в группе ривароксабана [16].

Больные пожилого и старческого возраста

В исследовании ROCKET AF было включено 44% больных в возрасте ≥75 лет. Средний балл по шкале CHADS₂ у них составил 3,7, что указывает на достаточно частое наличие полиморбидности. Статистически значимых различий по эффективности ривароксабана и варфарина, а также частоте и структуре кровотечений в подгруппах больных моложе 75 лет и ≥75 лет не было [17].

Доля больных в возрасте ≥80 лет составила 18%, что не позволяет надежно сопоставить клинические эффекты ривароксабана и варфарина в этой подгруппе. У подобных больных было выполнено проспективное наблюдательное исследование SAFIR-AF, проводившееся в 33 гериатрических центрах [18]. В него были включены 1903 больных с неклапанной ФП ≥80 лет (средний возраст составил 86 лет). Части больных был назначен ривароксабан, остальным — антагонист витамина К. Выбор ПОАК и дозы ривароксабана не контролировался и осуществлялся по усмотрению врача. В итоге 45% больных с клиренсом креатинина ≥50 мл/мин получали неоправданно низкую дозу ривароксабана (15 мг 1 раз в сут.). Для

сопоставления эффектов ривароксабана и варфарина группы были уравновешены по ряду факторов, способных повлиять на результат, с использованием метода «псевдорандомизации» (propensity score matching). С учетом всех этих особенностей применение ривароксабана было сопряжено с более низким риском крупных и внутримозговых кровотечений, в то время как по частоте желудочно-кишечных кровотечений, ишемического инсульта и смертности статистически значимых различий между группами не было. Очевидно, эти данные свидетельствуют, что и у больных старческого возраста от ривароксабана можно ожидать сопоставимой с варфарином эффективности и, возможно, большей безопасности.

Больные с коронарной болезнью сердца

В исследовании ROCKET AF не включались больные, нуждающиеся в сочетании ацетилсалициловой кислоты и клопидогрела (и, соответственно, недавно перенесшие острый коронарный синдром и/или коронарное стентирование). У больных с инфарктом миокарда в анамнезе и без него статистически значимых различий по сумме случаев смерти от сердечно-сосудистых причин, инфаркта миокарда и нестабильной стенокардии между группами ривароксабана и варфарина не было [12]. Сочетание ривароксабана с одним антиагрегантом (преимущественно клопидогрелом) и сочетанием ацетилсалициловой кислоты и блокатором рецепторов P2Y₁₂ тромбоцитов (в основном с клопидогрелом) изучено в рандомизированном открытом исследовании PIONEER AF-PCI у 2214 больных с неклапанной ФП, которым проведено коронарное стентирование (примерно у половины — при лечении острого коронарного синдрома) [19]. И хотя это исследование не было предназначено для надежной оценки частоты ишемических (тромботических) осложнений, при раннем отказе от двойной антитромбоцитарной терапии с переходом на сочетание ривароксабана с блокатором P2Y₁₂ рецептора тромбоцитов (в основном с клопидогрелом) не было тенденции к увеличению частоты суммы случаев сердечно-сосудистой смерти, инфаркта миокарда или инсульта, а также тромбоза стента по сравнению с длительной тройной антитромботической терапией (сочетание антагониста витамина К, ацетилсалициловой кислоты и блокатора P2Y₁₂ рецептора тромбоцитов, в основном клопидогрела). Согласно этим данным очевидно, что ривароксабан способен защитить больного от коронарного тромбоза (включая тромбоз стента) по крайней мере не хуже, чем антиагрегант.

Особенностью исследования PIONEER AF-PCI является использование более низких доз ривароксабана, чем в исследовании ROCKET AF — 15 мг 1 раз в сут. с уменьшением до 10 мг 1 раз в сут. у больных с клиренсом креатинина 30-49 мл/мин. Это создало определенную путаницу и несовпадение мнений в экспертном сообществе в отношении того, какую

дозу ривароксабана следует предпочесть в сочетании с антиагрегантами после коронарного стентирования, поскольку накопленные факты не позволяют оценить, как влияет на эффективность применение сниженной дозы ривароксабана, особенно у больных с высоким риском кардиоэмболических осложнений и коронарного тромбоза. В настоящее время в Европе и Российской Федерации преобладает точка зрения, что и в этих случаях следует использовать стандартную дозу ривароксабана, а уменьшенную дозу, изученную в исследовании PIONEER AF-PCI, рассматривать как опцию, когда опасения спровоцировать кровотечение у конкретного больного перевешивают опасения в отношении ишемического инсульта и тромбоза стента [2, 20].

Кардиоверсия

Возможность применения ривароксабана при кардиоверсии у больных с неклапанной ФП при отсутствии тромба в левом предсердии и/или его ушке изучалась с многоцентровым открытым РКИ X-VERT, в которое было включено 1504 больных с гемодинамически стабильной ФП длительностью >48 ч или ФП неизвестной давности [21]. Ривароксабан применялся в дозе 20 мг 1 раз в сут. (при клиренсе креатинина 30–49 мл/мин — 15 мг 1 раз в сут.). При использовании антагониста витамина К целевые значения МНО составляли 2,0–3,0.

Подходы к использованию антикоагулянтов перед кардиоверсией в этом исследовании определялись лечащим врачом. Если как минимум в ближайшие 3 нед. больной не получал лечение антикоагулянтами и не планировалось чреспищеводное ультразвуковое исследование сердца, кардиоверсию следовало проводить после как минимум 3-недельного поддержания надлежащего уровня гипокоагуляции. В остальных случаях кардиоверсию разрешалось проводить без длительного предварительного использования антикоагулянтов, при этом в группе ривароксабана она была разрешена через 4 ч после приема первой дозы препарата.

Статистически значимых различий по эффективности и безопасности подходов с применением ривароксабана и антагонистов витамина К не было. При этом при отсроченной кардиоверсии применение ривароксабана позволяло чаще уложиться в 3-нед. срок подготовки к процедуре.

Это исследование, максимально приближенное к повседневной врачебной практике, включает много различных вариантов подготовки к кардиоверсии, из-за чего число больных в отдельных подгруппах оказалось относительно небольшим, а результаты — недостаточно надежными с точки зрения статистики. Однако в целом ривароксабан выглядит эффективной и безопасной альтернативой подходу, основанному на антагонистах витамина К, и может позволить быстро выполнить как минимум плановую кардиоверсию у больных с неклапанной ФП.

Биодоступность ривароксабана

Ривароксабан в дозах, применяемых при неклапанной ФП (20 или 15 мг 1 раз в сут.), рекомендуют принимать вместе с пищей, поскольку в этом случае его биодоступность увеличивается с 66% до более чем 80%. Игнорирование этой особенности может сказаться на клинической эффективности ривароксабана [2, 8]. Допускается прием внутрь измельченной таблетки ривароксабана, что может быть актуальным при у больных с нарушениями глотания, а также негативно настроенных к приему лекарственных средств.

Дженерики ривароксабана

По мере окончания сроков патентной защиты оригинальных ПОАК появляются их дженерики. Так, в Российской Федерации уже зарегистрировано множество дженериков ривароксабана. При их использовании врачу важно понимать, можно ли ожидать от дженерика такой же эффективности и безопасности, как у оригинального препарата. Для предварительного суждения важна информация о составе таблеток оригинального ПОАК и дженерика (соответствие действующего вещества, вспомогательных веществ, состава оболочки), стабильности таблеток во времени, особенно при неблагоприятных условиях внешней среды (с учетом особенностей упаковки), растворимости в желудке, поступления в организм, метаболизма, выведения и выраженности фармакологического эффекта. Последние задачи решаются проведением исследований биоэквивалентности, в ходе которых сопоставляется концентрация действующего вещества после однократного приема оригинального препарата и его дженерика. При этом, хотя для одобрения дженерика регулирующими инстанциями ключевые показатели (90% границы доверительного интервала усредненных показателей площади под характеристической кривой и максимальной концентрация в крови) могут отличаться от оригинала на 80–125%, с практической точки зрения наиболее убедительно, когда ход кривых концентрация–время в наибольшей степени совпадает. Поэтому важным для врачебного сообщества является публикация результатов оценки сопоставимости оригинального ПОАК и его дженерика в рецензируемых научных изданиях.

Примером такой публикации могут служить результаты изучения отечественного препарата Зинакорен (фармацевтическая компания “АКРИХИН”). Согласно данным двух исследований по биоэквивалентности Зинакорена для доз 20 и 10 мг по сравнению с оригинальным ривароксабаном отношение скорректированных геометрических средних

Таблица. Состав таблеток оригинального ривароксабана и его дженерика Зинакорена¹

Ксарелто®, таблетки 20 мг, покрытые пленочной оболочкой	Зинакорен, таблетки 20 мг, покрытые пленочной оболочкой
Действующее вещество	
Ривароксабан	Ривароксабан
Вспомогательные вещества	
Натрия лаурилсульфат Лактозы моногидрат Целлюлоза микрокристаллическая Кроскармеллоза натрия Гипромеллоза 5 сР (гидроксипропилметилцеллюлоза 2910) Магния стеарат	Натрия лаурилсульфат Лактозы моногидрат Целлюлоза микрокристаллическая (тип 102) Кроскармеллоза натрия Гипромеллоза 2910 Магния стеарат
Пленочная оболочка	
Гипромеллоза 15 сР (гидроксипропилметилцеллюлоза 2910) Титана диоксид (Е 171) Макрогол 3350 (полиэтиленгликоль (3350)) Краситель железа оксид красный (Е 172)	Гипромеллоза 2910 Титана диоксид (Е 171) Лактозы моногидрат Глицерил триацетат Макрогол 3350 Краситель железа оксид желтый (Е 172) Краситель железа оксид красный (Е 172)

площадей под характеристической кривой оставило 104% при 90% границах доверительного интервала 97-111% для дозы 20 мг и 102% при 90% границах доверительного интервала 97-107% для дозы 10 мг [22]. Аналогичный результат был получен при учете максимальной концентрации препарата в крови.

Ривароксабан относится к веществам, обладающим низкой растворимостью в воде и высокой проницаемостью [23]. Важно, чтобы воспроизведенный препарат растворялся так же, как и оригинальный ривароксабан. Компанией «АКРИХИН» для Зинакорена были проведены тесты сравнительной кинетики растворения для всех дозировок промышленных партий препарата [22]. В этих тестах было показано, что высвобождение активного вещества из препарата Зинакорен происходит с такой же скоростью, как у оригинального препарата. Это свидетельствует о физико-химической эквивалентности оригинальному препарату.

Зинакорен имеет идентичный состав основного и вспомогательных веществ с незначительными различиями в составе оболочки (табл.).

Параметры коагулограммы

На фоне приема ривароксабана могут изменяться показатели коагулограммы, доступные в повседневной практике (протромбиновое время, МНО, реже — тромбиновое время, активированное частичное тромбопластиновое время, активированное время свертывания крови). Хотя эти изменения иногда значительны, но ни их наличие, ни выраженность не несут полезной для врача информации и не могут быть основанием для принятия каких-либо клинических решений. Уровень D-димера для контроля

действенности антитромботической терапии при ФП не используется.

Единственным методом контроля эффекта ривароксабана является определение анти-Ха активности в крови с помощью калиброванного реактива, что пока малодоступно (распространенной ошибкой является определение анти-Ха активности для ривароксабана методом, предназначенным для оценки эффекта гепарина). Анти-Ха активность, определенная с помощью калиброванного реактива, тесно коррелирует с концентрацией ривароксабана в крови. При этом известно, что концентрация ПОАК и, в частности, ривароксабана, может варьироваться в широких пределах [8, 9]. Поэтому определить, что с практической точки зрения значит то или иное значение, полученное у конкретного больного, затруднительно (за исключением экстремально низких или высоких показателей). Представляется, что в этих условиях исследования биоэквивалентности приобретают особую актуальность. Очевидно, в будущем стоит ожидать не только данных биоэквивалентности, полученных у здоровых мужчин среднего возраста, как того требуют регулирующие инстанции, но и данные о фармакокинетической эквивалентности у больных, которым обычно назначают ривароксабан.

Заключение

Таким образом, ривароксабан — ПОАК, изученный в группе больных с высоким риском кардиоэмболических осложнений и кровотечений. При прямом сопоставлении с варфарином у больных с неклапанной ФП ривароксабан как минимум не уступал варфарину по эффективности в профилактике инсульта и кардиоэмболических осложнений не в сосу-

¹ Реестр ОХЛП и ЛВ ЕАЭС. https://lk.regmed.ru/Register/EAEU_SmPC.

ды центральной нервной системы. При этом на фоне использования ривароксабана ожидается более низкая частота смертельных кровотечений и кровотечений с потенциально необратимыми последствиями (внутричерепных, в критические органы). При применении ривароксабана отмечено увеличение риска крупных желудочно-кишечных кровотечений, однако частота этих событий сравнительно невелика и, очевидно, может быть уменьшена при активном поиске и коррекции факторов риска и потенциальных источников кровотечений. С практической точки зрения важным особенностями ривароксабана представляется возможность приема 1 раз в сут., простая схема выбора дозы (учет только клиренса креатинина, кото-

рый должен быть не <15 мл/мин), а также возможность приема внутрь измельченной таблетки.

Конфликт интересов. Фармацевтическая компания АКРИХИН — гонорары за выступления и публикации.

Relationships and Activities. AKRIKHIN Pharmaceutical Company — speaking fees and publications.

Финансирование. Статья подготовлена при поддержке фармацевтической компании АКРИХИН.

Funding. The article was prepared with the support of the pharmaceutical company AKRIKHIN.

References / Литература

- Joglar JA, Chung MK, Armbruster AL, et al.; Peer Review Committee Members. 2023 ACC/AHA/ACC/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. Erratum in: *Circulation*. 2024;149(1):e167. DOI:10.1161/CIR.0000000000001207. Erratum in: *Circulation*. 2024;149(9):e936. DOI:10.1161/CIR.0000000000001218. Erratum in: *Circulation*. 2024;149(24):e1413. DOI:10.1161/CIR.0000000000001263.
- 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):3314-14. DOI:10.1093/eurheartj/ehae176.
- 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 МГ, Бокерия ЛА, Васильева ЕЮ, и др. Фибрилляция и трепетание предсердий. Клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал. 2021;26(7):4594]. DOI:10.15829/1560-4071-2021-4594.
- Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, et al. ARISTOTLE Committees and Investigators. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011;365(11):981-92. DOI:10.1056/NEJMoa1107039.
- Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E, et al.; ENGAGE AF-TIMI 48 Investigators. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2013;369:2093-104. DOI:10.1056/NEJMoa1310907.
- Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al.; RE-LY Steering Committee and Investigators. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2009;361(12):1139-351. DOI:10.1056/NEJMoa0905561.
- Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, et al.; ROCKET-AF Investigators. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011;365(10):883-91. DOI:10.1056/NEJMoa1009638.
- Steffel J, Collins R, Antz M, et al. External reviewers. 2021 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the Use of Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants in Patients with Atrial Fibrillation. *Europace*. 2021;23(10):1612-76. DOI:10.1093/europace/ehab065.
- Almalbis CA, Md Redzuan A, Andrada CP, et al. Peak and trough concentrations of apixaban and rivaroxaban in adult patients: a systematic review and meta-analysis. *J Thromb Haemost* 2025;23(4):1289-314. DOI:10.1016/j.jtha.2024.12.032.
- Patel MR, Hellkamp AS, Lokhnygina Y, et al. Outcomes of discontinuing rivaroxaban compared with warfarin in patients with nonvalvular atrial fibrillation: analysis from the ROCKET AF trial (Rivaroxaban Once-Daily, Oral, Direct Factor Xa Inhibition Compared With Vitamin K Antagonism for Prevention of Stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation). *J Am Coll Cardiol*. 2013;61(6):651-8. DOI:10.1016/j.jacc.2012.09.057.
- Sherwood MW, Nessel CC, Hellkamp AS, et al. Gastrointestinal Bleeding in Patients With Atrial Fibrillation Treated With Rivaroxaban or Warfarin: ROCKET AF Trial. *J Am Coll Cardiol*. 2015;66(21):2271-81. DOI:10.1016/j.jacc.2015.09.024.
- Mahaffey KW, Stevens SR, White HD, et al.; ROCKET AF Investigators. Ischemic cardiac outcomes in patients with atrial fibrillation treated with vitamin K antagonist or factor Xa inhibition: results from the ROCKET AF trial. *Eur Heart J*. 2014;35(4):233-41. DOI:10.1093/eurheartj/ehd428.
- Hankey GJ, Patel MR, Stevens SR, et al.; ROCKET AF Steering Committee Investigators. Rivaroxaban compared with warfarin in patients with atrial fibrillation and previous stroke or transient ischaemic attack: a subgroup analysis of ROCKET AF. *Lancet Neurol*. 2012;11(4):315-22. DOI:10.1016/S1474-4422(12)70042-X.
- Fox KA, Piccini JP, Wojdyla D, et al. Prevention of stroke and systemic embolism with rivaroxaban compared with warfarin in patients with non-valvular atrial fibrillation and moderate renal impairment. *Eur Heart J*. 2011;32(19):2387-94. DOI:10.1093/eurheartj/ehr342.
- Fordyce CB, Hellkamp AS, Lokhnygina Y, et al.; ROCKET AF Steering Committee and Investigators. On-Treatment Outcomes in Patients With Worsening Renal Function With Rivaroxaban Compared With Warfarin: Insights From ROCKET AF. *Circulation*. 2016;134(1):37-47. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.116.021890. Erratum in: *Circulation*. 2016;134(8):e114. DOI:10.1161/CIR.0000000000000451. Erratum in: *Circulation*. 2020;141(8):e98. DOI:10.1161/CIR.0000000000000763.
- Chashkina M, Andreev DA, Kozlovskaya NL, et al. Safety and efficacy of rivaroxaban compared to warfarin in patients with atrial fibrillation and advanced stages of chronic kidney disease [abstract]. *Eur Heart J*. 2020;41(Suppl 2):ehaa946.3323. DOI:10.1093/ehjci/ehaa946.3323.
- Halperin JL, Hankey GJ, Wojdyla DM, et al.; ROCKET AF Steering Committee and Investigators. Efficacy and Safety of Rivaroxaban Compared with Warfarin among Elderly Patients with Nonvalvular Atrial Fibrillation in the ROCKET AF Trial. *Circulation*. 2014;130(2):138-46. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.113.005008. Erratum in: *Circulation*. 2018;138(25):e783. DOI:10.1161/CIR.0000000000000637.
- Hanon O, Vidal JS, Pisica-Donose G, et al.; SAFIR study group. Bleeding risk with rivaroxaban compared with vitamin K antagonists in patients aged 80 years or older with atrial fibrillation. *Heart*. 2021;107(17):1376-82. DOI:10.1136/heartjnl-2020-317923.
- Gibson CM, Mehran R, Bode C, et al. An open-label, randomized, controlled, multicenter study exploring two treatment strategies of rivaroxaban and a dose-adjusted oral vitamin K antagonist treatment strategy in subjects with atrial fibrillation who undergo percutaneous coronary intervention (PIONEER AF-PCI). *Am Heart J*. 2015;169(4):472-8. DOI:10.1016/j.ahj.2014.12.006.
- Byrne RA, Rossello X, Coughlan JJ, et al.; ESC Scientific Document Group. 2023 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes. *Eur Heart J*. 2023;44(38):3720-826. DOI:10.1093/eurheartj/ehad191.
- Cappato R, Ezekowitz MD, Klein AL, et al.; X-VERT Investigators. Rivaroxaban vs. vitamin K antagonists for cardioversion in atrial fibrillation. *Eur Heart J*. 2014;35(47):3346-55. DOI:10.1093/eurheartj/ehu367.
- Vertkin AL, Knorrning GYu, Rodyukova IS, et al. Equivalence study of the Generic Rivaroxaban Zinacoren in vitro and in vivo. Effective pharmacotherapy 2024;20(51):8-18. (In Russ.). [Верткин А.Л., Кнорринг Г.Ю., Родюкова И.С. и др. Исследование эквивалентности воспроизведенного препарата ривароксабана Зинакорен in vitro и in vivo. Эффективная фармакотерапия 2024;20(51):8-18]. DOI:10.33978/2307-3586-2024-20-51-8-18.
- Suvorova AV, Losenkova PA, Medvedev YuV, et al. Application of in vitro studies to predict the pharmacokinetics of rivaroxaban tablets. *Drug development & registration*. 2024;13(3):186-98. (In Russ.). [Суворова А.В., Лосенкова П.А., Медведев Ю.В. и др. Применение in vitro исследований для предсказания фармакокинетики таблеток ривароксабана. Разработка и регистрация лекарственных средств. 2024;13(3):186-98]. DOI:10.33380/2305-2066-2024-13-3-1908.

Сведения об Авторах/About the Authors

Игорь Семенович Явелов [Igor S. Yavelov]

eLibrary SPIN 7248-9323, ORCID 0000-0003-2816-1183

СМЕЖНЫЕ ВОПРОСЫ КАРДИОЛОГИИ

Параметры вариабельности сердечного ритма у больных системной склеродермией: взаимосвязь с характеристиками заболевания и проводимой терапией

Аветисян Г. Р.^{1*}, Аничков Д. А.¹, Клименко А. А.^{1,2}, Донцова А. И.¹

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

²ГБУЗ «Городская клиническая больница № 1 им. Н. И. Пирогова» ДЗМ, Москва, Россия

Цель. Изучить показатели вариабельности сердечного ритма (ВСР) у больных системной склеродермией (ССД) и их взаимосвязь с характеристиками заболевания и проводимой терапией.

Материал и методы. В исследование включены 48 больных ССД и 43 здоровых лица. Проводили определение ВСР по данным электрокардиограммы (ЭКГ), записанной в покое при спокойном дыхании (5-мин фрагмент) и по данным суточного мониторирования ЭКГ (амбулаторно).

Результаты. По данным 5-мин записей ЭКГ у больных ССД по сравнению с контрольной группой выявлены повышение частоты сердечных сокращений (ЧСС) ($p=0,023$) и изменения частотных параметров ВСР: снижение показателей HFlog и HFn.u. ($p=0,046$ и $p=0,027$ соответственно), повышение показателя LF ($p=0,018$) и отношения LF/HF ($p=0,016$). По данным суточного мониторирования ЭКГ у больных ССД наблюдаются повышение ЧСС, снижение SDNNidx и pNN50 за весь период записи и в дневное время, статистически значимое снижение большинства параметров ВСР (meanNN, SDNN, SDNNidx, rMSSD и pNN50) в ночное время. По данным 5-мин записей ЭКГ выявлена взаимосвязь между показателями ЧСС (meanRR и meanHR) и длительностью синдрома Рейно ($R=0,31$, $p=0,034$; $R=-0,30$, $p=0,043$). При наличии поражения сердца в анамнезе у больных ССД по данным суточного мониторирования отмечались более низкие показатели SDNNidx_{all}, SDNNidx_{day}, SDNNidx_{night}, pNN50_{night}; по данным 5-мин записей ЭКГ — более низкие значения total power, LFmc², LFlog, SD2. При наличии поражения легких отмечается более высокая ЧСС по показателям meanRR, meanHR и meanNN_{day} (по данным 5-мин и суточных записей ЭКГ). Выявлены корреляции между уровнем С-реактивного белка и нелинейными параметрами ВСР (по данным 5-мин записей ЭКГ) SD2/SD1 ($R=-0,419$, $p=0,015$) и DFA_{α1} ($R=-0,419$, $p=0,015$). У больных ССД, принимающих блокаторы медленных кальциевых каналов, отмечаются более высокие значения временных параметров ВСР по данным суточного мониторирования ЭКГ ($p<0,05$).

Заключение. У больных ССД наблюдаются снижение частотных, временных и нелинейных показателей ВСР по данным коротких и суточных записей ЭКГ. Выявлена потенциально неблагоприятная взаимосвязь нелинейных показателей ВСР и концентрации С-реактивного белка, а также корреляции ЧСС с длительностью синдрома Рейно и ВСР — с поражением легких и сердца. Терапия блокаторами медленных кальциевых каналов ассоциирована с улучшением циркадного ритма ВСР.

Ключевые слова: системная склеродермия, поражение легких, поражение сердца, вариабельность сердечного ритма, суточное мониторирование электрокардиограммы, С-реактивный белок, блокаторы медленных кальциевых каналов.



Для цитирования: Аветисян Г. Р., Аничков Д. А., Клименко А. А., Донцова А. И. Параметры вариабельности сердечного ритма у больных системной склеродермией: взаимосвязь с характеристиками заболевания и проводимой терапией. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2025;21(3):264-274. DOI: 10.20996/1819-6446-2025-3193. EDN: VLAHOA

Heart rate variability parameters in patients with systemic sclerosis: association with disease characteristics and therapy

Avetisyan G. R.^{1*}, Anichkov D. A.¹, Klimenko A. A.^{1,2}, Dontsova A. I.¹

¹Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

²Pirogov City Clinical Hospital №1, Moscow, Russia

Aim. To study heart rate variability (HRV) parameters in patients with systemic sclerosis (SSc) and their relationship with disease characteristics and therapy.

Material and methods. A study included 48 SSc patients and 43 healthy individuals. HRV was assessed using electrocardiography (ECG) data recorded at rest during quiet breathing (a 5-minute ECG fragment) and ambulatory 24-hour ECG monitoring.

Results. According to 5-minute ECG recordings, in patients with SSc, an increase in heart rate ($p=0,023$) and changes in HRV frequency parameters were detected compared with the control group: a decrease in HFlog and HFn.u. ($p=0,046$ and $p=0,027$, respectively), an increase in LF ($p=0,018$) and the ratio LF/HF ($p=0,016$). According to ambulatory ECG monitoring data, patients with SSc have increased heart rate, decreased SDNNidx and pNN50 during the entire recording period and during the daytime, and a statistically significant decrease in most HRV parameters (meanNN, SDNN, SDNNidx, rMSSD and pNN50) at night. According to 5-minute ECG recordings, a relationship was found between heart rate (meanRR and meanHR) and the duration of Raynaud's syndrome ($R=0,31$, $p=0,034$; $R=-0,30$, $p=0,043$). In the presence of a history of heart damage in patients with SSc, according to ambulatory monitoring data, lower SDNNidx_{all}, SDNNidx_{day}, SDNNidx_{night}, pNN50_{night} were noted, according to 5-minute ECG recordings — lower values of total power, LFmc², LFlog, SD2. In the presence of lung damage, there is a higher heart rate according to meanRR, meanHR and meanNN_{day} (according to 5-minute and ambulatory ECG recordings). Correlation between C-reactive protein (CRP) level of and SD2/SD1 were revealed according to 5-minute ECG recordings ($R=-0,419$, $p=0,015$), DFA_{α1} ($R=-0,419$, $p=0,015$). Patients with SSc taking calcium channel blockers (CCB) had higher values of HRV time parameters according to ambulatory ECG monitoring ($p<0,05$).

Conclusion. SSC patients exhibited reduced frequency-domain, time-domain, and nonlinear HRV parameters in both short-term and 24-hour ECG recordings. A potentially unfavorable relationship was identified between nonlinear HRV parameters and C-reactive protein (CRP) levels, as well as correlations of heart rate (HR) with Raynaud's syndrome duration, and HRV with lung and heart involvement. CCB therapy was associated with improved circadian rhythm of HRV.

Keywords: systemic sclerosis, lung involvement, heart involvement, heart rate variability, 24-hour ECG monitoring, C-reactive protein, calcium channel blockers.

For citation: Avetisyan G.R., Anichkov D.A., Klimenko A.A., Dontsova A.I. Heart rate variability parameters in patients with systemic sclerosis: association with disease characteristics and therapy. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2025;21(3):264-274. DOI: 10.20996/1819-6446-2025-3193. EDN: VLAHOA

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

Received/Поступила: 12.05.2025

Review received/Рецензия получена: 12.06.2025

Accepted/Принята в печать: 30.06.2025

Введение

Системная склеродермия (ССД) — аутоиммунное заболевание соединительной ткани, характеризующееся фиброзом кожи и внутренних органов. Поражение сердечно-сосудистой системы определяет около ¼ причин смертности у пациентов с ССД [1]. У больных ССД частота внезапной сердечной смерти по меньшей мере в 10 раз выше, чем в популяции и составляет 1,0-3,3% в год [2].

Снижение variability сердечного ритма (BCP), отражающее автономную дисфункцию сердца — независимый предиктор внезапной сердечной смерти у пациентов с сахарным диабетом 2 типа, перенесших инфаркт миокарда и у здоровых лиц [3-5].

У больных ССД снижение BCP ассоциируется с ремоделированием сердца, нарушением моторики пищевода, обширным фиброзом кожи и наличием анти-Scl-70 [6, 7]. В единичных исследованиях изучены нелинейные параметры BCP, циркадные ритмы BCP и их ассоциации с применяемой терапией [8, 9].

Цель исследования — изучить показатели BCP (по данным 5-мин и 24-ч записей электрокардиограммы (ЭКГ) у больных ССД и оценить их взаимосвязь с характеристиками заболевания и проводимой терапией.

Материал и методы

В исследование включены 48 больных ССД и 43 сопоставимых по полу и возрасту здоровых лиц. Исследование проводилось на базе кафедры факультетской терапии им. акад. А. И. Нестерова ИКМ Пироговского Университета в период с декабря 2022 по декабрь 2024 гг. Все больные ССД наблюдались амбулаторно в межкрупном ревматологическом центре ГКБ № 1 им. Н. И. Пирогова и включены в регистр московской популяции больных системными иммуновоспалительными ревматическими заболеваниями «РЕМИССИЗ»; контрольная группа сформирована из сотрудников кафедры, межкрупного ревматологического центра и их родственников.

Протокол исследования одобрен на заседании локального этического комитета ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова (протокол №224 от 19.12.2022), от всех участников получено согласие на участие в исследовании.

Критерии включения в исследование: женский пол; возраст 18-65 лет; диагноз ССД (по критериям прогрессирующего системного склероза ACR/EULAR 2013) [10].

Критерии невключения: другие ревматические заболевания; наличие в анамнезе документированной/симптоматической ишемической болезни сердца, клинических проявлений хронической сердечной недостаточности III-IV функционального класса и/или фракции выброса левого желудочка <50% по данным эхокардиографии, периферического атеросклероза (с клиническими проявлениями), фибрилляции предсердий и других гемодинамически значимых аритмий, нарушения мозгового кровообращения, полинейропатии; наличие в анамнезе верифицированного диагноза сахарного диабета 1 или 2 типа и/или заболеваний щитовидной железы с нарушением ее функции; прием бета-адреноблокаторов; острые воспалительные заболевания, психические заболевания, алкоголизм и употребление наркотиков, прием психотропных препаратов.

У всех участников исследования оценивали базовые демографические и антропометрические показатели (рост, вес, индекс массы тела, окружность талии (ОТ) и окружность бедер (ОБ)), показатели гемодинамики (измерение артериального давления (АД) и частоты сердечных сокращений (ЧСС) автоматическим прибором с манжетой на плечо).

У больных ССД по данным представленной медицинской документации оценивали следующие характеристики заболевания: длительность с момента появления первых симптомов и установки диагноза, длительность синдрома Рейно, форму заболевания, поражение систем органов согласно диагнозу, получаемую плановую терапию, уровень С-реактивного белка (СРБ).

Участникам исследования устанавливали Холтеровский регистратор МТ-100 с частотой дискретиза-

ции сигнала 500 Гц (Schiller AG, Швейцария) и регистрировали ЭКГ на протяжении 10 мин в положении лежа на спине при произвольном дыхании в тихой комнате. При необходимости проводилась ручная коррекция и маркировка QRS комплексов в программе MT-200 (Schiller), входящей в комплект поставки Холтеровской системы, и из записи выделяли 5-мин фрагмент — участок ЭКГ между 180 с и 480 с. Для анализа ВСП полученные фрагменты NN-последовательностей экспортировали в программу Kubios HRV Standard 3.5.0 (Kubios Oy, Финляндия).

После регистрации ЭКГ в покое прибор Schiller MT-100 устанавливали для проведения суточного мониторингирования ЭКГ. «Участникам рекомендовали соблюдать обычный режим активности и вести дневник с указанием происходящих событий и времени ночного сна. Анализ ВСП по данным суточного мониторингирования ЭКГ проводили с помощью программы MT-200. После автоматической обработки проводили ручную коррекцию и маркировку QRS-комплексов» [11].

По данным 5-мин фрагмента ЭКГ покоя оценивали следующие показатели ВСП: MeanRR — среднее значение интервалов RR; MeanHR — средняя частота сердечных сокращений; временные параметры ВСП: SDNN — стандартное отклонение интервалов NN; r-MSSD — среднеквадратичное значение последовательных пар интервалов NN; pNN50 — доля NN50, делённая на общее количество NN; RR triangular index — триангулярный индекс (интеграл гистограммы интервалов RR, деленный на высоту гистограммы); TINN — треугольная интерполяция гистограммы интервалов NN; Stress Index — стрессовый индекс Баевского; частотные (быстрое преобразование Фурье) параметры ВСП: total power (mc^2 , log) — общая мощность спектра; VLF (mc^2 , log) — мощность спектра в диапазоне очень низких частот; LF (mc^2 , log, n.u.) — мощность спектра в диапазоне низких частот; HF (mc^2 , log, n.u.) — мощность спектра в диапазоне высоких частот; LF/HF — отношение LF к HF; нелинейные параметры ВСП: SD1 — стандартное отклонение, перпендикулярное линии тождества на графике Пуанкаре; SD2 — стандартное отклонение вдоль линии тождества на графике Пуанкаре; SD2/SD1 — соотношение между SD2 и SD1; ApEn — аппроксимированная энтропия; SampEn — сэмплированная энтропия; DFA α_1 — наклон краткосрочных флуктуаций при детрендном флуктуационном анализе; DFA α_2 — наклон флуктуаций в долгосрочной перспективе при детрендном флуктуационном анализе; PNS Index — индекс парасимпатической нервной системы; SNS Index — индекс симпатической нервной системы.

По данным суточной записи ЭКГ оценивали временные параметры ВСП за весь период исследования, дневной и ночной периоды (время ночного сна устанавливали с 23:00 до 07:00 и при необходимо-

сти корректировали согласно дневнику пациента): MeanNN (MeanNN_{all}, MeanNN_{day}, MeanNN_{night}) — среднее значение интервалов NN; SDNN (SDNN_{all}, SDNN_{day}, SDNN_{night}) — стандартное отклонение длительностей интервалов NN за все время мониторингирования ЭКГ; SDANN (SDANN_{all}, SDANN_{day}, SDANN_{night}) — стандартное отклонение продолжительностей усредненных интервалов NN за каждые 5 мин регистрации; SDNNidx (SDNNidx_{all}, SDNNidx_{day}, SDNNidx_{night}) — средняя величина стандартных отклонений по всем 5-мин участкам периода мониторингирования; r-MSSD (r-MSSD_{all}, r-MSSD_{day}, r-MSSD_{night}) — среднеквадратичное значение последовательных пар интервалов NN; pNN50 (pNN50_{all}, pNN50_{day}, pNN50_{night}) — доля NN50 от общего числа последовательных пар интервалов NN.

Статистический анализ

Статистический анализ проводили с использованием программ STATISTICA 6.0 (StatSoft Inc, США), StatTech v. 4.7.1 (ООО "Статтех", Россия). Соответствие непрерывных переменных нормальному распределению оценивали с помощью критерия Шапиро–Уилка (в связи с выборкой <50 наблюдений). По результатам анализа все количественные показатели представлены как медиана (Me) и квартили (Q1; Q3). Категориальные переменные представлены как абсолютные и относительные (%) частоты.

Для сравнения непрерывных переменных в двух группах применяли U-критерий Манна–Уитни, в трех группах и более — критерий Краскела–Уоллиса. Для сравнения относительных частот при анализе четырехпольных таблиц сопряженности применяли критерий хи-квадрат или точный критерий Фишера (при значениях ожидаемого явления менее 5). Применяли двусторонние варианты статистических критериев. В качестве количественной меры эффекта при сравнении относительных показателей использовали показатель отношения шансов с 95% доверительным интервалом (отношение шансов (ОШ); 95% доверительный интервал (ДИ)). Направление и теснота корреляционной связи между двумя количественными показателями оценивались с помощью коэффициента ранговой корреляции Спирмена. Различия считали статистически значимыми при уровне $p < 0,05$.

Результаты

Клиническая характеристика больных ССД и лиц контрольной группы

Больные ССД и здоровые лица, составившие контрольную группу, статистически значимо не различались по возрасту, антропометрическим и гемодинамическим показателям (табл. 1). Клиническая характеристика больных ССД представлена в табл. 2.

Таблица 1. Клиническая характеристика больных ССД и лиц контрольной группы

Показатель	Больные ССД (n=48)	Контрольная группа (n=43)	p-value
Возраст, лет	52 [46; 56]	48 [40; 55]	0,209
Рост, м	164 [162; 169]	165 [160; 170]	0,802
Вес, кг	64,5 [58,5; 74]	69 [60; 77]	0,180
ИМТ, кг/м ²	24,1 [22,1; 26,7]	25,2 [22,2; 28,5]	0,206
ОТ, см	79 [75,5; 89]	83 [75; 91]	0,536
ОБ, см	101 [96; 106]	104 [99; 108]	0,200
ОТ/ОБ	0,78 [0,8; 0,9]	0,8 [0,8; 0,8]	0,743
САД, мм рт.ст.	110,5 [103,5; 120]	120 [110; 130]	0,042
ДАД, мм рт.ст.	76 [70; 81]	80 [70; 83]	0,233
ЧСС, уд./мин	75 [70; 82]	72 [68; 80]	0,102

Данные представлены в виде Ме [Q1; Q3]
ДАД — диастолическое артериальное давление, ИМТ — индекс массы тела, ОБ — окружность бедер, ОТ — окружность талии, САД — систолическое артериальное давление, ССД — системная склеродермия, ЧСС — частота сердечных сокращений

Таблица 2. Клиническая характеристика больных ССД (n=48)

Показатель	Значение
Длительность ССД с появления первых симптомов, лет	3 [2; 7,5]
Длительность ССД с момента установления диагноза, лет	8 [4; 21]
Длительность синдрома Рейно, лет	8 [5; 16]
Форма заболевания: диффузная лимитированная	9 (18,4) 40 (81,4)
Поражение: кожи сосудов суставов/мышц сердца легких желудочно-кишечного тракта	46 (93,9) 49 (100) 22 (44,9) 4 (8,2) 24 (49) 28 (57,1)
Проводимая терапия: глюкокортикоиды блокаторы медленных кальциевых каналов гидроксихлорохин микофенолата мофетил силденафил	21 (43,8) 24 (48) 18 (37,5) 14 (29,2) 10 (20,8)

Данные представлены в виде Ме [Q1; Q3] или n (%)
ССД — системная склеродермия

У 4 пациентов с поражением сердца отмечалось наличие адгезивного перикардита в анамнезе, другие поражения сердца у пациентов установлены не были. В структуре поражения легких неспецифическая интерстициальная пневмония встречалась в 11 (45,8%) случаев, обычная интерстициальная пневмония — в 1 (4,2%) случае, organizing pneumonia — в 1 случае (4,2%). У 11 (45,8%) пациентов был указан наличие интерстициального заболевания легких без уточнения паттерна. Терапию ССД (глюкокортикоиды, иммуносупрессанты, вазодилататоры) получали 47 больных. 18 человек принимали ингибиторы протонной помпы с целью про-

филактики и лечения поражения желудочно-кишечного тракта, 17 пациентов принимали витамин D для профилактики остеопороза.

В 4 случаях ранее был установлен диагноз гипертонической болезни I стадии, проводилась антигипертензивная терапия: 3 пациента принимали ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента ((иАПФ): периндоприл 5 мг в сут. в 2 случаях, лизиноприл 10 мг в сут. — в 1) в комбинации с блокатором медленных кальциевых каналов (БМКК), один пациент — иАПФ лизиноприл 10 мг в сут. (без БМКК). Другая лекарственная терапия, за исключением указанной, не проводилась.

BCP по данным 5-мин записей ЭКГ в покое

У больных ССД по сравнению с контрольной группой выявлены повышение ЧСС ($p=0,023$) и изменения частотных параметров BCP: снижение HFlog и HFn.u. ($p=0,046$ и $p=0,027$ соответственно), повышение LF ($p=0,018$) и отношения LF/HF ($p=0,016$) (табл. 3). Статистически значимые различия временных и нелинейных параметров BCP между группами не зарегистрированы.

BCP по данным суточного мониторингирования ЭКГ

У больных ССД по сравнению с контрольной группой наблюдаются повышение ЧСС, снижение SDNNidx и pNN50 за весь период записи и в дневное время (табл. 4). Выявлено статистически значимое снижение большинства параметров BCP (meanNN, SDNN, SDNNidx, rMSSD и pNN50) у больных ССД в ночное время по сравнению с контрольной группой.

Таблица 3. Параметры BCP по данным 5-мин записей ЭКГ в покое

Показатель	Больные ССД (n=48)	Контрольная группа (n=43)	p-value
Временные параметры			
MeanRR, мс	836,5 [742; 924,5]	897 [819; 943]	0,022
MeanHR, уд./мин	72 [65; 80]	67 [64; 73]	0,023
SDNN, мс	21,35 [15,5; 32,8]	24 [17,9; 33,8]	0,551
r-MSSD, мс	21,7 [14,9; 34,7]	24,6 [17,4; 37,4]	0,303
pNN50, %	1,8 [0,2; 8,5]	3,11 [0,3; 15,2]	0,375
RR triangular index	6,4 [4,5; 7,5]	6,11 [4,9; 8,7]	0,280
TINN, мс	106 [84,5; 165,5]	124 [91; 178]	0,741
Stress Index	17,4 [12,4; 21,8]	15,3 [11,3; 20,2]	0,535
Частотные параметры			
total power, мс ²	466,5 [201; 939,5]	497 [275; 973]	0,326
total power, log	6,1 [5,25; 6,85]	6,2 [5,6; 6,9]	0,238
VLF, мс ²	27 [18; 56]	29 [17; 56]	0,858
LF, мс ²	246,5 [119,5; 494,5]	222 [128; 411]	0,827
HF, мс ²	131 [57; 288,5]	198 [82; 557]	0,054
VLflog	3,3 [2,8; 4,1]	3,4 [2,9; 4,1]	0,665
Lflog	5,4 [4,8; 6,2]	5,4 [4,9; 6,2]	0,962
Hflog	4,9 [4,2; 5,7]	5,4 [4,5; 6,4]	0,046
LFn.u.	63,2 [54,4; 72,7]	52,2 [33,4; 65,9]	0,018
HFn.u.	38,2 [27,3; 47,3]	47,8 [34,1; 66,5]	0,027
LF/HF	1,7 [1,2; 2,7]	1,1 [0,5; 1,9]	0,016
Нелинейные параметры			
SD1	15,4 [10,5; 24,5]	17,2 [12,2; 26]	0,472
SD2	24,9 [19,2; 39,3]	30 [21,1; 40]	0,445
SD2/SD1	1,7 [1,4; 2,1]	1,6 [1,3; 1,9]	0,603
ApEn	1,2 [1,1; 1,2]	1,1 [1,1; 1,2]	0,283
SampEn	1,7 [1,4; 1,9]	1,8 [1,7; 1,9]	0,064
DFA α_1	1,1 [0,9; 1,2]	0,9 [0,8; 1,1]	0,104
DFA α_2	0,4 [0,3; 0,5]	0,4 [0,3; 0,4]	0,147
PNS Index	-0,8 [-1,4; -0,3]	-0,6 [-1; 0,3]	0,147
SNS Index	1,3 [0,5; 2,8]	17,2 [12,2; 26]	0,225

Данные представлены в виде Me [Q1; Q3]

ССД — системная склеродермия, MeanRR — среднее значение интервалов RR, MeanHR — средняя частота сердечных сокращений, SDNN — стандартное отклонение интервалов NN, r-MSSD — среднеквадратичное значение последовательных различий, pNN50 — доля NN50, деленная на общее количество NN, RR triangular index — триангулярный индекс (интеграл гистограммы интервалов RR, деленный на высоту гистограммы), TINN — треугольная интерполяция гистограммы интервалов NN, Stress Index — стрессовый индекс Баевского, total power (мс², log) — общая мощность спектра, VLF (мс², log) — мощность спектра в диапазоне очень низких частот, LF (мс², log, n.u.) — мощность спектра в диапазоне низких частот, HF (мс², log, n.u.) — мощность спектра в диапазоне высоких частот, LF/HF — отношение LF к HF, SD1 — стандартное отклонение, перпендикулярное линии тождества на графике Пуанкаре, SD2 — стандартное отклонение вдоль линии тождества на графике Пуанкаре, SD2/SD1 — соотношение между SD2 и SD1, ApEn — аппроксимированная энтропия, SampEn — сэмпированная энтропия, DFA α_1 — наклон краткосрочных флуктуаций при детрендном флуктуационном анализе, DFA α_2 — наклон флуктуаций в долгосрочной перспективе при детрендном флуктуационном анализе, PNS Index — индекс парасимпатической нервной системы, SNS Index — индекс симпатической нервной системы

Таблица 4. Параметры ВСП по данным 24-ч записей ЭКГ

Показатель	Больные ССД (n=48)	Контрольная группа (n=43)	p-value
За весь период записи			
meanNN _{all} , MC	750 [691; 791]	775 [736; 842]	0,015
SDNN _{all} , MC	108,5 [87; 119]	113 [95; 127]	0,183
SDANN _{all} , MC	88,5 [73; 102]	91 [80; 108]	0,525
SDNNidx _{all} , MC	45,5 [37; 56]	56 [47; 65]	0,002
r-MSSD _{all} , MC	25,5 [20; 34]	29 [24; 38]	0,051
pNN50 _{all} , %	3,3 [1,9; 7,1]	7,5 [3,4; 12,5]	0,003
Дневное время			
meanNN _{day} , MC	678 [650; 737]	724 [686; 770]	0,015
SDNN _{day} , MC	109,5 [88; 131]	107 [93; 133]	0,607
SDANN _{day} , MC	95 [73; 112]	93 [81; 118]	0,684
SDNNidx _{day} , MC	43,5 [37; 52]	53 [44; 64]	0,001
r-MSSD _{day} , MC	23 [20; 28]	25 [20; 34]	0,146
pNN50 _{day} , %	2,55 [1,3; 5,8]	4,8 [2; 8,1]	0,026
Ночное время			
meanNN _{night} , MC	888 [801; 913]	917 [851; 1004]	0,010
SDNN _{night} , MC	79,5 [64; 110]	101 [83; 114]	0,011
SDANN _{night} , MC	62 [43; 80]	74 [52; 84]	0,088
SDNNidx _{night} , MC	45 [34; 59]	56 [48; 70]	0,001
r-MSSD _{night} , MC	27 [20; 35]	37 [26; 57]	0,004
pNN50 _{night} , %	3,8 [1,5; 9,5]	13,8 [3,9; 24,4]	0,001
Данные представлены в виде Me [Q1; Q3] ССД — системная склеродермия, MeanNN (MeanNN _{all} , MeanNN _{day} , MeanNN _{night}) — среднее значение интервалов NN, SDNN (SDNN _{all} , SDNN _{day} , SDNN _{night}) — стандартное отклонение длительностей интервалов NN за все время мониторингирования ЭКГ, SDANN (SDANN _{all} , SDANN _{day} , SDANN _{night}) — стандартное отклонение продолжительностей усредненных интервалов NN за каждые 5 мин регистрации, SDNNidx (SDNNidx _{all} , SDNNidx _{day} , SDNNidx _{night}) — средняя величина стандартных отклонений по всем 5-мин участкам пе- риода мониторингирования, r-MSSD (r-MSSD _{all} , r-MSSD _{day} , r-MSSD _{night}) — среднеквадратичное значение последовательных пар интервалов NN, pNN50 (pNN50 _{all} , pNN50 _{day} , pNN50 _{night}) — доля NN50			

Взаимосвязь параметров ВСП с характеристиками заболевания

По данным 5-мин записей ЭКГ выявлена взаимосвязь между показателями ЧСС (meanRR и meanHR) и длительностью синдрома Рейно ($R=0,31$, $p=0,034$; $R=-0,30$, $p=0,043$), отмечается отрицательная корреляция слабой силы между HF и возрастом больных ССД ($R=-0,29$, $p=0,047$). По данным суточного мониторингирования ЭКГ выявлена взаимосвязь между возрастом и pNN50_{day}, SDNNidx_{day} ($R=-0,39$, $p=0,008$; $R=-0,35$, $p=0,017$). Остальные параметры ВСП по данным 5-мин записей ЭКГ и мониторингирования ЭКГ по Холтеру с длительностью заболевания не коррелировали.

У больных с диффузной и лимитированной формой заболевания значения ВСП по данным коротких и суточных записей ЭКГ не различались. При наличии поражения сердца в анамнезе у больных ССД по сравнению с контрольной группой) отмечались более низкие показатели SDNNidx (за весь период записи —

32,5 [27,5; 37,5] vs 47,0 [38,0; 57,0], $p=0,017$, ночное время — 31,0 [27,5; 35,5] vs 47,0 [34,0; 60,0], $p=0,035$, дневное время — 31,0 [25,0; 39,0] vs 44,5 [37,0; 56,0], $p=0,017$), pNN50_{night} (1,15 [0,65; 1,95] vs 3,95 [1,7; 10,9], $p=0,028$) по данным суточного мониторингирования; более низкие значения total power (153 [87,5; 311] vs 506,5 [241,5; 948], $p=0,040$), LFmc² (104 [46,5; 149,5] vs 250 [126,5; 507,5], $p=0,46$), LFlog (4,617 [3,506; 4,997] vs 5,5165 [4,841; 6,2035], $p=0,046$), SD2 (18,25 [14,95; 20,4]; 28,25 [19,5; 40,15], $p=0,048$) по данным 5-мин записей ЭКГ.

При наличии поражения легких по данным 5-мин и суточных записей ЭКГ отмечается более высокая ЧСС по показателям meanRR, meanHR и meanNN_{day} (796,5 [727; 836,5] vs 907,5 [817,5; 955], $p=0,003$; 75,5 [72; 82] vs 66,5 [63; 73,5], $p=0,003$; 659 [619; 688] vs 716 [661; 760], $p=0,015$). По данным 5-мин записей ЭКГ поражение легких ассоциировано с более низким значением ApEn (1,2 [1,14; 1,24] vs 1,14

Таблица 5. Взаимосвязь приема БМКК и параметров ВСР по данным 24-ч записей ЭКГ

Показатель	Больные ССД, получающие БМКК (n=23)	Больные ССД, не получающие БМКК (n=22)	p-value
За весь период записи			
meanNN _{all} , MC	753 [726; 796]	735 [678; 791]	0,229
SDNN _{all} , MC	111 [96; 132]	93,5 [79; 112]	0,022
SDANN _{all} , MC	94 [80; 115]	80,5 [64; 92]	0,025
SDNNidx _{all} , MC	47 [42; 63]	41,5 [36; 50]	0,033
r-MSSD _{all} , MC	27 [25; 41]	23 [19; 28]	0,014
pNN50 _{all} , %	4 [2,2; 8,7]	2,05 [1,4; 5,4]	0,046
Дневное время			
meanNN _{day} , MC	686 [651; 737]	666,5 [625; 751]	0,467
SDNN _{day} , MC	114 [88; 135]	104 [82; 121]	0,195
SDANN _{day} , MC	95 [78; 124]	92,5 [67; 109]	0,312
SDNNidx _{day} , MC	47 [37; 57]	40,5 [35; 48]	0,114
r-MSSD _{day} , MC	26 [20; 35]	21 [18; 26]	0,049
pNN50 _{day} , %	2,6 [1,9; 5,9]	1,9 [0,8; 5,4]	0,128
Ночное время			
meanNN _{night} , MC	906 [868; 936]	861,5 [769; 905]	0,034
SDNN _{night} , MC	93 [79; 122]	67 [54; 87]	0,001
SDANN _{night} , MC	74 [62; 107]	44,5 [38; 63]	0,001
SDNNidx _{night} , MC	55 [40; 64]	36 [32; 48]	0,006
r-MSSD _{night} , MC	33 [26; 45]	24 [17; 29]	0,006
pNN50 _{night} , %	4,6 [2,4; 16,2]	2,65 [0,9; 5,2]	0,021
Данные представлены в виде Me [Q1; Q3] ССД — системная склеродермия, MeanNN (MeanNN _{all} , MeanNN _{day} , MeanNN _{night}) — среднее значение интервалов NN, SDNN (SDNN _{all} , SDNN _{day} , SDNN _{night}) — стандартное отклонение длительностей интервалов NN за все время мониторингирования ЭКГ, SDANN (SDANN _{all} , SDANN _{day} , SDANN _{night}) — стандартное отклонение продолжительностей усредненных интервалов NN за каждые 5 мин регистрации, SDNNidx (SDNNidx _{all} , SDNNidx _{day} , SDNNidx _{night}) — средняя величина стандартных отклонений по всем 5-мин участкам периода мониторингирования, r-MSSD (r-MSSD _{all} , r-MSSD _{day} , r-MSSD _{night}) — среднеквадратичное значение последовательных пар интервалов NN, pNN50 (pNN50 _{all} , pNN50 _{day} , pNN50 _{night}) — доля NN50			

[1,11; 1,18], $p=0,013$), PNS Index (-1,1 [-1,6; -0,5] vs -0,44 [-0,99; 0,22], $p=0,020$) и более высокими показателями DFA α_2 (0,52 [0,33; 0,57] vs 0,37 [0,27; 0,42], $p=0,003$) и SNS Index (2,01 [0,9; 3,1] vs 0,92 [0,04; 1,85], $p=0,032$). Взаимосвязь параметров ВСР с поражением кожи, желудочно-кишечного тракта, суставов/мышц не выявлена.

Уровень СРБ был определен у 36 больных ССД, медиана значений — 1,7 [0,5; 4,5] мг/л. При анализе взаимосвязи уровня СРБ и параметров ВСР с помощью диаграмм рассеивания были визуализированы выбросы (3 наблюдения, 8,3%) со значениями СРБ 40,7 мг/л, 49,72 мг/л, 57,08 мг/л, которые были удалены из последующего анализа. По данным 5-мин записей ЭКГ выявлены корреляции между уровнем СРБ и SD2/SD1 ($R=-0,419$, $p=0,015$), DFA α_1 ($R=-0,419$, $p=0,015$).

При оценке взаимосвязи между параметрами ВСР и проводимой терапией обнаружено, что у больных

ССД, принимающих БМКК, отмечаются более высокие значения временных параметров ВСР по данным суточного мониторингирования ЭКГ (табл. 5). Пациенты, получающие и не получающие БМКК, были сопоставимы по возрасту, индексу массы тела, показателям АД, ЧСС и характеристикам заболевания, включая другую плановую терапию ССД (глюкокортикоиды, гидроксихлорохин, микофенолата мофетил, силденафил, табл. 6). В группе пациентов, принимающих БМКК, 16 (69,6%) получали амлодипин 5 мг в сут., 4 (17,4%) — нифедипин 10-30 мг в сут., 2 (8,7%) — фелодипин 5 мг в сут., 1 (4,3%) пациент — лерканидипин 10 мг в сут. Продолжительность терапии БМКК соответствовала длительности заболевания с момента установления диагноза ССД. Взаимосвязь параметров ВСР с применением глюкокортикоидов, гидроксихлорохина, микофенолата мофетила и силденафила не выявлена.

Таблица 6. Клиническая характеристика больных ССД, получающих и не получающих БМКК

Показатель	Больные ССД, получающие БМКК (n=23)	Больные ССД, не получающие БМКК (n=22)	p-value
Возраст, лет	52 [47,5; 56]	52,5 [40,5; 56]	0,942
Рост, м	164 [162; 170,5]	165 [160; 168]	0,693
Вес, кг	68,5 [57; 79]	64 [59; 70]	0,489
ИМТ, кг/м ²	25,3 [20,9; 28,6]	23,7 [22,3; 25,4]	0,371
ОТ, см	85 [74; 94,25]	77,5 [76; 84]	0,234
ОБ, см	103 [97,5; 108]	99 [93; 105]	0,299
ОТ/ОБ	0,81 [0,8; 0,9]	0,78 [0,77; 0,8]	0,392
САД, мм рт.ст.	111 [107; 120]	110 [100; 120]	0,252
ДАД, мм рт.ст.	76 [72; 80]	76 [70; 86]	0,977
ЧСС, уд./мин	75 [71; 81]	75 [69; 89]	0,735
Длительность ССД с появления первых симптомов, лет	3 [2; 6]	4 [2; 8]	0,401
Длительность ССД с момента установки диагноза, лет	7 [3,5; 16]	8 [5; 21]	0,856
Длительность синдрома Рейно, лет	8 [4; 11]	8 [5; 16]	0,827
Форма заболевания: диффузная лимитированная	6 (25) 18 (75%)	3 (12,5) 21 (87,5%)	0,267
Поражение систем органов:			
кожи	23 (95,8)	22 (91,7)	0,551
суставов/мышц	13 (54,2)	8 (33,3)	0,146
сердца (адгезивный перикардит в анамнезе)	3 (12,5)	1 (4,2)	0,296
легких	12 (50)	12 (50)	
желудочно-кишечного тракта	13 (54,2)	14 (58,3)	0,771
Проводимая терапия:			
глюкокортикоиды	12 (50)	9 (37,5)	0,383
гидроксихлорохин	10 (41,7)	8 (33,3)	0,551
микофенолата мофетил	8 (33,3)	6 (25,0)	0,518
силденафил	4 (16,7)	6 (25,0)	0,477

Данные представлены в виде Ме [Q1; Q3] или n (%)
БМКК — блокаторы медленных кальциевых каналов, ДАД — диастолическое артериальное давление, ИМТ — индекс массы тела, ОБ — окружность бедер, ОТ — окружность талии, САД — систолическое артериальное давление, ССД — системная склеродермия, ЧСС — частота сердечных сокращений

Обсуждение

В настоящем исследовании продемонстрированы нарушения вегетативной регуляции сердца у больных ССД с помощью оценки ВСР по данным 5-мин записей ЭКГ в покое и суточного мониторингирования ЭКГ. По данным 5-мин записей ЭКГ признаки кардиальной автономной дисфункции подтверждены изменениями спектральных показателей ВСР, расчет которых рекомендован по коротким фрагментам последовательностей интервалов NN [12]: при ССД отмечено снижение HF, отражающего парасимпатическую активность, повышение LF, связанного с симпатическими влияниями, и LF/HF, отражающего баланс симпатических и парасимпатических влияний. По данным суточного мониторингирования ЭКГ за весь период записи и в дневное время отмечено снижение временных параметров SDNNidx и pNN50; в ночное время выявлено снижение большинства временных параметров ВСР.

Полученные нами данные соответствуют результатам нескольких ранее проведенных исследований,

в которых продемонстрировано снижение временных и спектральных параметров ВСР у больных ССД по сравнению со здоровыми лицами [13–19]. Однако в работе G. Vajocchi и соавт. не выявлены различия параметров ВСР у больных ССД и в контрольной группе, но продемонстрирована более высокая ЧСС у больных ССД, что авторы объяснили применением БМКК у большинства больных [20]. Возможное объяснение данных, полученных в процитированном исследовании в отношении спектральных параметров ВСР — методологические особенности исследования, для регистрации RR интервалов в покое и после пассивной ортостатической пробы применяли кардиотахограф, не указана длительность регистрации RR интервалов для анализа ВСР на каждом этапе [20]. Результаты, полученные в настоящем исследовании и в других работах, подтверждают нарушение вегетативной регуляции сердечного ритма при исследовании ВСР и могут указывать на повышенный риск жизнеугрожающих аритмий и внезапной сердечной смерти [21].

В проведенном нами исследовании у больных ССД по сравнению с контрольной группой выявлено зна-

чимое снижение временных параметров ВСР, включая rMSSD и PNN50 в ночной период, при менее выраженных различиях в дневное время. Полученные результаты свидетельствуют о снижении парасимпатических влияний и/или относительно преобладании симпатической активности у больных ССД в период сна, что может быть связано с повышением концентрации провоспалительных цитокинов в ночные часы [22]. Показана отрицательная корреляция СРБ и параметров ВСР у лиц среднего возраста без ССЗ [23]. Нарушение сна и стрессовые факторы также могут приводить к повышению симпатической активности в ночное время, так, наблюдалась положительная корреляция интерлейкина-6 и СРБ с отношением LF/HF у молодых афроамериканцев без ССЗ, имеющих симптомы посттравматического стрессового расстройства [24]. Циркадные колебания параметров ВСР (преобладание парасимпатических влияний в ночной период) описаны в популяции у лиц без ССЗ [25] и в единичных работах у пациентов с ССД — A.R. Poliwczak и соавт. [9], A. Bielewicz-Wilk и соавт. [26].

Ассоциации параметров ВСР и характеристик заболевания, показанные в настоящем исследовании — корреляция ЧСС и длительности синдрома Рейно, более низкие значения ВСР при наличии поражения сердца в анамнезе и поражения легких — соответствуют данным, полученным другими авторами. Так, снижение показателей ВСР при наличии поражения легких были продемонстрированы в работах P. Pancera и соавт. [15] и E.O. Саад и соавт. [17]. Полученные результаты отражают взаимосвязь нарушений вегетативной регуляции нескольких органов и систем, наблюдающуюся у больных ССД [27].

Выявленная в данном исследовании отрицательная корреляционная связь концентрации СРБ и параметра SD2/SD1, рассчитанного при анализе 5-мин ЭКГ, может быть интерпретирована как ассоциация выраженности воспаления с преобладанием парасимпатической активности. Необходимо отметить, что корреляции с временными и спектральными параметрами, отражающими парасимпатические влияния и вегетативный баланс (pNN50, rMSSD, HF, LF/HF), не выявлены. Индекс SD2/SD1 (или SD1/SD2), получаемый при анализе графика Пуанкаре, принято рассматривать как параметр, физиологическое значение которого аналогично отношению LF/HF при спектральном анализе ВСР — SD1 отражает краткосрочную ВСР (и парасимпатическую активность), SD2 — долгосрочную ВСР (и симпатическую активность) [28]. Тем не менее, корреляция с одним воспалительным маркером может не полностью отражать сложный патогенез заболевания. Так, в исследовании CARLA изучено прогностическое значение показателей ВСР и воспалительных маркеров у здоровых лиц в популяции [29]. Продemonстрирована значимая положительная корреляция концентраций растворимого рецептора фактора некроза опухоли-альфа 1 типа и высокочувствительного СРБ с отношением SD1/SD2

(соответствующая отрицательной, выявленной в настоящем исследовании) и отрицательная — с отношением LF/HF. При этом показано неблагоприятное прогностическое значение фактора некроза опухоли-альфа, сочетанное с нарушением функции автономной нервной системы [29].

У больных ССД выявлена отрицательная корреляция СРБ с DFA α_1 (наклоном краткосрочных флуктуаций при детрендном флуктуационном анализе), нелинейным параметром, снижение которого имеет неблагоприятное прогностическое значение [30]. В большинстве исследований, проведенных в популяции (в том числе уже процитированном), также продемонстрирована отрицательная корреляция СРБ и парасимпатических параметров ВСР (и положительная — с отражающими симпатические влияния показателями) [23, 31, 32].

У больных ССД уровень СРБ может отражать выраженность иммуновоспалительного процесса [33–34]. Следовательно, выявленные в проведенном исследовании ассоциации могут указывать на клиническую значимость определения СРБ у больных ССД и кардиальной автономной дисфункцией.

В настоящем исследовании параметры ВСР у больных диффузной и лимитированной формами ССД не различались. Исследования, в которых оценивались показатели ВСР у пациентов с разными формами заболевания, показали противоречивые результаты. В одном не было обнаружено различий между диффузной и лимитированной формой ССД [19], в другом выявлено снижение общих показателей ВСР при диффузной форме заболевания по сравнению с лимитированной [35], в третьем исследовании [36] при CREST-синдроме наблюдались более низкие показатели ВСР, чем при диффузной форме. В работе S. Delliaux и соавт. не только показаны различия показателей ВСР, оцененных с помощью 5-мин записей ЭКГ в покое и при выполнении ортостатической пробы, но и предпринята попытка построения математической модели для разграничения диффузной и лимитированной форм ССД, основанной на анализе нелинейных параметров ВСР [8]. Противоречивые результаты могут быть связаны с разным объемом выборки, различиями методик и особенностями включенных пациентов, необходимы дальнейшие исследования.

В настоящем исследовании продемонстрировано, что прием БМКК у больных ССД ассоциирован со значимым повышением временных параметров ВСР в ночной период и, как следствие, за весь период записи ЭКГ, при этом показатели ВСР в дневной период существенно не различались. Важно отметить, что показатель meanNN, обратный ЧСС, в ночной период был значимо выше у принимающих БМКК пациентов.

Терапия дигидропиридиновыми БМКК может приводить к тахикардии и симпатической активации. Так, в исследовании M. Karas и соавт. терапия

больных артериальной гипертензией амлодипином в течение 8 нед. привела к повышению симпатической активации в дневной период и снижению парасимпатических влияний в ночной период, что было подтверждено данными суточного мониторирования ЭКГ (снижением HF в ночной период и повышением LF и LF/HF в дневной период) и повышением концентрации норадреналина в дневной период; терапия телмисартаном и рамиприлом привела к повышению парасимпатической активности и не повлияла на концентрацию норадреналина [37]. С другой стороны, терапия БМКК показана больным ССД при наличии синдрома Рейно и легочной гипертензии [38]. Продemonстрировано улучшение перфузии миокарда и его функции у больных ССД при терапии нифедипином в дозе 60 мг в сут. в течение 14 дней [39]. Взаимосвязь приема БМКК и ВСР ранее не изучалась, однако, согласно результатам крупного проспективного исследования (с участием пациентов в Российской Федерации), терапия ССД вазодилаторами (БМКК, иАПФ, блокаторами ангиотензиновых рецепторов или их комбинацией) ассоциирована со снижением частоты желудочковых аритмий [40]. Полученные в настоящем исследовании данные позволяют предполагать, что БМКК обладают положительным влиянием на показатели кардиальной автономной функции у больных ССД.

Ограничения исследования

К ограничениям представленного исследования следует отнести ретроспективный дизайн и относительно малый объем выборки.

Заключение

Таким образом, у больных ССД, не имеющих ССЗ, наблюдается снижение частотных, временных и нелинейных показателей ВСР по данным коротких и суточных записей ЭКГ. Выявлены потенциально неблагоприятная взаимосвязь нелинейных показателей ВСР и концентрации СРБ, а также корреляции ЧСС с длительностью синдрома Рейно и ВСР с поражением сердца в анамнезе и поражением легких. Терапия БМКК ассоциирована с улучшением циркадного ритма ВСР. Информированность терапевтов, врачей общей практики, под наблюдением которых находятся больные ССД вне обострения, о повышенном риске внезапной сердечной смерти позволит на амбулаторном этапе направить пациентов, имеющих синдром Рейно, поражение легких и сердца в анамнезе и повышение уровня СРБ, на консультацию кардиолога и дополнительное обследование, включая суточное мониторирование ЭКГ, для назначения оптимального лечения и осуществления профилактических мер.

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

Финансирование: работа выполнена без задействования грантов и финансовой поддержки от общественных, некоммерческих и коммерческих организаций.

Funding: none.

References / Литература

- Mani P, Gonzalez D, Chatterjee S, Faulx MD. Cardiovascular complications of systemic sclerosis: What to look for. *Cleve Clin J Med*. 2019;86(10):685-95. DOI:10.3949/ccjm.86a.18109.
- Fairley JL, Ross L, Quinlivan A, et al. Sudden cardiac death, arrhythmias and abnormal electrocardiography in systemic sclerosis: A systematic review and meta-analysis. *Semin Arthritis Rheum*. 2023;62:152229. DOI:10.1016/j.semarthrit.2023.152229.
- Kataoka M, Ito C, Sasaki H, et al. Low heart rate variability is a risk factor for sudden cardiac death in type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract*. 2004;64(1):51-8.
- Sessa F, Anna V, Messina G, et al. Heart rate variability as predictive factor for sudden cardiac death. *Aging (Albany NY)*. 2018;10(2):166-77. DOI:10.18632/aging.101386.
- Lanza GA, Guido V, Galeazzi MM, et al. Prognostic role of heart rate variability in patients with a recent acute myocardial infarction. *Am J Cardiol*. 1998;82(11):1323-8. DOI:10.1016/S0002-9149(98)00635-3.
- Tadic M, Zlatanovic M, Cuspidi C, et al. The relationship between left ventricular deformation and heart rate variability in patients with systemic sclerosis: Two- and three-dimensional strain analysis. *Int J Cardiol*. 2017;236:145-50. DOI:10.1016/j.ijcard.2017.02.043.
- Othman KM, Assaf NY, Farouk HM, Aly Hassan IM. Autonomic dysfunction predicts early cardiac affection in patients with systemic sclerosis. *Clin Med Insights Arthritis Musculoskeletal Disord*. 2010;3:43-54. DOI:10.4137/cmamd.s4940.
- Delliaux S, Sow AK, Echcherki A, et al. Heart rate variability helps classify phenotype in systemic sclerosis. *Sci Rep*. 2024;14(1):11151. DOI:10.1038/s41598-024-60553-1.
- Poliwczak AR, Waszczykowska E, Dziankowska-Bartkowiak B, Dworniak-Pryca K. Abnormalities of heart rate turbulence and heart rate variability as indicators of increased cardiovascular risk in patients with systemic sclerosis. *Postepy Dermatol Alergol*. 2019;36(6):707-13. DOI:10.5114/ada.2019.83134.
- Russian clinical guidelines. *Rheumatology*. Nasonov EL, editor. Moscow: GEOTAR-Media; 2017. (In Russ.) [Российские клинические рекомендации. Ревматология. Под ред. Е.Л. Насонова. М.: ГЕОТАР-Медиа; 2017].
- Anichkov DA, Platonova AA. Clinical significance of heart rate variability indexes derived from 5-minute and 24-hour ECG recordings in patients with rheumatoid arthritis. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2009;5(1):77-82. (In Russ.) [Аничков Д.А., Платонова А.А. Клиническое значение показателей вариабельности сердечного ритма (по данным 5-минутных и 24-часовых записей ЭКГ) у больных ревматоидным артритом. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2009;5(1):77-82]. DOI:10.20996/1819-6446-2009-5-1-77-82.
- Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation and clinical use. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. *Circulation*. 1996;93(5):1043-65.
- Lazareva NV, Kozlova LK. Clinical significance of the assessment of heart rate variability and QT interval dispersion in patients with systemic sclerosis. *Ural Medical Journal*. 2010;7(72):85-90. (In Russ.) [Лазарева Н.В., Козлова Л.К. Клиническое значение оценки вариабельности ритма сердца и дисперсии интервала QT у больных системной склеродермией. Уральский медицинский журнал. 2010;7(72):85-90].
- Ferri C, Emdin M, Giuggioli D, et al. Autonomic dysfunction in systemic sclerosis: time and frequency domain 24 hour heart rate variability analysis. *Br J Rheumatol*. 1997;36(6):669-76. DOI:10.1093/rheumatology/36.6.669.
- Pancera P, Sansone S, Presciutti B, et al. Autonomic nervous system dysfunction in sclerodermic and primary Raynaud's phenomenon. *Clin Sci (Lond)*. 1999;96(1):49-57.
- Di Franco M, Paradiso M, Riccieri V, et al. Autonomic dysfunction and microvascular damage in systemic sclerosis. *Clin Rheumatol*. 2007;26(8):1278-83. DOI:10.1007/s10067-006-0492-y.

17. Saad EO, Ananyeva LP, Alekperov RT, et al. Structural and functional changes evaluated by echocardiography in patients with systemic sclerosis and heart rate variability. *Rheumatology Science and Practice*. 2017;55(1):32-6. (In Russ.) [Саад Е.О., Ананьева Л.П., Алекперов Р.Т. и др. Структурные и функциональные изменения по данным эхокардиографии больных системной склеродермией и вариабельность ритма сердца. *Научно-практическая ревматология*. 2017;55(1):32-6]. DOI: 10.14412/1995-4484-2017-32-36.
18. Zlatanovic M, Tadic M, Celic V, et al. Cardiac mechanics and heart rate variability in patients with systemic sclerosis: the association that we should not miss. *Rheumatol Int*. 2017;37(1):49-57. DOI:10.1007/s00296-016-3618-9.
19. Morelli S, Piccirillo G, Fimognari F, et al. Twenty-four hour heart period variability in systemic sclerosis. *J Rheumatol*. 1996;23(4):643-5.
20. Bajocchi G, Terlizzi R, Zanigni S, et al. Evidence of a selective nociceptive impairment in systemic sclerosis. *Clin Exp Rheumatol*. 2009;27(3 Suppl 54):9-14.
21. Fairley JL, Ross L, Quinlivan A, et al. Sudden cardiac death, arrhythmias and abnormal electrocardiography in systemic sclerosis: A systematic review and meta-analysis. *Semin Arthritis Rheum*. 2023;62:152229. DOI:10.1016/j.semarthrit.2023.152229.
22. Xu H, Huang L, Zhao J, et al. The circadian clock and inflammation: A new insight. *Clin Chim Acta*. 2021;512:12-7. DOI:10.1016/j.cca.2020.11.011.
23. Li X, Shaffer ML, Rodríguez-Colón SM, et al. Systemic inflammation and circadian rhythm of cardiac autonomic modulation. *Auton Neurosci*. 2011;162(1-2):72-6. DOI:10.1016/j.autneu.2011.03.002.
24. Bell KA, Kobayashi I, Chen Y, Mellman TA. Nocturnal autonomic nervous system activity and morning proinflammatory cytokines in young adult African Americans. *J Sleep Res*. 2017;26(4):510-5. DOI:10.1111/jsr.12480.
25. Singh I, Rabkin SW. Circadian variation of the QT interval and heart rate variability and their interrelationship. *J Electrocardiol*. 2021;65:18-27. DOI:10.1016/j.jelectrocard.2021.01.004.
26. Bielous-Wilk A, Poreba M, Staniszevska-Marszałek E, et al. Electrocardiographic evaluation in patients with systemic scleroderma and without clinically evident heart disease. *Ann Noninvasive Electrocardiol*. 2009;14(3):251-7. DOI:10.1111/j.1542-474X.2009.00306.x.
27. Di Battista M, Wasson CW, Alacacer-Pitarch B, Del Galdo F. Autonomic dysfunction in systemic sclerosis: A scoping review. *Semin Arthritis Rheum*. 2023;63:152268. DOI:10.1016/j.semarthrit.2023.152268.
28. Kubičková A, Kozumplik J, Nováková Z, et al. Heart rate variability analysed by Poincaré plot in patients with metabolic syndrome. *J Electrocardiol*. 2016;49(1):23-8. DOI:10.1016/j.jelectrocard.2015.11.004.
29. Medenwald D, Swenne CA, Loppnow H, et al. Prognostic relevance of the interaction between short-term, metronome-paced heart rate variability, and inflammation: results from the population-based CARLA cohort study. *Europace*. 2017;19(1):110-8. DOI:10.1093/europace/euv333.
30. Francesco B, Maria Grazia B, Emanuele G, et al. Linear and nonlinear heart rate variability indexes in clinical practice. *Comput Math Methods Med*. 2012;2012:219080. DOI:10.1155/2012/219080.
31. Aeschbacher S, Schoen T, Dörig L, et al. Heart rate, heart rate variability and inflammatory biomarkers among young and healthy adults. *Ann Med*. 2017;49(1):32-41. DOI:10.1080/07853890.2016.1226512.
32. Alen NV, Parenteau AM, Sloan RP, Hostinar CE. Heart Rate Variability and Circulating Inflammatory Markers in Midlife. *Brain Behav Immun Health*. 2021;15:100273. DOI:10.1016/j.bbih.2021.100273.
33. Nevskaya TA, Novikov AA, Alexandrova EN, et al. Clinical significance of high-sensitivity C-reactive protein in systemic sclerosis. *Rheumatology Science and Practice*. 2007;45(4):10-7. (In Russ.) [Невская Т.А., Новиков А.А., Александрова Е.Н. и др. Клиническое значение высокочувствительного С-реактивного белка при системной склеродермии. *Научно-практическая ревматология*. 2007;45(4):10-7]. DOI:10.14412/1995-4484-2007-10-17.
34. Muangchant C, Pope JE. The significance of interleukin-6 and C-reactive protein in systemic sclerosis: a systematic literature review. *Clin Exp Rheumatol*. 2013;31(2 Suppl 76):122-34.
35. Rodrigues GD, Tobaldini E, Bellocchi C, et al. Cardiac autonomic modulation at rest and during orthostatic stress among different systemic sclerosis subsets. *Eur J Intern Med*. 2019;66:75-80. DOI:10.1016/j.ejim.2019.06.003.
36. Hermosillo AG, Ortiz R, Dábague J, et al. Autonomic dysfunction in diffuse scleroderma vs CREST: an assessment by computerized heart rate variability. *J Rheumatol*. 1994;21(10):1849-54.
37. Karas M, Lacourcière Y, LeBlanc AR, et al. Effect of the renin-angiotensin system or calcium channel blockade on the circadian variation of heart rate variability, blood pressure and circulating catecholamines in hypertensive patients. *J Hypertens*. 2005;23(6):1251-60. DOI:10.1097/01.hjh.0000170389.69202.53.
38. Chotchaeva FP, Zykova AS, Novikov PI, Moiseev SV. Diagnosis and treatment of systemic sclerosis. *Clinical Pharmacology and Therapy*. 2018;27(1):66-73 (In Russ.) [Чотчаева Ф.Р., Зыкова А.С., Новиков П.И., Моисеев С.В. Диагностика и лечение системной склеродермии. *Клиническая фармакология и терапия*. 2018;27(1):66-73].
39. Vignaux O, Allanore Y, Meune C, et al. Evaluation of the effect of nifedipine upon myocardial perfusion and contractility using cardiac magnetic resonance imaging and tissue Doppler echocardiography in systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis*. 2005;64(9):1268-73. DOI:10.1136/ard.2004.031484.
40. Valentini G, Huscher D, Riccardi A, et al. Vasodilators and low-dose acetylsalicylic acid are associated with a lower incidence of distinct primary myocardial disease manifestations in systemic sclerosis: results of the DeSSciper inception cohort study. *Ann Rheum Dis*. 2019;78(11):1576-82. DOI:10.1136/annrheumdis-2019-215486.

Сведения об Авторах/About the Authors

Аветисян Гоар Ромиковна [Goar R. Avetisian]

eLibrary SPIN 3055-8740, ORCID 0000-0002-4795-4229

Аничков Дмитрий Александрович [Dmitrii A. Anichkov]

eLibrary SPIN 2891-6763, ORCID 0000-0001-5610-4819

Клименко Алеся Александровна [Alesya A. Klimenko]

eLibrary SPIN 8396-9251, ORCID 0000-0002-7410-9784

Донцова Анастасия Игоревна [Anastasia I. Dontsova]

ORCID 0009-0002-9589-5873

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Неиммуногенная стафилокиназа в лечении массивной тромбоэмболии лёгочной артерии высокого риска на фоне субдуральной гематомы

Константинов С. Л.^{1*}, Чефранова Ж. Ю.², Стрябкова Г. И.¹, Прибылов С. А.^{1,3}, Коваленко И. Б.¹, Гаврилюк Е. В.³, Иванов С. В.⁴, Маркин С. С.⁴

¹ОГБУЗ «БОКБ Святителя Иоасафа», Белгород, Россия

²ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», Белгород, Россия

³ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» Минздрава России, Курск, Россия

⁴ФГБНУ «Институт биомедицинской химии им. В. Н. Ореховича», Москва, Россия

Цель. Оценить безопасность и эффективность неиммуногенной стафилокиназы у пациента с массивной тромбоэмболией легочной артерии (ТЭЛА) высокого риска на фоне субдуральной гематомы.

Материал и методы. Неиммуногенная стафилокиназа (Фортелизин®, ООО «Супраген», Россия) — оригинальный лекарственный препарат с высокой фибринселективностью и минимальным риском развития кровотечений. Описан клинический случай тромболитической терапии неиммуногенной стафилокиназой в дозе 15 мг однократно болюсно у пожилого пациента с массивной ТЭЛА высокого риска на фоне субдуральной гематомы.

Результаты. У пациентки 85 лет с массивной ТЭЛА очень высокого риска смертности (V класс по PESI) на фоне острой субдуральной пластинчатой гематомы справа, полученной вследствие закрытой черепно-мозговой травмы, проведена тромболитическая терапия неиммуногенной стафилокиназой. Уже в первые сутки отмечена положительная динамика в виде снижения одышки, повышения сатурации с 74% до 97%, снижения систолического давления в легочной артерии с 60 до 31 мм рт.ст., уменьшения признаков дисфункции правого желудочка. По данным мультиспиральной компьютерной томографии головного мозга, в первые сутки после тромболизиса имело место нарастание объема субдуральной гематомы (максимальная толщина 8 мм) без дислокационного синдрома и без очагового неврологического дефицита. Через неделю пациентка была выписана. При осмотре через 4 мес. отмечен регресс субдуральной гематомы: невидимое уплотнение толщиной <2 мм. Использование неиммуногенной стафилокиназы не привело к развитию больших кровотечений и геморрагического инсульта.

Заключение. Неиммуногенная стафилокиназа показала высокую безопасность и эффективность в лечении массивной ТЭЛА у пожилого пациента с высоким риском геморрагических осложнений на фоне субдуральной гематомы.

Ключевые слова: неиммуногенная стафилокиназа, тромбоэмболия легочной артерии, гематома, риск кровотечения, тромболитическая терапия, пожилые пациенты, оценка безопасности, геморрагические осложнения.



Для цитирования: Константинов С. Л., Чефранова Ж. Ю., Стрябкова Г. И., Прибылов С. А., Коваленко И. Б., Гаврилюк Е. В., Иванов С. В., Маркин С. С. Неиммуногенная стафилокиназа в лечении массивной тромбоэмболии лёгочной артерии высокого риска на фоне субдуральной гематомы. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2025;21(3):275-280. DOI: 10.20996/1819-6446-2025-3185. EDN: WYZWEV

Non-immunogenic staphylokinase in the high-risk pulmonary embolism treatment with subdural hematoma

Konstantinov S. L.^{1*}, Chefranova Zh. Yu.², Strybkova G. I.¹, Pribylov S. A.^{1,3}, Kovalenko I. B.¹, Gavriluk E. V.³, Ivanov S. V.⁴, Markin S. S.⁴

¹Belgorod Regional Clinical Hospital of St. Joseph, Belgorod, Russia

²Belgorod State University, Belgorod, Russia

³Kursk State Medical University, Kursk, Russia

⁴V. N. Orekhovich Research Institute of Biomedical Chemistry, Moscow, Russia

Aim. To evaluate the safety and efficacy of the non-immunogenic staphylokinase in a patient with a massive high-risk pulmonary embolism (PE) with subdural hematoma.

Material and methods. Non-immunogenic staphylokinase (Fortelyzin®, LLC "SuperGene", Russia) is an original thrombolytic drug with high fibrin selectivity and minimal risk of bleeding. A clinical case of the non-immunogenic staphylokinase usage at a dose of 15 mg as a single bolus in an elderly patient with massive high-risk PE with subdural hematoma is presented.

Results. Thrombolytic therapy with the non-immunogenic staphylokinase was performed in an 85-years old female with very high mortality risk PE (PESI class V) associated with acute subdural lamellar hematoma, resulting from closed craniocerebral injury. In the first day after thrombolytic therapy, a decrease dyspnea, increase saturation from 74% to 97%, decrease pulmonary artery pressure from 60 to 31 mm Hg, and reduce of right ventricular dysfunction were noted. According to brain CT, on the first day after thrombolysis, an increase in the volume of the subdural hematoma (maximum thickness 8 mm) without dislocation syndrome and without focal neurological deficit was registered. After one week, the patient was discharged. At the follow-up examination after 4 months, regression of the subdural hematoma was noted (the thickness less than 2 mm). The non-immunogenic staphylokinase usage did not lead to major bleeding and hemorrhagic stroke.

Conclusion. The non-immunogenic staphylokinase has shown safety and efficacy in massive PE treatment in an elderly patient with high hemorrhagic risk due to a subdural hematoma.

Keywords: non-immunogenic staphylokinase, pulmonary embolism, hematoma, bleeding risk, thrombolytic therapy, elderly patients, safety outcomes, hemorrhagic complications.

For citation: Konstantinov S.L., Chefranova Zh.Yu., Stryabkova G.I., Pribylov S.A., Kovalenko I.B., Gavriluk E.V., Ivanov S.V., Markin S.S. Non-immunogenic staphylokinase in the high-risk pulmonary embolism treatment with subdural hematoma. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2025;21(3):275-280. DOI: 10.20996/1819-6446-2025-3185. EDN: WYZWEV

*Corresponding Author (Автор, ответственный за переписку): konstantinov5@yandex.ru

Received/Поступила: 21.04.2025

Review received/Рецензия получена: 20.05.2025

Accepted/Принята в печать: 30.06.2025

Введение

Неиммуногенная стафилокиназа (Фортелизин®, ООО «СупраГен», Россия) — оригинальный отечественный лекарственный препарат с низким уровнем иммуногенности, высоким уровнем фибринселективности и тромболитической активности (международное непатентованное наименование/химическое наименование — рекомбинантный белок, содержащий аминокислотную последовательность стафилокиназы, Фортеплазе®, регистрационное удостоверение №ЛП-001941 от 18.12.2012).

С 2015 г. неиммуногенная стафилокиназа входит в перечень жизненно-необходимых и важнейших лекарственных препаратов, утвержденный распоряжением Правительства Российской Федерации, клинические рекомендации и стандарты Минздрава России по диагностике и лечению острого инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST (ОИМпST) [1, 2]. С 2024 г. неиммуногенная стафилокиназа включена в клинические рекомендации по лечению пациентов с ишемическим инсультом [3, 4].

В 2024 г. было завершено многоцентровое открытое рандомизированное сравнительное клиническое исследование ФОРПЕ, в котором рекомбинантная неиммуногенная стафилокиназа применялась у пациентов с массивной тромбоэмболией легочной артерии (ТЭЛА) с гемодинамической нестабильностью [5, 6]. Установлено, что неиммуногенная стафилокиназа в единой дозе 15 мг вне зависимости от массы тела пациентов, вводимая однократным болюсом, не уступает болюсно-инфузионному введению алтеплазы по эффективности и обладает высоким профилем безопасности. Применение неиммуногенной стафилокиназы не сопровождалось развитием больших кровотечений и геморрагического инсульта. По данным мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) с контрастированием легочных артерий, после проведения тромболиза неиммуногенной стафилокиназой отмечается значительное уменьшение тромботических масс и снижение признаков дисфункции правого желудочка (ПЖ).

Post-hoc анализ безопасности и эффективности тромболитической терапии у пациентов старше 60 лет показал, что в группе неиммуногенной стафило-

киназы не зарегистрировано ни одного случая геморрагического инсульта или большого кровотечения, тогда как в группе алтеплазы количество больших кровотечений (типа 3 и 5 по BARC (Bleeding Academic Research Consortium)) было статистически значимо больше (0% vs 5%, $p=0,026$). При этом установлено, что все большие кровотечения и внутричерепные кровоизлияния в группе алтеплазы регистрировались только у пациентов старше 60 лет, что подчеркивает важность тщательной оценки риска при принятии решения о проведении тромболитической терапии у пожилых пациентов [7].

В настоящей статье представлено клиническое наблюдение эффективности и безопасности тромболитической терапии неиммуногенной стафилокиназой у пожилого пациента с массивной ТЭЛА высокого риска на фоне субдуральной гематомы.

Описание клинического случая

Пациентка С.Л.И., 85 лет, госпитализирована ОГБУЗ «БОКБ Святителя Иоасафа» г. Белгород 11.12.2023 с жалобами на эпизоды повышения артериального давления (АД) до 230/80 мм рт.ст., сопровождающиеся диффузной головной болью распирающего характера. В течение последнего месяца пациентка отмечала постепенное появление одышки при нагрузках, превышающих обычные повседневные.

В анамнезе — бессимптомный тромбоз суральных вен слева (февраль 2023 г.). Получала лечение апикусабаном в дозе 5 мг 2 раза в сут. под наблюдением сосудистого хирурга, прием антикоагулянтов прекращен в течение последних 1,5 мес. Так же из сопутствующих заболеваний — атеросклероз брахиоцефальных артерий; резекция с редрессацией внутренней сонной артерии слева (2011 г.), сосудистая энцефалопатия с цефалгиями, инсомнией; полиостеоартрит с преимущественным поражением коленных суставов; гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь; постхолецистэктомический синдром; постменопаузальная остеопения.

Объективно при поступлении: повышенного питания, индекс массы тела 32 кг/м². Периферических отеков нет. Частота дыхательных движений 16 в мин. Тоны сердца приглушены. Частота сердечных сокращений (ЧСС) 65 уд./мин. АД 140/70 мм рт.ст.

Лабораторно: клинический, биохимический анализы крови, общий анализ мочи — в пределах нормы. Скорость клубочковой фильтрации по формуле Кокрофта-Голта 46 мл/мин. Уровень фибриногена 4,7 г/л.

Электрокардиография (ЭКГ): синусовый ритм. ЧСС 62 уд./мин. Электрическая ось сердца горизонтальная.

Эхокардиография (ЭхоКГ) от 12.12.2023: Конечный диастолический объем левого желудочка (ЛЖ) 125 мл, конечный систолический объем ЛЖ 46 мл, фракция выброса 64%, конечный диастолический размер ПЖ 30 мм, систолическое давление в легочной артерии (СДЛА) 35 мм рт.ст. Атеросклероз аорты с расширением на уровне синусов Вальсальвы. Симметричная гипертрофия миокарда ЛЖ. Нарушение диастолической функции миокарда ЛЖ. Легочная гипертензия.

Дуплексное сканирование вен нижних конечностей от 13.12.2024: справа без патологии; слева в просвете суральных вен по медиальной поверхности голени тромбозы окклюзивного характера с признаками выраженной реканализации.

Пациентке скорректирована антигипертензивная терапия: к ранее принимаемым препаратам (телмисартан/гипотиазид 80 мг + 12,5 мг; лерканидипин 20 мг; небиволол 5 мг) добавлены спиронолактон 50 мг, торасемид 5 мг.

14.12.2023 у пациентки возник эпизод потери сознания, ввиду чего была получена закрытая черепно-мозговая травма с ушибом головного мозга и возникновением *острой субдуральной пластинчатой гематомы справа*. Гемодинамика со склонностью к гипертензии, тахикардии и одышки не отмечалось. С учетом ранее регистрировавшейся при мониторинговании ЭКГ по Холтеру желудочковой экстрасистолии и приема препаратов, вероятно влияющих на интервал QT (алимемазин с целью лечения бессонницы), синкопальный эпизод был расценен как возможный пароксизм желудочковой тахикардии.

МСКТ головного мозга от 14.12.2023: диагностирована субдуральная пластинчатая гематома правой большой гемисферы головного мозга, максимальной толщиной 6 мм в височной области, гематома мягких тканей теменно-затылочной области справа. Осмотрена нейрохирургом, рекомендована консервативная терапия.

20.12.2023 — повторный эпизод потери сознания с резкой нехваткой воздуха, слабостью, давящей болью за грудиной. Объективно при осмотре: бледность и повышенная влажность кожных покровов, цианоз губ, ногтевых лож, десатурация до 74%, аускультативно акцент 2 тона над легочной артерией. АД 125/60 мм рт.ст., ЧСС 115 уд./мин.

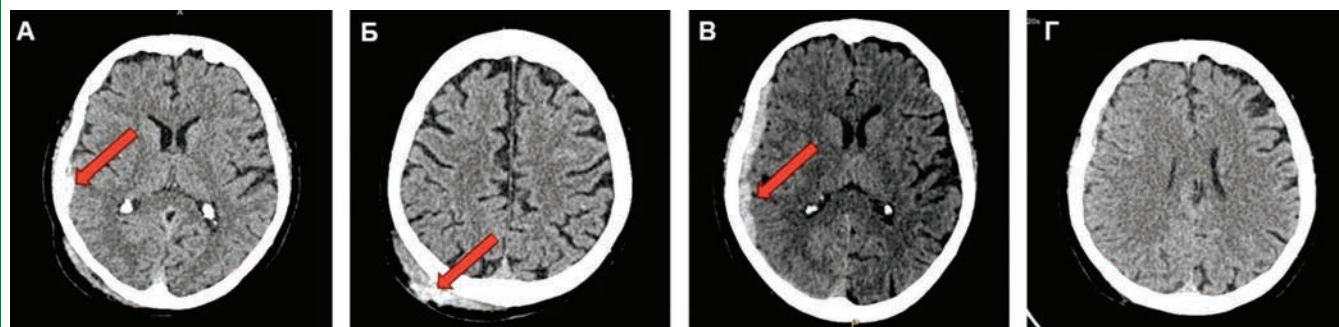
На ЭКГ-появление признаков перегрузки ПЖ.

ЭхоКГ от 20.12.2023: отмечается парадоксальное движение межжелудочковой перегородки, дилатация правых камер сердца (конечный диастолический размер ПЖ 43 мм, конечный диастолический диаметр (КДД) ПЖ/КДД ЛЖ 1,0), увеличение диаметра легочного ствола до 3,0 см, повышение СДЛА до 60 мм рт.ст., в полости правого предсердия определяется подвижное лентовидное образование размерами 2,8 × 3,0 × 0,5 см.

Лабораторно: повышение уровня D-димера до 3820 нг/мл, N-концевого промозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) до 1194 пг/мл.

МСКТ легочных артерий с контрастированием от 20.12.2023: выявлены дефекты контрастирования в дистальном отрезке правой легочной артерии, с обеих сторон в долевых, сегментарных и субсегментарных ветвях, в большей степени справа. В S1-S3 и S6 левого легкого уплотнения по типу матового стекла. Индекс Qanadli 23 из 40, КТ-индекс — 15 баллов из 17. Заключение: двусторонняя массивная ТЭЛА.

МСКТ головного мозга от 20.12.2023: начальные признаки лизиса субдуральной пластинчатой гематомы — максимальная толщина гематомы в височной области 5 мм, плотность снижена (рис. 1А, Б).



МСКТ — мультиспиральная компьютерная томография

Рисунок 1. МСКТ головного мозга. А, Б — до проведения тромболиза; В — в первые сутки после тромболиза; Г — через 40 дней после тромболиза.

Дуплексное сканирование вен нижних конечностей от 20.12.2023: справа в просвете ствола малой подкожной вены (МПВ) на уровне верхней трети голени — реканализированный тромб в виде пристеночных гиперэхогенных включений, на уровне средней и проксимальной трети — гипоехогенный тромб окклюзивного характера без признаков реканализации, в просвете притоков МПВ на уровне средней трети голени — аналогичный тромб, признаков флотации верхушки тромба не выявлено.

Пациентке проводилась постоянная инфузия нефракционированного гепарина с коррекцией дозы до достижения целевого активированного частичного тромбопластинового времени.

Консилиум от 21.12.2023: диагноз — массивная ТЭЛА очень высокого риска смертности (135 баллов — V класс по шкале PESI). Принимая во внимание пожилую возраст пациентки (85 лет), рецидивирующие синкопальные состояния, гипотонию, десатурацию, дилатацию правого желудочка, высокий уровень NT-proBNP, консилиум заключил, что очень высокий риск смертности от ТЭЛА значительно превышает возможный риск геморрагических осложнений. Консилиумом принято решение о проведении тромболитической терапии с применением фибринселективного препарата с минимальным риском геморрагических осложнений неиммуногенной стафилокиназой (Фортелизин®, ООО «СупраГен», Россия) в дозе 15 мг однократно внутривенно болюсно.

Пациентка проинформирована о своем состоянии, предупреждена о возможных осложнениях, получено добровольное информированное согласие.

21.12.2023 в 18:20 выполнена тромболитическая терапия неиммуногенной стафилокиназой в дозе 15 мг. В течение нескольких часов после тромболизиса появилась головная боль. По данным МСКТ головного мозга, имело место нарастание объема субдуральной гематомы (максимальная толщина 8 мм) и распространение вдоль конвекса полушария, без дислокационного синдрома и без очагового неврологического дефицита (рис. 1В). Показаний к оперативному лечению нейрохирургом при динамическом контроле не установлено. Инфузия гепарина прекращена. Со следующих суток начата терапия апиксабаном в дозе 5 мг 2 раза в сут. В течение недели по данным МСКТ головного мозга субдуральная гематома справа в процессе лизиса; очаговой, клинически общемозговой и менингеальной симптоматики нет. Отмечено снижение уровня NT-proBNP до 112,4 пг/мл.

На фоне проведенной тромболитической терапии массивной ТЭЛА состояние пациентки с положительной динамикой: субъективно отмечено отсутствие одышки в покое и при ходьбе в пределах палаты, сатурация крови кислородом (SpO_2) 97%.

ЭхоКГ от 22.12.2023: отмечается снижение уровня СДЛА до 31 мм рт.ст., уменьшение КДД ПЖ до 36 мм

(КДД ПЖ/КДД ЛЖ 0,9), легочного ствола, отсутствие тромба в правом предсердии.

Дуплексное сканирование вен нижних конечностей от 25.12.2023: справа начальные признаки реканализации тромба в МПВ на уровне средней трети голени и отдельных притоков на уровне средней трети голени.

МСКТ легочных артерий с контрастированием от 28.12.2023: относительно исследования от 20.12.2023 наблюдается истончение, уменьшение протяженности внутрисосудистых дефектов контрастирования лёгочных артерий с обеих сторон, нормализация их диаметра. Индекс Qanadli 16 баллов, КТ индекс — 11 баллов. Пневматизация S1-S3 и S6 левого легкого восстановилась.

28.12.2023 пациентка выписана в удовлетворительном состоянии для продолжения лечения в амбулаторных условиях.

Рекомендации при выписке: ношение компрессионного трикотажа 2 класса компрессии; антикоагулянтная терапия — апиксабан по 5 мг 2 раза в сут. длительно, вено-tonизирующее средство — диосмин + гесперидин по 500 мг 2 раза в сут. в течение 3 мес. курсами два раза в год, антигипертензивная терапия — телмисартан + гидрохлоротиазид 80 мг + 12,5 мг 1 раз в сут., лерканидипин 10 мг 2 раза в сут., спиронолактон 50 мг 1 раз в сут. постоянно.

Осмотр пациентки 30.01.2024. Переносимость физических нагрузок соответствует хронической сердечной недостаточности, функциональный класс II. Достигнуты целевые значения АД 125/65 мм рт.ст.

Лабораторно: D-димер 670 нг/мл, NT-proBNP 48,1 пг/мл.

ЭхоКГ: размеры камер сердца, систолическое давление в легочной артерии в норме (КДД ПЖ/КДД ЛЖ 0,7; СДЛА 30 мм рт.ст.).

МСКТ легочных артерий с контрастированием: относительно данных от 28.12.2023 наблюдается истончение, уменьшение протяженности внутрисосудистых дефектов контрастирования легочных артерий с обеих сторон, нормализация их диаметра. Снижение индекса Qanadli до 9 баллов, КТ индекса до 5 баллов.

МСКТ головного мозга: относительно предыдущего исследования отмечается лизис и, как следствие, понижение плотности содержимого, максимальная толщина сохраняется до 8 мм (без динамики при схожих измерениях) (рис. 1Г).

Осмотр пациентки 05.04.2024: Состояние больной без отрицательной динамики, одышки при повседневных нагрузках не возникает.

ЭхоКГ: существенной динамики в размерах правых камер сердца и уровня давления в легочной артерии не выявлено.

МСКТ головного мозга: относительно данных от 30.01.2024: отмечается регресс субдуральной гематомы — ранее выявленное серповидное скопление по конвексу правого полушария не определяет-

Таблица. Динамика клинических, инструментальных и лабораторных параметров

Параметр	До тромболизиса	После тромболизиса		
	20.12.2023	1-е сутки 22.12.2023	7-е сутки 28.12.2023	40-е сутки 30.01.2024
SpO ₂ , %	74	97	98	98
ФВ ЛЖ, %	60	60	60	58
КДД ЛЖ, мм	43	42	45	49
КДД ПЖ, мм	43	36	35	35
КДД ПЖ/КДД ЛЖ	1,0	0,9	0,8	0,7
TAPSE, мм	20	20	22	22
СДЛА, мм рт.ст.	60	31	31	30
Индекс Qanadli, балл	23	—	16	9
КТ-индекс, балл	15	—	11	5
D-димер, нг/мл	3820	18500	2360	670
Фибриноген, г/л	4,3	4,2	3,8	3,8
NT-proBNP, пг/мл	1194,0	—	112,4	48,1

ФВ — фракция выброса, КДД — конечный диастолический диаметр, ПЖ — правый желудочек, ЛЖ — левый желудочек, СДЛА — систолическое давление в легочной артерии, NT-proBNP — N-концевой промозговой натрийуретический пептид, TAPSE (tricuspid annular plane systolic excursion) — амплитуда систолического движения кольца трикуспидального клапана, SpO₂ — сатурация крови кислородом

ся, в его проекции нитевидное уплотнение толщиной <2 мм.

В таблице представлена динамика клинических, инструментальных и лабораторных параметров пациентки.

Обсуждение

В статье представлен успешный опыт тромболитической терапии неиммуногенной стафилокиназой у пациента старческого возраста с массивной ТЭЛА высокого риска смертности. Закрытая черепно-мозговая травма, полученная вследствие синкопального состояния на фоне массивной ТЭЛА, стала причиной развития субдуральной гематомы. Проанализировав степень тяжести состояния пациентки, анамнез и клинико-лабораторные данные, консилиум врачей пришел к выводу, что очень высокий риск смертности от ТЭЛА значительно превышает возможный риск геморрагических осложнений, обосновав, таким образом, необходимость проведения жизнеспасующей тромболитической терапии с применением наиболее фибринселективного препарата — неиммуногенной стафилокиназы в полной дозе (15 мг) однократно внутривенно болюсно.

Уже в первые сутки после проведения тромболизиса была отмечена положительная динамика состояния пациента в виде снижения одышки, увеличения сатурации с 74% до 97%, снижения СДЛА с 60 до 31 мм рт.ст., регрессу признаков дисфункции ПЖ (уменьшение конечного диастолического диаметра с 43 до 36 мм, сокращение отношения КДД ПЖ/КДД ЛЖ с 1,0 до 0,9). По данным МСКТ головного мозга,

имело место нарастание объема субдуральной гематомы (максимальная толщина 8 мм) без дислокационного синдрома и без очагового неврологического дефицита. Через неделю пациентка была выписана с рекомендациями продолжения антикоагулянтной, вентонизирующей и антигипертензивной терапии.

Таким образом, применение неиммуногенной стафилокиназы позволило купировать симптомы массивной ТЭЛА. Клиническое улучшение было подтверждено объективными лабораторными и инструментальными методами диагностики. Высокая фибринселективность неиммуногенной стафилокиназы позволила избежать развитие больших кровотечений и геморрагического инсульта.

Безопасность неиммуногенной стафилокиназы подтверждена обширным клиническим опытом ее применения. За период с 2012 г. неиммуногенная стафилокиназа использована более чем у 50 тыс. пациентов с ОИМпСТ и более чем у 20 тыс. пациентов с ишемическим инсультом. По данным регистра ФГБУ «НМИЦК им. акад. Е. И. Чазова» Минздрава России, 36% пациентов с ОИМпСТ получают тромболитическую терапию с использованием неиммуногенной стафилокиназы, а на догоспитальном этапе этот показатель достигает 42% [8].

Мониторинг безопасности неиммуногенной стафилокиназы показал, что большие кровотечения наблюдаются в 1,3% случаев, внутричерепные кровоизлияния — в 0,5%, малые кровотечения, как правило, из мест пункций — в 2,4% случаев [1]. Безопасность неиммуногенной стафилокиназы ранее была показана в том числе у пациента с высоким риском развития кровотечений в раннем послеоперационном периоде [9].

В настоящее время начато рандомизированное двойное слепое плацебо контролируемое клиническое исследование неиммуногенной стафилокиназы у пациентов с ТЭЛА промежуточно-высокого риска (разрешение Минздрава России № 106 от 21.03.2024, clinicaltrials.gov №NCT06362746) [10], а также клиническое исследование неиммуногенной стафилокиназы при ее интраартериальном интратромбальном введении у пациентов с тромбозом артерий нижних конечностей в сравнении с хирургическими методами лечения ФОРАТ (разрешение Минздрава России № 184 от 18.03.2022, clinicaltrials.gov № NCT05372718) [11].

Заключение

Неиммуногенная стафилокиназа показала высокую эффективность и безопасность в лечении массивной ТЭЛА высокого риска у пожилого пациента с высоким риском геморрагических осложнений на фоне субдуральной гематомы.

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

Финансирование. Публикация подготовлена при поддержке ООО «СупраГен».

Funding. The publication was prepared with the support of SupraGen LLC.

Литература / References

- Markov VA, Duplyakov DV, Konstantinov SL, et al. Advanced results of Fortelyzin® use in the FRIDOM1 study and real clinical practice. Russian Journal of Cardiology. 2022;27(8):5178. (In Russ.) [Марков В.А., Дупляков Д.В., Константинов С.Л. и др. Расширенные результаты применения лекарственного препарата Фортелизин® в исследовании ФРИДОМ1 и реальной клинической практике. Российский кардиологический журнал. 2022;27(8):5178]. DOI:10.15829/1560-4071-2022-5178.
- Markov VA, Duplyakov DV, Konstantinov SL, et al. Fortelyzin® versus Metalyse® in ST-segment elevation myocardial infarction: results of multicenter randomized trial FRIDOM1. Russian Journal of Cardiology. 2018;23(11):110-6. (In Russ.) [Марков В.А., Дупляков Д.В., Константинов С.Л. и др. Фортелизин® в сравнении с Метализе® при инфаркте миокарда с подъемом сегмента ST: результаты многоцентрового рандомизированного исследования ФРИДОМ1. Российский кардиологический журнал. 2018;23(11):110-6]. DOI:10.15829/1560-4071-2018-11-110-116.
- Gusev EI, Martynov MYu, Nikonov AA, et al.; FRIDA Study Group. Non-immunogenic recombinant staphylokinase versus alteplase for patients with acute ischaemic stroke 4,5 h after symptom onset in Russia (FRIDA): a randomised, open label, multicentre, parallel-group, non-inferiority trial. Lancet Neurol. 2021;20(9):721-8. DOI:10.1016/S1474-4422(21)00210-6.
- Gusev EI, Martynov MYu, Shamalov NA, et al. Non-immunogenic staphylokinase in the treatment of acute ischemic stroke (FRIDA trial results). Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii imeni S.S. Korsakova. 2022;122(7):56-65. (In Russ.) [Гусев Е.И., Мартынов М.Ю., Шамалов Н.А. и др. Неиммуногенная стафилокиназа — новый тромболитический препарат в лечении ишемического инсульта (результаты исследования ФРИДА). Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2022;122(7):56-65]. DOI:10.17116/jnevro202212207156.
- Kiriienko AI, Leontyev SG, Yarovaya EB, et al.; FORPE study group. Non-immunogenic recombinant staphylokinase versus alteplase for patients with massive pulmonary embolism: a randomised open-label, multicenter, parallel-group, non-inferiority trial FORPE. J Thromb Haemost. 2025;23(2):657-67. DOI:10.1016/j.jtha.2024.09.035.
- Kiriienko AI, Leontyev SG, Yarovaya EB, et al. Non-immunogenic staphylokinase — a thrombolytic agent in the treatment of massive pulmonary embolism: results of the FORPE clinical trial. Russian Journal of Cardiology. 2024;29(11):6157. (In Russ.) [Кириенко А.И., Леонтьев С.Г., Яровая Е.Б. и др. Неиммуногенная стафилокиназа — тромболитический препарат в лечении массивной тромбоэмболии легочной артерии: результаты клинического исследования ФОРПЕ. Российский кардиологический журнал. 2024;29(11):6157]. DOI:10.15829/1560-4071-2024-6157.
- Leontyev SG, Yarovaya EB, Kutsenko VA, et al. The safety of non-immunogenic recombinant staphylokinase in elderly patients with massive pulmonary embolism: a randomized clinical trial FORPE. Health Sci Rep. 2025;8(5):e70826. DOI:10.1002/hsr2.70826.
- Boytsov SA, Shakhnovich RM, Tereshchenko SN, et al. Features of the Reperfusion Therapy for ST-Segment Elevation Myocardial Infarction According to the Russian Registry of Acute Myocardial Infarction — REGION-IM. Kardiologiya. 2024;64(2):3-17. (In Russ.) [Бойцов С.А., Шахнович Р.М., Терещенко С.Н. и др. Особенности реперфузионной стратегии лечения пациентов с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST по данным Российского регистра острого инфаркта миокарда — РЕГИОН-ИМ. Кардиология. 2024;64(2):3-17]. DOI:10.18087/cardio.2024.2.n2601.
- Konstantinov SL, Stryabkova GI, Basarab AI, et al. Non-immunogenic staphylokinase in the treatment of high-risk massive pulmonary embolism in the early postoperative period due to femoral fragment wound. Rational Pharmacotherapy in Cardiology. 2023;19(5):495-501. (In Russ.) [Константинов С.Л., Стрябкова Г.И., Басараб А.И. и др. Неиммуногенная стафилокиназа в лечении массивной тромбоэмболией легочной артерии высокого риска в раннем послеоперационном периоде по поводу осколочного ранения бедра. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2023;19(5):495-501]. DOI:10.20996/1819-6446-2023-2957.
- Tereshchenko SN, Yarovaya EB, Leontyev SG, et al. Non-immunogenic staphylokinase in patients with massive intermediate-high risk pulmonary embolism: protocol of the FORPE-2 multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled trial. Russian Journal of Cardiology. 2025;30(2):6291. (In Russ.) [Терещенко С.Н., Яровая Е.Б., Леонтьев С.Г. и др. Неиммуногенная стафилокиназа у пациентов с массивной тромбоэмболией легочных артерий промежуточно-высокого риска: протокол многоцентрового двойного слепого рандомизированного плацебо-контролируемого исследования ФОРПЕ-2. Российский кардиологический журнал. 2025;30(2):6291]. DOI:10.15829/1560-4071-2025-6291.
- Zatevakhin II, Chupin AV, Karpenko AA, et al. Intra-arterial thrombolysis with non-immunogenic staphylokinase vs surgery in patients with acute limb ischemia: protocol of a multicenter, open-label, randomized clinical trial FORAT. Angiology and Vascular Surgery. Journal named after Academician A.V. Pokrovsky. 2025;31(2):31-41. (In Russ.) [Затевахин И.И., Чупин А.В., Карпенко А.А. и др. Интраартериальный тромболитиз неиммуногенной стафилокиназой в сравнении с хирургическими методами лечения у пациентов с тромбозом артерий нижних конечностей различной степени ишемии: Протокол многоцентрового открытого рандомизированного клинического исследования ФОРАТ. Ангиология и сосудистая хирургия. Журнал имени академика А.В. Покровского. 2025;31(2):33-41]. DOI:10.33029/1027-6661-2025-31-2-33-41.

Сведения об Авторах/About the Authors

Константинов Сергей Леонидович [Sergey L. Konstantinov]
eLibrary SPIN 4667-8717, ORCID 0000-0001-8876-0343
Чефранова Жанна Юрьевна [Zhan-na Yu. Chefranova]
eLibrary SPIN 6561-9996, ORCID 0000-0002-2106-7461
Стрябкова Галина Ивановна [Galina I. Stryabkova]
eLibrary SPIN 3181-2833, ORCID 0009-0000-4685-1802
Прибылов Сергей Александрович [Sergey A. Pribylov]
eLibrary SPIN 5611-3062, ORCID 0000-0002-2913-493X

Коваленко Игорь Борисович [Igor B. Kovalenko]
eLibrary AuthorID 345325, ORCID 0000-0002-8199-1146
Гаврилюк Евгения Викторовна [Eugenia V. Gavriluk]
eLibrary SPIN 7688-9948, ORCID 0000-0001-5904-2828
Иванов Сергей Витальевич [Sergey V. Ivanov]
eLibrary SPIN 6222-8337, ORCID 0000-0003-0438-9108
Маркин Сергей Сергеевич [Sergey S. Markin]
eLibrary SPIN 7844-9524, ORCID 0000-0002-0242-0282

Митральная регургитация: причины и механизмы развития, диагностика и исходы

Андрияшкина Д. Ю.^{1*}, Демидова Н. А.^{1,2}, Гевондян К. Р.¹, Клименко А. А.^{1,2}

¹ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова» Минздрава России (Пироговский Университет), Москва, Россия

²ГБУЗ г. Москвы «Городская клиническая больница № 1 им. Н. И. Пирогова Департамента здравоохранения города Москвы», Москва, Россия

В настоящее время ведение пациента с митральной регургитацией (МР) представляет собой трудную задачу. Среди основных причин МР выделяют дегенеративные и ишемические в развитых странах и ревматические изменения створок – в развивающихся странах. Прогрессирование МР происходит постепенно и часто незаметно, что связано с компенсаторными механизмами сердца, и приводит к ремоделированию левого желудочка и ухудшению прогноза. Клиническое улучшение состояния пациента с острой МР после появления признаков сердечной недостаточности, очевидно, обусловлено постепенным увеличением левого предсердия и снижением предсердного давления. Первичная оценка МР предполагает наличие клинических симптомов сердечной недостаточности, которые развиваются по мере увеличения объема МР и усугубления систолической дисфункции левого желудочка. Вместе с тем, этих данных недостаточно для определения показаний к хирургическому вмешательству. Для количественной оценки тяжести порока следует использовать эхокардиографические методы. Единственным методом лечения, который доказано улучшает симптомы и предотвращает сердечную недостаточность, является хирургический. Ежегодные показатели смертности при оперативном лечении пациентов в возрасте 50 лет и старше составляет около 3% для умеренной и 6% для тяжелой МР. Клапан сохраняющие операции превосходят по результату протезирование и снижают смертность у пациентов с тяжелой органической МР на 70%. Критическое значение для успеха операции имеет морфология поражения клапанного аппарата. Последствия выраженного ревматического поражения клапана ограничивают возможность реконструкции. При невозможности выполнения пластики предпочтительно проведение протезирования клапана с сохранением подклапанного аппарата. Наилучшие краткосрочные и отдаленные результаты оперативного лечения получены у бессимптомных пациентов, оперированных в специализированных центрах. Это подчеркивает важность раннего выявления и оценки МР.

Ключевые слова: митральная регургитация, механизмы митральной регургитации, дегенеративная митральная регургитация, ишемическая митральная регургитация, ревматическая митральная регургитация, площадь эффективного регургитационного отверстия, естественное течение митральной регургитации, клинические исходы митральной регургитации.



Для цитирования: Андрияшкина Д. Ю., Демидова Н. А., Гевондян К. Р., Клименко А. А. Митральная регургитация: причины и механизмы развития, диагностика и исходы. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2025;21(3):281-288. DOI: 10.20996/1819-6446-2025-3139. EDN: ZQZMBA

Mitral regurgitation: etiology, pathogenesis, diagnosis, and outcomes

Andriyashkina D. Yu.^{1*}, Demidova N. A.^{1,2}, Gevondyan K. R.¹, Klimenko A. A.^{1,2}

¹Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

²Pirogov City Clinical Hospital № 1, Moscow, Russia

Managing a patient with mitral regurgitation (MR) is a difficult task. Degenerative and ischemic changes are the main causes of MR in developed countries, while rheumatic valve changes predominates in developing countries. MR progression occurs gradually and often imperceptibly, which is associated with the compensatory mechanisms of the heart, and leads to left ventricular remodeling and worsens prognosis. The clinical improvement in the patient condition with acute MR after the appearance of heart failure signs is obviously due to a gradual increase in the left atrium and atrial pressure decrease. The initial assessment of MR suggests the presence of heart failure clinical symptoms, which develop as MR volume increases and left ventricular systolic dysfunction worsens. However, these data are insufficient to determine the indications for surgery. Echocardiographic methods should be used to quantify the severity of the defect. The only proven treatment to improve symptoms and prevent heart failure is surgery. The annual mortality rates for surgical treatment in patients aged 50 years and older are about 3% for moderate and 6% for severe MR. Valve-preserving operations are superior in results to prosthetics and reduce mortality in patients with severe organic MR by 70%. The morphology of the valve apparatus lesion is crucial for the successful operation. The consequences of severe rheumatic valve damage limit the possibility of valve repair. If it is impossible to perform valve repair, it is preferable to perform prosthetics of the valve while maintaining the subvalvular apparatus. The best short-term and long-term results of surgical treatment were obtained in asymptomatic patients operated in specialized centers. This highlights the importance of MR early detection and assessment.

Keywords: mitral regurgitation, mechanisms of mitral regurgitation, degenerative mitral regurgitation, ischemic mitral regurgitation, rheumatic mitral regurgitation, effective regurgitant orifice area, natural course of mitral regurgitation, clinical outcomes of mitral regurgitation.

For citation: Andriyashkina D. Yu., Demidova N. A., Gevondyan K. R., Klimenko A. A. Mitral regurgitation: etiology, pathogenesis, diagnosis, and outcomes. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2025;21(3):281-288. DOI: 10.20996/1819-6446-2025-3139. EDN: ZQZMBA

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

Received/Поступила: 19.11.2024

Review received/Рецензия получена: 12.05.2025

Accepted/Принята в печать: 30.06.2025

Введение

Митральная регургитация (МР) определяется как систолическое ретроградное течение крови из левого желудочка (ЛЖ) в левое предсердие (ЛП). По мнению A.R. Daza и соавт., МР — «международный феномен» хронического заболевания, в настоящее время представляющий собой своего рода эпидемию, которая быстро распространяется, несмотря на значительное снижение распространенности во всем мире ревматических пороков сердца¹. Согласно эпидемиологическим данным умеренная и тяжелая МР — наиболее частая причина клапанного поражения в США и вторая основная причина хирургического вмешательства по поводу клапанных пороков сердца в Европе [1]. Отмечено, что распространенность МР умеренной или тяжелой степени увеличивается с возрастом: так, в 2000 г. в США МР диагностирована почти у 2,0-2,5 млн человек, и это количество может удвоиться к 2030 г., что связано со старением населения [2].

Основными причинами МР на сегодняшний день в развитых странах являются дегенеративные и ишемические заболевания, а в развивающихся — ревматическая болезнь сердца. В России доля операций по коррекции дегенеративных пороков в структуре приобретенных пороков сердца в последние годы имеет тенденцию к росту: по данным Л. А. Бокерия и Р. Г. Гудковой, в 2010 г. составила 26,5%, в 2011 г. — 31,3%, в 2012 г. — 39,6% (доля ревматических пороков в 2012 г. 47,2%) [3].

Первичная и вторичная МР

Хроническую МР разделяют на две категории: первичную и вторичную. Наиболее распространенной причиной первичной МР является миксоматозная дегенерация створок митрального клапана, в конечном

итоге приводящая к пролапсу [4]. Ревматическая болезнь сердца, лекарственные препараты, облучение и заболевания соединительной ткани могут вызывать ограниченное движение створки из-за утолщения краев створок и подклапанного аппарата [5, 6]. В стареющей популяции кальцификация митрального кольца приводит к возможной дегенерации митрального клапана и первичной МР.

При вторичной МР аппарат митрального клапана «нормальный», а сама регургитация связана с тяжелой дисфункцией ЛЖ. Поскольку причины хронической вторичной МР многофакторные, только восстановление митрального клапана не приводит к излечиванию [7]. При этом у симптомных пациентов с тяжелой вторичной МР пятилетняя смертность достигает 60% [8].

Причины и механизмы митральной регургитации

Причины, приводящие к МР, связаны с изменением створок митрального клапана — нарушением нормальной коаптации передней и задней створок или их уменьшения. Причины и механизмы не являются синонимами, и конкретная причина может вызывать регургитацию различными механизмами (табл.) [9]. Основными причинами МР, подвергающейся хирургическому лечению, в западных странах являются дегенеративные (первичное миксоматозное поражение створок, «молотящая» створка, кальцификация митрального кольца), что составляет 60-70% случаев, за которыми следует ишемическая МР (20%), инфекционный эндокардит (2-5%), ревматические (2-5%) и другие причины (кардиомиопатии, воспалительные заболевания, лекарственные, травматические, врожденная патология клапана) [10]. Небольшая доля ишемической МР, вероятно обусловлена ведением данной категории пациентов медикаментозно, поскольку в этом случае МР носит вторичный характер и, в отличие от первичной МР, оперативное лечение не приводит к излечиванию.

¹ Daza AR, LaRocca G. Mitral regurgitation: a rapidly growing epidemic. How to accurately assess its severity by the latest imaging modalities. *e-Journal of Cardiology Practice*. Vol. 16, № 13 — 06 Jun 2018 Available at: <https://www.escardio.org/Journals/E-Journal-of-Cardiology-Practice/Volume-16/Mitral-regurgitation-a-rapidly-growing-epidemic-How-to-accurately-assess-its-severity-by-the-latest-imaging-modalities>.

Таблица. Причины и механизмы митральной регургитации [10]

Причины	Органические			Функциональные
	Тип I	Тип II	Тип IIIa	Тип I/IIIb
Неишемические	ИЭ (перфорация); Дегенеративные заболевания (кальцификация кольца клапана); Врожденные заболевания	Дегенеративные заболевания («парусящая/молотьящая» створка); ИЭ (разрыв хорды); Травма (разрыв хорды/ папиллярной мышцы); Острая ревматическая лихорадка	Ревматическое поражение (РБС); Ятрогения (радиация/лекарства); Воспалительные заболевания (ассоциированные с антителами к фосфолипидам, гиперэозинофильный синдром, эндомикардиальный фиброз)	Кардиомиопатия; Миокардиты; Дисфункция ЛЖ (любая причина)
Ишемические		Разрыв папиллярной мышцы		Ишемия без обструкции коронарных артерий

ИЭ — инфекционный эндокардит, РБС — ревматическая болезнь сердца, ЛЖ — левый желудочек

Номенклатура и механизмы основных причин

Дегенеративная МР

Дегенеративная МР обычно связана с пролапсом митрального клапана и реже с изолированной кальцификацией митрального кольца [11]. Пролапс митрального клапана — это ненормальное движение клапана в ЛП в систолу (≥ 2 мм). Основными фенотипами митрального пролапса являются диффузная миксоматозная дегенерация (синдром пролапса митрального клапана или болезнь Барлоу [12]) или первичная «молотьящая» створка с разрывом хорды.

Ишемическая МР

Ишемическая форма этого заболевания редко возникает в результате органических повреждений (разрыв папиллярных мышц) [13] и редко бывает острой. Часто это функциональные (структура клапанов сохранена) и хронические заболевания ЛЖ, которые вызывают клапанную дисфункцию. Асимметричное натяжение из-за местного рубцевания (нижний инфаркт) может объяснить появление комиссуральных струй при ишемической болезни сердца (ИБС).

Ревматическая МР

Ревматическая МР, как следствие перенесенной острой ревматической лихорадки, возникает в результате «втягивания» хорд и створок клапана, которые в сочетании с растяжением кольца клапана приводят к потере коаптации [14]. Сходные механизмы формирования имеют поствоспалительная и пострадиационная МР [15, 16]. Ретракция тканей является основным ограничением для успешного хирургического восстановления клапана.

МР вследствие инфекционного эндокардита

МР вследствие инфекционного эндокардита развивается в результате разрыва или перфорации хорды. Как и при других формах МР, имеется расширение кольца клапана, которое в данном случае расположено главным образом или исключительно

по задней части окружности кольца, поэтому хирургическое восстановление почти всегда требует аннулопластики.

Патофизиология и прогрессирование МР

Степень МР определяется путем расчета площади эффективного регургитационного отверстия (ЭПРО) и объема регургитации, а также систолическим давлением в ЛЖ и податливостью ЛП [17]. Таким образом, при острой ситуации большое регургитационное отверстие из-за несоответствия размера ЛП преобразует главным образом энергию желудочков в потенциальную энергию (V-волна давления в ЛП). При хронической МР ЛП увеличено и податливо, V-волна небольшая, а желудочковая энергия преобразуется в основном в кинетическую энергию (большой объем регургитации). Клиническое улучшение состояния пациента с острой МР после появления признаков сердечной недостаточности, очевидно, обусловлено постепенным увеличением ЛП и снижением предсердного давления.

ЭПРО не является фиксированной величиной [18]. При пролапсе митрального клапана этот показатель очень динамичен и прогрессивно увеличивается во время систолы. При функциональной МР ЭПРО также является динамичной во время систолы, с большей площадью во время изоволюмических фаз сокращений и расслаблений, связанная с меньшим давлением в желудочке [19]. Этот тип МР может регрессировать при уменьшении нагрузки или назначении инотропных препаратов, тогда как физические нагрузки чаще приводят к увеличению ЭПРО. Прогрессирование органического заболевания диагностируют при увеличении объема регургитации на 5-7 мл в год и ЭПРО, связанным с новыми поражениями или расширением кольца клапана [20].

Желудочковые и предсердные изменения при органической МР инициируются объемной перегрузкой с увеличением преднагрузки и расширением ЛЖ и ЛП. Сопротивление выбросу уменьшается, несмо-

тря на нормальное или повышенное сосудистое сопротивление, тогда как постнагрузка миокарда (конечное систолическое напряжение стенки) не изменена, с нормальным или слегка увеличенным конечным систолическим объемом. Таким образом, при органических заболеваниях измененная функция ЛЖ может сосуществовать с нормальной или даже повышенной фракцией выброса (ФВ). Однако, пограничные значения ФВ 50-60% уже однозначно свидетельствуют о дисфункции ЛЖ.

Физиология функциональной МР является еще более сложной, чем при органической МР, поскольку дисфункция желудочка предшествует регургитации. Тем не менее, функциональная МР больше, чем органическая, повышает давление в ЛП, что приводит к развитию легочной гипертензии и сердечной недостаточности. При повышении давления в ЛП и низкой движущей силе функциональная МР часто имеет низкий объем регургитации и может быть бессимптомной.

Диагностика МР

Первичная оценка МР предполагает наличие клинических симптомов сердечной недостаточности, которые развиваются по мере увеличения объема МР и усугубления систолической дисфункции ЛЖ. При декомпенсации пациенты могут предъявлять жалобы на одышку, быструю утомляемость, сердцебиение. При развитии легочной гипертензии и вовлечении правых камер сердца возможно появление отечного синдрома. При физикальном обследовании может выявляться смещение верхушечного толчка, систолическое дрожание, систолический шум, ранний диастолический шум, кардиомегалия за счет увеличения ЛП и фибрилляция предсердий (ФП). Вместе с тем, этих данных недостаточно для определения показаний к хирургическому вмешательству.

Основным методом диагностики пациентов с МР является доплер эхокардиография (ЭхоКГ). Современный подход диагностики базируется не только на визуальном расположении регургитирующего потока в полости ЛП, но и на оценке площади потока МР, диаметра проксимальной части струи регургитации, площади поперечного сечения струи регургитации, а также на оценке объема и фракции регургитации [21, 22]. Допплеровские методы с использованием трансторакальной ЭхоКГ являются стандартом для расчета ЭПРО методом конвергенции потока, хотя это может недооценивать тяжесть МР из-за серповидной природы митрального кольца, следовательно, необходимо использовать несколько параметров. В настоящее время рекомендуемое определение тяжелой вторичной МР теперь такое же, как и для первичной МР (ЭПРО $\geq 0,4$ см² и объем регургитации ≥ 60 мл) [7]. Стоит отметить результаты исследований, которые показыва-

ют, что меньшая объемная регургитация и меньшая ЭПРО (≥ 30 мл и ≥ 20 мм², соответственно) связаны с тяжелым исходом у пациентов с ИБС [23], следовательно, пороговые значения для тяжести МР зависят от причины. Другим ценным методом определения тяжести МР является оценка диаметра проксимальной части струи МР. Поскольку линии кровотока дистальнее отверстия несостоятельного клапана на небольшом протяжении продолжают конвергировать, то минимальный диаметр струи достигается сразу после выхода ее из отверстия несостоятельного митрального клапана в зоне, известной как *vena contracta*. Этот проксимальный диаметр несколько меньше диаметра, соответствующего отверстию клапана и существенно не зависит от градиента давления на митральном клапане [24]. Таким образом, последовательность во всех показателях МР имеет важное значение для надлежащей интерпретации тяжести заболевания. Оценка гемодинамики завершается доплеровским измерением сердечного индекса и давления в легочной артерии.

Череспищеводная ЭхоКГ показана при недостаточной информативности трансторакальной ЭхоКГ, а также при планировании хирургического лечения и интраоперационно [25]. Трехмерная доплер ЭхоКГ имеет дополнительные преимущества в отличие от традиционной доплер ЭхоКГ: позволяет визуализировать митральный клапан «en-face» (анфас) и выполнять многоплоскостную реконструкцию или моделирование, благодаря чему возможно точное измерение не только большой и малой оси кольца клапана, но и всей его окружности [26].

При противоречивых результатах ЭхоКГ допустимо использовать МРТ сердца для количественной оценки регургитации, объемов ЛЖ и правого желудочка [25]. Также в последнее время возрастает прогностическая ценность глобальной продольной деформации, как более чувствительного маркера систолической дисфункции ЛЖ [27].

Естественное течение и клинические исходы

L.H. Ling и соавт. представили данные большого исследования пациентов с МР преимущественно тяжелой степени вследствие «молотящей» створки. Наиболее высокая смертность отмечалась у пациентов с III-IV функциональным классом (ФК) и не зависела от наличия симптомов [28]. Внезапная смертность составляет 1,8% в год и варьирует от 12% в год у пациентов с III-IV ФК, которым не проводилось хирургическое лечение, до 0,8% в год у бессимптомных пациентов с нормальной ФВ и синусовым ритмом [29, 30]. В некоторых подгруппах пациентов с МР отмечается более низкая смертность, где возраст пациентов был до 50 лет, даже при условии наличия тяжелой МР, либо у лиц всех возрастов

с исходно умеренной степенью МР [31]. И наоборот, в продолжительном проспективном исследовании бессимптомных пациентов с тяжелой МР отмечалась повышенная смертность при медикаментозном лечении [32]. Таким образом, пациенты старше 50 лет с тяжелой органической МР (определяемой как ЭПРО ≥ 40 мм²) имеют повышенный риск смертности (ежегодная частота около 3% для умеренной регургитации против 6% для тяжелой органической формы). У больных с «молотящей» створкой и МР тяжелой степени при медикаментозном ведении частота ранних кардиальных осложнений составляет 10-12%: при этом у ~9% развивается сердечная недостаточность и у ~5% — ФП. В течение 10 лет после диагностики тяжелой МР кардиальные события происходят у большинства пациентов, при этом смертельный исход или необходимость хирургического вмешательства в 90% случаев делает оперативное лечение безальтернативным. Риск развития инсульта достаточно низкий, но ожидаемо увеличивается с возрастом пациента, наличием ФП и, соответственно, большим размером ЛП [33]. Предикторами снижения выживаемости при медикаментозном ведении пациентов являются: симптомы сердечной недостаточности, соответствующие III-IV ФК (даже если они преходящие), снижение ФВ [28, 29, 31, 32], и гормональная активация, хотя этот аспект изучен недостаточно [34]. Предикторами кардиальных событий являются ФП [31], увеличение ЛП >40-50 мм в диаметре [33, 35], «молотящая» створка с большой ЭПРО — маркер тяжелой МР [32, 36].

Подходы к лечению МР

Существуют следующие подходы к лечению МР: медикаментозная терапия, пластика митрального клапана, протезирование и транскатетерная реконструкция митрального клапана «край в край» (ТКРМК). При невозможности операции или ее отсрочке, рекомендуется проведение стандартной терапии для лечения хронической сердечной недостаточности (ХСН) [7]. Больше всего накоплено данных об эффективности применения бета-адреноблокаторов у пациентов с МР [37]. P. Varadarajan и соавт. продемонстрировали целесообразность применения бета-адреноблокаторов у пациентов с хронической МР и нормальной ФВ ЛЖ для замедления процессов ремоделирования и улучшения прогноза [38]. Использование вазодилаторов эффективно при острой МР, но не рекомендуется при хронической [7].

Согласно рекомендациям European Society of Cardiology/ European Association for Cardio-Thoracic Surgery (ESC/EACTS) по ведению пациентов с клапанными пороками сердца 2021 г., хирургическое вмешательство при тяжелой первичной МР показано как симптомным, так и бессимптомным пациентам с дисфункцией ЛЖ (ФВ ЛЖ $\leq 60\%$ и/или конечно-систо-

лический размер ≥ 40 мм) (класс I), впервые появившейся ФП или систолическом давлении в легочной артерии в покое >50 мм рт.ст. (класс IIa). Также рекомендуется рассмотрение оперативного лечения тяжелой МР у бессимптомных пациентов низкого риска с дилатацией ЛП (индекс объема ≥ 60 мл/м² или диаметр ≥ 55 мм) (класс IIa) [25]. ТКРМК может обсуждаться у симптомных пациентов высокого хирургического риска (класс IIa) [25].

American College of Cardiology/American Heart Association (AHA/ACC Guidelines) 2020 г. предлагают аналогичные показания к операции при тяжелой первичной МР, при этом отмечается предпочтение пластики митрального клапана перед протезированием при дегенеративной этиологии повреждения (класс 1). ТКРМК целесообразна у пациентов высокого хирургического риска с тяжелой МР и III-IV ФК по New York Heart Association (NYHA), а также с подходящей анатомией митрального клапана и ожидаемой продолжительностью жизни не менее 1 года (класс 2a) [7].

Операцией выбора при первичной тяжелой МР дегенеративной этиологии является пластика митрального клапана, так как она ассоциирована с более благоприятным прогнозом и показателями выживаемости по сравнению с операцией по протезированию [39], а также позволяет избежать длительной (и даже пожизненной) антикоагулянтной терапии при имплантации протеза. Вместе с тем, реконструкция митрального клапана технически более сложна, поэтому должна проводиться в хирургических центрах, имеющих большой опыт выполнения данного вмешательства [40]. Также критическое значение для успеха операции имеет морфология поражения клапанного аппарата. Последствия выраженного ревматического поражения клапана, а именно кальциноз створок и фиброзного кольца ограничивают возможность реконструкции даже опытными хирургами. При невозможности выполнения пластики предпочтительно проведение протезирования клапана с сохранением подклапанного аппарата [25].

Клинический исход после оперативного лечения зависит от исходного состояния пациента, вследствие заболевания, этиологии поражения митрального клапана и хирургических аспектов. Ранняя послеоперационная смертность в значительной степени зависит от возраста, составляя 1% для пациентов моложе 65 лет, 2% — 65-75 лет и 4-5% для лиц старше 75 лет [41, 42]. Повышенный послеоперационный риск в большей степени связан с тяжелой сердечной недостаточностью [43], чем значениями ФВ [44]. Фактором, влияющим на исход, также является и хроническая болезнь почек. ИБС (даже при условии отсутствия приступов стенокардии) увеличивает риск развития дисфункции ЛЖ, несмотря на успешную реваскуляризацию [45]. Несмотря на то, что МР может рецидивировать после восстановления, частота повторных операций не отличается у пациентов с реконструкцией клапана и протезированием. Таким об-

разом, реконструкция митрального клапана рассматривается как предпочтительный способ коррекции органической МР, особенно дегенеративной [46].

При вторичной МР изолированная операция на митральном клапане ассоциирована с высоким оперативным риском, частым рецидивированием МР и не имеет доказанных преимуществ в отношении выживаемости [47, 48]. Хирургическое лечение вторичной МР представляет собой сложную задачу, в связи с чем необходим персонализированный подход и принятие решений многопрофильной командой специалистов (Heart team). В рекомендациях ESC/EACTS 2021 г. оперативное вмешательство на клапане пациентам показано с тяжелой вторичной МР, рефрактерным к медикаментозному лечению, а также при планировании коронарного шунтирования (КШ) или другого кардиохирургического вмешательства (класс I). Однако, по данным N. Anantha Narayanan и соавт. проведение пластики или протезирования митрального клапана совместно с КШ у пациентов с умеренной ишемической МР не приводит к снижению ранней или общей смертности или улучшению показателей функции ЛЖ по сравнению с только КШ, поэтому вопрос целесообразности вмешательства остается открытым [49]. Как европейские, так и американские рекомендации отмечают целесообразность применения ТКРМК у пациентов с вторичной МР с персистирующими симптомами, несмотря на оптимальную терапию ХСН (класс 2a) [7, 25].

Разработанный малоинвазивный метод лечения заключается в чрескожной транскатетерной имплантации клипсы MitraClip на створки митрального клапана. EVEREST II было первым исследованием, в котором проводилось сравнение традиционного оперативного лечения МР и применения технологии MitraClip у пациентов как с вторичной, так и с дегенеративной этиологией МР. Транскатетерное вмешательство показало меньшую эффективность в уменьшении МР, однако было более безопасным и не уступало по отдаленным результатам в уменьшении ФК по NYHA и улучшении качества жизни [50].

Ранее опубликованные рандомизированные клинические исследования технологии MitraClip у симптомных пациентов с тяжелой вторичной МР, рефрактерных к консервативной терапии, показали противоречивые результаты. В исследовании COAPT у пациентов с MitraClip по сравнению с контрольной группой было показано значительное снижение частоты госпитализаций из-за ХСН и смертности от всех причин [51]. Напротив, в исследовании MITRA-FR, включавшем пациентов с большими размерами ЛЖ и менее выраженной МР, ТКРМК не оказала влияния на первичную конечную точку смертности от всех причин или госпитализации с сердечной недостаточностью по сравнению с исключительно медикаментозной терапией [52]. Ввиду противоречивости данных целью нового исследования RESHAPE-HF2 стало получение убедительных доказательств эффективности

MitraClip у симптомных пациентов с ХСН и вторичной МР. RESHAPE-HF2 показало, что применение MitraClip приводит к снижению частоты первичных и повторных госпитализаций из-за ХСН, а также к снижению сердечно-сосудистой смертности и повышению качества жизни у пациентов с умеренно-тяжелой МР [53]. Больные в исследованиях RESHAPE-HF2, COAPT и MITRA-FR были сопоставимы по возрасту, сопутствующей патологии, CRT (Cardiac Resynchronization Therapy) и ФВ ЛЖ. Однако были и существенные различия: пациенты, вовлеченные в RESHAPE-HF2, находились в менее тяжелом состоянии: имели более низкие концентрации натрийуретического гормона (В-типа) N-концевого промозгового натрийуретического пептида, более высокие показатели скорости клубочковой фильтрации и меньшую тяжесть МР, среднее значение ЭПРО составляло 0,25 см² в RESHAPE-HF2, 0,4 см² и 0,31 см² в COAPT и MITRA-FR соответственно. Таким образом, была доказана эффективность использования ТКРМК у новой когорты пациентов с умеренно-тяжелой МР, при этом применение MitraClip при тяжелой МР остаются вопросом для дальнейших исследований. Прямое сравнение ТКРМК с открытой операцией на митральном клапане у пациентов с ХСН и вторичной МР ранее не проводилось. Однако, на конгрессе Европейского общества кардиологов 2024 г. были представлены результаты рандомизированного контролируемого исследования MATTERHORN, в котором было продемонстрировано, что ТКРМК не уступает по эффективности хирургическому вмешательству и превосходит его по безопасности [54].

Заключение

Заболевания, связанные с поражением митрального клапана, являются второй по частоте развития клинически значимой патологией среди клапанных пороков сердца у взрослых. В частности, отмечается возрастание случаев МР вследствие дегенеративных изменений, связанных со старением, функциональных изменений из-за ишемии, инфекционного эндокардита и, наконец, ревматического поражения сердца, широко распространенного в менее развитых странах. Медикаментозная терапия способна уменьшить клинические симптомы сердечной недостаточности, однако не влияет на основную патологию. Хирургическое лечение — стандарт помощи при симптоматической тяжелой МР III-IV степени. Показано, что раннее выявление и качественная оценка тяжести МР — основа успешного лечения и улучшения прогноза для жизни пациента.

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

Финансирование: нет
Funding: none.

References / Литература

- lung B, Baron G, Butchart EG, et al. A prospective survey of patients with valvular heart disease in Europe: The Euro Heart Survey on valvular heart disease. *Eur Heart J*. 2003;24(13):1231-43. DOI:10.1016/S0195-668X(03)00201-X.
- Enriquez-Sarano M, Akins CW, Vahanian A. Mitral regurgitation. *Lancet*. 2009;373(9672):1382-94. DOI:10.1016/S0140-6736(09)60692-9.
- Bokeria LA, Gudkova RG. Cardiovascular surgery — 2012. Diseases and congenital anomalies of the circulatory system. Moscow: AN Bakulev National Research Center of the Russian Academy of Medical Sciences; 2013. (In Russ.) [Бокерия Л.А., Гудкова Р.Г. Сердечно-сосудистая хирургия — 2012. Болезни и врожденные аномалии системы кровообращения. М.: НЦССХ им. А.Н. Бакулева; 2013].
- Anyanwu AC, Adams DH. Etiologic Classification of Degenerative Mitral Valve Disease: Barlow's Disease and Fibroelastic Deficiency. *Semin Thorac Cardiovasc Surg*. 2007;19(2):90-6. DOI:10.1053/j.semthorcv.2007.04.002.
- Nishimura RA, Vahanian A, Eleid MF, Mack MJ. Mitral valve disease — current management and future challenges. *Lancet*. 2016;387(10025):1324-34. DOI:10.1016/S0140-6736(16)00558-4.
- El Sabbagh A, Reddy YNV, Nishimura RA. Mitral Valve Regurgitation in the Contemporary Era: Insights Into Diagnosis, Management, and Future Directions. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2018;11(4):628-43. DOI:10.1016/j.jcmg.2018.01.009.
- Otto CM, Nishimura RA, Bonow RO, et al. 2020 ACC/AHA Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease. *Circulation*. 2021;143(5):e72-227. DOI:10.1161/CIR.0000000000000932.
- Trichon BH, Felker GM, Shaw LK, et al. Relation of frequency and severity of mitral regurgitation to survival among patients with left ventricular systolic dysfunction and heart failure. *Am J Cardiol*. 2003;91(5):538-43. DOI:10.1016/S0002-9149(02)03301-5.
- Baumgartner H, Falk V, Bax JJ, et al.; ESC Scientific Document Group. 2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *Eur Heart J*. 2017;38(36):2739-91. DOI:10.1093/eurheartj/ehx391.
- Olson LJ, Subramanian R, Ackermann DM, et al. Surgical Pathology of the Mitral Valve: A Study of 712 Cases Spanning 21 Years. *Mayo Clin Proc*. 1987;62(1):22-34. DOI:10.1016/S0025-6196(12)61522-5.
- David TE, Armstrong S, Sun Z, Daniel L. Late results of mitral valve repair for mitral regurgitation due to degenerative disease. *Ann Thorac Surg*. 1993;56(1):7-14. DOI:10.1016/0003-4975(93)90396-Y.
- Barlow JB, Pocock WA. The significance of late systolic murmurs and mid-late systolic clicks. *Med State Med J*. 1963;12:76-7.
- Kishon Y, Oh JK, Schaff HV, et al. Mitral Valve Operation in Postinfarction Rupture of a Papillary Muscle: Immediate Results and Long-Term Follow-Up of 22 Patients. *Mayo Clin Proc*. 1992;67(11):1023-30. DOI:10.1016/S0025-6196(12)61116-1.
- Acar C, de Ibarra JS, Lansac E. Anterior leaflet augmentation with autologous pericardium for mitral repair in rheumatic valve insufficiency. *J Heart Valve Dis*. 2004;13(5):741-6.
- Roldan CA, Shively BK, Lau CC, et al. Systemic lupus erythematosus valve disease by transesophageal echocardiography and the role of antiphospholipid antibodies. *J Am Coll Cardiol*. 1992;20(5):1127-34. DOI:10.1016/0735-1097(92)90368-W.
- Lund MB, Ihlen H, Voss BMR, et al. Increased risk of heart valve regurgitation after mediastinal radiation for Hodgkin's disease: an echocardiographic study. *Heart*. 1996;75(6):591-5. DOI:10.1136/hrt.75.6.591.
- Enriquez-Sarano M, Seward JB, Bailey KR, Tajik AJ. Effective regurgitant orifice area: a noninvasive Doppler development of an old hemodynamic concept. *J Am Coll Cardiol*. 1994;23(2):443-51. DOI:10.1016/0735-1097(94)90432-4.
- Yellin EL, Yoran C, Sonnenblick EH, et al. Dynamic changes in the canine mitral regurgitant orifice area during ventricular ejection. *Circ Res*. 1979;45(5):677-83. DOI:10.1161/01.RES.45.5.677.
- Schwammenthal E, Chen C, Benning F, et al. Dynamics of mitral regurgitant flow and orifice area. Physiologic application of the proximal flow convergence method: clinical data and experimental testing. *Circulation*. 1994;90(1):307-22. DOI:10.1161/01.CIR.90.1.307.
- Enriquez-Sarano M, Basmadjian AJ, Rossi A, et al. Progression of mitral regurgitation: a prospective Doppler echocardiographic study. *J Am Coll Cardiol*. 1999;34(4):1137-44. DOI:10.1016/S0735-1097(99)00313-7.
- Lutra A. Echo-KG in simple terms. *Practical Medicine*. 2017. (In Russ.) [Лутра А. Эхо-КГ простым языком. Практическая медицина. 2017].
- Flachskampf F, Sandrikov VA. Practical echocardiography. Guide to echocardiographic diagnosis. Moscow; 2013. (In Russ.) [Флакшампф Ф., Сандриков В.А. Практическая эхокардиография. Руководство по эхокардиографической диагностике. М.; 2013].
- Grigioni F, Enriquez-Sarano M, Zehr KJ, et al. Ischemic mitral regurgitation: Long-term outcome and prognostic implications with quantitative Doppler assessment. *Circulation*. 2001;103(13):1759-64. DOI:10.1161/01.CIR.103.13.1759.
- Tolstikhina AA, Levin VI. Analysis of parameters of mitral valve insufficiency assessment: clinical application. *Medical Alphabet*. 2018;4(37):51-6 (In Russ.) [Толстикова А.А., Левин В.И. Анализ параметров оценки митральной недостаточности: клиническое применение. Медицинский алфавит. 2018;4(37):51-6].
- Vahanian A, Beyersdorf F, Praz F, et al.; ESC/EACTS Scientific Document Group. 2021 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *Eur Heart J*. 2022;43(7):561-632. DOI:10.1093/eurheartj/ehab395. Erratum in: *Eur Heart J*. 2022;43(21):2022. DOI:10.1093/eurheartj/ehac051.
- de Groot-De Laat LE, McGhie J, Ren B, et al. A modified echocardiographic classification of mitral valve regurgitation mechanism: The role of three-dimensional echocardiography. *J Cardiovasc Imaging*. 2019;27(3):189-99. DOI:10.4250/jcvi.2019.27.e29.
- Kim HM, Cho GY, Hwang IC, et al. Myocardial Strain in Prediction of Outcomes After Surgery for Severe Mitral Regurgitation. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2018;11(9):1235-44. DOI:10.1016/j.jcmg.2018.03.016.
- Ling LH, Enriquez-Sarano M, Seward JB, et al. Clinical Outcome of Mitral Regurgitation Due to Flail Leaflet. *N Engl J Med*. 1996;335(19):1417-23. DOI:10.1056/NEJM199611073351902.
- Grigioni F, Enriquez-Sarano M, Ling LH, et al. Sudden death in mitral regurgitation due to flail leaflet. *J Am Coll Cardiol*. 1999;34(7):2078-85. DOI:10.1016/S0735-1097(99)00474-X.
- Kligfield P, Hochreiter C, Niles N, et al. Relation of sudden death in pure mitral regurgitation, with and without mitral valve prolapse, to repetitive ventricular arrhythmias and right and left ventricular ejection fractions. *Am J Cardiol*. 1987;60(4):397-9. DOI:10.1016/0002-9149(87)90261-X.
- Avierinos JF, Gersh BJ, Melton LJ 3rd, et al. Natural history of asymptomatic mitral valve prolapse in the community. *Circulation*. 2002;106(11):1355-61. DOI:10.1161/01.CIR.0000028933.34260.09.
- Enriquez-Sarano M, Avierinos JF, Messika-Zeitoun D, et al. Quantitative Determinants of the Outcome of Asymptomatic Mitral Regurgitation. *N Engl J Med*. 2005;352(9):875-83. DOI:10.1056/NEJMoa041451.
- Avierinos JF, Brown RD, Foley DA, et al. Cerebral ischemic events after diagnosis of mitral valve prolapse: A community-based study of incidence and predictive factors. *Stroke*. 2003;34(6):1339-44. DOI:10.1161/01.STR.0000072274.12041.FF.
- Sutton TM, Stewart RAH, Gerber IL, et al. Plasma natriuretic peptide levels increase with symptoms and severity of mitral regurgitation. *J Am Coll Cardiol*. 2003;41(12):2280-7. DOI:10.1016/S0735-1097(03)00486-8.
- Grigioni F, Avierinos JF, Ling LH, et al. Atrial fibrillation complicating the course of degenerative mitral regurgitation: Determinants and long-term outcome. *J Am Coll Cardiol*. 2002;40(1):84-92. DOI:10.1016/S0735-1097(02)01922-8.
- Zoghbi WA, Enriquez-Sarano M, Foster E, et al. Recommendations for Evaluation of the Severity of Native Valvular Regurgitation with Two-dimensional and Doppler Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*. 2003;16(7):777-802. DOI:10.1016/S0894-7317(03)00335-3.
- Ahmed MI, Aban I, Lloyd SG, et al. A randomized controlled phase IIb trial of beta(1)-receptor blockade for chronic degenerative mitral regurgitation. *J Am Coll Cardiol*. 2012;60(9):833-8. DOI:10.1016/j.jacc.2012.04.029.
- Varadarajan P, Joshi N, Appel D, et al. Effect of Beta-blocker therapy on survival in patients with severe mitral regurgitation and normal left ventricular ejection fraction. *Am J Cardiol*. 2008;102(5):611-5. DOI:10.1016/j.amjcard.2008.04.029.
- Lazam S, Vanoverschelde JL, Tribouilloy C, et al.; MIDA (Mitral Regurgitation International Database) Investigators. Twenty-Year Outcome after Mitral Repair Versus Replacement for Severe Degenerative Mitral Regurgitation: Analysis of a Large, Prospective, Multicenter, International Registry. *Circulation*. 2017;135(5):410-22. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.116.023340.
- Nishimura RA, O'Gara PT, Bavaria JE, et al. 2019 AATS/ACC/ASE/SCAI/STS expert consensus systems of care document: A proposal to optimize care for patients with valvular heart disease: A Joint Report of the American Association for Thoracic Surgery, American College of Cardiology, American Society of Echocardiography, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2019;94(1):3-26. DOI:10.1002/ccd.28196.
- Detaint D, Sundt TM, Nkomo VT, et al. Surgical correction of mitral regurgitation in the elderly: Outcomes and recent improvements. *Circulation*. 2006;114(4):265-72. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.106.619239.
- DiGregorio V, Zehr KJ, Orszulak TA, et al. Results of mitral surgery in octogenarians with isolated nonrheumatic mitral regurgitation. *Ann Thorac Surg*. 2004;78(3):807-13. DOI:10.1016/j.athoracsur.2004.03.041.
- Tribouilloy CM, Enriquez-Sarano M, Schaff HV, et al. Impact of preoperative symptoms on survival after surgical correction of organic mitral regurgitation: Rationale for optimizing surgical indications. *Circulation*. 1999;99(3):400-5. DOI:10.1161/01.CIR.99.3.400.
- Enriquez-Sarano M, Tajik AJ, Schaff HV, et al. Echocardiographic prediction of survival after surgical correction of organic mitral regurgitation. *Circulation*. 1994;90(2):830-7. DOI:10.1161/01.CIR.90.2.830.
- Tribouilloy CM, Enriquez-Sarano M, Schaff HV, et al. Excess mortality due to coronary artery disease after valve surgery: Secular trends in valvular regurgitation and effect of internal mammary artery bypass. *Circulation*. 1998;98(19 Suppl):II108-15.
- Shuhaiber J, Anderson RJ. Meta-analysis of clinical outcomes following surgical mitral valve repair or replacement. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2007;31(2):267-75. DOI:10.1016/j.ejcts.2006.11.014.
- Acker MA, Parides MK, Perrault LP, et al. Mitral-Valve Repair versus Replacement for Severe Ischemic Mitral Regurgitation. *N Engl J Med*. 2014;370(1):23-32. DOI:10.1056/NEJMoa1312808.

48. Mihaljevic T, Lam BK, Rajeswaran J, et al. Impact of mitral valve annuloplasty combined with revascularization in patients with functional ischemic mitral regurgitation. *J Am Coll Cardiol.* 2007;49(22):2191-201. DOI:10.1016/j.jacc.2007.02.043.
49. Anantha Narayanan M, Aggarwal S, Reddy YNV, et al. Surgical Repair of Moderate Ischemic Mitral Regurgitation — A Systematic Review and Meta-analysis. *Thorac Cardiovasc Surg.* 2017;65(5):447-456. DOI:10.1055/s-0036-1598012.
50. Feldman T, Foster E, Glower DD, et al. Percutaneous Repair or Surgery for Mitral Regurgitation. *N Engl J Med.* 2011;364(15):1395-406. DOI:10.1056/NEJMoa1009355. Erratum in: *N Engl J Med.* 2011;365(2):189. Glower, Donald G [corrected to Glower, Donald D].
51. Giustino G, Camaj A, Kapadia SR, et al. Hospitalizations and Mortality in Patients With Secondary Mitral Regurgitation and Heart Failure: The COAPT Trial. *J Am Coll Cardiol.* 2022;80(20):1857-68. DOI:10.1016/j.jacc.2022.08.803.
52. Obadia JF, Messika-Zeitoun D, Leurent G, et al.; MITRA-FR Investigators. Percutaneous Repair or Medical Treatment for Secondary Mitral Regurgitation. *N Engl J Med.* 2018;379(24):2297-306. DOI:10.1056/NEJMoa1805374.
53. Anker SD, Friede T, von Bardeleben RS, et al.; RESHAPE-HF2 Investigators. Transcatheter Valve Repair in Heart Failure with Moderate to Severe Mitral Regurgitation. *N Engl J Med.* 2024;391(19):1799-809. DOI:10.1056/NEJMoa2314328.
54. Baldus S, Doenst T, Pfister R, et al.; MATTERHORN Investigators. Transcatheter Repair versus Mitral-Valve Surgery for Secondary Mitral Regurgitation. *N Engl J Med.* 2024;391(19):1787-98. DOI:10.1056/NEJMoa2408739.

Сведения об Авторах/About the Authors

Андрияшкина Дарья Юрьевна [Daria Yu. Andriyashkina]

eLibrary SPIN 1804-1274, ORCID 0000-0001-8266-6022

Демидова Наталья Александровна [Natalia A. Demidova]

eLibrary SPIN 1168-1967, ORCID 0000-0001-6890-8777

Гевондян Карина Рубеновна [Karina.R. Gevondyan]

eLibrary SPIN 4909-2561, ORCID 0009-0003-3474-4518

Клименко Алеся Александровна [Alesia A. Klimenko]

eLibrary SPIN 8396-9251, ORCID 0000-0002-7410-9784

Новые аспекты диагностики синдрома такоцубо

Абдузамалова Н. М.^{1*}, Мамедов М. Н.²

¹ООО «СамМед», Москва, Россия

²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Минздрава России, Москва, Россия

В последние годы наблюдается повышенный интерес исследователей к изучению синдрома такоцубо (СТ), представляющего собой особую форму обратимой дисфункции миокарда левого желудочка, а в редких случаях — правого желудочка. Известно, что данная патология преимущественно встречается у женщин в постменопаузе и в большинстве случаев провоцируется перенесенным физическим и/или эмоциональным стрессом. Вместе с тем патофизиология СТ до конца не изучена, в настоящее время ключевое значение отводится всплеску катехоламинов и активации симпатической нервной системы. Ввиду того, что по клинической и электрокардиографической картинам, а также профилю кардиоспецифичных маркеров СТ схож с острым коронарным синдромом, проведение дифференциальной диагностики между этими двумя состояниями является задачей, требующей от врача высокой степени ответственности. Кроме того, несмотря на обратимый характер изменений, наблюдаемых при СТ, заболевание ассоциировано с высоким риском развития как серьезных внутрибольничных, так и отдаленных осложнений. Основным методом визуализации, позволяющим выявить характерную форму акинезии или дискинезии верхушки левого желудочка, а также исключить другие причины острой сердечной недостаточности является эхокардиография. Вместе с тем немаловажное значение в диагностике СТ отводится коронарной ангиографии, при которой ключевым признаком служит отсутствие обструктивного поражения коронарных артерий, и магнитно-резонансной томографии сердца, позволяющей оценить степень отека миокарда, наличие фиброза и другие структурные изменения. Таким образом, использование мультимодального подхода к визуализации существенно повышает надежность постановки диагноза и позволяет своевременно оценить вероятный прогноз у больных с СТ. Цель обзора — представить актуальную информацию об этиологии, клинических особенностях СТ, а также рассмотреть современные представления о диагностике данной патологии.

Ключевые слова: синдром такоцубо, стресс-индуцированная кардиомиопатия, синдром разбитого сердца, синдром счастливого сердца, обратимая дисфункция миокарда, неишемическая кардиомиопатия, стресс, критерии диагностики, критерии InterTak.



Для цитирования: Абдузамалова Н. М., Мамедов М. Н. Новые аспекты диагностики синдрома такоцубо. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2025;21(3):289-297. DOI: 10.20996/1819-6446-2025-3188. EDN: MOYAUD

New aspects in the diagnosis of takotsubo syndrome

Abdusmalova N. M.^{1*}, Mamedov M. N.²

¹«SamMed» LLC, Moscow, Russia

²National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine, Moscow, Russia

In recent years, there has been increased interest among researchers in the study of Takotsubo syndrome (TS), a special form of reversible left ventricle myocardial dysfunction and, in rare cases, right ventricle dysfunction. It is known that this condition predominantly affects postmenopausal women and is often triggered by physical or emotional stress. However, the pathophysiology of TS remains incompletely understood, with current evidence highlighting the role of catecholamine surge and sympathetic nervous system activation. Given that TS is similar to acute coronary syndrome in terms of clinical and electrocardiographic findings, as well as cardiac biomarker profiles, differential diagnosis between these two conditions is a task enquiring careful clinical judgment. Moreover, despite the reversible nature of TS, it is associated with a high risk of both in-hospital and long-term complications. Echocardiography is the main imaging method to detect the characteristic form of left ventricular akinesia or dyskinesia and to exclude other causes of acute heart failure. Nevertheless, coronary angiography, in which the key sign is the absence of obstructive lesions of coronary arteries, and cardiac magnetic resonance imaging, which assesses myocardial edema, fibrosis, and other structural changes, are of great importance in the TS diagnosis. Thus, a multimodal imaging approach significantly increases diagnostic accuracy and enables timely prognosis assessment in patients. The purpose of this review is to provide up-to-date information on the etiology and clinical features of TS, as well as to discuss current perspectives on its diagnosis.

Keywords: Takotsubo syndrome, stress-induced cardiomyopathy, broken heart syndrome, happy heart syndrome, reversible myocardial dysfunction, non-ischemic cardiomyopathy, stress, diagnostic criteria, InterTAK diagnostic criteria.

For citation: Abdusmalova N. M., Mamedov M. N. New aspects in the diagnosis of takotsubo syndrome. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2025;21(3):289-297. DOI: 10.20996/1819-6446-2025-3188. EDN: MOYAUD

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

Received/Поступила: 24.04.2025

Review received/Рецензия получена: 12.05.2025

Accepted/Принята в печать: 30.06.2025

Введение

Синдром такоцубо (СТ), также известный как «синдром разбитого сердца (СРС)» или «стресс-индуцированная кардиомиопатия» (КМП) — острое сердечно-сосудистое состояние, проявляющееся клиническими и параклиническими признаками, напоминающими острый коронарный синдром (ОКС). Характерной особенностью СТ служит внезапная транзиторная дисфункция левого желудочка (ЛЖ), а иногда — правого желудочка (ПЖ), обычно развивающаяся в отсутствие обструктивного поражения коронарного русла [1, 2].

В 1990 г. японские кардиологи под руководством Хикару Сато впервые описали серию случаев КМП такоцубо. Ученые выяснили, что в начальные часы болезни вследствие апикальной дилатации и снижения сократительной функции, ЛЖ (в конце систолы) приобретает конфигурацию, схожую с глиняной посудой, используемой для ловли осьминогов — такоцубо («тако» — осьминог, «цубо» — чаша), что и стало основанием для названия данного синдрома [1, 2].

Эпидемиология

Распространенность СТ составляет 1-3% среди всех пациентов, поступающих в стационар с клинической картиной ОКС и 5-6% среди пациентов женского пола с подозрением на ОКС [1]. Вместе с тем вследствие гиподиагностики данного состояния (особенно

у пациентов, имеющих сопутствующую ишемическую болезнь сердца (ИБС)), не исключено, что в реальной клинической практике встречаемость данной патологии может быть выше. Значительный рост заболеваемости стрессовой КМП наблюдался в период пандемии COVID-19, что, по-видимому, обусловлено как повышенным психологическим дистрессом, так и развивающимся у пациентов цитокиновым штормом [3].

Подавляющее большинство пациентов (около 90%) — это женщины постменопаузального периода, средний возраст которых 65-70 лет (рис. 1). У лиц моложе 50 лет частота встречаемости КМП составляет примерно 10% и эту группу преимущественно представляют мужчины, имеющие сопутствующие неврологические или психические заболевания. Кроме того, следует отметить, что такая категория больных подвержена повышенному риску развития осложнений [1, 4]. Так, в работе V. L. Cammann и соавт. пациенты, включенные в международный регистр такоцубо (InterTAK Registry, 2092 пациента с СТ) были стратифицированы по возрасту: ≤50 лет (11,5%), 51-74 года (56,9%) и ≥75 лет (31,6%). Согласно полученным результатам у более молодых пациентов чаще, чем у пациентов среднего и пожилого возраста, развивался кардиогенный шок (15,3%; 9,1% и 8,1%, соответственно, $p=0,004$), проводилась сердечно-легочная реанимация (11,6%; 5,9% и 3,9%, соответственно; $p<0,001$) и чаще возникала необходимость использования катехоламинов (23,7%; 11,4% и 9,6%, соответственно; $p<0,001$). Кроме того, у пациентов более молодого возраста (<50 лет) была выше внутрибольничная смертность (6,6 % vs 3,6%

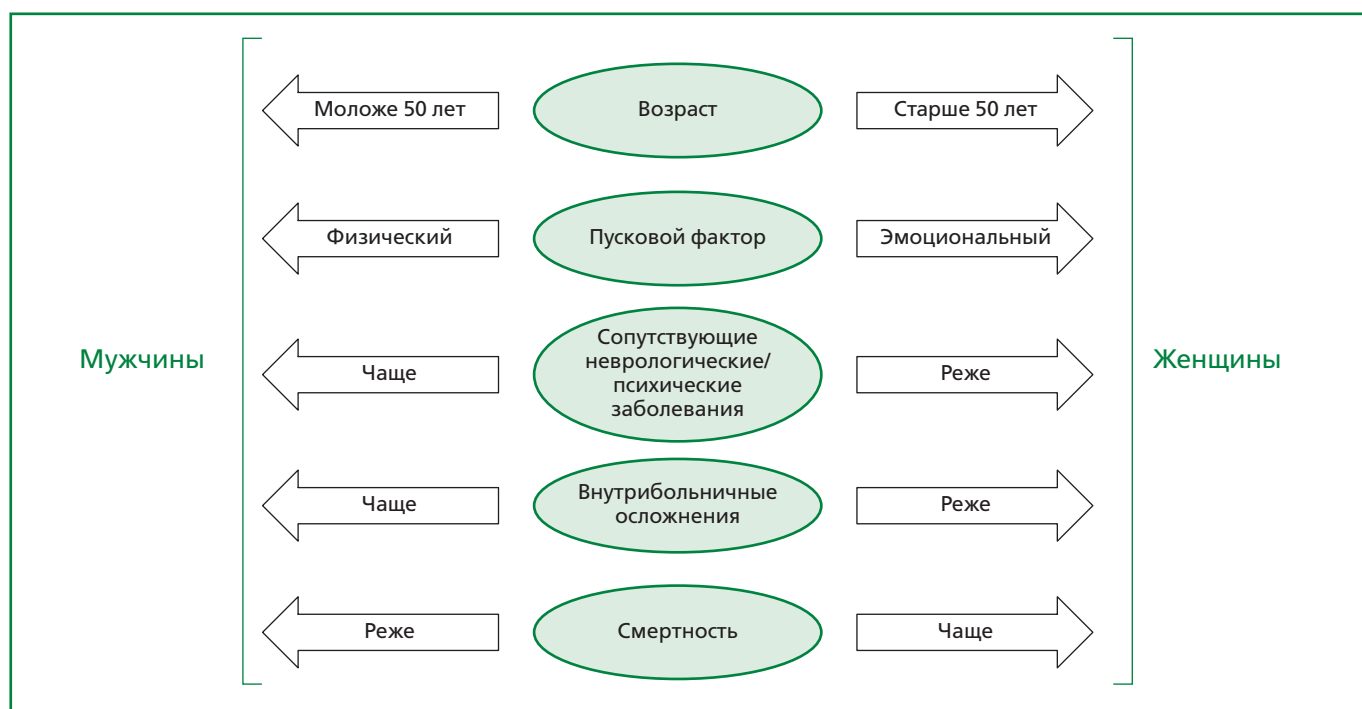


Рисунок 1. Гендерные различия при СТ.

и 5,1%, соответственно; $p=0,07$) [5]. Аналогичные результаты в отношении внутрибольничных осложнений были получены при анализе базы данных пациентов с СТ национальной выборки стационарных больных США за период 2009-2015 гг. ($n=40326$) [6], а также по итогам регистра GEIST (German Italian Spanish Takotsubo Registry, $n=2492$) [7]. Так, в первом исследовании среди пациентов с СТ младше 50 лет чаще наблюдались кардиогенный шок — у 11,9%, желудочковые аритмии — у 6,8%, а остановка сердца — у 3,3% больных, чем в группах среднего (4,8%; 3,2% и 1,1%, соответственно) и пожилого возраста (3,4%, 3,5% и 0,8%, соответственно) [6].

Пусковые факторы и классификация СТ

Общеизвестно, что главным пусковым фактором в развитии СТ служит предшествующее стрессовое событие. Учитывая то, что первые проявления стресс-индуцированной КМП были зафиксированы после землетрясения в Японии, изначально считалось, что провоцирующее событие может иметь только негативный эмоциональный характер [1, 8]. Действительно, зачастую СТ вызывают отрицательные эмоциональные реакции (тяжелая утрата, стихийное бедствие и др.), но в 2014 г. группой авторов под руководством D. Qin опубликованы данные, подтверждающие, что положительные эмоции (свадьба, крупные выигрыши и т.д.) тоже могут способствовать развитию СТ и впоследствии такая КМП получила название — «синдром счастливого сердца» (ССС) [9].

В процессе изучения СТ было установлено, что помимо эмоциональных в качестве триггера выступают и физические факторы (рис. 2): соматические забо-

левания, среди которых лидирующее место занимает патология легких [10, 11]; оперативные вмешательства; лекарственные воздействия и др., причем распространенность последних даже выше, чем эмоционального стресса (27,7% и 36,0%, соответственно). На сегодняшний день доказано, что физический фактор чаще наблюдается у мужчин, тогда как эмоциональный — у женщин. Вместе с тем примерно в 8% случаев в основе заболевания лежит сочетание физического и эмоционального триггера, а у одной трети пациентов причина развития КМП такоцубо остается неизвестной [10, 11]. К сожалению, несмотря на то, что СТ известен уже более трех десятилетий по-прежнему остаются недостаточно изученными механизмы его развития. На рис. 3 представлены основные теории патогенеза заболевания [2, 4, 12].

В научной литературе приведены примеры стресс-индуцированной КМП у детей, что указывает на потенциальную роль определенных генетических факторов. Примечательно, что большинство детей с СТ — это подростки мужского пола, часто страдающие психическими расстройствами, преимущественно обусловленные приемом психоактивных веществ. Смертность от СТ у детей составляет порядка 7% [13, 14].

Таким образом, учитывая разнообразие факторов, способствующих развитию СТ, было предложено классифицировать его на:

- первичный, при котором пусковым фактором служит эмоциональный стресс;
- вторичный, когда в качестве катализатора выступает физический стресс;
- СТ неустановленной этиологии.

Как правило вторичная форма СТ развивается у пациентов, госпитализированных в стационар



Рисунок 2. Пусковые факторы СТ.



Рисунок 3. Теории патогенеза СТ.

по поводу другой патологии. В таких случаях СТ можно рассматривать как осложнение исходного заболевания [15].

Клиническая картина, осложнения

Клинические признаки СТ в большинстве случаев схожи с таковыми при ОКС. Однако, у некоторых пациентов стресс-индуцированная КМП может протекать абсолютно бессимптомно и тогда диагноз устанавливается на основании данных лабораторно-инструментального обследования [1]. Боль в грудной клетке и одышка являются самыми распространенными проявлениями заболевания [7, 10]. В то же

время СТ может дебютировать симптомами развившихся осложнений (рис. 4), таких как отек легких, кардиогенный шок, угрожающие жизни аритмии, а иногда даже остановкой сердца [1, 16]. Среди серьезных, но относительно редких осложнений выделяются внутрижелудочковый тромбоз (2-8% случаев), который может служить причиной развития инсульта, и разрыв свободной стенки ЛЖ, встречающийся менее чем в 1% случаев [16]. Следует еще раз отметить, что у представителей мужского пола осложнения наблюдаются значительно чаще, чем у женского [17]. Так, в работе L. Arcari и соавт., основанной на анализе данных регистра GEIST, частота развития кардиогенного шока была статистически

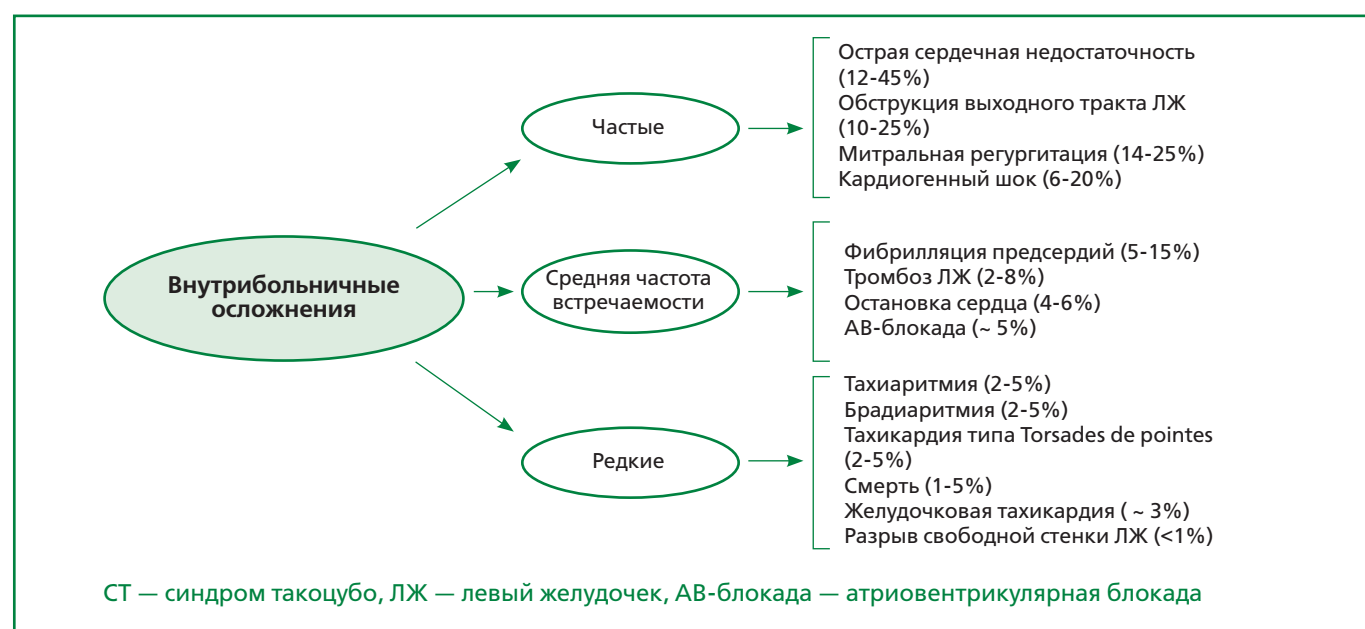


Рисунок 4. Внутрибольничные осложнения при СТ.

значимо выше у мужчин, чем у женщин (16% и 6% соответственно; $p < 0,05$) [18].

Согласно литературным данным, к наиболее значимым предикторам развития неблагоприятных исходов у пациентов с СТ относятся: возраст > 70 лет, наличие физического пускового фактора, мужской пол, повышение уровней тропонина и мозгового натрийуретического пептида (МНУП), а также снижение фракции выброса ЛЖ $< 45\%$ [10, 11, 18]. В настоящее время с целью стратификации риска внутрибольничных осложнений у пациентов с СТ предлагается использовать шкалу GEIST, разработанную на основании данных одноименного международного регистра. Она включает в себя оценку четырех факторов риска: мужской пол, наличие неврологических нарушений в анамнезе, значение фракции выброса (ФВ) ЛЖ, присутствие поражения ПЖ. Сумма баллов по шкале < 20 соответствует категории пациентов низкого риска, 20-40 баллов — среднего, более 40 баллов — высокого риска развития внутрибольничных осложнений. Согласно результатам исследования, частота развития осложнений у пациентов высокого риска составляла 58,8% [19]. Кроме того, было показано, что пациенты с внутрибольничными осложнениями имели более высокий показатель смертности по сравнению с пациентами, не имевшими осложнений (40% и 10%, соответственно, $p = 0,01$; период наблюдения 2,6 лет) [19]. Своевременное выявление пациентов категории высокого риска играет важную роль в выборе дальнейшей тактики ведения.

Диагностика

СТ остается одним из самых труднодиагностируемых состояний в практике кардиолога. Для верификации диагноза применяются такие параклинические тесты, как определение уровня сердечных биомаркеров (МНУП, тропонины), электрокардиография (ЭКГ), эхокардиография (ЭхоКГ), коронарная ангиография (КАГ) с вентрикулографией, магнитно-резонансная томография сердца (МРТ), компьютерная томографическая ангиография (КТА).

Лабораторная диагностика

Специфичных для стресс-индуцированной КМП лабораторных маркеров в настоящее время нет. Для пациентов с СТ на начальном этапе заболевания характерно повышение уровней тропонина I и T, а также креатинфосфокиназы (КФК) крови. Однако, пиковые значения этих показателей ниже, чем у пациентов с ОКС. Таким образом, наблюдается диссонанс между концентрацией тропонинов и степенью дисфункции миокарда ЛЖ, что, по-видимому, обусловлено преходящим характером нарушений и отсутствием некроза миокарда [10, 12, 16, 20]. Согласно мнению ряда авторов, более значимым биомаркером для диагностики КМП такоцубо является МНУП (BNP) или

N-концевой промозговой натрийуретический пептид (В-типа) (NT-proBNP)). У пациентов, страдающих СТ, наблюдается выраженное повышение его концентрации в сыворотке крови, иногда до чрезвычайно высоких значений. Так, в работе С. Templin и соавт. у 82,9% пациентов с СТ при поступлении уровень МНУП был в среднем в 5,9 раз выше верхней границы нормы, что значительно превышало его средние значения, регистрируемые у пациентов с ОКС [10]. Следует отметить, что пиковых значений МНУП достигают через 24-48 ч после начала симптомов и может потребоваться несколько месяцев для их нормализации. В свою очередь степень повышения NT-proBNP напрямую зависит как от выраженности симпатической активности (оцениваемой по уровню норметанефрина), так и от выраженности систолической дисфункции ЛЖ. В научной литературе встречаются сведения о том, что у пациентов с «апикальным» вариантом СТ уровень NT-proBNP выше, чем при атипичной форме, что может быть обусловлено большей степенью дилатации ЛЖ [4, 16, 17, 21].

Учитывая тот факт, что ни тропонины, ни NT-proBNP не могут служить самостоятельными маркерами при СТ, исследователи стали изучать возможность использования отношения NT-proBNP/сердечная изоформа тропонина T (cTnT) для дифференциальной диагностики СТ и ОКС. Так, L. S. Rallidis и соавт. показали, что отношение NT-proBNP/cTnT $> 7,5$, измеренное на второй день госпитализации, с точностью $> 93\%$ позволяет дифференцировать СТ и ИМ без подъема сегмента ST [22]. Однако, по мнению G. M. Frohlich и соавт., более высокую точность имеет отношение пиковых значений показателей [23]. Вместе с тем С. Pirlet и соавт. для верификации диагноза предлагают использовать отношение уровней высокочувствительного тропонина T и КФК. Согласно полученным в их работе данным, отношение 0,017 с чувствительностью 83,3% и специфичностью 78,1% позволяет отличить СТ от ИМ [24].

Кроме вышеупомянутых маркеров в крови пациентов с СТ наблюдается повышенный уровень С-реактивного белка, который коррелирует с низкой ФВ ЛЖ, длительной госпитализацией и риском рецидива заболевания [25]. В настоящее время продолжается поиск специфичных для СТ новых биомаркеров, а кроме того, широко изучаются возможности уже известных показателей. По мнению О. Demirel и соавт., одним из перспективных маркеров являются белки теплового шока (heat shock protein? SP), в частности HSP70 [26]. Кроме того, появились работы, где для верификации СТ предлагается использования микроРНК (miR-16 и miR-26a) [27].

Электрокардиография

Наряду с клиническими проявлениями СТ имеет значительное сходство с ОКС в ЭКГ-картине, поэтому дифференциальная диагностика этих двух состояний требует особой внимательности. Изменения на ЭКГ наблюдаются более чем у 95% пациентов. Чаще всего

регистрируются: инфарктоподобный подъем сегмента ST в прекардиальных отведениях, инверсия зубца Т и удлинение интервала QT (обычно развивается через 24-48 ч после начала симптомов), кроме того, иногда могут определяться зубец Q в передних грудных отведениях, депрессия сегмента ST ($<10\%$), а также атрио-вентрикулярная блокада [12, 16, 28]. Согласно данным регистра RETAKO (Spanish REgistry for TAKOtsubo cardiomyopathy), включавшего 202 пациента с СТ, элевация сегмента ST наблюдалась у 61% пациентов, удлинение QT — у 79%, инверсия зубца Т при поступлении отмечалась у 40%, а при повторной регистрации ЭКГ — у 94% пациентов [29]. В свою очередь, по результатам регистра InterTAK подъем сегмента ST, инверсия Т-волны отмечались у 44% и 41% пациентов, соответственно, вместе с тем у 8% имела место депрессия ST и у 5% — блокада левой ножки пучка Гиса [16].

Несмотря на значительное сходство ЭКГ-изменений при СТ с картиной при ОКС, они имеют и ряд своих особенностей. Так, элевация сегмента ST при СТ регистрируется чаще в отведениях II, V2-V5; тогда как при ОКС с подъемом сегмента ST в I, aVL, V1-V4 отведениях. Однако стоит иметь в виду, что крайне редко при СТ изменения сегмента ST могут быть ограничены нижними отведениями (II, III, aVF). В свою очередь, депрессия сегмента ST больше характерна для ОКС, чем для СТ [16, 30]. С целью дифференциации стресс-индуцированной КМП и ОКС некоторые авторы рекомендуют использовать такие ЭКГ-критерии как: отсутствие реципрокных изменений и аномального зубца Q на ЭКГ; наличие элевации сегмента ST в отведении aVR (инвертированное отведение aVR) при ее отсутствии в V1 [30, 31]. Характерной особенностью инвертированных зубцов Т при СТ является их преимущественная локализация в прекардиальных отведениях и в отличие от зубцов Т при ОКС они более глубокие [16]. Вместе с тем следует отметить, что у 14% пациентов с СТ отклонений на ЭКГ не наблюдается [16].

Эхокардиография

Одно из ключевых значений в диагностике стресс-индуцированной КМП занимает ЭхоКГ. Она позволяет оценить морфологию и функциональное состояние ЛЖ, вовлеченность ПЖ, выявить такие осложнения, как тромбоз ЛЖ, обструкция выносящего тракта ЛЖ и др.

На основании данных ЭхоКГ, в зависимости от локализации нарушений локальной сократимости, СТ подразделяют на следующие подтипы:

- Типичный или апикальный (81-86%), при котором наблюдаются: круговая дискинезия средних сегментов миокарда ЛЖ, баллонирование верхушечных сегментов и гиперконтрактильность базальных сегментов ЛЖ.
- Средневентрикулярный или его еще называют «щадающий верхушку» тип (11-17%). Он характеризуется гипо-, а- или дискинезией сред-

них сегментов ЛЖ при нормо- или гиперкинезии базальных и верхушечных отделов [10, 16, 19, 32].

- Базальный или инвертированный тип, для которого свойствен гипо-, а-, дискинез базальных отделов, наряду с нормо-/гиперкинезией апикальных сегментов ЛЖ (1,9-3%) отделов [10, 16, 19, 32]. Иногда вариант СТ описывают как «мускатное» сердце [17]. Чаще встречается у пациентов с субарахноидальным кровоизлиянием или феохромоцитомой [1].
- Фокальный тип (1,5% случаев), характеризуется гипо-, а- или дискинезией любого сегмента ЛЖ (чаще переднелатерального) [1, 16].
- Бивентрикулярный тип и изолированное поражение ПЖ — крайне редко [1, 16, 33]. В работе D. Naghi и соавт. выявлено, что у пациентов с вовлеченным ПЖ при СТ чаще повреждались апикально-латеральный (89%), передне-латеральный (67%) и нижний (67%) сегменты ПЖ. Следует отметить, что у пациентов с дисфункцией ПЖ наблюдаются более тяжелые нарушения систолической функции ЛЖ и неблагоприятный прогноз [33]. В другом исследовании, 113 пациентов с СТ (средний возраст $72,7 \pm 11,4$ лет) на основании результатов ЭхоКГ были разделены на 2 группы: группа с бивентрикулярным поражением ($n=21$, 18,6%) и группа пациентов без вовлечения ПЖ ($n=92$, 81,4%). Согласно полученным данным частота внутрибольничной смертности была статистически значимо выше у пациентов с бивентрикулярной формой СТ (14,3% и 1,1%, соответственно, $p=0,02$). Кроме того, поражение ПЖ служило независимым предиктором развития неблагоприятного долгосрочного прогноза (относительный риск (RR): 2,73, при 95% доверительный интервал (ДИ): 1,13-6,62, $p=0,026$) [34].

Таким образом, ключевыми ЭхоКГ-признаками при СТ является значимая площадь дисфункции миокарда ЛЖ, как правило, выходящая за пределы кровоснабжения одной коронарной артерии (в отличие от ОКС) и симметричный, «круговой» характер нарушений региональной сократимости [1, 17]. Следует отметить, что как правило, кинетические нарушения при СТ полностью восстанавливаются через 4-8 нед.

Интересное исследование на основании данных регистра InterTak провели J. R. Ghadri и соавт. Суть работы заключалась в сравнительном анализе пациентов с типичной (81,7%) и атипичной (18,3%) формами СТ. Показано, что пациенты с атипичными формами СТ были моложе (средний возраст 62,5 и 67,3 лет, соответственно, $p<0,001$) и чаще имели сопутствующие неврологические нарушения (29,6% и 22,9%, соответственно, $p=0,02$). В свою очередь у пациентов с типичной формой СТ отмечались более высокий уровень МНУП и ниже ФВ ЛЖ. Однако, значимых различий между группами по этиологическому фак-

тору, симптомам и частоте развития внутрибольничных осложнений выявлено не было [32]. В исследовании A. Uribarri и соавт. также сравнивались пациенты с различными вариантами СТ. Анализ полученных данных показал, что апикальный вариант чаще встречался у пациентов с первичным СТ или при СТ неясной этиологии (86,6% и 85,8%, соответственно). В свою очередь при вторичном СТ чаще регистрировались средневентрикулярный и базальный подтипы. Причем средневентрикулярный вариант преобладал, если пусковым фактором выступали хирургические вмешательства, а базальный — если имели место неврологические нарушения. Вместе с тем апикальная форма заболевания чаще проявлялась при вторичном типе КМП, спровоцированной инфекцией или физической нагрузкой/травмой [11]. Еще одним интересным исследованием стала работа M. Arankesh и соавт., где был проведен сравнительный анализ CPC (n=1338) и CCC (n=57). Согласно результатам исследования у пациентов с CCC чаще регистрировалась средневентрикулярная форма СТ, тогда как при CPC — апикальная [35].

Следует подчеркнуть, что ЭхоКГ важна не только на этапе верификации диагноза, но и в последующем с целью мониторинга восстановления сократительной функции миокарда ЛЖ (особенно у пациентов с выраженной митральной регургитацией и с обструкцией выносящего тракта ЛЖ), а также для своевременного выявления осложнений. Согласно данным многофакторного анализа, проведенного R. Citro и соавт. у пациентов с СТ (n=227), такие ЭхоКГ-показатели, как низкая ФВ ЛЖ, отношение E/e' и тяжелая митральная регургитация служат предикторами развития серьезных осложнений, в частности острой сердечной недостаточности, кардиогенного шока и внутрибольничной смертности [36]. В свою очередь анатомический вариант КМП не оказывает влияние на прогноз пациентов с СТ [32].

КАГ с вентрикулографией

Следующим не менее важным диагностическим инструментом является КАГ с вентрикулографией. В большинстве случаев она позволяет верифицировать диагноз СТ, при котором ключевым признаком является отсутствие гемодинамически значимого поражения коронарных артерий. Однако необходимо помнить, что в 10-29% случаев пациенты могут иметь сопутствующую обструктивную ИБС, и бывают ситуации, когда инфаркт миокарда может выступать провокатором в развитии СТ [1, 12]. В связи с этим важным диагностическим критерием, который следует учитывать при анализе результатов КАГ служит то, что при СТ зона кинетических нарушений миокарда ЛЖ не соответствует бассейну кровоснабжения одной коронарной артерии [12]. Вместе с тем вентрикулография позволяет установить типичную для КМП картину нарушений сократимости миокарда. Примерно у 1/3 пациентов с апикальным бал-

лонированием при вентрикулографии определяется признак «апикального соска», когда в наиболее дистальной части верхушки ЛЖ регистрируется небольшой участок с сохраненной сократительной функцией [1, 37]. С целью верификации обструкции выходного тракта ЛЖ, которая встречается примерно у каждого пятого пациента с СТ, во время вентрикулографии целесообразно проводить инвазивное измерение конечно-диастолического давления в ЛЖ, а также оценивать градиент давления в области выходного тракта ЛЖ [1].

В некоторых случаях, особенно при наличии у пациента угрожающих жизни сопутствующих заболеваний, таких как злокачественные новообразования, внутричерепное кровоизлияние, гипокоагуляционные состояния, тяжелый септический шок, более предпочтительным, чем КАГ методом визуализации служит КТА. Кроме того, ее применение оправдано при отсутствии возможности проведения КАГ, а также пациентам с подозрением на рецидив СТ, у которых по данным недавно проведенной КАГ не было выявлено обструктивного поражения коронарных артерий [1, 38].

МРТ сердца с контрастированием гадолинием

В комплексной оценке функциональных и структурных нарушений, наблюдаемых у больных с СТ, немаловажную роль играет МРТ сердца с контрастированием гадолинием. Главным достоинством этого метода является способность оценить состояние миокардиальной ткани. Так, выявление при МРТ отека/воспаления миокарда, характерных для СТ, а не фиброза или некроза ткани (феномен позднего накопления гадолиния) позволяет отличить эту патологию от миокардита, инфаркта миокарда. Следует подчеркнуть, что при КМП такоцубо отек ткани не ограничивается областью нарушенной сократимости, а, хотя и в меньшей степени, но наблюдается по всему миокарду и держится обычно дольше, чем кинетические нарушения [38].

Кроме вышесказанного, МРТ служит ценным диагностическим инструментом при получении неясной ЭхоКГ-картины, а также превосходит ее в оценке состояния ПЖ и в выявлении апикального тромбоза ЛЖ [17]. В постострой фазе МРТ рекомендовано выполнять всем пациентам с СТ в течение 2 мес., особенно при сохранности изменений на ЭКГ и/или при ЭхоКГ-картине с целью подтверждения диагноза [38].

Таким образом, диагностика стресс-индуцированной КМП сложна, и мультимодальная визуализация играет здесь ключевую роль как в установлении верного диагноза, так и в определении дальнейшей стратегии ведения пациента.

Таблица. Диагностические критерии СТ

Критерии клиники Маюо	Критерии InterTak
<ul style="list-style-type: none"> Транзиторное нарушение систолической функции, характеризующееся выраженным ухудшением регионарной сократимости ЛЖ (акинезия или дискинезия апикальной области ЛЖ и/или средневерхушечных и базальных сегментов); Нет значимого (>50%) поражения венечных артерий и свидетельств острого повреждения атеросклеротической бляшки; Наличие отклонений на ЭКГ (элевации сегмента ST и/или инверсии зубцов T); Незначительное повышение значений биомаркеров повреждения миокарда; Отсутствие феохромоцитомы; Исключение миокардита или типичного для ишемии, позднего трансмурального накопления гадолиния на основании данных МРТ сердца. 	<ul style="list-style-type: none"> Преходящие нарушения сократимости миокарда ЛЖ (гипокинез, дискинез или акинез), проявляющиеся различными анатомическими вариантами СТ. Возможно поражение ПЖ. В редких случаях (при фокальном типе СТ) зона кинетических нарушений соответствует бассейну кровоснабжения одной коронарной артерии; Предшествовать развитию СТ может эмоциональный/физический или комбинированный пусковой фактор. Тем не менее это условие не является необходимым; В качестве пускового фактора могут выступать феохромоцитомы, а также такие неврологические заболевания, как инсульт, транзиторная ишемическая атака, судороги, субарахноидальное кровоизлияние; Появление на ЭКГ элевации или депрессии сегмента ST, инверсии T-волны, удлиненного интервала QT. Однако, иногда ЭКГ-признаки могут отсутствовать; Умеренное повышение в крови уровней тропонина и КФК, наряду со значительным увеличением концентрации НУП (BNP или NT-proBNP); Наличие обструктивного поражения коронарных артерий не исключает диагноз СТ; У пациентов отсутствуют проявления инфекционного миокардита, для исключения которого рекомендуется использовать МРТ сердца; В основном страдают женщины постменопаузального периода.

КФК — креатининфосфокиназа, ЛЖ — левый желудочек, МРТ — магнитно-резонансная томография, НУП — натрийуретический пептид, ПЖ — правый желудочек, СТ — синдром такоцубо, ЭКГ — электрокардиография, BNP — мозговой натрийуретический пептид, NT-proBNP — N-концевой промозговой натрийуретический пептид

Диагностические критерии

Вплоть до недавнего времени в качестве основных ориентиров при постановке диагноза СТ применялись критерии, разработанные специалистами клиники Маюо. Однако, в 2018 г. группа экспертов Европейского общества кардиологов представила консенсусный документ, посвященный СТ. В нем были предложены новые международные критерии диагностики СТ (табл.), основанные на данных регистра InterTak [1]. В отличие от критериев клиники Маюо, критерии InterTak допускают наличие у пациентов с СТ обструктивного поражения коронарного русла, а также возможную роль феохромоцитомы в качестве триггера.

Помимо вышеизложенных критериев, в консенсусном документе представлен разработанный экспертами алгоритм диагностики СТ [1]. В соответствии с ним, если у пациента на ЭКГ регистрируется подъем сегмента ST, для исключения острого ИМ рекомендуется срочная КАГ с вентрикулографией. Однако, в случае если на ЭКГ отсутствует элевация сегмента ST, для оценки вероятности диагноза СТ предлагается использовать шкалу стратификации риска InterTak. Она включает в себя 7 параметров, каждому из которых присваивается определенное количество баллов: женский пол (25 баллов), наличие эмоционального (24 балла) или физического стресса (13 баллов), отсутствие депрессии сегмента ST (за исключением aVR отведения, 12 баллов), удлинением интервала QT (6 баллов), наличие психических (11 баллов) или неврологических нарушений (9 баллов). При сумме баллов по шкале ≥ 70 , вероятность наличия СТ составляет ~90% и таким пациентам первым этапом рекомендуется проведение ЭхоКГ. При наличии у пациента типичной для стрессовой КМП ЭхоКГ-картины и стабильном состо-

янии вторым этапом, для оценки коронарной анатомии предпочтительнее использовать КТА. Если полученные данные исключают наличие обструктивного поражения в коронарных артериях, но у пациента наблюдаются признаки инфекционного миокардита, с целью верификации диагноза необходимо проведение МРТ сердца. В свою очередь нестабильным пациентам рекомендовано проведение КАГ с вентрикулографией как для надежного исключения ОКС, так и для своевременного выявления осложнений (в частности, обструкции выносящего тракта ЛЖ, апикального тромбоза и др.) [1].

Заключение

Стрессовая КМП представляет собой сложную сердечно-сосудистую патологию с широким спектром клинических проявлений, что требует от врача разработки индивидуальных диагностических и терапевтических стратегий. Однако, несмотря на рост числа клинических исследований, медицинское сообщество по-прежнему имеет неполное представление об этиологии и механизмах, лежащих в основе СТ. Недостаток информации о надежных и действенных способах профилактики и терапии данного состояния требует проведения дальнейших крупномасштабных клинических исследований, которые позволят разрешить сложившиеся вопросы и создать рекомендации по ведению этой категории пациентов.

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

Финансирование: нет.
Funding: none.

References / Литература

- Ghadri JR, Wittstein IS, Prasad A, et al. International Expert Consensus Document on Takotsubo Syndrome (Part I): Clinical Characteristics, Diagnostic Criteria, and Pathophysiology. *Eur Heart J*. 2018;39(22):2032-46. DOI:10.1093/eurheartj/ehy076.
- Yalta K, Madias JE, Kounis NG, et al. Takotsubo Syndrome: An International Expert Consensus Report on Practical Challenges and Specific Conditions (Part-1: Diagnostic and Therapeutic Challenges). *Balkan Med J*. 2024;41(6):421-41. DOI:10.4274/balkanmedj.galenos.2024.2024-9-98.
- Jabri A, Kalra A, Kumar A, et al. Incidence of Stress Cardiomyopathy During the Coronavirus Disease 2019 Pandemic. *JAMA Netw Open*. 2020;3(7):e2014780. DOI:10.1001/jamanetworkopen.2020.14780.
- Singh T, Khan H, Gamble DT, et al. Takotsubo Syndrome: Pathophysiology, Emerging Concepts, and Clinical Implications. *Circulation*. 2022;145(13):1002-19. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.121.055854. Erratum in: *Circulation*. 2022;145(20):e1053. DOI:10.1161/CIR.0000000000001075.
- Cammann VL, Szawan KA, Stähli BE, et al. Age-Related Variations in Takotsubo Syndrome. *J Am Coll Cardiol*. 2020;75(16):1869-77. DOI:10.1016/j.jacc.2020.02.057.
- Nazir S, Ahuja KR, Soni RG, et al. Age-Related Variations in Takotsubo Syndrome in the United States. *Am J Cardiol*. 2020;133:168-70. DOI:10.1016/j.amjcard.2020.07.023.
- El-Battrawy I, Santoro F, Núñez-Gil IJ, et al. Age-Related Differences in Takotsubo Syndrome: Results From the Multicenter GEIST Registry. *J Am Heart Assoc*. 2024;13(4):e030623. DOI:10.1161/JAHA.123.030623.
- Shilova AS, Shmotkina AO, Yafarova AA, Gilyarov MY. Takotsubo Syndrome: Contemporary Views on the Pathogenesis, Prevalence and Prognosis. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2018;14(4):598-604. (In Russ) [Шилова А.С., Шмоткина А.О., Яфарова А.А., Гиляров М.Ю. Синдром такоцубо: современные представления о патогенезе, распространенности и прогнозе. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2018;14(4):598-604]. DOI:10.20996/1819-6446-2018-14-4-598-604.
- Qin D, Patel SM, Champion HC. "Happiness" and stress cardiomyopathy (apical ballooning syndrome/takotsubo syndrome). *Int J Cardiol*. 2014;172(1):e182-3. DOI:10.1016/j.ijcard.2013.12.140.
- Templin C, Ghadri JR, Diekmann J, et al. Clinical Features and Outcomes of Takotsubo (Stress) Cardiomyopathy. *N Engl J Med*. 2015;373(10):929-38. DOI:10.1056/NEJMoa1406761.
- Uribarri A, Núñez-Gil IJ, Conty DA, et al. Short- and Long-Term Prognosis of Patients With Takotsubo Syndrome Based on Different Triggers: Importance of the Physical Nature. *J Am Heart Assoc*. 2019;8(24):e013701. DOI:10.1161/JAHA.119.013701.
- Giubilato S, Francese GM, Manes MT, et al. Takotsubo Syndrome and Gender Differences: Exploring Pathophysiological Mechanisms and Clinical Differences for a Personalized Approach in Patient Management. *J Clin Med*. 2024;13(16):4925. DOI:10.3390/jcm13164925.
- Zyani A, Mzaalak Tazi O, Alkhouh R, et al. Post-traumatic Takotsubo Cardiomyopathy in a Pediatric Patient: A Rare Case and Diagnostic Challenge. *Cureus*. 2024;16(11):e74802. DOI:10.7759/cureus.74802.
- Sendi P, Martinez P, Chegondi M, Totapally BR. Takotsubo cardiomyopathy in children. *Cardiol Young*. 2020;30(11):1711-5. DOI:10.1017/S1047951120002632.
- Ghadri JR, Kato K, Cammann VL, et al. Long-Term Prognosis of Patients With Takotsubo Syndrome. *J Am Coll Cardiol*. 2018;72(8):874-82. DOI:10.1016/j.jacc.2018.06.016.
- Ghadri JR, Wittstein IS, Prasad A, et al. International Expert Consensus Document on Takotsubo Syndrome (Part II): Diagnostic Workup, Outcome, and Management. *Eur Heart J*. 2018;39(22):2047-62. DOI:10.1093/eurheartj/ehy077.
- Lyon AR, Bossone E, Schneider B, et al. Current state of knowledge on Takotsubo syndrome: a Position Statement from the Taskforce on Takotsubo Syndrome of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail*. 2016;18(1):8-27. DOI:10.1002/ehfj.424.
- Arcari L, Núñez Gil IJ, Stiermaier T, et al. Gender Differences in Takotsubo Syndrome. *J Am Coll Cardiol*. 2022;79(21):2085-93. DOI:10.1016/j.jacc.2022.03.366.
- Santoro F, Núñez Gil IJ, Stiermaier T, et al. Assessment of the German and Italian Stress Cardiomyopathy Score for Risk Stratification for In-hospital Complications in Patients With Takotsubo Syndrome. *JAMA Cardiol*. 2019;4(9):892-899. DOI:10.1001/jamacardio.2019.2597. Erratum in: *JAMA Cardiol*. 2019;4(11):1180. DOI:10.1001/jamacardio.2019.3881.
- Couch LS, Garrard JW, Henry JA, et al. Comparison of troponin and natriuretic peptides in Takotsubo syndrome and acute coronary syndrome: a meta-analysis. *Open Heart*. 2024;11(1):e002607. DOI:10.1136/openhrt-2024-002607.
- Nguyen TH, Neil CJ, Sverdlow AL, et al. N-terminal pro-brain natriuretic protein levels in takotsubo cardiomyopathy. *Am J Cardiol*. 2011;108(9):1316-21. DOI:10.1016/j.amjcard.2011.06.047.
- Rallidis LS, Iordanidis D, Papathanasiou KA, et al. NT-proBNP/cardiac troponin T ratio >7.5 on the second day of admission can differentiate Takotsubo from acute coronary syndrome with good accuracy. *Hellenic J Cardiol*. 2024;76:22-30. DOI:10.1016/j.hjc.2023.05.010.
- Fröhlich GM, Schoch B, Schmid F, et al. Takotsubo cardiomyopathy has a unique cardiac biomarker profile: NT-proBNP/myoglobin and NT-proBNP/troponin T ratios for the differential diagnosis of acute coronary syndromes and stress induced cardiomyopathy. *Int J Cardiol*. 2012;154(3):328-32. DOI:10.1016/j.ijcard.2011.09.077.
- Pirlet C, Pierard L, Legrand V, Gach O. Ratio of high-sensitivity troponin to creatine kinase-MB in takotsubo syndrome. *Int J Cardiol*. 2017;243:300-5. DOI:10.1016/j.ijcard.2017.05.107.
- Moody G, Yelin B, Sweid R, Atar S. C-Reactive Protein Can Predict Outcomes in Patients With Takotsubo Syndrome. *Int J Heart Fail*. 2023;6(1):28-33. DOI:10.36628/ijhf.2023.0033.
- Demirel O, Paar V, Tolnai P, et al. Heat Shock Protein 70 Constitutes a Promising Novel Biomarker in Differential Diagnosis between Takotsubo Syndrome and Non-ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. *J Clin Med*. 2024;13(14):4152. DOI:10.3390/jcm13144152.
- Jaguszewski M, Osipova J, Ghadri JR, et al. A signature of circulating microRNAs differentiates takotsubo cardiomyopathy from acute myocardial infarction. *Eur Heart J*. 2014;35(15):999-1006. DOI:10.1093/eurheartj/ehy392.
- Namkung J. Electrocardiographic Findings in Takotsubo Cardiomyopathy: ECG Evolution and Its Difference from the ECG of Acute Coronary Syndrome. *Clin Med Insights Cardiol*. 2014;8:29-34. DOI:10.4137/CMC.S14086.
- Núñez Gil IJ, Andrés M, Almendro Delia M, et al. Characterization of Tako-tsubo Cardiomyopathy in Spain: Results from the RETAKO National Registry. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2015;68(6):505-12. DOI:10.1016/j.rec.2014.07.026.
- Kosuge M, Ebina T, Hibi K, et al. Simple and accurate electrocardiographic criteria to differentiate takotsubo cardiomyopathy from anterior acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55(22):2514-6. DOI:10.1016/j.jacc.2009.12.059.
- Çatalkaya Demir S, Demir E, Çatalkaya S. Electrocardiographic and Seasonal Patterns Allow Accurate Differentiation of Tako-Tsubo Cardiomyopathy from Acute Anterior Myocardial Infarction: Results of a Multicenter Study and Systematic Overview of Available Studies. *Biomolecules*. 2019;9(2):51. DOI:10.3390/biom9020051.
- Ghadri JR, Cammann VL, Napp LC, et al. International Takotsubo (InterTAK) Registry. Differences in the Clinical Profile and Outcomes of Typical and Atypical Takotsubo Syndrome: Data From the International Takotsubo Registry. *JAMA Cardiol*. 2016;1(3):335-40. DOI:10.1001/jamacardio.2016.0225.
- Haghi D, Athanasiadis A, Papavassiliou T, et al. Right ventricular involvement in Takotsubo cardiomyopathy. *Eur Heart J*. 2006;27(20):2433-9. DOI:10.1093/eurheartj/ehl274.
- Kagiyama N, Okura H, Tamada T, et al. Impact of right ventricular involvement on the prognosis of takotsubo cardiomyopathy. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2016;17(2):210-6. DOI:10.1093/ehjci/jev145.
- Mahadevan A, Borra V, Prasanna Vaishnavi Kattamuri L, et al. A Comparative Analysis of Positive and Negative Stimuli for Takotsubo Cardiomyopathy: A Pooled Analysis of Two Studies and a Systematic Review. *Cureus*. 2024;16(4):e57816. DOI:10.7759/cureus.57816.
- Citro R, Rigo F, D'Andrea A, et al. Echocardiographic correlates of acute heart failure, cardiogenic shock, and in-hospital mortality in tako-tsubo cardiomyopathy. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2014;7(2):119-29. DOI:10.1016/j.jcmg.2013.09.020.
- Desmet W, Bennett J, Ferdinande B, et al. The apical nipple sign: a useful tool for discriminating between anterior infarction and transient left ventricular ballooning syndrome. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*. 2014;3(3):264-7. DOI:10.1177/2048872613517359.
- Citro R, Okura H, Ghadri JR, et al. Multimodality imaging in takotsubo syndrome: a joint consensus document of the European Association of Cardiovascular Imaging (EACVI) and the Japanese Society of Echocardiography (JSE). *J Echocardiogr*. 2020;18(4):199-224. DOI:10.1007/s12574-020-00480-y. Erratum in: *J Echocardiogr*. 2020;18(4):225. DOI:10.1007/s12574-020-00503-8.

Сведения об Авторах/About the Authors

Абдузамалова Наргиз Магомедгусеновна [Nargiz M. Abduzhamalova]

eLibrary SPIN 6694-1340, ORCID 0009-0004-5446-3358

Мамедов Мехман Ниязиевич [Mehman N. Mamedov]

eLibrary SPIN 6631-9718, ORCID 0000-0001-7131-8049

Диабетическая кардиомиопатия: исключительно осложнение или отдельное малоизученное заболевание?

Марданов Б. У.*, Мамедов М. Н.

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

Начиная с 70-х годов прошлого столетия предметом изучения специалистов и ученых является специфическое нарушение структуры и функции миокарда при сахарном диабете (СД) — диабетическая кардиомиопатия (ДК), основным клиническим проявлением которой является сердечная недостаточность (СН). Многочисленные исследования демонстрируют высокий риск развития СН у больных сахарным диабетом 2 типа (СД2), а также ухудшение прогноза вышеуказанных заболеваний при сопряженном течении. Так, в популяционном исследовании Kaiser Permanente у пациентов с СД2 моложе 75 лет риск СН был в 3-4 раза выше, чем у пациентов без диабета. Несмотря на накопленный опыт в изучении патологии, ДК множеством специалистов рассматривается как осложнение СД, а не как отдельное состояние, и является предметом споров и дискуссий. В то же время, проводимые исследования все чаще выявляют характерные нарушения функции сердца с особенностями патофизиологии, что дает основание говорить о, возможно, отдельном состоянии, протекающем на фоне СД. К настоящему времени нет общепринятых клинических руководств по диагностике и лечению ДК, в связи с чем существует потребность определения четких и ясных диагностических критериев ДК, что жизненно важно для выявления групп высокого риска развития данной кардиомиопатии. В обзорной статье анализируются данные литературы по изучаемой проблеме, касающиеся терминологии, этиологии, патогенеза и лечения. Систематизация имеющихся знаний, четкая формулировка критериев постановки диагноза позволили бы больше сосредоточиться на поиске новых терапевтических методов.

Ключевые слова: диабетическая кардиомиопатия, сердечная недостаточность, автономная нейропатия, инсулинорезистентность, эндотелиальная дисфункция, сахароснижающая терапия, ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 типа.



Для цитирования: Марданов Б. У., Мамедов М. Н. Диабетическая кардиомиопатия: исключительно осложнение или отдельное малоизученное заболевание? *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2025;21(3):298-306. DOI: 10.20996/1819-6446-2025-3150. EDN: MITYPR

Diabetic cardiomyopathy: merely a complication or a distinct understudied disease?

Mardanov B. U.*, Mamedov M. N.

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

Since the 1970s, researchers have investigated a specific disorder of myocardial structure and function in diabetes mellitus (DM) — diabetic cardiomyopathy (DC) — whose primary clinical manifestation is heart failure (HF). Numerous studies demonstrate a high risk of HF in patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM), alongside worsened prognosis when these conditions coexist. For instance, the Kaiser Permanente population study demonstrated a 3- to 4-fold higher HF risk in T2DM patients under 75 years compared to non-diabetic individuals. Despite accumulated research, DCM remains classified by many experts as a complication of DM rather than a distinct entity, fueling ongoing discussion. At the same time, ongoing studies increasingly reveal characteristic disorders of heart function with pathophysiological features, suggesting that DCM may constitute a separate condition occurring within the diabetic context. To date, there are no generally accepted clinical guidelines for DCM diagnosis and management, and therefore there is a need for standardized diagnostic criteria to identify high-risk populations. The review analyzes current literature data on terminology, etiology, pathogenesis, and treatment. Systematisation of existing knowledge and clear diagnostic criteria would facilitate greater focus on novel treatment strategies.

Keywords: diabetic cardiomyopathy, heart failure, cardiac autonomic neuropathy, insulin resistance, endothelial dysfunction, hypoglycemic therapy, sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors.

For citation: Mardanov B. U., Mamedov M. N. Diabetic cardiomyopathy: merely a complication or a distinct understudied disease? *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2025;21(3):298-306. DOI: 10.20996/1819-6446-2025-3150. EDN: MITYPR

*Corresponding Author (Автор, ответственный за переписку): mb_sky@inbox.ru

Received/Поступила: 06.12.2024

Review received/Рецензия получена: 09.04.2025

Accepted/Принята в печать: 30.06.2025

Введение

Среди осложнений сахарного диабета (СД), затрагивающих сердечно-сосудистую систему, особое внимание заслуживает поражение структуры и функции сердечной мышцы — так называемая диабетическая кардиомиопатия (ДК). Согласно распространенному определению, ДК — патофизиологическое состояние у больных СД, при котором сердечная недостаточность (СН) возникает при отсутствии ишемической болезни сердца (ИБС), артериальной гипертензии (АГ) и поражения клапанного аппарата сердца [1].

Взаимосвязь между СД и СН, которая является ведущим синдромом ДК, сложна и двунаправлена. Многочисленные исследования демонстрируют ухудшение прогноза вышеуказанных заболеваний при сопряженном течении [2, 3]. В популяционном исследовании Kaiser Permanente у пациентов с СД 2 типа (СД2) моложе 75 лет риск СН был в 3-4 раза выше, чем у пациентов без диабета. При этом риск увеличивался практически вдвое для лиц старше 75 лет. СД2, ухудшая прогноз больных с СН со сниженной фракцией выброса (ФВ) левого желудочка (СНнФВ), оказался более опасен для пациентов с СН и сохраненной ФВ (СНсФВ), у которых значимо повышались как смертность, так и риск госпитализаций [4].

Тем не менее, несмотря на накопленный впечатляющий объем знаний в области изучения некоронарогенных заболеваний миокарда, существование кардиомиопатии, приписываемой исключительно СД, было и остается предметом споров, в том числе из-за отсутствия консенсусной формулировки и проблем терминологии. Также нет единого мнения относительно патофизиологических моментов, которые должны подразумеваться при определении ДК или ее классификации, что в сочетании с отсутствием общепринятых диагностических маркеров и методов лечения, специфичных для этого заболевания, ограничивает его общее понимание [1].

Однако исследования, проведенные по ДК, предполагают роль уникальных механизмов патогенеза, отличных от таковых при других заболеваниях сердечно-сосудистой системы, в том числе на фоне СД [4, 5]. С этих позиций поиск новых точек медикаментозного воздействия остается актуальным. В настоящем обзоре представлена обновленная систематизированная информация о проблеме ДК.

Методология

В работе были использованы основные данные и выводы из отечественных и англоязычных статей, рекомендаций и исследований, посвященных диагностике и лечению СД, хронической сердеч-

ной недостаточности (ХСН), ДК за последние 10 лет. Использовались поисковые термины: «кардиомиопатии», «диабетическая кардиомиопатия», «сердечная автономная нейропатия», «хроническая сердечная недостаточность», «сахароснижающая терапия», «ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 типа», «diabetic cardiomyopathy», «cardiac autonomic neuropathy» (поиск на английском языке был сужен). Был собран материал из статей, размещенных в PubMed, eLIBRARY.RU, Cyberleninka. Исследования или статьи, которые не соответствовали теме обзора или не имели отношения к теме обзора, были исключены.

Историческая справка и определение ДК

Впервые структурное поражение миокарда почти у 2/3 больных СД пожилого возраста описал в 1954 г. К. Lundbeck [6]. Но сам термин «диабетическая кардиомиопатия» был предложен S. Rubler и соавт. в 1972 г. после посмертных исследований у больных СД с ХСН [5]. При этом ИБС, АГ, злоупотребление алкоголем и другие заболевания, сопровождающиеся структурными изменениями сердца были исключены как возможные причины. По представлению А. Анежа и соавт., ДК — это проявление СД, которое характеризуется миокардиальной дисфункцией, при отсутствии АГ и структурных изменений сердца, таких, как патология клапанного аппарата или ИБС [7]. А. Lorenzo-Almorgos и соавт. дополнили определение ДК тем, что, по их мнению, данная патология характеризуется наличием в большей степени диастолической дисфункции левого желудочка (ЛЖ) [8]. А. Marcinkiewicz и соавт. считают, что ДК — это результат длительного влияния на миокард метаболических нарушений, в основном, связанных с инсулинорезистентностью и сверхэкспрессией резистина, которые развиваются еще на стадии предиабета и способствует формированию и прогрессированию ишемии миокарда [9].

В 2018 г. ассоциация по изучению СН Европейского общества кардиологов признала, что невозможно сформулировать четкое определение ДК [10]. Таким образом, наиболее распространенное определение ДК — «дисфункция миокарда у больных СД, которая возникает при отсутствии других сердечно-сосудистых заболеваний». Тем не менее, прикладное значение данного определения вызывает вопросы, учитывая тот факт, что сложно представить ситуации, при которых СД бы протекал без заболеваний сердечно-сосудистой системы, ИБС и АГ, в частности. По этой причине, некоторые эксперты предложили определять ДК как дисфункцию миокарда, которая не объясняется другими сердечно-сосудистыми или внесердечными заболеваниями, и может быть связана только с СД.

Распространенность и патогенез

На сегодняшний день отсутствует консенсус по определению и критериям диагноза ДК, поэтому сложно сформулировать точную распространенность или частоту возникновения синдрома. Поскольку основным клиническим проявлением ДК является СН, то представляется целесообразным проанализировать ее распространённость. Так, согласно клиническим исследованиям с участием пациентов с СД2 распространенность СН составляет 10–30% [11]. В то же время частота выявления СНнФВ диабетической этиологии (которую можно было бы интерпретировать как ДК) в клинических исследованиях составляла около 1% [12].

Существует двунаправленная взаимосвязь между СД и СН. Известно, что СН влечет за собой активацию ренин-ангиотензин-альдостероновой, симпатического звена вегетативной нервной системы, а также системы натрийуретических пептидов. Первые две увеличивает задержку натрия и воды и активируют печеночный липолиз, липогенез и глюконеогенез, способствуя инсулинорезистентности и, следовательно, диабету. Гипергликемия при диабете, в свою очередь, ответственна за микрососудистые и макрососудистые осложнения. Для макрососудистых осложнений повышение уровня глюкозы в крови вызывает атеросклероз и гибель части кардиомиоцитов, что приводит к ИБС и СНнФВ, в то время как жесткость саркомера и фиброз ответственны за ограничение расслабления ЛЖ и развитие СНсФВ. Воспаление же оказывает заметное влияние на оба механизма [13].

Следовательно, СН при диабете может быть вызвана макроангиопатией с поражением коронарных артерий, вызывающим ишемию миокарда, или первичным поражением сердечной мышцы (кардиомиопатия) [5].

Было предложено множество механизмов для объяснения дисфункции миокарда при ДК, из которых в качестве основных можно выделить:

- нарушения энергетического обмена и кальций-натриевого гомеостаза;
- инсулинорезистентность;
- эндотелиальная дисфункция;
- кардиальная автономная нейропатия [13].

Нарушения энергетического обмена и кальций-натриевого гомеостаза

В нормальных условиях главным источником энергии для миокарда являются свободные жирные кислоты (70%) и глюкоза (30%). Однако, сердце является очень «гибким» метаболическим органом и может менять источники энергии в зависимости от их доступности, в том числе использовать лактат, пируват, глицерин и бета-гидроксибутират в условиях недостаточности кровоснабжения [14]. Данный процесс регулируется циклом Рэндала, в котором ключевым фактором для использования определенного субстрата в сердце

является доступность глюкозы: высокий уровень глюкозы в крови снижает скорость окисления свободных жирных кислот, и наоборот. При СН возникают нарушения в выработке энергии на уровне митохондрий. Следовательно, несмотря на повышение уровня свободных жирных кислот и глюкозы (а также их поглощение кардиомиоцитами), они не могут метаболизироваться как свободные жирные кислоты и пируват соответственно, из-за блокирования комплекса пируватдегидрогеназы, что приводит к их накоплению в цитозоле клетки [7]. В результате описанных процессов активируется образование промежуточных метаболитов, которые вызывают нарушения клеточной сигнализации, липотоксичность и глюкозотоксичность. Изменение окисления энергетического субстрата влечет за собой снижение активности цикла Кребса, тем самым снижая соотношение фосфокреатин/аденозинтрифосфат (АТФ). Таким образом, можно представить, что миокард функционирует при СН как «двигатель без топлива», особенно в условиях повышенного спроса на энергетический субстрат [7]. В результате описанных развивается липотоксичность/глюкозотоксичность, которые способствуют дисбалансу кальция, апоптозу и воспалению, что приводит к прогрессированию дисфункции миокарда [15].

Инсулинорезистентность

Миокард при СН даже в отсутствие СД проявляет инсулинорезистентность из-за повышения адренергического тонуса, наличия воспалительных молекул, окислительного стресса и гипоперфузии тканей [16]. Инсулинорезистентность патофизиологически связана с повышенным печеночным липолизом, липогенезом и глюконеогенезом, которые развиваются компенсаторно в кардиомиоцитах в условиях энергетического дефицита [17]. Фактически, инсулинорезистентность является независимым фактором риска смертности у стабильных пациентов с ХСН [16]. Однако неизвестно, улучшает ли снижение инсулинорезистентности прогноз за счет восстановления сократимости миокарда.

Эндотелиальная дисфункция

Патогенетически осложнения СД связаны с эндотелиальной дисфункцией, в первую очередь, через снижение синтеза оксида азота. Ряд сахароснижающих препаратов действуют путем активации фосфонозитид-3-киназы, которая контролирует активность эндотелиальной синтазы оксида азота [18]. При рестриктивном фенотипе СНсФВ левый желудочек не расширен, а скорее гипертрофирован, и характеризуется повышенной жесткостью. Кардиомиоциты также гипертрофированы, с нормальной саркомерной структурой, но высоким напряжением покоя и реактивным фиброзом (увеличением отложения коллагена среди кардиомиоцитов) [19]. При этом фенотипе в коронарном микрососудистом русле преобладает эндотелиальная дисфункция, вызван-

ная субклиническим воспалением, связанным с сопутствующими заболеваниями, и непосредственно гипергликемией, липотоксичностью и микрососудистым разрежением. Эта эндотелиальная дисфункция влияет на ремоделирование сердца и снижает доступность оксида азота, что, в свою очередь, снижает активность протеинкиназы-G, результатом чего является снижение растяжимости и повышение жесткости кардиомиоцитов за счет гиперфосфорилирования цитоскелетных белков [19].

Кардиоваскулярная автономная нейропатия

На сегодняшний день доказано, что кардиоваскулярная автономная нейропатия (КАН) у больных СД приводит к дисбалансу между симпатическими и парасимпатическими нервными волокнами, которые иннервируют сердце и кровеносные сосуды, что приводит к нарушениям в регуляции сердечного ритма и сосудистой динамики. КАН характеризуется тахикардией покоя, постуральной гипотензией, ортостатической брадикардией и ортостатической тахикардией, непереносимостью физических нагрузок, явлениями дыхательной недостаточности, вызванных гипоксией, потерей чувствительности барорецепторов, увеличением частоты бессимптомной ишемии, инфаркта миокарда и снижением уровня выживаемости после инфаркта миокарда и при застойной СН [20].

Достижения в области технологий, основанные на десятилетиях исследований, позволяют объективно определять ранние стадии КАН с использованием тщательного измерения временных и частотных параметров вариабельности сердечного ритма. Ряд исследований с использованием различных методов оценки сообщают о показателях распространенности КАН от 1% до 90% больных СД. Доказано, что КАН может предшествовать развитию воспалительного каскада при СД2, приводя к потере дофаминергического сдерживания в симпатической гиперактивности. КАН играет роль в развитии и прогрессировании обоих фенотипов СН — СНнФВ, СНсФВ у больных СД [19].

Диагностика ДК

Знания о патофизиологии и молекулярно-гуморальных механизмах развития и прогрессирования ДК ограничены, в связи с чем не разработаны четкие диагностические критерии. Вместе с тем, выделены определённые факторы риска развития ДК. К ним относятся длительный СД, плохо контролируемый СД, микрососудистые осложнения СД, диабетическая нефропатия, ретинопатия и нейропатия [12].

В повседневной клинической практике для постановки диагноза ДК можно применять: электрокардиографию (ЭКГ), эхокардиографию, магнитно-резонансную томографию (МРТ) сердца, а также лабораторные исследования.

Электрокардиография

У пациентов с ДК можно выявить определенные изменения электрофизиологии миокарда при помощи стандартной ЭКГ и суточного мониторинга ЭКГ, к которым относятся: удлинение интервала QT, увеличение дисперсии QT и дисперсия интервала Tpeak-Tend. Данные аномалии реполяризации являются результатом асинхронного движения миокарда и, как сообщается, отражают диастолическую дисфункцию ЛЖ [21]. Однако, стоит отметить, что указанные изменения не являются специфичными, что затрудняет диагностику ДК исключительно на основании ЭКГ.

Эхокардиографическое исследование

Эхокардиография в В-режиме является наиболее часто применяемым методом диагностики ДК. Для оценки функции ЛЖ у больных СД часто используемым критерием является оценка показателя глобальной продольной деформации (global longitudinal strain, GLS). Изменение GLS, вероятно, является первым ультразвуковым признаком доклинической ДК, подтвержденным как при 1-м, так и 2-м типах СД. Теоретически, продольные волокна миокарда более склонны к ишемии и фиброзу, поскольку компенсаторное ремоделирование желудочков может увеличить функцию короткой оси. Метаанализ исследований показал, что трехмерная GLS была на 2,4% ниже у пациентов с диабетом, чем у здоровых лиц, и это наиболее очевидный индикатор трехмерной систолической деформации ЛЖ во всех направлениях. GLS также может использоваться для исключения ДК [22].

Оценка размеров и потока легочных вен, в том числе во взаимосвязи с определением галектина-3 позволяет выявить наличие деформации левого предсердия (ЛП), в то время как характерное для ДК ремоделирование ЛП развивается задолго до изменений ЛЖ.

В 2021 г. А.М. Stanton и соавт. предложили эхокардиографический диагностический критерий ДК, основанный на методе четырех делений. Признавая существование только одного фенотипа (СНсФВ), исследователи считают, что доклиническая стадия дисфункции миокарда (стадия В согласно классификации American College of Cardiology (ACC) и American Heart Association (AHA)) является лучшим временем для диагностики ДК. Для установления диагноза у пациентов должна быть по крайней мере одна из следующих эхокардиографических аномалий: гипертрофия миокарда ЛЖ, определяемая как индекс массы миокарда ЛЖ (ИММЛЖ) $> 115 \text{ г/м}^2$ у мужчин и $> 95 \text{ г/м}^2$ у женщин; индекс объема ЛП $\geq 34 \text{ мл/м}^2$; аномальное соотношение пиковой ранней диастолической скорости притока митрального клапана (Е) к ранней диастолической скорости митрального кольца по данным тканевой доплерографии (e'), определяемое как $E/e' \geq 13$; нарушение GLS ($< 18\%$) [23].

Исходя из точки зрения, что интерпретировать результаты эхокардиографии нужно в комплексе с другими клиническими показателями, в 2015 г. исследователи предложили собственные диагностические критерии ДК. Вначале устанавливается один из двух фенотипов ДК, которые должны соответствовать следующим условиям: наличие СД; исключение ИБС, клапанного или врожденного порока сердца; исключение гипертонической болезни. Исходя из этого, диагностический критерий дилатационного/СНнФВ фенотипа должен исключать: миокардиты с помощью эндомикардиальной биопсии; ФВ ЛЖ $< 50\%$, индекс конечно-диастолического объема ЛЖ > 97 мл/м². Критерии рестриктивного/СНсФВ фенотипа должны исключать: инфильтративные заболевания сердца с помощью эндомикардиальной биопсии; ФВ ЛЖ $< 50\%$, индекс конечно-диастолического объема ЛЖ (ИКДОЛЖ) < 97 мл/м²; отношение $E/e' > 15$ или $8 < E/e' < 15 + \text{ИКДОЛЖ} > 40$ мл/м², либо $8 < E/e' < 15 + \text{мозговой натрийуретический пептид (BNP)} > 200$ пг/мл, или $8 < E/e' < 15 + \text{фибрилляция предсердий}$, либо $8 < E/e' < 15 + \text{гипертрофия ЛЖ (ИММЛЖ у женщин)} > 122$ г/м²; ИММЛЖ у мужчин > 149 г/м²) [24].

Магнитно-резонансная томография

МРТ сердца позволяет более детально и точно визуализировать миокард. Перспективными выглядят попытки комплексной оценки и диагностики ДК при помощи МРТ благодаря его превосходной способности дифференциальной диагностики ишемической атеросклеротической болезни сердца и отсутствию необходимости контрастирования [25].

МРТ-критерием диагноза ДК может рассматриваться выявление микрососудистой дисфункции миокарда при исследовании [10]. Проведение МРТ сердца позволяет выявить изменения подъема максимальной интенсивности сигнала (Max SI) и время до максимальной интенсивности сигнала (TTM), которые являются индикаторами нарушения коронарной микроциркуляции при СД2. Многофакторный регрессионный анализ показывает, что время до максимальной интенсивности сигнала и подъем максимальной интенсивности сигнала независимо связаны с продольной пиковой систолической скоростью деформации (PSSR), что предполагает наличие механической связи между нарушением перфузии миокарда и субклинической дисфункцией миокарда у пациентов с СД2 [10, 25].

Что касается случаев СД 1 типа (СД1), то исследователи предлагают при проведении МРТ сердца оценивать индекс резерва миокардиальной перфузии, который может определять диастолическую функцию желудочков и динамические изменения в сердце при СД у лиц в возрасте от 16 до 21 года, поэтому он может быть чувствительным маркером сердечной дисфункции даже у подростков. Однако стоит признать, что крупные исследования с проведением МРТ сердца среди больных с СД1 все еще отсутствуют [26].

Лабораторные маркеры

Учитывая, что основным морфологическим субстратом ДК является дисфункция ЛЖ, в лабораторном скрининге можно использовать общепринятые биомаркеры.

BNP является более чувствительным индикатором диастолической дисфункции, чем высокочувствительный С-реактивный белок, поэтому он (или N-концевой промозговой натрийуретический пептид (NT-proBNP)) тесно связаны с наличием СН и рекомендуются в качестве раннего скрининга на ДК. Этот тезис подтверждают два проспективных рандомизированных контролируемых исследования: новый стандарт (BNP ≥ 50 пг/мл или NT-proBNP > 125 пг/мл) может надлежащим образом способствовать скринингу популяции пациентов с СД высокого риска, чтобы снизить частоту госпитализаций/смерти по сердечно-сосудистым причинам или ХСН. Однако, результаты оценки этих показателей не могут напрямую подтвердить изменения миокарда, поэтому их необходимо оценивать во взаимосвязи с инструментальными методами [27].

Осуществляются попытки поиска новых биомаркеров ДК, в том числе в ходе экспериментальных исследований, например:

- Кардиотрофин 1 — член семейства цитокинов гликопротеина 130, который высвобождается в ответ на окислительный стресс для модуляции гипертрофии, сократимости, фиброза и ишемии, а также сердечного ремоделирования при ДК [28];
- Активин А — член семейства трансформирующего фактора роста бета, высвобождается эпикардиальным жиром для содействия поступлению глюкозы в клетку через фосфорилирование активина;
- Сердечный белок, связывающий жирные кислоты, сердечный цитозольный белок, который транспортирует жирные кислоты в митохондрии для деградации и генерации АТФ;
- N-концевой пропептид проколлагена типа I и матриксная металлопротеиназа-7 (MMP-7): белки, связанные с накоплением и деградацией внеклеточного матрикса.
- Инсулиноподобный фактор роста, связывающий белок-7, модулятор активности рецептора инсулина.
- Некодирующие РНК в последние годы все чаще используются в диагностике различных процессов при СД. Уровни микроРНК lncRNA NKILA повышались в плазме за 6 мес. до установления диагноза ДК у пациентов с СД. lncRNA NKILA — это молекула, способствующая апоптозу кардиомиоцитов и может играть роль в возникновении и развитии ДК, а также рассматриваться в качестве перспективной в диагностике или лечении [29].

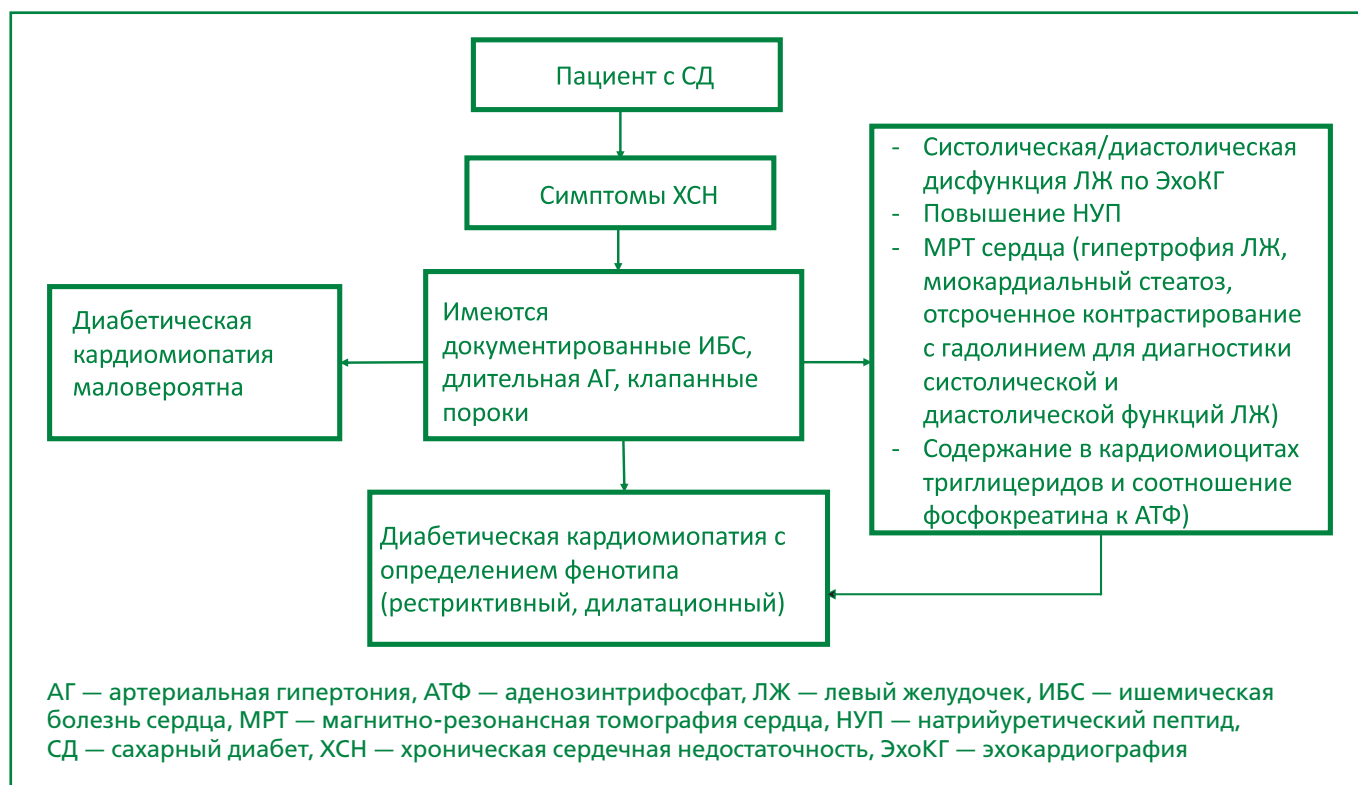


Рисунок. Алгоритм диагностики ДК.

Однако необходимы дальнейшие исследования с когортами пациентов с возможной ДК, чтобы оценить не только диагностическую и прогностическую ценность этих и других биомаркеров, определить референсные значения и, таким образом, установить ранние терапевтические стратегии для предотвращения прогрессирования заболевания.

Анализ ранее опубликованных исследований позволил авторам настоящего обзора разработать и предложить алгоритм диагностики ДК (рисунок).

Лечение ДК

На сегодняшний день не существует специфических методов и схем лечения ДК. В идеале лечение ДК должно привести к регрессу патофизиологических нарушений, развивающиеся при этом заболевании. Исходя из этого, методы лечения, обычно используемые у больных с диабетом, могут иметь потенциальную положительную роль при ДК. Однако, стоит помнить, что большинство исследований по изучению эффективности препаратов пока были экспериментальными. Что касается основного синдрома — СН, то после уточнения фенотипов (СНнФВ или СНсФВ) терапия должна осуществляться согласно утвержденным клиническим рекомендациям по лечению ХСН [30].

Ниже рассмотрены основные методы лечения СД2, доступные в настоящее время и их потенциальную роль при ДК.

Метформин

Метформин действует путем ингибирования ферментов митохондриальной дыхательной цепи (комплекс I), снижая выработку АТФ и увеличивая выработку аденозинмонофосфата (АМФ). Таким образом, препарат играет потенциальную роль в увеличении выработки митохондриями энергии. Более того, АМФ активирует АМФ-активируемую протеинкиназу, ингибируя синтез холестерина и липидов и снижая печеночный глюконеогенез [31]. Через АМФ-активируемую протеинкиназу метформин также увеличивает доступность оксида азота, тем самым улучшая эндотелиальную функцию, которая является одним из патогенетических механизмов кардиомиопатии [32].

В настоящее время метформин рассматривается в качестве одного из препаратов первой линии в терапии пациентов с СД2 и СН [31].

Глитазоны и тиазолидиндионы

Росиглитазон, как и другие инсулин-сенситизирующие агенты активирует ядерный рецептор PPAR- γ , который оказывает благотворное влияние на локализацию свободных жирных кислот в жировой ткани для восстановления глюкозы как источника энергии клеток. Препараты данного класса способствуют вазодилатации, зависящей от оксида азота, и оказывают положительное влияние на воспаление и ремоделирование сосудов [33].

Однако стоит помнить, что препараты данного класса вызывают задержку натрия и воды, и некото-

рые исследования показали повышение риска развития СН, в частности, с росиглитазоном и пиоглитазоном [34]. Ввиду сказанного, глитазоны в настоящее время противопоказаны при СН.

Агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1

Данные препараты снижают уровень глюкозы в крови за счет увеличения секреции инсулина, снижения глюкагона и снижения массы тела. В клинических исследованиях лираглутид и семаглутид снижали риск комбинированных сердечно-сосудистых событий и смертности, нефатального инфаркта миокарда и нефатального инсульта у пациентов с высоким риском СД2 и анамнезом сердечно-сосудистых событий как средство вторичной профилактики [35].

Ингибиторы дипептидилпептидазы 4

Ингибиторы дипептидилпептидазы 4 оказывают свое гипогликемическое действие за счет увеличения секреции инсулина и снижения секреции глюкагона, как и агонисты глюкагоноподобного пептида-1. Эти агенты продемонстрировали нейтральные сердечно-сосудистые эффекты, за исключением саксаглиптина, который в исследовании SAVOR-TIMI показал 27%-ное увеличение риска госпитализации из-за СН и, следовательно, противопоказан этим пациентам [36]. В то же время последующие исследования не воспроизвели результаты SAVOR-TIMI. Так, по результатам исследования EXAMINE был сформулирован вывод о том, что у пациентов с СД2 и перенесенным острым коронарным синдромом алоглиптин не увеличивал риск СН. У включенных в исследование, в том числе с анамнезом ХСН, не выявлено увеличения риска сердечно-сосудистой смерти и госпитализаций по причине декомпенсации СН [10]. В последующем исследовании TECOS (оценка сердечно-сосудистых исходов на фоне терапии ситаглиптином) сообщалось об отсутствии влияния ситаглиптина на сердечно-сосудистые исходы, включая СН [10].

Ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 (иНГЛТ-2)

Данный класс препаратов вызывает ингибирование натрий-глюкозного котранспортера 2 проксимального извитого почечного канальца, тем самым способствуя почечной элиминации глюкозы (глюкозурии) и натрия независимо от секреции инсулина. Эти агенты также отвечают за другие полезные гемодинамические эффекты, такие как увеличение диуреза (диуретический эффект), снижение систолического артериального давления и снижение внутрисосудистого объема, а также снижение преднагрузки и постнагрузки сердца, тем самым улучшая перфузию миокарда кислородом [37]. иНГЛТ-2 также оказывают метаболические эффекты на кардиомиоциты, о которых сообщалось в основном в экспериментальных исследованиях, такие как увеличение кетоновых

тел, жирных кислот и глюкагона и снижение внутриклеточного натрия посредством ингибирования натрий-водородного обменника, что может опосредовать противовоспалительный и антиоксидантный эффект [37].

В исследовании EMPA-REG OUTCOME, эмпаглифлозин продемонстрировал снижение первичной комбинированной конечной точки — сердечно-сосудистой смерти, нефатального инфаркта миокарда и нефатального инсульта на 38%, и риска госпитализации по поводу СН на 35% [38]. В недавно завершившемся исследовании EMPA-HEART при помощи МРТ сердца была доказана потенциальная позитивная роль эмпаглифлозина в отношении ремоделирования ЛЖ у 97 пациентов с СД2 и стабильной ИБС. Эмпаглифлозин способствовал уменьшению ИММ ЛЖ, особенно у пациентов с более высокой степенью исходной гипертрофии [39].

В исследовании DAPA-HF изучался эффект дапаглифлозина, добавленного к стандартной терапии для пациентов с СНнФВ (с СД2 или без него). Результаты показали снижение сердечно-сосудистой смертности и госпитализаций по поводу СН, а также улучшение качества жизни в группе активного лечения как при наличии, так и при отсутствии диабета. Отмечено, что дапаглифлозин хорошо переносился, без увеличения частоты отмены лечения. Кроме этого, дапаглифлозин, как и канаглифлозин показали значительные преимущества в отношении функции почек, что особенно важно в связи с высокой частотой сочетания ДК и диабетической нефропатии [40]. Процитированные исследования определяют дальнейшее изучение эффектов данных препаратов и, возможно, открывает дверь к потенциальным методам лечения СН и ДК у больных диабетом.

Инсулин

Интенсивное использование инсулина не продемонстрировало улучшения диастолической функции при ДК с фенотипом СНсФВ. Лечение инсулином, далекое от устранения метаболических нарушений диабета, связано с увеличением веса и задержкой натрия и воды [10].

Статины

Принимая во внимание влияние эпикардиального жира, тесно прилегающего к миокарду, на функцию последнего, путем синтеза жирных кислот и провоспалительных цитокинов (лептина, фактора некроза опухоли-альфа, интерлейкина-1-бета и интерлейкина-6), статины могут быть рассмотрены в качестве препаратов для лечения ДК. Как известно, уменьшение эпикардиального жира является одним из плейотропных эффектов статинов [41].

Нейрогуморальные модуляторы

Несмотря на то, что на протяжении длительного времени нейрогуморальные модуляторы (ингибито-

ры ангиотензинпревращающего фермента, блокаторы рецепторов ангиотензина II, антагонисты альдостерона и β -блокаторы) широко используются в популяции больных СД, нет доказательств о клинической эффективности данных классов препаратов именно у больных с ДК, то однако, новые препараты для лечения СН — ингибиторы альдостероновых рецепторов, ангиотензиновых рецепторов и неприлизина ингибитор, вероятно, будут играть важную роль при терапии ДК с фенотипом СНнФВ в ближайшем будущем [10].

Заключение

Несмотря на многолетнее изучение проблемы, ДК множеством специалистов рассматривается как осложнение СД, а не как отдельное состояние, и является предметом споров и продолжающихся исследований. В то же время проводимые исследования все чаще выявляют характерные нарушения функции

сердца с особенностями патофизиологии, что дает основание говорить о, возможном отдельном заболевании, протекающем на фоне СД.

Существует потребность определения четких и ясных диагностических критериев ДК, что жизненно важно для выявления групп высокого риска развития ДК. В свою очередь, осуществляемые попытки систематизации и формулировки критериев постановки диагноза позволят больше сосредоточиться на продолжении поиска новых терапевтических методов. Так, исследования, проведенные с использованием класса препаратов ИГЛТ-2 дают основания рассматривать их в качестве перспективных препаратов в лечении ДК.

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

Финансирование: нет.
Funding: none.

References / Литература

1. Karavaev PG, Veklich AS, Koziolova NA. Diabetic cardiomyopathy: features of cardiovascular remodeling. Russian Journal of Cardiology. 2019;24(11):42-7. (In Russ.) [Караваев П.Г., Веклич А.С., Козиолова Н.А. Диабетическая кардиомиопатия: особенности сердечно-сосудистого ремоделирования. Российский кардиологический журнал. 2019;24(11):42-7]. DOI:10.15829/1560-4071-2019-11-42-47.
2. MacDonald MR, Petrie MC, Varyani F, et al. Impact of diabetes on outcomes in patients with low and preserved ejection fraction heart failure: an analysis of the Candesartan in Heart failure: Assessment of Reduction in Mortality and morbidity (CHARM) programme. Eur Heart J. 2008;29(11):1377-85. DOI:10.1093/eurheartj/ehn153.
3. Khan H, Anker SD, Januzzi JL Jr, et al. Heart Failure Epidemiology in Patients With Diabetes Mellitus Without Coronary Heart Disease. J Card Fail. 2019;25(2):78-86. DOI:10.1016/j.cardfail.2018.10.015.
4. Nichols GA, Hillier TA, Erbrey JR, Brown JB. Congestive heart failure in type 2 diabetes: prevalence, incidence, and risk factors. Diabetes Care. 2001;24(9):1614-9. DOI:10.2337/diacare.24.9.1614.
5. Sorokina AG, Orlova YaA. A modern view on the mechanisms of diabetic cardiomyopathy development and the its modification options. Russian Journal of Cardiology. 2019;24(11):142-7. (In Russ.) [Сорокина А.Г., Орлова Я.А. Современный взгляд на механизмы развития диабетической кардиомиопатии и возможности их коррекции. Российский кардиологический журнал. 2019;24(11):142-7]. DOI:10.15829/1560-4071-2019-11-142-147.
6. Kobalava ZhD, Eshniyazov NB, Medovshchikov VV, et al. Type 2 diabetes mellitus and heart failure: innovative possibilities for prognosis management. Kardiologiya. 2019;59(4):76-87. (In Russ.) [Кобалава Ж.Д., Ешнихазов Н.Б., Медовщиков В.В. и др. Сахарный диабет 2-го типа и сердечная недостаточность: инновационные возможности управления прогнозом. Кардиология. 2019;59(4):76-87]. DOI:10.18087/cardio.2019.4.10253.
7. Aneja A, Tang WH, Bansilal S, et al. Diabetic cardiomyopathy: insights into pathogenesis, diagnostic challenges, and therapeutic options. Am J Med. 2008;121(9):748-57. DOI: 10.1016/j.amjmed.2008.03.046.
8. Lorenzo-Almorós A, Cepeda-Rodrigo JM, Lorenzo Ó. Diabetic cardiomyopathy. Rev Clin Esp. 2020;S0014-2565(20)30025-4. DOI:10.1016/j.rce.2019.10.013.
9. Marcinkiewicz A, Ostrowski S, Drzewoski J, et al. Can the onset of heart failure be delayed by treating diabetic cardiomyopathy? Diabetol Metab Syndr. 2017;9:21. DOI:10.1186/s13098-017-0219-z.
10. Bagriy AE, Suprun YV, Mykhailichenko IS, et al. Chronic heart failure and type 2 diabetes: state of the problem. Russian Journal of Cardiology. 2020;25(4):3858. (In Russ.) [Багрий А.Э., Супрун Е.В., Михайличенко Е.С., Голодников И.А. Хроническая сердечная недостаточность и сахарный диабет 2 типа: состояние проблемы. Российский кардиологический журнал. 2020;25(4):3858]. DOI:10.15829/1560-4071-2020-3858.
11. Park JJ. Epidemiology, Pathophysiology, Diagnosis and Treatment of Heart Failure in Diabetes. Diabetes Metab J. 2021;45(2):146-57. DOI:10.4093/dmj.2020.0282.
12. Bertoni AG, Tsai A, Kasper EK, Brancati FL. Diabetes and idiopathic cardiomyopathy: a nationwide case-control study. Diabetes Care. 2003;26(10):2791-5. DOI:10.2337/diacare.26.10.2791.
13. Maack C, Lehrke M, Backs J, et al. Heart failure and diabetes: metabolic alterations and therapeutic interventions: a state-of-the-art review from the Translational Research Committee of the Heart Failure Association-European Society of Cardiology. Eur Heart J. 2018;39(48):4243-54. DOI:10.1093/eurheartj/ehy596.
14. Li X, Wu F, Günther S, Looso M, et al. Inhibition of fatty acid oxidation enables heart regeneration in adult mice. Nature. 2023;622(7983):619-26. DOI:10.1038/s41586-023-06585-5.
15. Lambert R, Srodulski S, Peng X, et al. Intracellular Na⁺ Concentration ([Na⁺]_i) Is Elevated in Diabetic Hearts Due to Enhanced Na⁺-Glucose Cotransport. J Am Heart Assoc. 2015;4(9):e002183. DOI:10.1161/JAHA.115.002183.
16. Nielsen R, Jorsal A, Iversen P, et al. Heart failure patients with prediabetes and newly diagnosed diabetes display abnormalities in myocardial metabolism. J Nucl Cardiol. 2018;25(1):169-76. DOI:10.1007/s12350-016-0622-0.
17. Obokata M, Reddy YNV, Pislariu SV, et al. Evidence Supporting the Existence of a Distinct Obese Phenotype of Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. Circulation. 2017;136(1):6-19. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.116.026807.
18. Kaur R, Kaur M, Singh J. Endothelial dysfunction and platelet hyperactivity in type 2 diabetes mellitus: molecular insights and therapeutic strategies. Cardiovasc Diabetol. 2018;17(1):121. DOI:10.1186/s12933-018-0763-3.
19. De Keulenaer GW, Brutsaert DL. Systolic and diastolic heart failure are overlapping phenotypes within the heart failure spectrum. Circulation. 2011;123(18):1996-2004; discussion 2005. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.110.981431.
20. Nuzhdina EV, Davydova EV. Cardiac autonomic neuropathy and left ventricular myocardial remodeling in patients with diabetes mellitus and concomitant diseases of the circulatory system and kidneys. Russian Journal of Preventive Medicine. 2020;23(1):127-34. (In Russ.) [Нуждина Е.В., Давыдова Е.В. Автономная кардиальная нейропатия и ремоделирование миокарда левого желудочка у пациентов с сахарным диабетом и сопутствующими болезнями системы кровообращения и почек. Профилактическая медицина. 2020;23(1):127-34]. DOI:10.17116/profmed20202301127.
21. Jani Y, Kamberi A, Xhunga S, et al. The influence of type 2 diabetes and gender on ventricular repolarization dispersion in patients with sub-clinical left ventricular diastolic dysfunction. Am J Cardiovasc Dis. 2015;5(4):155-66.
22. Silveri GA, Toncelli L, Casatori L, et al. Assessment of left ventricular global longitudinal strain in patients with type 2 diabetes: Relationship with microvascular damage and glycemic control. Nutr Metab Cardiovasc Dis. 2022;32(4):994-1000. DOI:10.1016/j.numecd.2022.01.014.
23. Stanton AM, Vaduganathan M, Chang LS, et al. Asymptomatic diabetic cardiomyopathy: An underrecognized entity in type 2 diabetes. Curr Diabetes Rep. 2021;21(10):41. DOI:10.1007/s11892-021-01407-2.
24. Seferovic PM, Paulus WJ. Clinical diabetic cardiomyopathy: A two-faced disease with restrictive and dilated phenotypes. Eur Heart J. 2015;36(27):1718-27, 1727a-1727c. DOI:10.1093/eurheartj/ehv134.
25. Liu X, Yang ZG, Gao Y, et al. Left ventricular subclinical myocardial dysfunction in uncomplicated type 2 diabetes mellitus is associated with impaired myocardial perfusion: a contrast-enhanced cardiovascular magnetic resonance study. Cardiovasc Diabetol. 2018;17(1):139. DOI:10.1186/s12933-018-0782-0.

26. Shivu GN, Phan TT, Abozguia K, et al. Relationship between coronary microvascular dysfunction and cardiac energetics impairment in type 1 diabetes mellitus. *Circulation*. 2010;121(10):1209-15. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.109.873273.
27. Ledwidge MT, O'Connell E, Gallagher J, et al. Cost-effectiveness of natriuretic peptide-based screening and collaborative care: a report from the STOP-HF (St Vincent's Screening TO Prevent Heart Failure) study. *Eur J Heart Fail*. 2015;17(7):672-9. DOI:10.1002/ehf.286.
28. Ihm SH, Youn HJ, Shin DI, et al. Serum carboxy-terminal propeptide of type I procollagen (Pip) is a marker of diastolic dysfunction in patients with early type 2 diabetes mellitus. *Int J Cardiol*. 2007;122(3):e36-e8. DOI:10.1016/j.ijcard.2007.07.057.
29. Li Q, Li P, Su J, et al. LncRNA NKILA was upregulated in diabetic cardiomyopathy with early prediction values. *Exp Ther Med*. 2019;18(2):1221-5. DOI:10.3892/etm.2019.7671.
30. Galyavich AS, Tereshchenko SN, Uskach TM, et al. 2024 Clinical practice guidelines for Chronic heart failure. *Russian Journal of Cardiology*. 2024;29(11):6162. (In Russ.) [Галаявич А.С., Терещенко С.Н., Ускач Т.М. и др. Хроническая сердечная недостаточность. Клинические рекомендации 2024. Российский кардиологический журнал. 2024;29(11):6162]. DOI:10.15829/1560-4071-2024-6162. EDN: WKIDLJ
31. Ruyatkina LA, Ruyatkin DS. Multidimensional effects of metformin in patients with type 2 diabetes. *Diabetes mellitus*. 2017;20(3):210-9. (In Russ.) [Руюткина Л.А., Руюткин Д.С. Многоплановые эффекты метформина у пациентов с сахарным диабетом 2 типа. Сахарный диабет. 2017;20(3):210-9]. DOI:10.14341/DM2003458-64.
32. Eurich DT, Weir DL, Majumdar SR, et al. Comparative safety and effectiveness of metformin in patients with diabetes mellitus and heart failure: systematic review of observational studies involving 34,000 patients. *Circ Heart Fail*. 2013;6(3):395-402. DOI:10.1161/CIRCHEARTFAILURE.112.000162.
33. Morris A. Diabetes: A new hope for insulin-sensitizing drugs. *Nat Rev Endocrinol*. 2017;13(12):687. DOI:10.1038/nrendo.2017.150.
34. Mamedov MN, Mardanov BU, Dudinskaya EN. Heart failure patients with diabetes: diagnosis, treatment, prevention. Moscow: Fond "Kardioprogress", 2015 (In Russ.) [Мамедов М.Н., Марданов Б.У., Дудинская Е. Н. Сердечная недостаточность у больных сахарным диабетом: диагностика, лечение, профилактика. М.: Фонд «Кардиопротекс», 2015].
35. Ussher JR, Baggio LL, Campbell JE, et al. Inactivation of the cardiomyocyte glucagonlike peptide-1 receptor (GLP-1R) unmasks cardiomyocyte-independent GLP-1R-mediated cardioprotection. *Mol Metab*. 2014;3(5):507-17. DOI:10.1016/j.molmet.2014.04.009.
36. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, et al. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2016;375(4):311-22. DOI:10.1056/NEJMoa1603827.
37. Cowie MR, Fisher M. SGLT2 inhibitors: mechanisms of cardiovascular benefit beyond glycaemic control. *Nat Rev Cardiol*. 2020;17(12):761-72. DOI:10.1038/s41569-020-0406-8.
38. Sattar N, McLaren J, Kristensen SL, et al. SGLT2 inhibition and cardiovascular events: why did EMPA-REG outcomes surprise and what were the likely mechanisms? *Diabetologia*. 2016;59(7):1333-9. DOI:10.1007/s00125-016-3987-3.
39. Connelly KA, Mazer CD, Puar P, et al. Empagliflozin and Left Ventricular Remodeling in People Without Diabetes: Primary Results of the EMPA-HEART 2 CardioLink-7 Randomized Clinical Trial. *Circulation*. 2023;147(4):284-95. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.122.062769.
40. Sato T, Aizawa Y, Yuasa S, et al. The effect of dapagliflozin treatment on epicardial adipose tissue volume. *Cardiovasc Diabetol*. 2018;17(1):6. DOI:10.1186/s12933-017-0658-8.
41. Soucek F, Covassin N, Singh P, et al. Effects of atorvastatin (80 mg) therapy on quantity of epicardial adipose tissue in patients undergoing pulmonary vein isolation for atrial fibrillation. *Am J Cardiol*. 2015;116(9):1443-6. DOI:10.1016/j.amjcard.2015.07.067.

Сведения об Авторах/About the Authors

Марданов Баходир Умаркулович [Bakhodir U. Mardanov]

eLibrary SPIN 9235-5391, ORCID 0000-0002-8820-9436

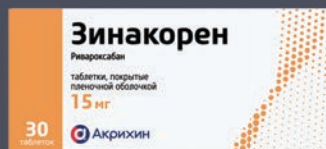
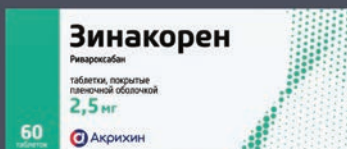
Мамедов Мехман Ниязи оглы [Mehman N. Mamedov]

eLibrary SPIN 6631-9718, ORCID 0000-0001-7131-8049

СОХРАНИ ТЕРАПИЮ, СОХРАНИ ЖИЗНЬ^{1, 2}



Зинакорен — Ривароксабан от компании «Акрихин» с доказанной биоэквивалентностью и аналогичным оригинатору профилем безопасности³



Дополнительная информация по препарату Зинакорен доступна по QR-коду



Обучающие материалы для врачей (Руководство по назначению ЛП)

1. ОХЛП Зинакорен ЛП-№(005657)-(PF-RU) от 10.06.2024. Реестр ОХЛП и ЛВ ЕАЭС // <https://lk.regmed.ru/>, дата обращения 30.06.2025. 2. Alberts M., et al. Risks of Stroke and Mortality in Atrial Fibrillation Patients Treated With Rivaroxaban and Warfarin // Stroke. 2020 Feb;51(2):549–555. DOI: 10.1161/STROKEA-NA.119.025554, дата обращения 30.06.2025. 3. Верткин А.Л. и соавт. Исследование эквивалентности воспроизведенного препарата ривароксабана Зинакорен in vitro и in vivo // Эффективная фармакотерапия. Кардиология и ангиология. 2024, №5.