

Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии

21(6)

Rational Pharmacotherapy in Cardiology

Научно-практический рецензируемый журнал для кардиологов и терапевтов

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

2025



**SCORE2-РФ: российская модель стратификации
сердечно-сосудистого риска**

**Интегральные шкалы ментального здоровья
и сердечно-сосудистая смертность**

Безопасность эсмолала при инфаркте миокарда перед ЧКВ

Влияние порошка свеклы на артериальную жесткость

Прогностическое значение СМАД в стационаре

Терапевтическая эквивалентность препаратов ривароксабана

Фармакотерапия ИБС у пациентов с хронической болезнью почек

**Приверженность лечению и выживаемость
при инфаркте миокарда**

PRKAG2-кардиомиопатия

**Фармакогенетический подход к антиагрегантной
терапии ИБС**

**20 лет
с РФК**

Представлен в Scopus, Web of Science, DOAJ, Ulrich's Periodicals Directory, Cyberleninka
и Российском индексе научного цитирования (ядро РИНЦ) Science Index (8%), «Белый список» (1)



www.rpcardio.online

**Р
Ф
К**

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, № 6 RATIONAL PHARMACOTHERAPY IN CARDIOLOGY 2025; v. 21, N 6

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
(ядро РИНЦ) Science Index (8%), "Белый список" (1)

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 30 декабря 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)

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

От SCORE2 к SCORE2-РФ: разработка российской модели стратификации сердечно-сосудистого риска

Драпкина О. М., Баланова Ю. А.,
Шальнова С. А. и др.502

Ассоциации интегральных шкал оценки ментального здоровья с сердечно-сосудистыми заболеваниями и смертностью лиц 55 лет и старше

Имаева А. Э., Куценко В. А., Имаева Н. А. и др.513

Связь редких вариантов генов, ассоциированных с низкой костной массой и дислипидемиями, с сочетанием атеросклероза и остеопенического синдрома у женщин

Скрипникова И. А., Мягкова М. А.,
Колчина М. А. и др.521

Безопасность применения внутривенного β 1-адреноблокатора эсмолола у больных с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST перед проведением первичного чрескожного коронарного вмешательства

Сайгина О. А., Сухинина Т. С.,
Тереничева М. А. и др.529

Влияние экзогенного источника нитрат-ионов — порошка корнеплода свеклы на артериальное давление и показатели артериальной жесткости в пилотном доклиническом исследовании

Саматова К. С., Гуманова Н. Г., Королев А. И. и др.536

Прогностическое значение показателей суточного мониторинга артериального давления, проведенного в условиях стационара, у пациентов с артериальной гипертонией

Горбунов В. М., Ильина Т. С.,
Лукьянов М. М. и др.542

CONTENTS

ORIGINAL STUDIES

From SCORE2 to SCORE2-RF: development of a Russian model for cardiovascular risk stratification

Drapkina O. M., Balanova Yu. A.,
Shalnova S. A., et al.502

Associations of composite mental health assessment scales with cardiovascular diseases, and mortality in population aged 55 years and older

Imaeva A. E., Kutsenko V. A., Imaeva N. A., et al.513

Association of rare gene variants associated with low bone mass and dyslipidemia with the combination of atherosclerosis and osteopenic syndrome in women

Skripnikova I. A., Myagkova M. A.,
Kolchina M. A., et al.521

Safety of using the intravenous beta-1-adrenoblocker esmolol in patients with ST-segment elevation myocardial infarction before primary percutaneous coronary intervention

Saygina O. A., Sukhinina T. S.,
Terenicheva M. A., et al.529

The effect of an exogenous source of nitrate ions — beetroot powder — on blood pressure and arterial stiffness in a pilot preclinical study

Samatova K. S., Gumanova N. G., Korolev A. I., et al.536

Prognostic value of in-hospital 24-hour blood pressure monitoring in patients with arterial hypertension

Gorbunov V. M., Ilina T. S.,
Loukianov M. M., et al.542

РИКУЛАТРОН

ривароксабан



Компании Гедеон Рихтер
доверяют врачи и пациенты
**125 лет в мире и более 70 лет
в России**¹



Успешное применение
Рикулатрон
в странах Европы²



Собственная субстанция
с полным циклом
производства **в Европе**³



Широкий спектр
дозировок и удобные
фасовки³



Календарный
блистер



ГЕДЕОН РИХТЕР

Здоровье - наша миссия

1. <https://www.gedeonrichter.com/ru/ru>, 2. MIDAS база данных, 3. <https://grls.rosminzdrav.ru>. ОХЛП Рикулатрон ЛП-№(003000)-(РГ-RU) от 14.08.2023. Информация для специалистов здравоохранения. Имеются противопоказания. Перед назначением, пожалуйста, ознакомьтесь с ОХЛП Рикулатрон на сайте <https://portal.eaeunion.org/>. ООО «ГЕДЕОН РИХТЕР ФАРМА» г. Москва, 119049, 4-й Добрынинский пер., д. 8. Тел.: +7 (495) 987-18-80, e-mail: GRFarma@g-richter.ru. Представительство ОАО «Гедеон Рихтер» (Венгрия) г. Москва, 119049, 4-й Добрынинский пер., д. 8. Тел.: +7 (495) 987-15-55, e-mail: centr@g-richter.ru. www.gedeonrichter.com/ru/ru. ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ. Реклама.

Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии

Rational Pharmacotherapy in Cardiology
Научно-практический рецензируемый журнал для кардиологов и терапевтов



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

2025



6 выпусков в год

**Результаты оригинальных
исследований, лекции, обзоры,
анализ клинической практики**

Двойное слепое рецензирование

Многоступенчатое редактирование

Включен в перечень ВАК

Включен в «Белый список»/ЕГПНИ

Все статьи в открытом доступе

Представлен в Scopus, Web of Science, DOAJ, Ulrich's Periodicals Directory, Cyberleninka
и Российском индексе научного цитирования (ядро РИНЦ) Science Index, «Белый список»/ЕГПНИ



www.rpcardio.online

РФК

Сравнительное изучение терапевтической эквивалентности (переносимость, безопасность и эффективность) и фармакокинетики оригинального и дженерического препаратов ривароксана у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий

Правкина Е. А., Переверзева К. Г.,
Якушин С. С. и др.552

Пациенты с сочетанием ишемической болезни сердца и хронической болезни почек в клинической практике: мультиморбидность и кардиоваскулярная фармакотерапия

Лукьянов М. М., Концевая А. В.,
Смирнов А. А. и др.563

СТРАНИЦЫ НАЦИОНАЛЬНОГО ОБЩЕСТВА ДОКАЗАТЕЛЬНОЙ ФАРМАКОТЕРАПИИ

Оценка влияния приверженности лечению на выживаемость при длительном наблюдении у пациентов, перенесших острый инфаркт миокарда, по данным регистра ПРОФИЛЬ-ИМ

Калайджян Е. П., Кутишенко Н. П., Марцевич С. Ю.,
Драпкина О. М.571

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Нарушения проводимости как ранний маркер гликогеноза сердца (синдром *PRKAG2*)

Куликова О. В., Мясников Р. П.,
Киселева А. В. и др.578

АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ КЛИНИЧЕСКОЙ ФАРМАКОЛОГИИ

Носительство аллелей гена *CYP2C19* и возможные межлекарственные взаимодействия у пациентов с ишемической болезнью сердца

Воробьева Н. А., Комиссарова Д. Д.,
Воронцова А. С., Ветошкина П. А.585

ИНФОРМАЦИЯ

A comparative study of the therapeutic equivalence (efficacy, safety, and tolerability) and pharmacokinetics of brand-name and generic rivaroxaban in patients with non-valvular atrial fibrillation

Pravkina E. A., Pereverzeva K. G.,
Yakushin S. S., et al.552

Patients with combination of coronary artery disease and chronic kidney disease in clinical practice: comorbidities and cardiovascular pharmacotherapy

Loukianov M. M., Kontsevaya A. V.,
Smirnov A. A., et al.563

PAGES OF RUSSIAN NATIONAL SOCIETY OF EVIDENCE-BASED PHARMACOTHERAPY

Impact of treatment adherence on survival during long-term follow-up in patients after acute myocardial infarction: data from the PROFILE-IM registry

Kalaydzhian E. P., Martsevich S. Yu., Kutishenko N. P.,
Drapkina O. M.571

CLINICAL CASE

Conduction disorders as an early marker of cardiac glycogenosis (*PRKAG2* syndrome)

Kulikova O. V., Myasnikov R. P.,
Kiseleva A. V., et al.578

CURRENT QUESTIONS OF CLINICAL PHARMACOLOGY

Carriage of *CYP2C19* gene alleles and possible drug-drug interactions in patients with coronary artery disease

Vorobyeva N. A., Komissarova D. D.,
Vorontsova A. S., Vetoshkina P. A.585

INFORMATION

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

От SCORE2 к SCORE2-РФ: разработка российской модели стратификации сердечно-сосудистого риска

Драпкина О. М.¹, Баланова Ю. А.^{1*}, Шальнова С. А.¹, Куценко В. А.¹, Свинин Г. Е.¹, Имаева А. Э.¹, Капустина А. В.¹, Евстифеева С. Е.¹, Муромцева Г. А.¹, Гоманова Л. И.¹, Максимов С. А.¹, Назаров Б. М.²

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

²ООО "Здоровая семья", Москва, Россия

Цель. Валидировать европейскую шкалу SCORE2 для оценки 10-летнего риска фатальных и нефатальных сердечно-сосудистых событий в российской популяции, а также создать адаптированную отечественную версию шкалы (SCORE2-РФ) с выделением пороговых значений для стратификации риска.

Материал и методы. Анализ выполнен на данных проспективного наблюдения российской когорты исследования ЭССЕ-РФ (2012–2014 гг., 10 регионов). В окончательную выборку вошли участники в возрасте 40–64 лет без сердечно-сосудистых заболеваний и сахарного диабета в анамнезе. Медиана наблюдения составила 11,5 лет. Комбинированная конечная точка (ККТ) включала смерть от сердечно-сосудистых причин, нефатальный инфаркт миокарда и/или инсульт. Для сбора данных использовались анкетирование, антропометрия и лабораторные исследования. Для оценки ассоциаций факторов риска с ККТ использовалась модель конкурирующих рисков Файна–Грея со стратификацией по региону и типу поселения. Вычисленные относительные риски были преобразованы в абсолютные вероятности. Точность прогноза исходной и адаптированной шкал оценивалась с помощью графиков Блэнда–Альтмана и расчета коэффициентов калибровки.

Результаты. Модель Файна–Грея подтвердила статистически значимую ассоциацию с ККТ для большинства компонентов SCORE2 (возраст, систолическое артериальное давление, общий холестерин, курение) у мужчин. У женщин для курения не выявлено значимой связи (HR 1,18; 95% ДИ: 0,73–1,91). Валидация показала, что оригинальная шкала SCORE2 удовлетворительно предсказывает риск для российских мужчин, незначительно его завышая (на 0,96 п.п. или в 1,11 раза), но для женщин прогноз оказался существенно завышен — в среднем на 3,12 п.п. или в 1,72 раза. На основе построенной модели Файна–Грея сконструирована адаптированная шкала SCORE2-РФ. Чтобы избежать смещения большей части популяции в категорию высокого риска при использовании оригинальных порогов SCORE2, предложены новые критерии стратификации, основанные на процентильном распределении риска внутри каждой возрастно-половой группы (низкий/умеренный, высокий, очень высокий риск).

Заключение. Адаптированная шкала SCORE2-РФ, разработанная на основе российских популяционных данных и использующая новые пороговые значения, является более точным и практичным инструментом для стратификации риска, а также принятия клинических решений в условиях российского здравоохранения.

Ключевые слова: шкала SCORE2, SCORE2-РФ, валидация, когортное исследование, стратификация риска, российская популяция, сердечно-сосудистый риск, ЭССЕ-РФ.



Для цитирования: Драпкина О. М., Баланова Ю. А., Шальнова С. А., Куценко В. А., Свинин Г. Е., Имаева А. Э., Капустина А. В., Евстифеева С. Е., Муромцева Г. А., Гоманова Л. И., Максимов С. А., Назаров Б. М. От SCORE2 к SCORE2-РФ: разработка российской модели стратификации сердечно-сосудистого риска. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2025;21(6):502–512. DOI: 10.20996/1819-6446-2025-3253. EDN: PPFLUM

From SCORE2 to SCORE2-RF: development of a Russian model for cardiovascular risk stratification

Drapkina O. M.¹, Balanova Yu. A.^{1*}, Shalnova S. A.¹, Kutsenko V. A.¹, Svinin G. E.¹, Imaeva A. E.¹, Kapustina A. V.¹, Evstifeeva S. E.¹, Muromtseva G. A.¹, Gomanova L. I.¹, Maksimov S. A.¹, Nazarov B. M.²

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

²"Healthy Family" LLC, Moscow, Russia

Aim. To validate the European SCORE2 scale for assessing the 10-year risk of fatal and non-fatal cardiovascular events in the Russian population and to develop an adapted local version of the scale (SCORE2-RF) with defined thresholds for risk stratification.

Material and methods. The analysis was performed on data from the prospective follow-up of the Russian cohort of the ESSE-RF study (2012–2014, 10 regions). The final sample included participants aged 40–64 years without a history of cardiovascular disease (CVD) or diabetes mellitus. The median follow-up was 11.5 years. The combined endpoint included death from cardiovascular causes, non-fatal myocardial infarction, and/or stroke. Data collection involved questionnaires, anthropometry, and laboratory tests. To assess the associations of risk factors with the combined cardiovascular endpoint, a Fine–Gray competing risks model with stratification by region and type of settlement was used. The calculated hazard ratios were converted into absolute probabilities. The prediction accuracy of the original and adapted scales was assessed using Bland–Altman plots and calibration coefficients.

Results. The Fine–Gray model confirmed a statistically significant association with the combined endpoint for most SCORE2 components (age, systolic blood pressure, total cholesterol, smoking) in men. In women, smoking did not show a significant association (HR 1.18; 95% CI: 0.73–1.91). Validation showed that the original SCORE2 scale satisfactorily predicted risk for Russian men, slightly overestimating it (by 0.96 percentage points or by a factor of 1.11), but the prognosis for women was significantly overestimated — on average by 3.12 percentage points or by a factor of 1.72. Based on the constructed Fine–Gray model, an adapted SCORE2-RF scale was developed. To avoid shifting most of the population into the high-risk category when using the original SCORE2 thresholds, new stratification criteria were proposed, based on the percentile distribution of risk within each age-sex group (low/moderate, high, very high risk).

Conclusion. The adapted SCORE2-RF scale, developed based on Russian population data and using new threshold values, is a more accurate and practical tool for risk stratification and clinical decision-making in the Russian healthcare setting.

Keywords: SCORE2 scale, SCORE2-RF validation, cohort study, risk stratification, Russian population, cardiovascular risk, ESSE-RF.

For citation: Drapkina O. M., Balanova Yu. A., Shalnova S. A., Kutsenko V. A., Svinin G. E., Imaeva A. E., Kapustina A. V., Evstifeeva S. E., Muromtseva G. A., Gomanova L. I., Maksimov S. A., Nazarov B. M. From SCORE2 to SCORE2-RF: development of a Russian model for cardiovascular risk stratification. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2025;21(6):502-512. DOI: 10.20996/1819-6446-2025-3253. EDN: PPFLUM

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

Received/Поступила: 02.10.2025

Review received/Рецензия получена: 24.10.2025

Accepted/Принята в печать: 25.11.2025

Введение

С момента публикации Европейским обществом кардиологов оригинальной шкалы Systematic COronary Risk Evaluation (SCORE) в 2003 г., она стала ключевым инструментом стратификации 10-летнего риска фатальных сердечно-сосудистых событий (ССС) в европейских, а также российских клинических рекомендациях [1]. Шкала, применяемая для лиц старше 40 лет, включает такие значимые компоненты как возраст, пол, курение, уровни холестерина и систолического артериального давления (АД). Шкала SCORE активно внедрялась в отечественные Клинические рекомендации, однако за годы использования был накоплен объем данных по её ограничениям. Так, расчет риска по SCORE выполняется только для фатальных СССР. Кроме того, исходные данные для шкалы собирались более 25 лет назад. За истекший период как в Европе, так и в Российской Федерации (РФ) значительно изменился профиль факторов риска (ФР). Так, в нашей стране существенно снизилась распространённость курения среди мужчин, тогда как частота ожирения, сахарного диабета, артериальной гипертензии (АГ) напротив, возросла [2-4]. Появились новые препараты, изменился охват лечением ряда хронических неинфекционных заболеваний (ХНИЗ). Отмечено снижение смертности от СССР в РФ [5].

В 2021 г. было представлено обновление — шкала SCORE2, принципиально новая модель, разработанная на 45 современных европейских когортах из 13 стран [6]. В Европе были выделены 4 региона в соответствии с уровнем смертности от СССР (низкий, умеренный, высокий, очень высокий) и проведена адаптация модели для каждого региона с учётом ожидаемой заболеваемости и распределения ФР.

Обновленная шкала SCORE2 включила такие компоненты как возраст, пол, курение, уровни систолического АД, холестерина (ХС), не входящего в состав липопротеинов высокой плотности (не-ХС ЛВП), вычисляемого как разность уровней общего холестерина (ОХС) и ХС липопротеинов высокой плотности (ЛВП). Важным отличием шкалы SCORE2 является предсказание не риска смерти от СССР в течение 10 лет, как в шкале SCORE, а риск первого нефаталь-

ного СССР для пациентов без атеросклеротических СССР и сахарного диабета (СД). Этот подход можно назвать более клинически ориентированным, так как для практического врача принципиально важно предупредить возникновение новых случаев заболеваний и их осложнений — инфаркта миокарда (ИМ), инсульта. Кроме того, шкала SCORE2 использует обновлённые данные и более сложные статистические модели, учитывающие конкурирующие риски и взаимодействие между ФР. Однако внедрение шкалы SCORE2 в нашей стране, отнесённой к регионам очень высокого риска, стало предметом оживлённой научной дискуссии в медицинском сообществе.

Как подчеркнула С. А. Шальнова (2022 г.), нововведение предполагает определение уровня не-ХС ЛВП, для чего необходима оценка уровня ХС ЛВП, не входящего в перечень показателей, включённых в протокол диспансеризации и профилактических осмотров, что затрудняет применение шкалы для массового скрининга [7]. Дополнение перечня показателей невозможно без соответствующих изменений в нормативной базе и целевого финансирования.

Важным аспектом для обсуждения остается валидация шкалы SCORE2 в регионах с очень высоким риском СССР, включающих РФ, поскольку она была проведена на крайне ограниченной выборке, представленной когортами лишь двух городов — Каунаса (Литва) и Новосибирска (РФ) [8, 9]. Эти две когорты нельзя считать репрезентативными для всего региона вследствие выраженной вариабельности в частоте ФР — как межстрановой, так и межрегиональной, что хорошо показано в эпидемиологических исследованиях [9, 10].

Отечественные популяционные исследования демонстрируют высокую распространённость модифицируемых ФР, входящих в SCORE2. Так, в третьем срезе российского популяционного одномоментного исследования «Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний в регионах Российской Федерации» (ЭССЕ-РФ3) распространённость повышенного уровня АД в популяции составила 44,8% среди мужчин и 38,8% среди женщин, курения — 27,9% и 7,7%, повышенного уровня не-ХС ЛВП — 74,6%, и 74,5%, соответственно [3, 11, 12]. В сравнении со шкалой

SCORE, доля имеющих очень высокий риск в РФ при использовании критериев SCORE2 удваивается [13]. В анализе А. М. Ериной и соавт. (2022) на репрезентативной выборке исследования ЭССЕ-РФ показано, что число обследованных без ССЗ, СД и хронической болезни почек, нуждающихся в гиполипидемической терапии для первичной профилактики при использовании критериев шкалы SCORE2 увеличивается в 14 раз по сравнению с критериями SCORE [14]. Кроме того, шкала SCORE2 для стран очень высокого риска, к которым относится РФ, практически полностью окрашена в красный цвет, соответствующий очень высокому риску. Это затрудняет принятие дифференцированных решений в отношении маршрутизации и тактики ведения больных, что отчётливо видно в сопоставлении, например, со страной среднего риска (рис. 1) [6].

Отдельно следует остановиться на вопросах, касающихся точности предсказанного риска согласно шкале SCORE2. Как показали G. E. Svinin и соавт. (2024 г.), если для российских мужчин SCORE2 является довольно точным инструментом прогнозирования риска, то для женщин модель систематически завышает риск, что обосновывает необходимость адаптации шкалы [13].

Таким образом, цель исследования — валидировать европейскую шкалу SCORE2 для оценки 10-летнего риска фатальных и нефатальных ССС в российской популяции, а также создать адаптированную отечественную версию шкалы (SCORE2-РФ) с выделением пороговых значений для стратификации риска.

Материал и методы

Для анализа использованы данные, полученные в проспективном наблюдении когорты, сформированной из репрезентативных выборок мужчин и женщин 35-64 лет, обследованных с откликом около 80% в рамках исследования ЭССЕ-РФ (2012-2014 гг., 10 регионов, n=7009) [15]. Все участники подписали информированное согласие на обследование и обработку персональных данных. Исследование было одобрено этическим комитетом ФГБУ «Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ныне — «НМИЦ ТПМ» Минздрава России). Для оценки наличия ХНИЗ и их ФР проведено анкетирование с использованием вопросника, сформулированного по модульному принципу, антропометрические измерения и взятие венозной крови с последующими лабораторными исследованиями. Детальное описание изученных переменных и критериев их оценки представлено ранее [16].

При формировании окончательной когорты для настоящего анализа были исключены участники моложе 40 лет, а также имеющие в анамнезе ишемическую болезнь сердца, ИМ, СД 2 типа, острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК), аритмии. Жизненный статус каждого участника проспективного наблюдения фиксировался каждые 2 года с уточнением причины смерти по Международной классификации болезней 10-го пересмотра. Комбинированная конечная точка (ККТ) включала смерть от сердечно-сосудистых причин и/или нефатальный ИМ и/или ОНМК. Медиана наблюдения составила 11,5 лет.

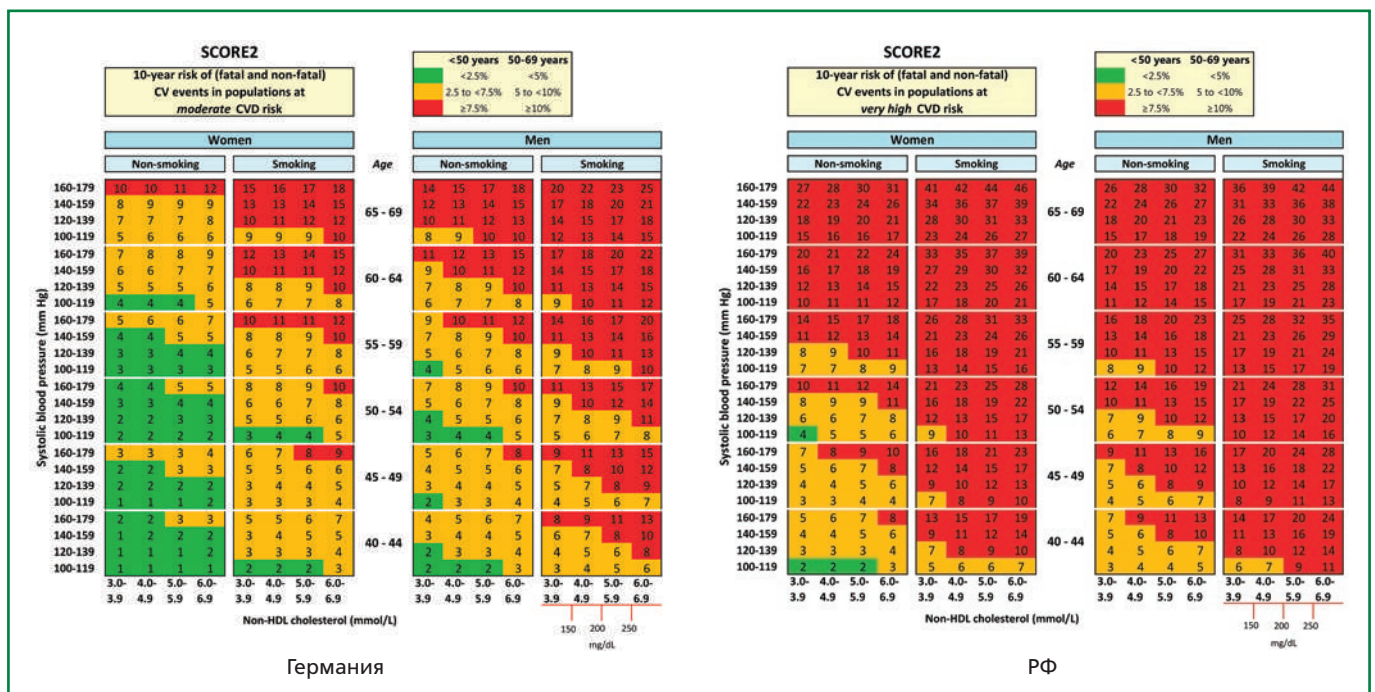


Рисунок 1. Шкала SCORE2 для стран со средним (Германия) и очень высоким уровнем риска (РФ) [6].

Статистический анализ

Статистический анализ выполнен с помощью языка статистического программирования R (версия 4.2). Основная часть статистических результатов находится в приложениях А-Г, размещенных онлайн на сайте журнала «Рациональная фармакотерапия в кардиологии».

Ассоциации ФР с ККТ оценивались с помощью моделей пропорциональных рисков Файна–Грея со стратификацией по региону и типу поселения (город/село). В качестве конкурирующего события рассматривалась смерть не от сердечно-сосудистых заболеваний. ФР включались в модели после линейной трансформации, использованной авторами оригинальной шкалы SCORE2. Для ФР приведено соответствующее отношение мгновенных рисков (hazard ratio, HR) и 95% доверительные интервалы (ДИ).

Относительные риски были переведены в абсолютную вероятность достижения участником ККТ в течение 10 лет. Использована модифицированная методика, ранее описанная Г. Е. Svinin и соавт. [13]. Потенциальный недостаток данных в отношении ККТ введен в модель как коэффициент пропорционального риска. Этот коэффициент оценен при помощи сопоставления данных ЭССЕ-РФ с данными Росстата на основе Российской базы данных по рождаемости и смертности (РосБРИС). Методология сравнения требует использования дополнительного эпидемиологического исследования с идеальным сбором конечных точек, в качестве которого выступило исследование MONICA (Multinational Monitoring of Trends and Determinants of Cardiovascular Diseases) [17]. Подробное описание методологии изложено в приложениях, размещенных онлайн на сайте журнала «Рациональная фармакотерапия в кардиологии».

Калибрация баллов SCORE2 и оцененных по выборке абсолютных рисков проведена при помощи линейной регрессии. Графики Блэнда–Альтмана созданы для случайной подвыборке из 1000 мужчин и 1000 женщин, чтобы избежать перегруженности рисунка. Значимость различий для всех проверяемых гипотез устанавливали на уровне $p < 0,05$.

Результаты

Для предварительной оценки вклада отдельных ФР в сердечно-сосудистый риск использована регрессия Файна–Грея. В модель включены ФР, использованные в оригинальном алгоритме SCORE2: возраст, уровень систолического АД, статус курения, а также уровни ОХС и ХС ЛВП, разность которых используется для определения не-ХС ЛВП. ФР включены как непрерывные переменные. Соответствующие отношения рисков показывают увеличение или уменьшение риска при изменении фактора на указанную величину. Выявлено, что у мужчин все факторы, кроме ХС ЛВП, продемонстрировали статистически значимую ассоциацию с риском возникновения ССС, тогда как у женщин помимо ХС ЛВП незначимым явилось курение (табл. 1).

Оригинальная модель SCORE2 помимо самих ФР включает дополнительно их взаимодействие с возрастом [6]. Переменные при этом формируются умножением ФР на возраст. Отношения рисков для них показывают, как меняется ассоциация ФР с конечной точкой при увеличении возраста. Если отношения рисков больше единицы — ассоциация фактора усиливается с возрастом, если меньше — ассоциация ослабевает. Заметим, что добавление взаимодействий сильно сказывается на ДИ самих ФР, это ожидаемое статистическое явление.

Таким образом, для прямого сопоставления коэффициентов SCORE2 и наших данных использована модель Файна–Грея, которая включала ФР и их взаимодействия с возрастом. Результаты продемонстрированы в табл. 2. Все отношения рисков оригинальной модели SCORE2 находятся в пределах ДИ, полученных нами для российской когорты. Однако резкое различие наблюдается для курения у женщин. В частности, отношения рисков для курения в оригинальной модели SCORE2 составляют 1,82 и 2,17 для мужчин и женщин, соответственно. То есть для курящих женщин риск достижения ККТ увеличивается более значимо, чем для мужчин. Полученные нами отношения рисков равны, соответственно, 1,51 и 1,29. Эти отношения рисков существенно меньше оригинальных.

Таблица 1. Отношения рисков для факторов, входящих в шкалу SCORE2, в российской популяции (модель конкурирующих рисков Файна–Грея)

Фактор	Мужчины HR (95% ДИ)	Женщины HR (95% ДИ)
Возраст (+ 5 лет)	1,2 (1,09-1,32)*	1,38 (1,21-1,57)*
Систолическое артериальное давление (+ 20 мм рт.ст.)	1,44 (1,28-1,62)*	1,25 (1,07-1,44)*
Холестерин липопротеинов высокой плотности (+0,5 ммоль/л)	0,91 (0,75-1,11)	0,78 (0,59-1,03)
Общий холестерин (+1 ммоль/л)	1,15 (1,04-1,28)*	1,22 (1,07-1,40)*
Курение в настоящее время	1,75 (1,37-2,23)*	1,18 (0,73-1,91)
* $p < 0,05$, HR — hazard ratio, отношение рисков, ДИ — доверительный интервал		

Таблица 2. Сравнение отношения рисков модели Файна–Грея для мужчин и женщин в модели SCORE2 и в российской когорте

Фактор	Мужчины		Женщины	
	SCORE2 HR (95% ДИ)	ЭССЕ-РФ HR (95% ДИ)	SCORE2 HR (95% ДИ)	ЭССЕ-РФ HR (95% ДИ)
Возраст (+ 5 лет)	1,45 (1,43-1,48)	1,32 (1,1-1,58)	1,59 (1,56-1,62)	1,38 (1,12-1,7)
САД (+ 20 мм рт.ст.)	1,32 (1,30-1,34)	1,38 (1,19-1,6)	1,37 (1,34-1,39)	1,22 (1,06-1,42)
ХС ЛВП (+0,5 ммоль/л)	0,76 (0,74-0,78)	0,93 (0,69-1,24)	0,77 (0,75-0,79)	0,8 (0,57-1,13)
ОХС (+1 ммоль/л)	1,16 (1,14-1,17)	1,09 (0,95-1,26)	1,11 (1,09-1,12)	1,22 (1,03-1,44)
Курение сейчас	1,82 (1,76-1,89)	1,51 (1,07-2,14)	2,17 (2,07-2,27)	1,29 (0,67-2,49)
САД × возраст	0,98 (0,97-0,98)	0,96 (0,88-1,05)	0,97 (0,96-0,98)	0,98 (0,86-1,12)
ХС ЛВП × возраст	1,04 (1,03-1,06)	1 (0,85-1,17)	1,06 (1,05-1,08)	1,03 (0,82-1,28)
ОХС × возраст	0,97 (0,96-0,98)	0,96 (0,89-1,03)	0,98 (0,97-0,99)	1 (0,87-1,14)
Курение × возраст	0,93 (0,91-0,95)	0,9 (0,75-1,08)	0,90 (0,87-0,92)	1,08 (0,74-1,59)

ОХС — общий холестерин, САД — систолическое артериальное давление, ХС ЛВП — холестерин липопротеинов высокой плотности, ЭССЕ-РФ — Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний в регионах Российской Федерации, SCORE — Systematic COronary Risk Evaluation

Наконец, для женщин направление взаимодействия курения с возрастом в оригинальной модели не совпадает с полученным на рассматриваемой выборке.

Следующим этапом анализа стала трансформация оценок относительного риска в абсолютный. Ключевой проблемой является предполагаемая неполнота сбора данных о конечных точках в когорте [18, 19]. Недоучет части реально произошедших фатальных и нефатальных ССС обусловлен ограничениями, связанными с процедурой сбора данных (миграция участников, потеря контакта, проблемы

доступа к медицинской документации). Для коррекции систематической ошибки, обусловленной недоучетом, была применена методология пропорционального пересчета рисков. Подробное описание пересчета приведено в приложении А на сайте журнала «Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии».

В результате описанного анализа введен и оценен коэффициент недоучета событий. Его можно интерпретировать как дополнительный риск 0,71 (95% ДИ: 0,64-0,79) относительно референсного эпидемиологического исследования. Упрощенно говоря, это зна-

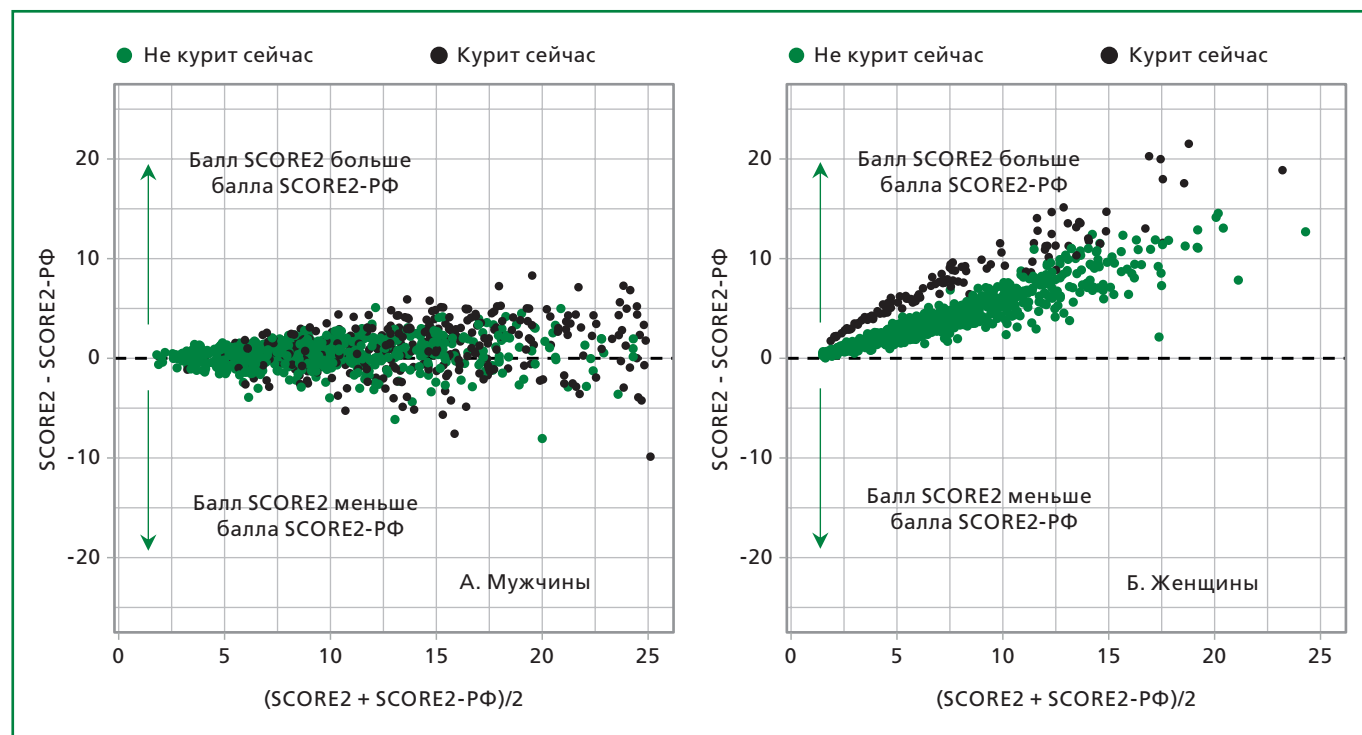


Рисунок 2. График Блэнда–Альтмана для мужчин (А) женщин (Б)

чит, что фиксируется только 71% фатальных и нефатальных исходов, реально произошедших в когорте ЭССЕ-РФ. Это интерпретируется как следствие ограниченного доступа к данным обязательного медицинского страхования и системам регистрации смертности.

Отдельно проведен анализ влияния COVID-19 на уровень смертности в рассматриваемой когорте (приложение Б на сайте журнала «Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии»). Было установлено, что пандемия оказала явное влияние на показатели общей смертности, однако её вклад в сердечно-сосудистую смертность и связанные с ней нефатальные события был невелик. В связи с этим данные за 2020-2021 гг. по указанным исходам исключать из анализа не представляется целесообразным.

Формулы, полученные на нашей когорте по методике авторов SCORE2 [6] с учетом потерь информации о ККТ, — и есть новая шкала сердечно-сосудистого риска, которая получила название SCORE2-

РФ. Формулы для расчета риска по шкале вынесены в приложение В на сайте журнала «Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии». Баллы абсолютного риска по шкале SCORE2-РФ, по сути, представляют собой ожидаемую частоту ККТ на нашей выборке. Поэтому можно считать их «эталонными» значениями риска и сравнить с ними значения риска, полученные на при помощи оригинального алгоритма SCORE2.

Выявлено, что для российских мужчин шкала SCORE2 переоценивает риск в среднем на 0,96 процентных пункта (или в 1,11 раза). Коэффициент калибрации равен 0,93 ($p < 0,001$), свободный член — $-0,12$ ($p = 0,164$). То есть, в среднем, для приведения балла по шкале SCORE2 к ожидаемой частоте ККТ достаточно умножить его на 0,93 и вычесть 0,12. Это означает, что SCORE2 незначительно отклоняется от риска, оцененного по когорте мужчин.

Иная картина наблюдается на когорте женщин. Шкала SCORE2 существенно переоценивает риск —

Женщины										Мужчины									
	Не курит					Курит					Не курит					Курит			
160-179	11	13	15	18	65-69	15	18	21	25	160-179	23	24	24	25	65-69	29	30	30	31
140-159	9	11	13	15		13	15	18	21	140-159	18	19	19	20		23	24	24	25
120-139	8	9	11	13		11	13	15	18	120-139	14	15	15	15		18	19	19	20
100-119	6	8	9	11		9	11	13	16	100-119	11	11	12	12		14	15	15	15
160-179	8	10	11	14	60-64	11	13	15	18	160-179	19	20	21	23	60-64	26	28	29	31
140-159	7	8	10	12		9	11	13	15	140-159	14	15	16	17		20	21	23	24
120-139	6	7	8	10		7	9	10	13	120-139	11	11	12	13		15	16	17	18
100-119	5	6	7	8		6	7	9	11	100-119	8	9	9	10		11	12	13	14
160-179	6	7	9	11	55-59	8	9	11	13	160-179	15	17	19	21	55-59	24	26	28	31
140-159	5	6	7	9		6	7	9	11	140-159	11	12	14	15		17	19	21	23
120-139	4	5	6	7		5	6	7	9	120-139	8	9	10	11		13	14	15	17
100-119	3	4	5	6		4	5	6	7	100-119	6	6	7	8		9	10	11	12
160-179	5	6	7	8	50-54	5	6	8	9	160-179	13	14	16	19	50-54	21	24	27	31
140-159	4	4	5	7		4	5	6	8	140-159	9	10	11	13		15	17	19	22
120-139	3	4	4	5		3	4	5	6	120-139	6	7	8	9		10	12	14	16
100-119	2	3	3	4		3	3	4	5	100-119	4	5	5	6		7	8	10	11
160-179	4	4	5	6	45-49	4	5	5	7	160-179	10	12	14	17	45-49	19	22	26	31
140-159	3	3	4	5		3	4	4	5	140-159	7	8	10	11		13	15	18	21
120-139	2	3	3	4		2	3	3	4	120-139	4	5	6	8		9	10	12	15
100-119	2	2	2	3		2	2	3	3	100-119	3	3	4	5		6	7	8	10
160-179	3	3	4	5	40-44	3	3	4	5	160-179	8	10	12	15	40-44	17	21	25	31
140-159	2	2	3	4		2	2	3	4	140-159	5	6	8	10		11	14	17	21
120-139	2	2	2	3		1	2	2	3	120-139	3	4	5	6		7	9	11	13
100-119	1	1	2	2		1	1	2	2	100-119	2	3	3	4		5	6	7	9
	3,0-3,9	4,0-4,9	5,0-5,9	6,0-6,9		3,0-3,9	4,0-4,9	5,0-5,9	6,0-6,9		3,0-3,9	4,0-4,9	5,0-5,9	6,0-6,9		3,0-3,9	4,0-4,9	5,0-5,9	6,0-6,9
не-ХС-ЛВП, ммоль/л										не-ХС-ЛВП, ммоль/л									

Рисунок 3. Адаптированные таблицы SCORE2-РФ 10-летнего риска возникновения ККТ для российских мужчин и женщин.

в среднем на 3,12 процентных пункта, или в 1,72 раза. Коэффициент калибровки равен 0,71 ($p < 0,001$), свободный член — 0,43 ($p < 0,001$). В среднем, для приведения балла по шкале SCORE2 к ожидаемой частоте ККТ следует умножить его на 0,71 и прибавить 0,44. Таким образом, для российских женщин шкала SCORE2 серьезно отклоняется от ожидаемой частоты событий, превышая ее практически в два раза.

Для иллюстрации сопоставления балла по шкале SCORE2 и SCORE2-РФ мы использовали графики Блэнда–Альтмана. Для мужчин график (рис. 2А) удовлетворительный: симметричность относительно

горизонтальной прямой указывает на отсутствие систематической недо- или переоценки, а однородность по цвету указывает, что для курящих и некурящих мужчин риск оценивается одинаково точно. Для женщин график выглядит неудовлетворительно: видно яркое смещение в сторону переоценки ожидаемой частоты событий и распад (рис. 2Б). Если у мужчин риск определяется достаточно точно, то у женщин продемонстрированы асимметрия и систематическое смещение, указывающее на завышение прогнозов SCORE2.

Таким образом, использование исходной шкалы SCORE2 для оценки абсолютного риска оправдано

	40-49 лет					50-59 лет					60-69 лет					40-49 лет					50-59 лет					60-69 лет					
	<div><3%</div>					<div><5%</div>					<div><9%</div>					<div><6%</div>					<div><11%</div>					<div><15%</div>					
	<div>3 до <4</div>					<div>5 до <7</div>					<div>9 до <11</div>					<div>6 до <12</div>					<div>11 до <16</div>					<div>15 до <21</div>					
	<div>≥4%</div>					<div>≥7%</div>					<div>≥11%</div>					<div>≥12%</div>					<div>≥16%</div>					<div>≥21%</div>					
Женщины												Мужчины																			
	Не курит						Курит						Не курит						Курит												
160-179	11	13	15	18	65-69	15	18	21	25		160-179	23	24	24	25	65-69	29	30	30	31											
140-159	9	11	13	15		13	15	18	21		140-159	18	19	19	20		23	24	24	25											
120-139	8	9	11	13		11	13	15	18		120-139	14	15	15	15		18	19	19	20											
100-119	6	8	9	11		9	11	13	16		100-119	11	11	12	12		14	15	15	15											
160-179	8	10	11	14	60-64	11	13	15	18		160-179	19	20	21	23	60-64	26	28	29	31											
140-159	7	8	10	12		9	11	13	15		140-159	14	15	16	17		20	21	23	24											
120-139	6	7	8	10		7	9	10	13		120-139	11	11	12	13		15	16	17	18											
100-119	5	6	7	8		6	7	9	11		100-119	8	9	9	10		11	12	13	14											
160-179	6	7	9	11	55-59	8	9	11	13		160-179	15	17	19	21	55-59	24	26	28	31											
140-159	5	6	7	9		6	7	9	11		140-159	11	12	14	15		17	19	21	23											
120-139	4	5	6	7		5	6	7	9		120-139	8	9	10	11		13	14	15	17											
100-119	3	4	5	6		4	5	6	7		100-119	6	6	7	8		9	10	11	12											
160-179	5	6	7	8	50-54	5	6	8	9		160-179	13	14	16	19	50-54	21	24	27	31											
140-159	4	4	5	7		4	5	6	8		140-159	9	10	11	13		15	17	19	22											
120-139	3	4	4	5		3	4	5	6		120-139	6	7	8	9		10	12	14	16											
100-119	2	3	3	4		3	3	4	5		100-119	4	5	5	6		7	8	10	11											
160-179	4	4	5	6	45-49	4	5	5	7		160-179	10	12	14	17	45-49	19	22	26	31											
140-159	3	3	4	5		3	4	4	5		140-159	7	8	10	11		13	15	18	21											
120-139	2	3	3	4		2	3	3	4		120-139	4	5	6	8		9	10	12	15											
100-119	2	2	2	3		2	2	3	3		100-119	3	3	4	5		6	7	8	10											
160-179	3	3	4	5	40-44	3	3	4	5		160-179	8	10	12	15	40-44	17	21	25	31											
140-159	2	2	3	4		2	2	3	4		140-159	5	6	8	10		11	14	17	21											
120-139	2	2	2	3		1	2	2	3		120-139	3	4	5	6		7	9	11	13											
100-119	1	1	2	2		1	1	2	2		100-119	2	3	3	4		5	6	7	9											
	3,0-3,9	4,0-4,9	5,0-5,9	6,0-6,9		3,0-3,9	4,0-4,9	5,0-5,9	6,0-6,9			3,0-3,9	4,0-4,9	5,0-5,9	6,0-6,9		3,0-3,9	4,0-4,9	5,0-5,9	6,0-6,9											
	не-ХС-ЛВП, ммоль/л											не-ХС-ЛВП, ммоль/л																			

Рисунок 4. Стратификация 10-летнего риска ССЗ для российских мужчин и женщин согласно адаптированной шкале SCORE2-РФ.

у российских мужчин, но не женщин. Мы предлагаем использовать SCORE2-РФ для обоих полов: для мужчин он несколько корректирует оригинальные оценки, а для женщин — существенно уточняет их. Новые таблицы, которые легли в основу отечественной шкалы SCORE2-РФ, определяющие 10-летний риск возникновения ККТ, представлены на рис. 3.

Различия в определяемом риске (в процентных пунктах) шкалы SCORE2-РФ в сравнении с оригинальной шкалой SCORE2 [6] для стран очень высокого риска представлены в приложении Г на сайте журнала «Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии».

Не менее важным стал следующий этап анализа. Как известно, использование оригинальных пороговых значений шкалы SCORE2 приводит к смещению российской популяции в зону высокого и очень высокого риска [14]. Такой подход делает невозможной маршрутизацию больных и стратификацию профилактических вмешательств. Это заставило нас разработать альтернативный подход к определению градаций риска аналогичный использованному разработчиками SCORE2 [6]. За основу была взята концепция процентного распределения риска внутри популяции. Для каждой возрастно-половой группы были определены три категории риска:

- низкий или умеренный риск: абсолютный риск ниже медианного;
- высокий риск: абсолютный риск выше медианного, но ниже 80 перцентили;
- очень высокий риск: абсолютный риск выше 80 перцентили.

Полученное разбиение показано на рис. 4. Следует отметить, что после адаптации пороговых значений у женщин область очень высокого риска оказалась визуально больше, чем у мужчин. Это объясняется тем, что в абсолютном выражении российские женщины имеют более благоприятный профиль риска. Следовательно, одинаковое абсолютное значение риска для женщины является более значимым отклонением от популяционной нормы, чем для мужчины, и требует более пристального внимания в отношении коррекции.

Обсуждение

Проведенный анализ затрагивает две важные проблемы, связанные с внедрением шкалы SCORE2 в РФ. Во-первых, это общая целесообразность применения в РФ европейской модели, разработанной для региона с «очень высоким риском», без предварительной валидации на отечественной когорте. Во-вторых, это критически важный вопрос адаптации модели для точного прогнозирования риска отдельно для мужчин и женщин с учетом уникальных особенностей российской популяции.

Настоящее исследование, выполненное на большой репрезентативной популяционной когорте

ЭССЕ-РФ с медианой наблюдения 11,5 лет, подтвердило и углубило выводы, сделанные ранее в работе G.E. Svinin и соавт. (2024 г.), в которой была рассмотрена валидация шкалы SCORE2 в российской популяции [13]. Наши результаты демонстрируют, что шкала SCORE2 незначительно завышает риск для российских мужчин (в 1,11 раза), тогда как для женщин отмечено существенное и систематическое завышение риска — в 1,72 раза. Это расхождение делает прямое применение SCORE2 для российских женщин клинически неоправданным, приводящим к гипердиагностике и избыточной нагрузке на систему здравоохранения. Можно предположить, что различие в оценке риска определяется особенностями распространенности и воздействия ФР в российской популяции. Итоги анализа с использованием модели конкурирующих рисков Файна–Грея не показали у женщин статистически значимой связи ККТ с таким ключевым ФР, как курение (HR 1,18; 95% ДИ: 0,73–1,91), в то время как для мужчин эта связь остается выраженной (HR 1,75; 95% ДИ: 1,37–2,23). Это хорошо согласуется с более низкими показателями распространенности и интенсивности курения среди российских женщин в сравнении с мужчинами [2, 11]. Вклад курения в выживаемость среди мужчин выражен сильнее в сравнении с женщинами [20]. В европейских странах среди женщин отмечена более высокая распространенность курения [21] в сравнении с российскими. Эти популяционные особенности, возможно, привели к завышенным коэффициентам при создании SCORE2 применительно к нашей стране.

Необходимость адаптации классической шкалы SCORE2 для российской популяции находит отклик как в российском, так и в международном опыте. Так, А.Р. Заирова и соавт. (2025 г.) продемонстрировали, что шкала SCORE2 выявила высокий и очень высокий риск у 98% относительно здоровых лиц в российской популяции, в то время как частота ССС у них составила лишь 1% за 5 лет наблюдения. Авторы отметили, что применение шкалы SCORE2 в РФ нецелесообразно [22]. Исследование, выполненное на когорте жителей Великобритании, продемонстрировало другие результаты — точное распределение категорий риска по шкале SCORE2, но не для пожилого населения согласно шкале SCORE2-OP (OP — Old Person) [23]. Высокая точность в распределении риска и прогностическая способность SCORE2 была отмечена для португальской популяции [24]. J. M. Kist и соавт. выявили, что для стран с низким риском, к которым относятся Нидерланды, шкала SCORE2 систематически занижает предсказанный риск ССЗ. Наибольшая недооценка риска была среди лиц, имеющих низкий уровень дохода, а также в этнических группах. Исследователи показали, что для этих категорий в большей мере подходит шкала для стран высокого риска [25]. Дальнейшая работа в этом направлении позволила сделать вывод, что добавление этни-

ческой принадлежности в модель прогнозирования риска SCORE2 в условиях многонациональной популяции Нидерландов повышает точность классификации риска [26]. Этот аспект крайне важен для перспектив разработки более точных отечественных предиктивных моделей, учитывая, что в РФ, по данным Росстата, насчитывается более чем 190 народов и этнических групп. Кроме того, необходимо принимать во внимание географическую уникальность страны — протяженность с востока на запад свыше 10000 км и расположение в пределах четырех основных климатических поясов.

Изучение применимости шкалы SCORE2 выполняется не только для европейских регионов. Научная группа, занимавшаяся валидацией SCORE2 в канадской популяции, выявила, что точность прогнозирования риска варьировала в зависимости от возрастной группы и подчеркнула необходимость региональной калибровки [27]. Для корейской популяции отмечено завышение риска при использовании шкал SCORE2 и SCORE2-OP во всех возрастных группах и для обоих полов, что еще раз доказывает: единая европейская модель не может быть универсально применима за пределами региона, для которого она создавалась [28].

Вторым важным результатом выполненного нами исследования стала разработка адаптированных пороговых значений для стратификации риска в отечественной популяции. Классическая модель SCORE2 определяет большую часть условно здоровой популяции в категории высокого и очень высокого риска, что делает инструмент бесполезным для практического здравоохранения. Мы применили популяционный подход, который опирается на распределение риска внутри каждой возрастно-половой группы. Такая трехуровневая классификация (низкий/умеренный, высокий и очень высокий риск) позволяет сконцентрировать ресурсы системы здравоохранения на группах, имеющих наибольший риск по сравнению со своей популяционной нормой, маршрутизировать пациентов в зависимости от уровня риска.

Интересно, что в адаптированной шкале SCORE2-РФ визуально область «очень высокого риска» оказалась больше у женщин, чем у мужчин, вследствие исходно более благоприятного профиля ФР. Можно предположить, что отклонение от средне-популяционного риска для женщин, чем такое же отклонение для мужчин и грозит более серьезными последствиями, требует пристального внимания.

Оценка суммарного сердечно-сосудистого риска является одним из фундаментальных принципов современной кардиологии, во многом определяющий подход к профилактике и лечению ССЗ. Это современный инструмент для принятия врачебных решений, который делает работу врача более персонализированной, эффективной и понятной для пациента. Богатый материал отечественных одномоментных

и когортных исследований, накопленный в отделе эпидемиологии ХНИЗ ФГБУ «НМИЦ ТПМ», открывает возможности для комплексного анализа подходов, определяющих сердечно-сосудистый риск. Так, на основе данных о распространенности и прогностической значимости ФР в РФ был проведен независимый отбор компонентов и создана российская прогностическая шкала 10-летнего риска наступления ССС — «Оценка Фатального и неФатального кардиоваскулярного риска» (ФЕНИКС), предназначенная для использования при массовых обследованиях населения [16]. Представленный в настоящей публикации анализ логически продолжает начатую Г. Е. Svinin и соавт. работу по валидации SCORE2 для использования в РФ [13]. В качестве следующего шага научной работы мы планируем сопоставление шкал SCORE2-РФ и ФЕНИКС на отечественных популяционных данных, а также разработку коэффициентов для более точного применения шкал риска с учетом региональных особенностей проживания населения РФ. Кроме того, увеличение доли пожилого населения во всем мире требует разработки мер, направленных на улучшение качества жизни и благополучия именно этого контингента, включая занятость, здравоохранение и социальную поддержку. Одним из направлений научной работы стала разработка модели «успешного старения», построенная на базе данных, полученных в ходе отечественных популяционных исследований — своего рода шкала, индикатор поддержания должного уровня здоровья и качества жизни пожилого населения РФ.

Ограничения исследования

Разработка шкалы выполнена на материалах обследования и последующего проспективного наблюдения представительных выборок мужчин и женщин 40-64 лет, проживающих в 11 регионах РФ с исключением лиц, ведущих асоциальный образ жизни и тяжёлых/нетранспортабельных больных. Ограничением нашего исследования является потенциальный недоучет нефатальных событий. Однако примененная методика коррекции с использованием референсных данных позволяет минимизировать эту систематическую ошибку.

Заключение

Таким образом, наряду с другими странами, в РФ проведена валидация шкалы SCORE2 на отечественных данных и предложена более точная модель прогнозирования риска — SCORE2-РФ для российских мужчин и женщин. Это дает возможность не просто «перекрасить» исходную шкалу SCORE2, решая проблему чрезвычайно пессимистичной оценки риска у подавляющей части населения. Предложенная модификация SCORE2-РФ учитывает уникальные особенности профиля риска в стране и является важным

шагом на пути создания практического инструмента для российского врача, позволяющего избежать как гипердиагностики, так и недооценки риска, и обеспечивающего персонализированный подход к назначению лечения и рациональное распределение ресурсов системы здравоохранения.

Благодарности

Авторы выражают глубокую признательность исследователям и медицинским работникам, участвовавшим в сборе данных в рамках проспективного наблюдения исследования ЭСCE-РФ.

References / Литература

1. Graham IM, Cooney MT, Bradley D, et al.; European Society of Cardiology Cardiovascular Risk Collaboration. Systematic Coronary Risk Evaluation (SCORE): JACC Focus Seminar 4/8. J Am Coll Cardiol. 2021;77(24):3046-57. DOI:10.1016/j.jacc.2021.04.052.
2. Balanova Iu.A., Shalnova SA, Deev AD, et al. Smoking prevalence in Russia. What has changed over 20 years? Russian Journal of Preventive Medicine. 2015;18(6):47-52. (In Russ.) [Баланова Ю.А., Шальнова С.А., Деев А.Д. и др. Распространенность курения в России. Что изменилось за 20 лет? Профилактическая медицина. 2015;18(6):47-52]. DOI:10.17116/profmed201518647-52.
3. Balanova Yu.A., Drapkina OM, Kutsenko VA, et al. Hypertension in the Russian population during the COVID-19 pandemic: sex differences in prevalence, treatment and its effectiveness. Data from the ESSE-RF3 study. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2023;22(8S):3785. (In Russ.) [Баланова Ю.А., Драпкина О.М., Куценко В.А. и др. Артериальная гипертензия в российской популяции в период пандемии COVID-19: гендерные различия в распространенности, лечении и его эффективности. Данные исследования ЭСCE-РФ3. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2023;22(8S):3785]. DOI:10.15829/1728-8800-2023-3785.
4. Balanova Yu.A., Shalnova SA, Deev AD, et al. Obesity in Russian population — prevalence and association with the non-communicable diseases risk factors. Russian Journal of Cardiology. 2018;6(6):123-30. (In Russ.) [Баланова Ю.А., Имаева А.Э., Концевая А.В. и др. Ожирение в российской популяции — распространенность и ассоциации с факторами риска хронических неинфекционных заболеваний. Российский кардиологический журнал. 2018;6(6):123-30]. DOI:10.15829/1560-4071-2018-6-123-130.
5. Semenov VYu, Samorodskaya IV. Changes of male and female cardiovascular mortality in the Russian Federation over 2013-2022. Russian Journal of Cardiology. 2025;30(5):30-5. (In Russ.) [Семенов В.Ю., Самородская И.В. Динамика мужской и женской смертности от болезней системы кровообращения в Российской Федерации (2013-2022гг.). Российский кардиологический журнал. 2025;30(5):30-5]. DOI:10.15829/1560-4071-2025-6086.
6. SCORE2 working group and ESC Cardiovascular risk collaboration. SCORE2 risk prediction algorithms: new models to estimate 10-year risk of cardiovascular disease in Europe. Eur Heart J. 2021;42(25):2439-54. DOI:10.1093/eurheartj/ehab309.
7. Shalnova SA. Comments on the section "Cardiovascular risk estimation" in the 2021 European Society of Cardiology guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2022;21(1):3171. (In Russ.) [Шальнова С.А. Комментарии к разделу "Оценка сердечно-сосудистого риска" в Европейских рекомендациях по профилактике сердечно-сосудистых заболеваний в клинической практике 2021 года. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2022;21(1):3171]. DOI:10.15829/1728-8800-2022-3171.
8. Chipayo-Gonzales D, Ramakrishna H, Nuñez-Gil JJ. Score2: A New Updated Algorithm to Predict Cardiovascular Disease Risk in Europe. J Cardiothorac Vasc Anesth. 2022;36(1):18-21. DOI:10.1053/j.jvca.2021.09.033.
9. Drapkina OM, Shalnova SA, Balanova Yu.A., et al. Atlas of Risk Factors for Chronic Non-Infectious Diseases Based on the ESSE-RF, ESSE-2, and ESSE-RF 3 Studies: Educational Manual. Moscow: ROPNIZ, OOO «Silicea-Poligraf». 2025. (In Russ.) [Драпкина О. М., Шальнова С. А., Баланова Ю. А. и др. Атлас факторов риска хронических неинфекционных заболеваний по данным исследований ЭСCE-РФ, ЭСCE-РФ2, ЭСCE-РФ3: учебное наглядное пособие. М.: РОПНИЗ,

Отношения и Деятельность. Исследование выполнено в рамках Государственного задания к ФГБУ «НМИЦ ТПМ» Минздрава России на 2024-2025 гг. №124013100902-3 «Моделирование риска хронических неинфекционных заболеваний/сердечно-сосудистых заболеваний на основе российских проспективных популяционных исследований с целью создания отечественной шкалы прогнозирования риска развития заболеваний».

Relationships and Activities. The study was performed within the framework of the State Assignment to the Federal State Budgetary Institution "NMITS TPM" of the Ministry of Health of the Russian Federation for 2024-2025 №124013100902-3 "Modeling the risk of chronic noncommunicable diseases/cardiovascular diseases based on Russian prospective population studies in order to create a national scale for predicting the risk of developing diseases".

- ООО «Силиция-Полиграф». 2025]. ISBN: 978-5-6053845-4-0. DOI:10.15829/ROPNIZ-d102-2025.
10. Zhou B, Perel P, Mensah GA, Ezzati M. Global epidemiology, health burden and effective interventions for elevated blood pressure and hypertension. Nat Rev Cardiol. 2021;18(11):785-802. DOI:10.1038/s41569-021-00559-8.
 11. Balanova Yu.A., Имаева А.Э., Шальнова С.А., et al. Behavioral risk factors in the Russian population: focus on tobacco consumption. The ESSE-RF3 study results. Russian Journal of Preventive Medicine. 2024;27(10):36-44. (In Russ.) [Баланова Ю.А., Имаева А.Э., Шальнова С.А. и др. Поведенческие факторы риска в российской популяции: фокус на потребление табака. Результаты исследования ЭСCE-РФ3. Профилактическая медицина. 2024;27(10):36-44]. DOI:10.17116/profmed20242710136.
 12. Shalnova SA, Metelskaya VA, Kutsenko VA, et al. Non-High Density Lipoprotein Cholesterol: A Modern Benchmark for Assessing Lipid Metabolism Disorders. Rational Pharmacotherapy in Cardiology. 2022;18(4):366-75. 2022;18(4):366-75. (In Russ.) [Шальнова С.А., Метельская В.А., Куценко В.А. и др. Холестерин, не входящий в состав липопротеинов высокой плотности: современный ориентир оценки нарушений липидного обмена. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2022;18(4):366-75]. DOI:10.20996/1819-6446-2022-07-01
 13. Svinin GE, Kutsenko VA, Shalnova SA, et al. Validation of SCORE2 on a sample from the Russian population and adaptation for the very high cardiovascular disease risk region. PLoS One. 2024;19(4):e0300974. DOI:10.1371/journal.pone.0300974.
 14. Erina AM, Usoltsev DA, Boyarinova MA, et al. Appointment of lipid-lowering therapy in the Russian population: comparison of SCORE and SCORE2 (according to the ESSE-RF study). Russian Journal of Cardiology. 2022;27(5):7-13. (In Russ.) [Ерина А.М., Усольцев Д.А., Бояринова М.А. и др. Потребность в назначении гиполипидемической терапии в российской популяции: сравнение шкал SCORE и SCORE2 (по данным исследования ЭСCE-РФ). Российский кардиологический журнал. 2022;27(5):5006]. DOI:10.15829/1560-4071-2022-5006.
 15. Scientific Organizing Committee of the ESSE-RF. Epidemiology of cardiovascular diseases in different regions of Russia (ESSE-RF). The rationale for and design of the study. Profilakticheskaya Meditsina. 2013;16(6):25-34. (In Russ.) [Научно-организационный комитет проекта ЭСCE-РФ. Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний в различных регионах России (ЭСCE-РФ). Обоснование и дизайн исследования. Профилактическая медицина. 2013;16(6):25-34].
 16. Drapkina O.M., Shalnova S.A., Balanova Yu.A., et al. The Russian prognostic scale "PHOENIX" — a novel domestic tool for cardiovascular risk assessment. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2025;24(9):4510. (In Russ.) [Драпкина О.М., Шальнова С.А., Баланова Ю.А. и др. Российская прогностическая шкала «ФЕНИКС» — новый отечественный инструмент для оценки кардиоваскулярного риска. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2025;24(9):4510]. DOI: 10.15829/1728-8800-2025-4510.
 17. The World Health Organization MONICA Project (monitoring trends and determinants in cardiovascular disease): a major international collaboration. WHO MONICA Project Principal Investigators. J Clin Epidemiol. 1988;41(2):105-14. DOI:10.1016/0895-4356(88)90084-4.
 18. Kapustina AV, Deev AD, Khudiakov MB, Shalnova SA. Characteristics of the healthy status of people aged 55 years and over who have refused to be examined. Experience of a cohort epidemiological survey. Russian Journal of Preventive

- Medicine. 2015;18(6):40-6. (In Russ.) [Капустина А.В., Деев А.Д., Худяков М.Б., Шальнова С.А. Характеристика здоровья лиц в возрасте 55 лет и старше, отказавшихся от обследования. Опыт когортного эпидемиологического исследования. Профилактическая медицина. 2015;18(6):40-6]. DOI:10.17116/profmed201518640-46.
19. Kapustina AV, Evstifeeva SE, Muromtseva GA, et al. Investigation of the vital status and nonfatal cardiovascular events in the prospective cohort study of the epidemiology of cardiovascular diseases and their risk factors in different regions of the Russian Federation (ESSE-RF). Russian Journal of Preventive Medicine. 2014;17(6):26-31. (In Russ.) [Капустина А.В., Евстифеева С.Е., Муромцева Г.А. и др. Изучение витального статуса и нефатальных сердечно-сосудистых осложнений на проспективном этапе когортного исследования «Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний и их факторов риска в различных регионах Российской Федерации (ЭССЕ-РФ)». Профилактическая медицина. 2014;17(6):26-31].
20. Shalnova SA, Balanova YuA, Vilkov VG, et al. How to interpret and use the results of epidemiological studies in healthcare practice. Methodological Rationale. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2022;21(11):3475. (In Russ.) [Шальнова С.А., Баланова Ю.А., Вилков В.Г. и др. Как понимать и использовать результаты эпидемиологических исследований в практике здравоохранения. Методическое пособие. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2022;21(11):3475]. DOI:10.15829/1728-8800-2022-3475.
21. Jafari A, Rajabi A, Gholian-Aval M, et al. National, regional, and global prevalence of cigarette smoking among women/females in the general population: a systematic review and meta-analysis. Environ Health Prev Med. 2021;26(1):5. DOI:10.1186/s12199-020-00924-y.
22. Zairova AR, Rogoz AN, Oshchepkova EV, et al. SCORE2 cardiovascular risk stratification of an urban adult population sample and evaluation of its effectiveness based on 5-year follow-up. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2025;24(1):4184. (In Russ.) [Заирова А.Р., Рогоза А.Н., Ощепкова Е.В. и др. Стратификация сердечно-сосудистого риска с использованием шкалы SCORE2 в популяционной выборке взрослого городского населения и оценка ее эффективности по результатам 5-летнего наблюдения. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2025;24(1):4184]. DOI:10.15829/1728-8800-2025-4184.
23. van Trier TJ, Snarterse M, Boekholdt SM, et al. Validation of Systematic Coronary Risk Evaluation 2 (SCORE2) and SCORE2-Older Persons in the EPIC-Norfolk prospective population cohort. Eur J Prev Cardiol. 2024;31(2):182-9. DOI:10.1093/eurjpc/zwad318.
24. Temtem M, Mendonça MI, Santos M, et al. Validation of the SCORE2 risk prediction algorithm in a Portuguese population: A new model to estimate 10-year cardiovascular disease incidence in Europe. Rev Port Cardiol. 2024;43(8):437-44. DOI:10.1016/j.repc.2023.10.011.
25. Kist JM, Vos RC, Mairuhu ATA, et al. SCORE2 cardiovascular risk prediction models in an ethnic and socioeconomic diverse population in the Netherlands: an external validation study. EclinicalMedicine. 2023;57:101862. DOI:10.1016/j.eclinm.2023.101862.
26. van Apeldoorn JAN, Hageman SHJ, Harskamp RE, et al. Adding ethnicity to cardiovascular risk prediction: External validation and model updating of SCORE2 using data from the HELIUS population cohort. Int J Cardiol. 2024;417:132525. DOI:10.1016/j.ijcard.2024.132525.
27. Sud M, Sivaswamy A, Austin PC, et al. Validation of the European SCORE2 models in a Canadian primary care cohort. Eur J Prev Cardiol. 2024;31(6). DOI:10.1093/eurjpc/zwad352.
28. Choi J, Sung S, Park SK, et al. SCORE and SCORE2 in East Asian Population: A Performance Comparison. JACC Asia. 2024;4(4):265-74. DOI:10.1016/j.jacasi.2023.10.013.

Сведения об Авторах/About the Authors

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

Баланова Юлия Андреевна [Yulia A. Balanova]
eLibrary SPIN 7417-2194, ORCID 0000-0001-8011-2798

Шальнова Светлана Анатольевна [Svetlana A. Shalnova]
eLibrary SPIN 9189-8637, ORCID 0000-0003-2087-6483

Куценко Владимир Александрович [Vladimir A. Kutsenko]
eLibrary SPIN 8567-1789, ORCID 0000-0001-9844-3122

Свинин Глеб Евгеньевич [Gleb E. Svinin]
eLibrary SPIN 4660-1532, ORCID 0000-0002-9148-4703

Имаева Асия Эмвяровна [Asiia E. Имаева]
eLibrary SPIN 7568-9285, ORCID 0000-0002-9332-0622

Капустина Анна Владимировна [Anna V. Kapustina]
eLibrary SPIN 1280-2172, ORCID 0000-0002-9624-9374

Евстифеева Светлана Евгеньевна [Svetlana E. Evstifeeva]
eLibrary SPIN 3706-2581, ORCID 0000-0002-7486-4667

Муромцева Галина Аркадьевна [Galina A. Muromtseva]
eLibrary SPIN 9872-8010, ORCID 0000-0002-0240-3941

Гоманова Лилия Ильинична [Liliya I Gomanova]
eLibrary SPIN 3832-2089, ORCID 0000-0002-6713-7090

Максимов Сергей Алексеевич [Sergey A. Maximov]
eLibrary SPIN 4362-1967, ORCID 0000-0003-0545-2586

Назаров Бадриддин Мухиддинович [Badriddin M Nazarov]
eLibrary SPIN 2354-3729, ORCID 0000-0003-2145-1284

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Ассоциации интегральных шкал оценки ментального здоровья с сердечно-сосудистыми заболеваниями и смертностью лиц 55 лет и старше

Имаева А. Э. *, Куценко В. А., Имаева Н. А., Баланова Ю. А., Капустина А. В., Шальнова С. А., Драпкина О. М.

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

Цель. Разработать новые интегральные шкалы оценки ментального здоровья, объединяющие показатели психоэмоционального и когнитивного функционирования, и проанализировать их ассоциации с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) и смертностью у лиц в возрасте 55 лет и старше.

Материал и методы. Исследование проведено в рамках проспективного когортного исследования «Стресс, старение и здоровье в России» (SAHR). Всего включено 1876 человек (898 мужчин и 978 женщин), обследованных в 2007-2009 гг. С помощью метода главных компонент с варимакс-вращением из 11 исходных показателей (самооценка здоровья, качество жизни, воспринимаемый стресс, депрессия, когнитивный статус, слухоречевая память, степень доверия, locus контроля, общая поддержка, стратегии совладающего поведения) были сформированы пять интегральных шкал: психологическая, самооценки здоровья, когнитивная, социальной адаптации и уровня доверия. Эпидемиологический диагноз артериальной гипертензии, острого нарушения мозгового кровообращения, ишемической болезни сердца, инфаркта миокарда устанавливался по данным опросного и инструментального методов обследования. Медиана периода наблюдения составила 13 лет, в течение которого умерли 559 мужчин и 369 женщин, из них 296 и 196 — от ССЗ, соответственно. Анализ ассоциаций шкал с ССЗ проводился с помощью логистической регрессии, со смертностью от всех причин и ССЗ — с использованием регрессии Кокса с поправкой на факторы риска и ССЗ.

Результаты. По результатам исследования у мужчин нарушения психологического и когнитивного функционирования, а также плохая самооценка здоровья были ассоциированы с наличием острого нарушения мозгового кровообращения, инфарктом миокарда и ишемической болезнью сердца, а у женщин только с инсультом и инфарктом миокарда (самооценка здоровья). В отношении смертности многофакторный анализ показал, что когнитивные нарушения и плохое здоровье по данным шкалы самооценки здоровья статистически значимо повышали риск смерти от всех причин, независимо от пола и после поправки на социально-демографические и клинические показатели. Аналогичная картина наблюдалась для смертности от ССЗ. У женщин дополнительным независимым фактором риска смерти от всех причин являлись проблемы с социальной адаптацией.

Закключение. Разработанные интегральные шкалы ментального здоровья значимо ассоциируются с ССЗ и смертностью среди лиц старше 55 лет. Шкалы самооценки здоровья и когнитивного функционирования обладают высокой предсказательной способностью в отношении риска смерти для обоих полов, что подчеркивает их важность в клинической практике для оценки общего здоровья и прогноза.

Ключевые слова: ментальное здоровье, психические расстройства, когнитивные нарушения, сердечно-сосудистые заболевания, смертность, пожилое население, старение.



Для цитирования: Имаева А. Э., Куценко В. А., Имаева Н. А., Баланова Ю. А., Капустина А. В., Шальнова С. А., Драпкина О. М. Ассоциации интегральных шкал оценки ментального здоровья с сердечно-сосудистыми заболеваниями и смертностью лиц 55 лет и старше. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2025;21(6):513-520. DOI: 10.20996/1819-6446-2025-3259. EDN: ITUVCA

Associations of composite mental health assessment scales with cardiovascular diseases and mortality in population aged 55 years and older

Imaeva A. E. *, Kutsenko V. A., Imaeva N. A., Balanova Yu. A., Kapustina A. V., Shalnova S. A., Drapkina O. M.
National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine, Moscow, Russia

Aim. To develop new composite mental health assessment scales integrating indicators of psycho-emotional and cognitive functioning, and to analyze their associations with cardiovascular diseases (CVD) and mortality in population aged 55 and older.

Material and methods. The study was conducted as part of the prospective cohort study "Stress, Aging, and Health in Russia" (SAHR). A total of 1876 individuals (898 men and 978 women) examined between 2007-2009 were included. Using principal component analysis with varimax rotation applied to 11 initial indicators (self-rated health, quality of life, perceived stress, depression, cognitive status, auditory-verbal memory, level of trust, locus of control, general support, coping strategies), five composite scales were formed: Psychological, Self-Rated Health, Cognitive, Social Adaptation, and Trust Level. Epidemiological diagnosis of arterial hypertension, acute cerebrovascular accident (stroke), coronary artery disease (CAD), and myocardial infarction (MI) was established based on questionnaire data and instrumental examination methods. The median follow-up period was 13 years, during which 559 men and 369 women died, including 296 and 196 from CVD, respectively. Associations of the scales with CVD were analyzed using logistic regression, while associations with all-cause and CVD mortality were analyzed using Cox regression, adjusted for risk factors and CVD.

Results. In men, psychological and cognitive impairments, as well as poor self-rated health, were associated with the presence of stroke, MI, and CAD. In women, these indicators were associated only with stroke and MI (self-rated health). Regarding mortality, multivariate analysis showed that cognitive impairment and poor health according to the self-rated health scale significantly increased the risk of all-cause mortality, regardless of gender and after adjustment for socio-demographic and clinical indicators. Similar results were observed for CVD mortality. In women, problems with social adaptation were an additional risk factor for all-cause mortality.

Conclusion. The developed composite mental health assessment scales were significantly associated with CVD and mortality in individuals 55 years and older. The Self-Rated Health and Cognitive Functioning scales have high predictive power for mortality risk in both genders, that highlights their importance in clinical practice for assessing overall health and prognosis.

Keywords: mental health, mental disorders, cognitive impairment, cardiovascular diseases, mortality, elderly population, aging.

For citation: Imaeva A. E., Kutsenko V. A., Imaeva N. A., Balanova Yu. A., Kapustina A. V., Shalnova S. A., Drapkina O. M. Associations of composite mental health assessment scales with cardiovascular diseases and mortality in population aged 55 years and older. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2025;21(6):513-520. DOI: 10.20996/1819-6446-2025-3259. EDN: ITUVCA

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

Received/Поступила: 24.10.2025

Review received/Рецензия получена: 18.11.2025

Accepted/Принята в печать: 26.11.2025

Введение

В настоящее время наблюдаются глобальные изменения демографической ситуации, обусловленные увеличением продолжительности жизни и доли пожилого населения. Эти изменения сопровождаются закономерным ростом возраст-ассоциированных патологических состояний: нейродегенеративных и сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). При этом ССЗ, несмотря на достигнутые успехи в своевременной диагностике и лечении, до сих пор являются ведущей причиной смерти пожилого населения, в том числе из-за факторов риска, характерных для этой возрастной группы [1].

Психические и когнитивные нарушения являются одной из ключевых проблем, препятствующих здоровому старению. Более 14% лиц старше 70 лет страдают психическими или неврологическими расстройствами, которые к тому же становятся причиной 6% случаев инвалидности¹. Кроме того, эти заболевания ассоциированы с повышенным риском развития и прогрессирования ССЗ, а также худшим прогнозом. Наличие депрессии связано с увеличенным риском развития ишемической болезни сердца (ИБС) у лиц в возрасте 60 лет и старше, а высокий уровень воспринимаемого стресса ассоциируется с сердечно-сосудистыми осложнениями у пожилых пациентов с ИБС [2, 3]. При этом, риск развития депрессии у пожилых повышается при наличии высокого уровня воспринимаемого стресса [4]. Еще одним показателем, влияющим на продолжительность жизни лиц старшей возрастной группы, являются когнитивные нарушения, распространенность которых, по некоторым данным, составляет около 24% [5, 6].

В настоящее время для оценки различных показателей ментального здоровья, таких как психоэмоциональное и когнитивное функционирование, разработан целый ряд соответствующих шкал. С одной стороны, данные инструменты дополняют друг друга, так как позволяют проанализировать различные аспекты ментального здоровья. С другой стороны, зачастую

эти шкалы тесно коррелируют друг с другом, что влияет на мощность анализа ассоциации выявляемых с их помощью факторов риска и смертности, затрудняя оценку вклада каждого из них по отдельности.

Таким образом, цель исследования — разработать новые интегральные шкалы оценки ментального здоровья, объединяющие показатели психоэмоционального и когнитивного функционирования, и проанализировать их ассоциации с сердечно-сосудистыми заболеваниями и смертностью населения 55 лет и старше.

Материал и методы

В настоящий анализ включены данные проспективного когортного исследования «Стресс, старение и здоровье» (Stress, Aging and Health in Russia — SAHR), в ФГБУ «Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины» (ФГБУ ГНИЦ ПМ) Минздрава России, в настоящее время в ФГБУ НМИЦ ТПМ Минздрава России при участии Института демографических исследований Макса Планка (Росток, Германия) и Университета Дьюка (Дарем, США). Подробный протокол исследования опубликован ранее [7]. Исследование было одобрено независимым этическим комитетом ФГБУ ГНИЦ ПМ Минздрава России и экспертным советом университета Дьюка. Обследование выборки (1876 человек в возрасте 55 лет и старше, в том числе 898 мужчин и 978 женщин) было проведено в 2007-2009 гг. и включало опрос, инструментальные и лабораторные методы. Все участники перед обследованием подписывали информированное согласие. Анкета была разработана совместно с международными экспертами по модульному типу.

В формировании интегральных шкал оценки ментального здоровья использовались следующие показатели: плохое самочувствие по данным самооценки здоровья, низкое качество жизни (SF-36 Health Status Survey), наличие снижения слухоречевой памяти (Филадельфийский тест), когнитивные нару-

¹ Global Burden of Disease (GBD) [online database]. Seattle: Institute for Health Metrics and Evaluation; 2024 (<https://vizhub.healthdata.org/gbd-results/>)

шения (краткая шкала оценки психического статуса), воспринимаемый стресс (Perceived Stress Scale-10), ощущение контроля и чувства доверия, наличие депрессии (вопросник Кембриджского Университета), а также международные валидированные вопросники на использование различных стратегий совладающего поведения. Самооценка здоровья оценивалась с помощью стандартного опросника, включающего три вопроса: Как Вы оцениваете в настоящее время состояние Вашего здоровья в целом? Как Вы в целом оцениваете свое здоровье сейчас по сравнению с тем, каким оно было год назад? По сравнению с другими людьми Вашего возраста, как Вы оцениваете собственное здоровье? Каждому ответу был присвоен определенный балл, далее все ответы были просуммированы и поделены на квантили. Показатель «плохого здоровья», по данным самооценки здоровья, устанавливался на уровне первой квантили [7].

Социально-демографический модуль содержал вопросы о половой принадлежности, возрасте, семейном положении, наличии детей, проживании в одиночестве, образовании, занятости на момент обследования и самооценке уровня достатка [7]. Модуль, содержащий сведения о поведенческих факторах риска, включал вопросы о статусе курения и потребления алкоголя [7].

Диагноз острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) устанавливался на основании данных анамнеза. Артериальная гипертензия (АГ) диагностировалась при наличии систолического артериального давления ≥ 140 мм рт.ст. и/или диастолического артериального давления ≥ 90 мм рт.ст., или приема гипотензивных препаратов. Артериальное давление измеряли электронным автоматическим тонометром Omron HEM-712 дважды с интервалом примерно 2-3 минуты. В анализ включено среднее из двух измерений. Эпидемиологический диагноз ИБС и инфаркта миокарда (ИМ) устанавливался по данным результатов электрокардиографии, закодированной согласно Миннесотскому коду, а также с помощью вопросника Роуза [7].

Сбор конечных точек (смерть от всех причин или ССЗ) осуществлялся с помощью стандартных методов, применяемых в эпидемиологических исследованиях². За период наблюдения (медиана — 13 лет) от всех причин умерли 559 мужчин и 369 женщин, из них 296 и 196 — от ССЗ, соответственно. Контакт был потерян с менее чем 1% участников.

Статистический анализ

Статистический анализ проводился с помощью среды анализа данных R 4.5. Бинарные переменные описаны при помощи абсолютных и относительных частот, непрерывные — при помощи среднего и стандартного отклонения. Сравнение бинарных параметров между независимыми группами проведено

при помощи точного критерия Фишера, непрерывных — при помощи критерия Манна–Уитни.

Для выделения интегральных шкал ментального здоровья использован метод главных компонент с варимакс-вращением. При построении использованы показатели, из которых при помощи линейной регрессии было удалено влияние пола и возраста. Выделено пять компонент, так как столько компонент при анализе без вращения имели собственное значение больше 0,9. Каждая полученная после варимакс-вращения компонента была приближена при помощи линейной регрессии только по признакам, чья факторная нагрузка была выше 0,5. Полученные шкалы были сопоставлены с общей смертностью, центрированы и нормированы так, чтобы на их значения в выборке лежали в интервале от 0 до 10. При анализе «неблагоприятными» считали значения, входящие в пятую квантиль, которая была рассчитана отдельно для мужчин и женщин. Ассоциации построенных шкал с переменными оценивались с помощью логистической регрессии, со смертностью от всех причин и ССЗ — с помощью модели пропорциональных рисков Кокса. Уровень значимости проверяемых гипотез выбран равным 0,05.

Результаты

Сравнительный анализ социально-демографических и клинических показателей выявил статистически значимые гендерные различия (табл. 1). Так, среди мужчин чаще встречались участники с профессиональной деятельностью, связанной с физическим трудом, злоупотребляющие алкоголем и курящие на момент обследования. Тогда как женщины значимо чаще проживали в одиночестве, не состояли в браке, не имели детей, не работали и имели доход ниже среднего. Диагноз ОНМК и ИМ статистически значимо чаще устанавливался среди мужчин. Статистически значимых гендерных различий в частоте АГ и ИБС выявлено не было.

С помощью метода главных компонент из 11 различных показателей психического и когнитивного функционирования были сформированы 5 интегральных шкал ментального здоровья: шкала психологического функционирования, в которую включена психологическая компонента опросника SF-36, опросник на воспринимаемый стресс, опросник на locus контроля и анкета на наличие депрессии; шкала самооценки здоровья, в которую вошли физическая компонента опросника SF-36 и опросник по самооценке здоровья; шкала когнитивного функционирования, в которую вошли краткий опросник оценки психического статуса и филадельфийский тест; шкала социальной адаптации, состоящая из опросника об общей поддержке и опросника о стратегиях совладающего поведения, ориентированных на эмоциональное со-

² Mullner Ross M. Epidemiology. Sources of epidemiological data. [on-line]. Encyclopedia Britannica. 2025, (<https://www.britannica.com/science/epidemiology>)

Таблица 1. Социально-демографическая и клиническая характеристика выборки в зависимости от пола

Параметр	Все	Мужчины (n=898)	Женщины (n=978)	p
Возраст, лет (M±SD)	68,5±7,7	69,4±8,1	67,7±7,3	0,001
Отсутствие высшего образования, n (%)	857 (45,8)	425 (47,3)	432 (44,2)	0,63
Отсутствие брака, n (%)	751 (40,0)	185 (20,6)	566 (57,9)	0,001
Проживание в одиночестве, n (%)	390 (20,8)	121 (13,5)	269 (27,5)	0,001
Отсутствие детей, n (%)	258 (13,8)	84 (9,4)	174 (17,8)	0,001
Работа, связанная с физическим трудом, n (%)	404 (21,5)	292 (32,5)	112 (11,5)	0,001
Отсутствие работы, n (%)	644 (34,3)	263 (29,3)	381 (39,0)	0,001
Доход ниже среднего, n (%)	1075 (58,5)	461 (53,0)	614 (63,3)	0,001
Курение, n (%)	306 (16,3)	224 (25,0)	82 (8,4)	0,001
Злоупотребление алкоголем, n (%)	102 (5,4)	96 (10,7)	6 (0,6)	0,001
АГ, n (%)	1379 (73,6)	672 (75,0)	707 (72,3)	0,19
ОНМК в анамнезе, n (%)	150 (8,0)	92 (10,3)	58 (5,9)	0,001
ИБС, n (%)	457 (24,4)	201 (22,4)	256 (26,2)	0,06
ИМ в анамнезе, n (%)	181 (9,7)	130 (14,6)	51 (5,2)	0,001

АГ — артериальная гипертония, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, M—среднее, SD — стандартное отклонение

стояние и решение проблем; шкала уровня доверия, рассчитанная на основе опросника о степени доверия, и опросник о стратегиях совладающего поведения, ориентированных на избегание (рис.).

Проведен анализ связи полученных интегральных шкал оценки ментального здоровья с описанны-

ми выше социально-демографическими и клиническими показателями. В табл. 2 представлены только те показатели, которые были статистически значимо связаны как минимум с одной из шкал (исключения: курение, потребление алкоголя, АГ). Из четырех изучаемых ССЗ у мужчин патологические значения



Рисунок. Схема формирования новых интегральных шкал оценки ментального здоровья.

Таблица 2. Ассоциации неблагоприятных значений интегральных шкал оценки ментального здоровья с социально-демографическими и клиническими показателями

Показатель	Неблагоприятные значения шкал				
	психологического функционирования OR (95% ДИ)	самооценки здоровья OR (95% ДИ)	когнитивного функционирования OR (95% ДИ)	социальной адаптации OR (95% ДИ)	доверия OR (95% ДИ)
Мужчины					
Пожилой возраст	1,48 (1,07-2,06)*	1,2 (0,86-1,67)	0,96 (0,69-1,33)	0,92 (0,66-1,27)	0,92 (0,66-1,27)
Отсутствие высшего образования	1,53 (0,96-2,37)	1,89 (1,21-2,9)*	4,51 (2,98-6,81)*	2,38 (1,55-3,62)*	1,45 (0,91-2,25)
Отсутствие брака	2 (1,37-2,89)*	1,38 (0,93-2,03)	1,68 (1,14-2,44)*	1,32 (0,88-1,93)	1,22 (0,81-1,79)
Проживание в одиночестве	1,67 (1,06-2,58)*	1,16 (0,71-1,83)	1,44 (0,91-2,24)	1,15 (0,71-1,81)	1,28 (0,8-2,01)
Отсутствие детей	2,51 (1,54-4,04)*	1,21 (0,69-2,05)	1,41 (0,82-2,34)	1,5 (0,88-2,48)	1,11 (0,63-1,89)
Работа, связанная с физическим трудом	1,67 (1,19-2,34)*	1,8 (1,28-2,52)*	4,27 (3,03-6,04)*	1,94 (1,38-2,71)*	1,44 (1,02-2,02)*
Отсутствие работы	1,7 (1,2-2,4)*	1,52 (1,07-2,14)*	1,57 (1,1-2,21)*	0,82 (0,56-1,19)	2,24 (1,59-3,15)*
Доход ниже среднего	3,95 (2,7-5,9)*	1,8 (1,27-2,56)*	1,99 (1,41-2,85)*	1,48 (1,06-2,09)*	1,12 (0,81-1,57)
ОНМК в анамнезе	2,15 (1,33-3,43)*	3,77 (2,39-5,93)*	1,93 (1,18-3,09)*	2,15 (1,33-3,43)*	0,77 (0,41-1,33)
ИБС	1,8 (1,24-2,59)*	2,65 (1,85-3,79)*	1,52 (1,04-2,2)*	1,03 (0,69-1,51)	0,87 (0,57-1,29)
ИМ в анамнезе	1,76 (1,14-2,67)*	3,87 (2,59-5,77)*	1,62 (1,04-2,46)*	1,31 (0,83-2,03)	0,56 (0,32-0,94)*
Женщины					
Отсутствие высшего образования	2,43 (1,51-3,87)*	2,3 (1,42-3,66)*	4,01 (2,53-6,32)*	2,04 (1,25-3,27)*	1,81 (1,09-2,91)*
Отсутствие брака	1,25 (0,9-1,72)	1,09 (0,79-1,5)	1,55 (1,12-2,17)*	1,43 (1,03-1,99)*	1,03 (0,75-1,42)
Работа, связанная с физическим трудом	1,62 (1,03-2,52)*	1,71 (1,08-2,64)*	4,35 (2,87-6,56)*	1,8 (1,15-2,77)*	1,38 (0,86-2,17)
Отсутствие работы	1,15 (0,84-1,59)	1,25 (0,91-1,72)	1,43 (1,04-1,96)*	0,7 (0,5-0,98)*	2,9 (2,11-4,02)*
Доход ниже среднего	1,91 (1,35-2,75)*	2,64 (1,83-3,88)*	2,08 (1,46-3,00)*	1,58 (1,12-2,23)*	1,48 (1,06-2,09)*
ОНМК в анамнезе	2,28 (1,27-3,99)*	3,70 (2,13-6,39)*	2,28 (1,27-3,99)*	1,6 (0,86-2,87)	1,07 (0,53-1,99)
ИМ в анамнезе	1,55 (0,79-2,86)	1,89 (1,00-3,44)*	1,24 (0,61-2,35)	1,55 (0,79-2,86)	1,39 (0,7-2,6)
* — p<0,05; OR — odds ratio — отношение шансов, ДИ — доверительный интервал, АГ — артериальная гипертензия, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда					

Таблица 3. Вклад неблагоприятных значений интегральных шкал оценки ментального здоровья в смертность от всех причин и ССЗ

Показатель	Модель 1 HR (95%ДИ)	Модель 2 HR (95%ДИ)	Модель 1 HR (95%ДИ)	Модель 2 HR (95%ДИ)
Пол	Мужчины			Женщины
Смертность от всех причин				
Шкала психологического функционирования, неблагоприятные значения	1,21 (0,98-1,49)	1,21 (0,97-1,5)	1,07 (0,83-1,37)	1,05 (0,81-1,35)
Шкала самооценки здоровья, неблагоприятные значения	1,61 (1,30-1,99)*	1,63 (1,31-2,03)*	1,48 (1,16-1,87)*	1,46 (1,15-1,86)*
Шкала когнитивного функционирования, неблагоприятные значения	1,66 (1,35-2,03)*	1,54 (1,24-1,92)*	1,51 (1,19-1,93)*	1,50 (1,17-1,93)*
Шкала социальной адаптации, неблагоприятные значения	1,18 (0,95-1,45)	1,18 (0,95-1,46)	1,47 (1,16-1,87)*	1,48 (1,17-1,88)*
Шкала доверия, неблагоприятные значения	0,83 (0,66-1,03)	0,78 (0,62-0,98)*	1,01 (0,78-1,3)	0,99 (0,76-1,29)
Смертность от ССЗ				
Шкала психологического функционирования, неблагоприятные значения	1,20 (0,90-1,60)	1,15 (0,85-1,56)	1,26 (0,89-1,76)	1,20 (0,85-1,70)
Шкала самооценки здоровья, неблагоприятные значения	1,60 (1,20-2,14)*	1,59 (1,18-2,15)*	1,50 (1,08-2,09)*	1,47 (1,06-2,05)*
Шкала когнитивного функционирования, неблагоприятные значения	1,75 (1,33-2,31)*	1,66 (1,23-2,23)*	1,87 (1,36-2,59)*	1,76 (1,26-2,47)*
Шкала социальной адаптации, неблагоприятные значения	1,05 (0,78-1,40)	1,11 (0,83-1,49)	1,39 (0,99-1,94)	1,39 (0,99-1,94)
Шкала доверия, неблагоприятные значения	0,84 (0,62-1,15)	0,78 (0,57-1,07)	1,11 (0,78-1,59)	1,05 (0,73-1,51)
Модель 1 — многофакторный анализ при поправке на курение, злоупотребление алкоголем, артериальную гипертензию, острое нарушение мозгового кровообращения, ишемическую болезнь сердца, инфаркт миокарда, Модель 2 — многофакторный анализ при поправке на социально-экономические показатели, курение, злоупотребление алкоголем, артериальную гипертензию, острое нарушение мозгового кровообращения, ишемическую болезнь сердца, инфаркт миокарда в анамнезе, другие шкалы, HR — hazard ratio — отношение рисков, ДИ — доверительный интервал, *p<0,05				

по шкале психологического функционирования, шкале самооценки здоровья и шкале когнитивного функционирования ассоциировались с ОНМК, ИМ и ИБС, а по шкале социальной адаптации — только с ОНМК. Среди женщин шансы выявить патологические значения самооценки здоровья повышались при наличии ОНМК и/или ИМ в анамнезе, а проблемы с психическим и когнитивным функционированием — только в случае перенесенного ОНМК.

По результатам многофакторного анализа было показано, что риск смерти от всех причин и ССЗ повышался при наличии неблагоприятных значений шкалы когнитивного функционирования и шкалы самооценки здоровья (табл. 3). У женщин дополнительно риск смерти от всех причин повышался на 50% при наличии неблагоприятных значений шкалы социальной адаптации.

Обсуждение

В ходе проведенного исследования были разработаны и оценены в отношении ССЗ и смертности пять интегральных шкал ментального здоровья. Полученные результаты свидетельствовали о различном влиянии ССЗ на наличие ментальных расстройств. Так, АГ не ассоциировалась с ухудшением ментального здоровья участников. Полученные данные согласуются результатами ранее проведенного исследования V. Katsi и соавт., в котором наличие АГ не влияло на физическое и психическое здоровье [8]. С одной стороны, это может быть связано с эффектом выживаемости, т.е. с тем, что в изучаемой когорте пожилых людей на момент обследования не попали лица, умершие от осложнений АГ, тогда как зачастую ментальные нарушения выявляются у пациентов с АГ при поражении головного мозга [9]. С другой — использование в анализе комбинированных шкал, разработанных методом главных компонент, исключает возможность взаимодействия и взаимного влияния показателей и позволяет выделить наиболее значимые показатели, к которым АГ не относилась. При этом ОНМК, фактором риска которой является АГ [10], ассоциировалось с нарушениями психологического и когнитивного функционирования, а также самооценкой здоровья, причем, как среди мужчин, так и среди женщин 55 лет и старше. Следует отметить, что связь между перенесенным ОНМК и сниженной когнитивной функцией была выявлена ранее, более того, был введен термин постинсультные когнитивные нарушения [11, 12]. Тем не менее, в настоящем исследовании шансы выявить нарушения когнитивной функции увеличивались почти в 2 раза у мужчин и в 2,3 раза у женщин. При этом, ассоциации ОНМК с возникновением психоэмоциональных проблем до сих пор изучены недостаточно. Считается, что психологические проблемы у пациентов, перенесших ОНМК,

связаны со сложностью адаптации к этому диагнозу, страхом его рецидива, негативными эмоциями, такими как тревога, гнев, депрессия, беспомощность, ощущение социальной изоляции из-за внезапного начала болезни, возникающих осложнений, неопределенного прогноза и необходимости длительной реабилитации [13, 14].

С нарушениями психологического функционирования также ассоциировались ИБС и перенесенный ранее ИМ, но только у мужчин. Полученный результат согласуется с результатами ранее проведенных исследований [15]. Предполагается, что развитию тревожности и депрессии после ИМ способствует сочетание ряда биологических, психологических и социальных факторов. С одной стороны, психологический дискомфорт, возникающий в период длительной кардиореабилитации, может привести к развитию тяжелой депрессии [16]. С другой стороны, воспаление, сопровождающее ИБС и ИМ, может способствовать развитию депрессии из-за повышения воспалительных цитокинов, которые нарушают обратную связь, вызывая атрофию пирамидных нейронов в гиппокампе, что в свою очередь влияет на настроение [17]. Эти же заболевания аналогичным образом ассоциировались с когнитивными нарушениями, что может объясняться гендерными различиями в патогенезе. Если у мужчин риск когнитивных нарушений повышается вследствие высокой распространенности поведенческих факторов риска и воспаления, которые также влияют на развитие ИМ и ИБС, то у женщин ключевыми факторами риска являются кардиометаболические показатели [18]. Следует отметить, что ухудшение состояния согласно психологической шкале, ассоциировалось с большинством изучаемых факторов риска и ССЗ, и подчеркивает важность психологического состояния лиц в возрасте 55 лет и старше.

Результаты настоящего исследования также свидетельствовали о значимости самооценки здоровья с точки зрения психологического и физического состояния в отношении ССЗ, а также в качестве показателя, влияющего на продолжительность жизни, как мужчин, так и женщин. Считается, что плохое психическое здоровье по данным самооценки напрямую связано с поведенческими факторами риска, которые, в свою очередь, являются основной причиной развития ССЗ, в то время как психологическое благополучие связано с улучшением здоровья и долголетием [19]. В то же время, физическое состояние здоровья по данным самооценки является маркером возникновения и прогрессирования ССЗ [20].

Нарушения когнитивного функционирования по данным соответствующей шкалы статистически значимо увеличивали риск смерти от всех причин и ССЗ, независимо от пола. Аналогичные результаты были получены в исследовании J. An и соавт. [21]. Считается, во-первых, что когнитивные нарушения и ССЗ имеют схожие факторы риска и возникают

вследствие одних и тех же механизмов (воспаление, окислительный стресс), во-вторых, снижение когнитивных функций влияет на контроль и приверженность терапии, что также ухудшает прогноз [22, 23]. У женщин риск смерти от всех причин также повышался при наличии патологических значений шкалы социальной адаптации, что вероятно происходит из-за негативных последствий социальной изоляции и хронического стресса вследствие выявления у них хронических неинфекционных заболеваний, в том числе онкопатологии. Причем, по некоторым данным, у женщин указанные психосоциальные проблемы возникают несколько раньше, по сравнению с мужчинами [24]. Таким образом, полученные интегральные шкалы не только подтверждают связь различных компонентов ментального здоровья с ССЗ и смертностью, но и свидетельствуют о гендерной специфичности полученных ассоциаций.

Представленное исследование имеет несколько ограничений. Во-первых, анализ проведен на когорте пожилых лиц, проживающих в условиях мегаполиса, и не может быть экстраполирован на сельскую популяцию. Во-вторых, анализ ассоциаций шкал с ССЗ по данным одномоментного исследования не позволяет установить причинно-следственную связь между сердечно-сосудистыми и нейродегенеративными заболеваниями.

Заключение

Разработанные интегральные шкалы ментального здоровья продемонстрировали значимые ассоциации с ОНМК, ИМ и ИБС. При этом, высокая предсказательная способность шкал самооценки здоровья и когнитивных расстройств позволяет рассматривать их в качестве важнейших показателей здоровья, которые следует оценивать у населения 55 лет и старше. У женщин дополнительной прогностически неблагоприятной шкалой в отношении риска смерти от всех причин также стала шкала социальной адаптации.

Отношения и Деятельность. Статья выполнена в рамках государственного задания «Разработка экспертной системы оценки «успешного старения» населения РФ, с учетом психологического и физического состояния здоровья в качестве инструмента прогнозирования популяционного и индивидуального риска».

Relationships and Activities. State assignment "Development of an expert system for assessing the "successful aging" of the Russian population, taking into account the psychological and physical state of health as a tool for predicting population and individual risk".

References / Литература

1. GBD 2019 Ageing Collaborators. Global, regional, and national burden of diseases and injuries for adults 70 years and older: systematic analysis for the Global Burden of Disease 2019 Study. *BMJ*. 2022;10(376):e068208. DOI:10.1136/bmj-2021-068208.
2. Brown JM, Stewart JC, Stump TE, Callahan CM. Risk of coronary heart disease events over 15 years among older adults with depressive symptoms. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2011;19(8):721-9. DOI:10.1097/JGP.0b013e3181faee19.
3. Gao Y, Chen Y, Hu R, et al. High Perceived Stress Predicts Worse Clinical Outcomes in Patients with Stable Coronary Heart Disease. *Depress Anxiety*. 2024;2024:6652769. DOI:10.1155/2024/6652769.
4. Cristóbal-Narváez P, Haro JM, Koyanagi A. Longitudinal association between perceived stress and depression among community-dwelling older adults: Findings from the Irish Longitudinal Study on Ageing. *J Affect Disord*. 2022;299:457-62. DOI:10.1016/j.jad.2021.12.041.
5. Salari N, Lotfi F, Abdolmaleki A, et al. The global prevalence of mild cognitive impairment in geriatric population with emphasis on influential factors: a systematic review and meta-analysis. *BMC Geriatr*. 2025;25(1):313. DOI:10.1186/s12877-025-05967-w.
6. Zhao S, Yang H, Zhao H, et al. Role of cognitive impairment in predicting the long-term risk of all-cause mortality: a 20-year prospective cohort study in China. *Arch Public Health*. 2025;83(1):27. DOI:10.1186/s13690-024-01489-w.
7. Shkolnikova M, Shalnova S, Shkolnikov VM, et al. Biological mechanisms of disease and death in Moscow: rationale and design of the survey on Stress Aging and Health in Russia (SAHR). *BMC Public Health*. 2009;9:293. DOI: 10.1186/1471-2458-9-293.
8. Katsi V, Kallistratos MS, Kontoangelos K, et al. Arterial Hypertension and Health-Related Quality of Life. *Front Psychiatry*. 2017;8:270. DOI:10.3389/fpsy.2017.00270.
9. Kiparisova ES, Karpov SM, Denischuk IS, et al. Investigation of clinical and psychological peculiarities of patients at early stages of hypertensive encephalopathy. *Medical news of the North Caucasus*. 2017;12(3):314-17. (In Russ.) [Кипарисова Е.С., Карпов С.М., Денишук И.С. и др. Исследование клинико-психологических особенностей пациентов на ранних стадиях гипертонической энцефалопатии. *Медицинский вестник Северного Кавказа* 2017;12(3):314-17]. DOI:10.14300/mnnc.2017.12080.
10. GBD 2019 Stroke Collaborators. Global, regional, and national burden of stroke and its risk factors, 1990-2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet Neurol*. 2021;20(10):795-820. DOI:10.1016/S1474-4422(21)00252-0.
11. Rost NS, Brodtmann A, Pase MP, et al. Post-Stroke Cognitive Impairment and Dementia. *Circ Res*. 2022;130(8):1252-71. DOI:10.1161/CIRCRESAHA.122.319951.
12. Grishina AA, Tynterova AM, Skalin YE. Premorbid factors of early post-stroke cognitive impairment. V.M. Bekhterev review of psychiatry and medical psychology. 2022;56(3):48-56. (In Russ.) [Гришина А.А., Тынтерова А.М., Скалин Ю.Е. Преморбидные факторы ранних постинсультных когнитивных нарушений. *Обозрение психиатрии и медицинской психологии имени В.М. Бехтерева*. 2022;56(3):48-56]. DOI:10.31363/2313-7053-2022-56-3-48-56.
13. Kronenberg G, Schöner J, Levitanus M, et al. The importance of previous lifetime trauma in stroke-induced PTSD symptoms and mental health outcomes. *J Psychiatr Res*. 2021;136:589-94. DOI:10.1016/j.jpsychires.2020.10.033.
14. Roth DL, Haley WE, Sheehan OC, et al. Depressive Symptoms After Ischemic Stroke: Population-Based Comparisons of Patients and Caregivers With Matched Controls. *Stroke*. 2020;51(1):54-60. DOI:10.1161/STROKEAHA.119.027039.
15. Kumar M, Nayak PK. Psychological sequelae of myocardial infarction. *Biomed Pharmacother*. 2017;95:487-496. DOI:10.1016/j.biopha.2017.08.109.
16. Ricci M, Pozzi G, Caraglia N, et al. Psychological Distress Affects Performance during Exercise-Based Cardiac Rehabilitation. *Life (Basel)*. 2024;14(2):236. DOI:10.3390/life14020236.
17. Garrels E, Kainth T, Silva B, et al. Pathophysiological mechanisms of post-myocardial infarction depression: a narrative review. *Front Psychiatry*. 2023;14:1225794. DOI:10.3389/fpsy.2023.1225794.
18. Gannon OJ, Robison LS, Custozzo AJ, Zuloaga KL. Sex differences in risk factors for vascular contributions to cognitive impairment & dementia. *Neurochem Int*. 2019;127:38-55. DOI:10.1016/j.neuint.2018.11.014.
19. Riegel B, Moser DK, Buck HG, et al.; American Heart Association Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; Council on Peripheral Vascular Disease; and Council on Quality of Care and Outcomes Research. Self-Care for the Prevention and Management of Cardiovascular Disease and Stroke: A Scientific Statement for Healthcare Professionals From the American Heart Association. *J Am Heart Assoc*. 2017;6(9):e006997. DOI:10.1161/JAHA.117.006997.

20. Myint PK, Luben RN, Surtees PG, et al. Relation between self-reported physical functional health and chronic disease mortality in men and women in the European Prospective Investigation into Cancer (EPIC-Norfolk): a prospective population study. *Ann Epidemiol.* 2006;16(6):492-500. DOI:10.1016/j.annepidem.2005.04.005.
21. An J, Li H, Tang Z, et al. Cognitive Impairment and Risk of All-Cause and Cardiovascular Disease Mortality Over 20-Year Follow-up: Results From the BLSA. *J Am Heart Assoc.* 2018;7(15):e008252. DOI:10.1161/JAHA.117.008252.
22. Badji A, Youwakim J, Cooper A, et al. Vascular cognitive impairment — Past, present, and future challenges. *Ageing Res Rev.* 2023;90:102042. DOI:10.1016/j.arr.2023.102042.
23. Naomi R, Teoh SH, Embong H, et al. The Role of Oxidative Stress and Inflammation in Obesity and Its Impact on Cognitive Impairments-A Narrative Review. *Antioxidants (Basel).* 2023;12(5):1071. DOI:10.3390/antiox12051071.
24. Rico-Uribe LA, Caballero FF, Martín-María N, et al. Association of loneliness with all-cause mortality: A meta-analysis. *PLoS One.* 2018;13(1):e0190033. DOI:10.1371/journal.pone.0190033.

Сведения об Авторах/About the Authors

Имаева Асия Эмвяровна [Asiia E. Imaeva]

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

Куценко Владимир Александрович [Vladimir A. Kutsenko]

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

Имаева Наталия Александровна [Natalia A. Imaeva]

eLibrary SPIN-код: 4643-7230, ORCID 0000-0002-8058-1081

Баланова Юлия Андреевна [Yulia A. Balanova]

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

Капустина Анна Владимировна [Anna V. Kapustina]

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

Шальнова Светлана Анатольевна [Svetlana A. Shalnova]

eLibrary SPIN 9189-8637, ORCID 0000-0003-2087-6483

Драпкина Оксана Михайловна [Oksana M. Drapkina]

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

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Связь редких вариантов генов, ассоциированных с низкой костной массой и дислипидемиями, с сочетанием атеросклероза и остеопенического синдрома у женщин

Скрипникова И. А., Мягкова М. А.*, Колчина М. А., Косматова О. В., Выгодин В. А., Киселева А. В., Покровская М. С., Мешков А. Н., Драпкина О. М.

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

Цель. Изучить ассоциации редких вариантов генов моногенных заболеваний, сопровождающихся низкой минеральной плотностью кости (МПК) и дислипидемиями, с сочетанными изменениями сосудистой стенки и костной ткани у женщин.

Материал и методы. Включены 308 женщин в пери- и постменопаузе в возрасте от 45 до 82 лет, обследованных амбулаторно в рамках одномоментного (2018–2020 гг.) и проспективного (базовый визит — 2012–2014 гг., повторный — через 10 лет) исследований. Проводились оценка сердечно-сосудистого риска (SCORE) и 10-летнего риска переломов (FRAX), дуплексное сканирование сонных артерий для регистрации атеросклеротических бляшек (АСБ), мультиспиральная компьютерная томография коронарных артерий для оценки кальциевого индекса (КИ) Агатстона, измерение МПК методом двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии, молекулярно-генетическое исследование с помощью таргетного секвенирования. Отобраны редкие варианты генов, связанных с моногенными заболеваниями с низкой МПК (*BMP1*, *COL1A1*, *COL1A2*, *ALPL*, *ENPP1*, *SLC34A1*, *LRP5*, *WNT1*, *FBN1*, *TGFBR2*, *LMNA*, *NOTCH2*, *PLS3*) и с моногенными дислипидемиями и атеросклерозом (АС) (*LDLR*, *APOE*), которые объединены и суммированы по принципу вхождения в генные сети (E-ECM, E-MIN, E-WNT, E-TGFB, E-OTHER, E-ALL, E-ATHER).

Результаты. Низкая костная масса выявлена у 70,4% женщин, ее сочетания с признаками доклинического АС — наличие АСБ и/или КИ Агатстона ≥ 1 ед. — отмечены у 60,8% пациенток. Среди изучаемых генетических факторов чаще встречались варианты генов *SLC34A1* (6,5%), *LDLR* (3,3%), *COL1A2* (2,3%), *LRP5* (2,3%) и сумма вариантов из групп генов E-ALL (23,7%) и E-MIN (8,4%). В группе женщин с сочетанием признаков субклинического АС и остеопенического синдрома (наличие АСБ и/или КИ Агатстона ≥ 1 ед. и низкой МПК) значимо чаще регистрировались варианты гена *SLC34A1* (0% vs 7,2%, $p=0,008$) и варианты из трех групп генов E-ALL (9,7% vs 24,8%, $p=0,047$), E-MIN (0% vs 9,2%, $p=0,003$), E-TGFB (0% vs 4,6%, $p=0,033$) в сравнении с группой без этой комбинации признаков. Суммарное бремя редких вариантов во всех генах, связанных с моногенными заболеваниями с низкой МПК (E-ALL), увеличивало шанс выявления сочетанной патологии в 3,2 раза (95% доверительный интервал [1,04–9,07], $p=0,047$). В многофакторном регрессионном анализе (с поправкой на возраст ≥ 55 лет, индекс массы тела < 20 кг/м², толщину комплекса интима-медиа $\geq 0,9$ мм, общий холестерин $\geq 5,0$ ммоль/л, маркер костной резорбции $CTx > 1,008$ нг/мл, SCORE $\geq 1\%$, FRAX $\geq 7\%$ для основных переломов и FRAX $\geq 0,3\%$ для перелома бедра) не была подтверждена самостоятельная роль ни одного из изучаемых генетических интегральных факторов в развитии сочетанной патологии.

Заключение. Выявлена отчетливая тенденция к повышению частоты интегральных генетических факторов, представляющих сумму редких вариантов генов, связанных с моногенными заболеваниями с низкой МПК, у пациентов с сочетанием АС и остеопенического синдрома, которая не достигала статистической значимости, вероятно, из-за недостаточной численности участников или преобладания клинических факторов риска.

Ключевые слова: атеросклероз, атеросклеротические бляшки, кальциевый индекс Агатстона, остеопороз, остеопенический синдром, минеральная плотность костной ткани, варианты генов, моногенные заболевания.



Для цитирования: Скрипникова И. А., Мягкова М. А., Колчина М. А., Косматова О. В., Выгодин В. А., Киселева А. В., Покровская М. С., Мешков А. Н., Драпкина О. М. Связь редких вариантов генов, ассоциированных с низкой костной массой и дислипидемиями, с сочетанием атеросклероза и остеопенического синдрома у женщин. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2025;21(6):521–528. DOI: 10.20996/1819-6446-2025-3272. EDN: NBXSXM

Association of rare gene variants associated with low bone mass and dyslipidemia with the combination of atherosclerosis and osteopenic syndrome in women

Scripnikova I. A., Myagkova M. A.*, Kolchina M. A., Kosmatova O. V., Vygodin V. A., Kiseleva A. V., Pokrovskaya, M. S., Meshkov A. N., Drapkina O. M.
National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine, Moscow, Russia

Aim. To study the associations of rare gene variants involved in monogenic diseases presenting with low bone mineral density (BMD) and dyslipidemia, with combined vascular wall and bone tissue changes in women.

Material and methods. The study included 308 peri- and postmenopausal women aged 45 to 82 years, examined on an outpatient basis as part of cross-sectional (2018–2020) and prospective (baseline visit — 2012–2014, repeat — after 10 years) studies. Cardiovascular risk (SCORE) and fracture risk (FRAX) assessment, carotid ultrasound with atherosclerotic plaques (ASP) registration, multispiral computed tomography of the coronary arteries to assess the Agatston calcium index (ACI), measurement of BMD by dual-energy X-ray absorptiometry, molecular genetic examination using targeted sequencing were performed. Rare gene variants associated with monogenic diseases with low BMD (*BMP1*, *COL1A1*, *COL1A2*, *ALPL*, *ENPP1*, *SLC34A1*, *LRP5*, *WNT1*, *FBN1*, *TGFBR2*, *LMNA*, *NOTCH2*, *PLS3*) and with monogenic dyslipidemia and atherosclerosis (AS) (*LDLR*, *APOE*), were selected, which are combined and summarized according to the principle of entry into the gene's networks (E-ECM, E-MIN, E-WNT, E-TGFB, E-OTHER, E-ALL, E-ATHER).

Results. Low bone mass was detected in 70.4% of women, and its combinations with signs of subclinical AS — the presence of ASP and/or ACI ≥ 1 unit — were noted in 60.8% of patients. Among the studied genetic factors, variants of the genes *SLC34A1* (6.5%), *LDLR* (3.3%), *COL1A2* (2.3%), *LRP5* (2.3%) and the sum of variants from the groups of genes E-ALL (23.7%) and E-MIN (8.4%) were more common. In the group of women with a combination of signs of subclinical AS and osteopenic syndrome (presence of ASP and/or ACI ≥ 1 unit and low BMD) variants of the *SLC34A1* gene (0% vs 7.2%, $p=0.008$) and variants from three groups of genes E-ALL (9.7% vs 24.8%, $p=0.047$), E-MIN (0% vs 9.2%, $p=0.003$), E-TGFB (0% vs 4.6%, $p=0.033$) were significantly more frequent compared to the group without this combination of signs. The total burden of rare variants in all genes associated with monogenic diseases with low BMD (E-ALL) increased the chance of detecting a combined pathology by 3.2 times (95%CI [1.04-9.07], $p=0.047$). In multivariate regression analysis (adjusted for age ≥ 55 years, body mass index < 20 kg/m², intima-media complex thickness ≥ 0.9 mm, total cholesterol ≥ 5.0 mmol/L, bone resorption marker CTx $> 1,008$ ng/ml, SCORE $\geq 1\%$, FRAX $\geq 7\%$ for the main fractures and FRAX $\geq 0.3\%$ for hip fracture), the independent role of none of the studied genetic integral factors in the development of combined pathology has not been confirmed.

Conclusion. A clear trend towards an increased frequency of integral genetic factors, representing the sum of rare gene variants associated with monogenic diseases with low BMD was observed in patients with a combination of AS and osteopenic syndrome. This trend did not reach statistical significance, likely due to insufficient sample size or the predominance of clinical risk factors.

Keywords: atherosclerosis, atherosclerotic plaques, Agatston calcium score, osteoporosis, osteopenic syndrome, bone mineral density, gene variants, monogenic diseases.

For citation: Skripnikova I. A., Myagkova M. A., Kolchina M. A., Kosmatova O. V., Vygodin V. A., Kiseleva A. V., Pokrovskaya, M. S., Meshkov A. N., Drapkina O. M. Association of rare gene variants associated with low bone mass and dyslipidemia with the combination of atherosclerosis and osteopenic syndrome in women. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2025;21(6):521-528. DOI: 10.20996/1819-6446-2025-3272. EDN: NBXSXM

*Corresponding Author (Автор, ответственный за переписку): margarita100690@mail.ru

Received/Поступила: 11.11.2025

Review received/Рецензия получена: 24.11.2025

Accepted/Принята в печать: 25.11.2025

Введение

Широко распространенные остеопороз (ОП) и атеросклероз (АС) являются хроническими неинфекционными заболеваниями и признаны важными проблемами общественного здравоохранения в мировом масштабе [1]. На сегодняшний день накоплен довольно большой объем научных данных, касающихся общих патогенетических механизмов этих заболеваний. Существует немало доказательств, что в сосудистой стенке и костной ткани происходят связанные метаболические процессы, которые, с одной стороны, приводят к остеопеническому синдрому, а с другой, к атеросклеротическому поражению и кальцификации сосудистой стенки. Для изучения этой связи была сформулирована концепция «костно-сосудистой оси», согласно которой между сосудистой стенкой и костью существует двунаправленный поток клеточных, эндокринных и метаболических сигналов, а нарушение этого взаимодействия при дисметаболических состояниях может приводить к одновременному развитию как сосудистой, так и скелетной патологии [2, 3]. В последние годы ведется активный поиск биологических маркеров, которые бы позволили идентифицировать процессы АС и резорбции костной ткани на ранних стадиях их возникновения, и стратифицировать группы высокого риска осложнений. К общим факторам регуляции атеросклеротического процесса и костного ремоделирования относятся: лиганд активатора рецептора ядерного фактора каппа В (RANKL), остеопротегерин, остеокальцин, остеокальцин, склеростин, некоторые цитокины (в частности, интерлейкин 1, 6, 17), фактор некроза опухоли- α , остеоонектин, эстрогены, паратгормон, общая щелочная фосфатаза, витамин К, матриксный Gla-протеин и катепсин К [4, 5]. Проспективные

исследования, подтверждающие устойчивую связь между минеральной плотностью кости (МПК) и параметрами сосудистой стенки [6-8], укрепляют предположение об общих молекулярных путях и едином генетическом контроле развития ОП и АС.

Известно, что АС и ОП являются классическими многофакторными, полигенными заболеваниями и развиваются в результате взаимодействия факторов окружающей среды и генов. В последнее десятилетие были выполнены различные исследования генов-кандидатов, контролирующих сочетанную патологию и обсуждались следующие полиморфизмы: рецептора витамина D (VDR), остеопротегерина (OPG), интерлейкина 6 (IL-6), WNT-сигнального пути (WNT16), трансформирующего фактора роста $\beta 1$ (TGF- $\beta 1$), рецептора липопротеидов низкой плотности (LRP6), аполипопротеина Е (АПОЕ), коллагена 1 типа (COL1A), кальций-чувствительного рецептора (CASR) и рецепторов, вовлеченных в гомеостаз кальция, ароматазы (CYP19A1), трансмембранного белка Клото (klotho) [9]. При проведении полногеномного поиска GWAS (Genome-Wide Association Study) были выделены общие генные локусы, ассоциированные как с ОП, так и АС [10, 11].

Генетическая структура ОП наряду с широко распространенными полиморфизмами, определяющими предрасположенность к первичному ОП, включает и редкие моногенные формы [12]. Современные методы идентификации генетических детерминант комплексных заболеваний демонстрируют максимальную эффективность при анализе крупных, тщательно фенотипированных выборок методом полногеномного поиска ассоциаций GWAS. Однако, для большинства комплексных признаков совокупный вклад идентифицированных генетических локусов

объясняет лишь незначительную часть их наследуемости из-за их низкой статистической мощности для анализа редких аллелей. В соответствии с гипотезой «распространенное заболевание — редкий вариант», именно редкие варианты вносят существенный вклад в наследственную предрасположенность к мультифакториальным заболеваниям [13]. Хотя исследования, направленные на выявление ассоциаций редких вариантов с комплексными признаками, до настоящего времени остаются менее многочисленными по сравнению с GWAS, для большинства изученных фенотипов в них была продемонстрирована обратная корреляция между частотой аллеля в популяции и величиной его эффекта на признак: чем реже встречается вариант, тем выше его пенетрантность или вклад в фенотипическую изменчивость [13].

Таким образом, цель настоящего исследования — изучить связь редких вариантов генов моногенных заболеваний, сопровождающихся низкой МПК, дислипидемиями и АС, с сочетанной патологией костной и сердечно-сосудистой систем у женщин.

Материал и методы

Настоящее исследование базируется на двух клинических исследованиях: одномоментном и проспективном, выполненных в НМИЦ ТПМ с целью изучения связей между показателями субклинического АС, сосудистой жесткости и МПК. Одномоментное исследование по изучению ассоциаций субклинического АС сонных артерий, кальцификации коронарных артерий с МПК проводилось в 2018-2020 гг. [14]. В нем приняли участие 250 женщин в возрасте от 45 до 69 лет (средний возраст 58 [53; 62] лет) в период пери- и постменопаузы. Проспективное исследование было инициировано в 2012-2014 гг. (на базовом визите обследовано 107 женщин в постменопаузальном периоде в возрасте от 45 до 82 лет, средний возраст 54 [51; 60] года), повторный визит состоялся через 10 лет в 2022-2024 гг. (n=93, отклик 87%) [8, 15, 16]. В исследования не включали пациенток с любыми клиническими проявлениями АС, с заболеваниями, вызывающими вторичный ОП, получающих терапию, влияющую на костный обмен и на показатели сосудистой жесткости, перенесших оперативные вмешательства на позвоночнике и тазобедренных суставах, сопровождающиеся установкой металлоконструкций. Было проведено биобанкирование образцов крови участников обоих клинических исследований.

Оба исследования выполнены в соответствии с принципами Хельсинкской Декларации. Протоколы исследований одобрены этическим комитетом ФГБУ «НМИЦ ТПМ» Минздрава России. Информированное согласие, в том числе на генетическое тестирование, подписывали в каждом исследовании. Дизайн, протоколы, общеклинические, лабораторно-инстру-

ментальные методы исследования и выполняемые процедуры были подробно описаны в предыдущих публикациях [8, 14-16].

На основании двух клинических исследований сформирована новая электронная база данных, объектом настоящего исследования явились 308 женщин в возрасте от 45 до 82 лет.

Для анализа использовались индивидуальные тематические и амбулаторные карты пациентов, в которых была отражена информация о факторах риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и ОП, кардиоваскулярном риске и риске переломов, рассчитанных с помощью электронных версий шкал SCORE (Systematic Coronary Risk Evaluation) для стран с высоким риском ССЗ [17] и FRAX (Fracture risk assessment tool; Российская модель)¹, сопутствующих заболеваниях и принимаемых препаратах.

Для изучения ассоциаций генетических факторов с сочетанными изменениями в сосудистой стенке и костной ткани, были оценены следующие показатели: толщина комплекса интима-медиа и атеросклеротические бляшки (АСБ) сонных артерий, кальциевый индекс (КИ) коронарных артерий и МПК. За критерии субклинического АС принимали: наличие хотя бы одной АСБ в сонных артериях, КИ Агатстона ≥ 1 ед. Пациенты были разделены на 4 группы в зависимости от наличия или отсутствия перечисленных показателей.

Генетическое исследование выполнено у всех женщин и включало выделение ДНК из образцов цельной крови, хранящихся в биобанке ФГБУ «НМИЦ ТПМ» Минздрава России. Таргетное секвенирование выполнено на секвенаторе Nextseq550 (Illumina, США). Биоинформатический анализ данных проводился с применением специализированных программ: FastQC, Trimmomatic, Bwa-mem, Samtools, GATK и VEP. При анализе результатов в качестве референсной использовалась последовательность генома человека: Genome Reference Consortium Human Build 38. Для проведения анализа и реализации поставленных задач, из общего списка всех вариантов для каждого пациента проводился отбор редких и низкочастотных вариантов (частота минорного аллеля (MAF) $< 0,001$), приводящих к изменению белок-кодирующей последовательности генов, связанных с моногенными заболеваниями, характеризующимися низкой МПК: *BMP1*, *COL1A1*, *COL1A2*, *ALPL*, *ENPP1*, *SLC34A1*, *LRP5*, *WNT1*, *FBN1*, *TGFBR2*, *LMNA*, *NOTCH2*, *PLS3* и редких вариантов генов, связанных с моногенными дислипидемиями и АС: *LDLR*, *APOE*. В данную группу вариантов включались миссенс-замены, белок-укорачивающие варианты (преждевременный стоп-кодон, варианты со сдвигом рамки считывания, варианты, влияющие на сайты сплайсинга) и инсерции/делеции без сдвига рамки считывания в экзонах генов.

На основании литературных данных вышеуказанные гены были объединены в несколько генных сетей [18] и определялась сумма редких вариантов генов

¹ FRAX (WHO Fracture Risk Assessment Tool). Available at: Frax Calculator | FRAXplus®.

данных генных сетей (интегральный генетический фактор) в каждой подгруппе пациентов:

Е-ECM — сумма редких вариантов генов (*BMP1*, *COL1A1*, *COL1A2*) из генной сети, кодирующей внеклеточный матрикс (ECM — extracellular matrix);

Е-MIN — сумма редких вариантов генов (*ALPL*, *ENPP1*, *SLC34A1*) из генной сети, связанной с минерализацией костей (MIN — mineralization);

Е-WNT — сумма редких вариантов генов (*LRP5*, *WNT1*) из генной сети, связанной с сигнальным путем WNT;

Е-TGFB — сумма редких вариантов генов (*FBN1*, *TGFB2*) из генной сети, связанной с сигнальным путем TGF- β ;

Е-OTHER — сумма редких вариантов других генов (*LMNA*, *NOTCH2*, *PLS3*), связанных с низкой МПК;

Е-ALL — сумма редких вариантов во всех генах, связанных с моногенными заболеваниями с низкой МПК (*BMP1*, *COL1A1*, *COL1A2*, *ALPL*, *ENPP1*, *SLC34A1*, *LRP5*, *WNT1*, *FBN1*, *TGFB2*, *LMNA*, *NOTCH2*, *PLS3*);

Е-ATHER — сумма редких вариантов в генах (*LDLR*, *APOE*), связанных с моногенными дислипидемиями и АС.

Статистическая обработка данных проводилась с использованием пакета прикладных статистических программ SAS (Statistical Analysis System, SAS Institute Inc., USA). Для каждой из непрерывных величин, в связи с неправильным распределением признаков, представлены медианы и интерквартильный размах Me [Q25; Q75]. При оценке значимости межгрупповых различий у показателей, измеренных по интервальным шкалам, рассчитывали значения t-критерия Стьюдента и точного F-критерия Фишера. При оценке вклада генетических факторов в фенотипы было использовано логистическое регрессионное моделирование с расчетом многомерных пошаговых регрессий. При этом вычислялись отношения шансов (odds ratio) и отношение рисков (risk ratio) для показателей, которые отсутствовали в одной из сравниваемых групп, с 95% доверительным интервалом (ДИ). Статистически значимыми считались различия при $p < 0,05$.

Результаты

Средний возраст пациенток составил 58 [51; 62] лет. Клиническая и лабораторно-инструментальная характеристики пациенток представлены в табл. 1.

В общей группе снижение костной массы (остеопения/ОП) было выявлено у 220 (71,4%), хотя бы одна АСБ была обнаружена у 181 (58,8%), депозиты кальция в коронарных артериях (КИ Агатстона ≥ 1 ед.) были выявлены у 124 (49,6%) женщин. Среди изучаемых генетических показателей чаще встречались варианты генов *SLC34A1* (6,5%), *LDLR* (3,3%), *COL1A2* (2,3%), *LRP5* (2,3%), *COL1A1* (1,6%), *APOE* (1,6%), *FBN1* (1,3%), суммарная частота вариантов для других генов была $< 1\%$. Суммарное бремя вари-

Таблица 1. Общая характеристика группы

Параметр (n=308)	Me [Q25; Q75]
Индекс массы тела, кг/м ²	26,5 [23,5; 29,6]
Наибольшая ТКМ, мм	0,84 [0,73; 0,89]
Наличие АСБ, %	58
КИ Агатстона, ед. (n=250)	0 [0; 120,5]
Т-критерий L1-L4 (SD)	-1,5 [-2,5; -0,5]
МПК L1-L4, г/см ²	0,90 [0,79; 1,01]
Т-критерий шейки бедра (SD)	-1,2 [-1,7; -0,6]
МПК шейки бедра, г/см ²	0,74 [0,66; 0,81]
Т-критерий ПОБ (SD)	-0,71 [-1,4; 0]
МПК ПОБ, г/см ²	0,85 [0,78; 0,94]
Общий холестерин, ммоль/л	6,1 [5,2; 6,18]
СТх, нг/мл	0,38 [0,19; 0,45]
FRAX основных остеопоротических переломов, %	7,8 [6,6; 10]
FRAX перелома бедра, %	0,5 [0,2; 1,1]
SCORE, %	1,12 [0,6; 2]

АСБ — атеросклеротическая бляшка, КИ — кальциевый индекс, МПК — минеральная плотность кости, ПОБ — проксимальный отдел бедра, ТКМ — толщина комплекса интима-медиа, СТх — С-терминальный телопептид проколлагена 1 типа, FRAX — Fracture Risk Assessment Tool (10-летний абсолютный риск перелома), SCORE — Systematic Coronary Risk Evaluation (оценка сердечно-сосудистого риска), Me [Q25; Q75] — медиана [интерквартильный размах]

антов группы генов Е-ALL составило 23,7% и Е-MIN — 8,4%, других изучаемых интегральных генетических факторов — $< 5\%$.

Для проведения сравнительного анализа изучаемых генетических вариантов в зависимости от состояния костной массы и признаков субклинического АС пациенты были разделены на 4 группы: I — нет АСБ и нет остеопении/ОП, II — есть АСБ и есть остеопения/ОП, III — есть АСБ и нет остеопении/ОП, IV — нет АСБ и есть остеопения/ОП. Аналогично сформированы 4 группы для другого изучаемого показателя доклинического АС — КИ Агатстона ≥ 1 ед.

Сочетания АСБ и КИ Агатстона ≥ 1 ед. со снижением костной массы отмечалось почти у половины пациентов (у 42,8% и 45,8%, соответственно). Не выявлено сочетания низкой МПК и признаков доклинического АС — наличия АСБ или КИ Агатстона ≥ 1 ед. — у 15% и 18,8% женщин, соответственно. У остальных участников суррогатные маркеры заболеваний регистрировались изолированно: наличие только низкой МПК или только признаков доклинического АС (АСБ или КИ ≥ 1 ед.)

В табл. 2 представлены результаты распределения генетических факторов в двух группах в зависимости от наличия и отсутствия сочетания субклинических признаков АС и ОП, достигшие статистической значимости.

В группе пациентов с сочетанием АСБ с низкой костной массой значимо чаще встречались генетические варианты гена *SLC34A1* и суммарное бремя вари-

Таблица 2. Бремя редких вариантов генов и частота клинических факторов в зависимости от наличия и отсутствия сочетания АС и остеопенического синдрома (%)

Генетические варианты	Нет АСБ и нет остеопении/ОП (n=48)	Есть АСБ и есть остеопения/ОП (n=141)	p	Нет КИ ≥1 ед. и нет остеопении/ОП (n=47)	Есть КИ ≥1 ед. и есть остеопения/ОП (n=107)	p
SLC34A1	2,1	8,8	0,04	4,2	8,4	0,32
E-ALL	12,5	26,2	0,03	13,1	25,9	0,06
E- TGFB	0	5,7	0,004	0	1,9	0,12
APOE	4,2	2,1	0,48	0	3,8	0,04
Возраст ≥55 лет	37,5	78	0,000	34,1	78,5	0,000
ИМТ <20 кг/м ²	0	3,6	0,02	3,2	0	0,14
ТКИМ ≥0,9 мм	27,1	70,9	0,000	27,6	79,4	0,000
ОХС ≥5,0 ммоль/л	66,6	91,4	0,000	72,3	88,8	0,01
СТх >1,008 нг/мл	2,2	13,4	0,03	2,0	9,7	0,04

АСБ — атеросклеротическая бляшка, ИМТ — индекс массы тела, КИ — кальциевый индекс, ОП — остеопороз, ОХС — общий холестерин, ТКИМ — толщина комплекса интима-медиа, СТх — С-терминальный телопептид проколлагена 1 типа, p — статистическая значимость различий

вариантов из групп генов E-ALL, E-TGFB в сравнении с группой без этой комбинации признаков. При сочетании КИ Агатстона ≥1 ед. и низкой МПК чаще регистрировались варианты гена *APOE* и суммарное бремя вариантов группы генов E-ALL в сравнении с группой без сочетания указанных признаков, однако для показателя E-ALL значимость различий определялась на уровне тенденций (p=0,06).

Для всех остальных вариантов отдельных генов и групп генов не было статистически значимых различий в группах с наличием и без АС и остеопенического синдрома (как для АСБ, так и для КИ Агатстона ≥1 ед.).

В сравнительном межгрупповом анализе, в котором в качестве доклинического АС принята комби-

нация — наличие АСБ и/или КИ Агатстона ≥1 ед., показано, что в группе с этой комбинацией признаков АС и низкой МПК (частота выявления сочетаний 60,8%) только ген *SLC34A1* (0% vs 7,2%, p=0,008) и варианты из трех групп генов E-ALL (9,7% vs 24,8%, p=0,047), E-MIN (0% vs 9,2%, p=0,003), E-TGFB (0% vs 4,6%, p=0,033) регистрировались значимо чаще в сравнении с группой без сочетанной патологии. Суммарное бремя вариантов группы генов E-ALL в зависимости от наличия субклинических признаков АС и ОП представлено на рис.

В рамках однофакторного анализа интегральный генетический фактор E-ALL ассоциировался с наличием сочетанной патологии костной ткани и сосудистой стенки и отношение шансов (OR) ее выявления соста-

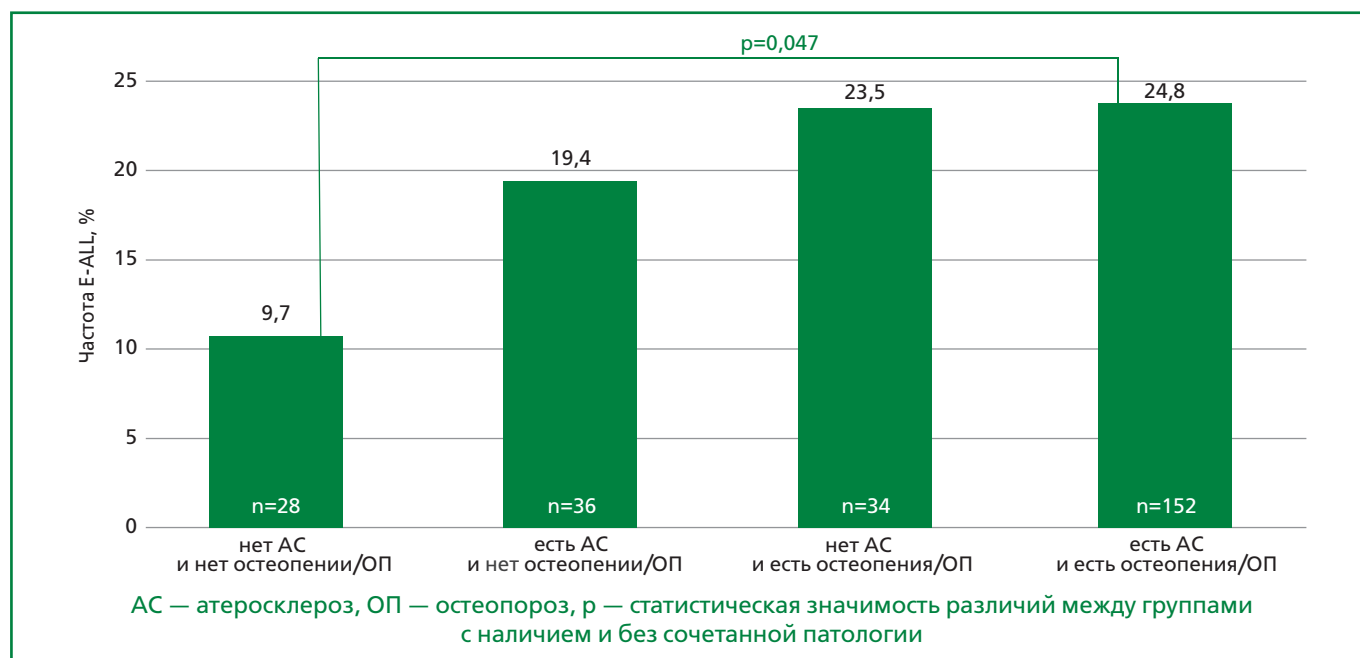


Рисунок. Суммарное бремя вариантов группы генов E-ALL в зависимости от сочетания АС и остеопенического синдрома.

Таблица 3. Результаты логистического регрессионного анализа, где сочетание доклинических показателей АС и остеопенического синдрома (АСБ и/или КИ Агатстона ≥ 1 ед. и низкая МПК) — зависимая переменная

Предиктор	$\beta \pm SE$	χ^2 статистики Вальда	p	OR	95% ДИ
Модель 1. Объясняющие переменные: E-ALL, E-MIN, E-TGFB, возраст ≥ 55 лет, ИМТ < 20 кг/м², ТКИМ $\geq 0,9$ мм, ОХС $\geq 5,0$ ммоль/л, СТх $> 1,008$ нг/мл					
E-ALL	0,44 \pm 0,37	1,37	0,24	1,55	0,74-3,23
E-MIN	0,35 \pm 0,58	0,37	0,54	1,42	0,46-4,44
E-TGFB	0,82 \pm 0,87	0,89	0,35	2,27	0,41-12,55
Возраст ≥ 55 лет	1,47 \pm 0,30	23,56	0,0001	4,33	2,40-7,84
ТКИМ $\geq 0,9$ мм	1,40 \pm 0,31	20,23	0,0001	4,05	2,20-7,45
ОХС $\geq 5,0$ ммоль/л	1,11 \pm 0,42	6,87	0,009	3,02	1,32-6,91
Модель 2. Объясняющие переменные: E-ALL, E-MIN, E-TGFB, возраст ≥ 55 лет, SCORE $\geq 1\%$, FRAX основных ОПП $\geq 7\%$, FRAX перелома бедра $\geq 0,3\%$					
E-ALL	0,39 \pm 0,37	1,13	0,28	1,48	0,72-3,05
E-MIN	0,17 \pm 0,59	0,08	0,78	1,18	0,37-3,79
E-TGFB	1,22 \pm 0,87	1,95	0,16	3,37	0,61-18,55
Возраст ≥ 55 лет	1,44 \pm 0,30	22,82	0,0001	4,20	2,31-7,57
FRAX основных ОПП $\geq 7\%$	2,03 \pm 1,10	3,37	0,04	7,61	1,00-66,41
FRAX перелома бедра $\geq 0,3\%$	2,15 \pm 1,09	3,88	0,03	8,55	1,01-72,29
ДИ — доверительный интервал, ИМТ — индекс массы тела, ОПП — остеопоротические переломы, ОХС — общий холестерин, ТКИМ — толщина комплекса интима-медиа, СТх — С-терминальный телопептид проколлагена 1 типа, β — коэффициент регрессии, OR — odds ratio (отношение шансов), p — статистическая значимость, SE — стандартная ошибка					

вило 3,2 (95% ДИ [1,04-9,07], $p=0,047$). Поскольку ген *SLC34A1* и интегральные генетические факторы E-MIN и E-TGFB не были выявлены у пациентов без сочетания субклинических проявлений АС и остеопенического синдрома, рассчитывалось отношение рисков (RR) и для *SLC34A1* составило 1,2 (95% ДИ [1,12-1,28], $p=0,008$), для E-MIN — 1,2 (95% ДИ [1,12-1,29], $p=0,003$), для E-TGFB — 1,2 (95% ДИ [1,12-1,27], $p=0,033$).

В моделях многофакторного логистического регрессионного анализа, где прогнозируемым признаком было сочетание доклинических маркеров АС и ОП (АСБ и/или КИ Агатстона ≥ 1 ед. и остеопении/ОП), а предикторами — варианты из трех групп генов E-ALL или E-MIN или E-TGFB, наряду с возрастом ≥ 55 лет, низкой массой тела (индекс массы тела < 20 кг/м²), повышенной толщиной комплекса интима-медиа ($\geq 0,9$ мм), повышенными общим холестерином ($\geq 5,0$ ммоль/л) и маркером костной резорбции СТх ($> 1,008$ нг/мл), кардиоваскулярным риском по SCORE $\geq 1\%$, риском переломов по FRAX для основных остеопоротических переломов $\geq 7\%$ и для перелома бедра $\geq 0,3\%$, не была подтверждена независимая ассоциация ни одного из изучаемых интегральных генетических факторов с сочетанием АС и остеопенического синдрома. Значимыми предикторами сочетанной патологии во всех проверяемых моделях являлись клинические факторы: возраст, повышенная толщина комплекса интима-медиа, повышенный холестерин и риск переломов по FRAX (табл. 3).

Обсуждение

Вклад генетических факторов в развитие возраст-ассоциированных хронических заболеваний, таких, как ОП и ССЗ, важен, так как имеет потенциальное значение для их прогнозирования, течения и терапии. Поскольку ОП и АС являются сложными многофакторными заболеваниями, проведенные на сегодняшний день исследования генов-кандидатов и полногеномные ассоциативные исследования дают неоднозначные и, порой, противоречивые результаты, несмотря на достаточно хорошую воспроизводимость последних [19]. Имеются данные о феномене «потерянной наследуемости» [13], согласно которому частые генетические варианты, выявленные в исследованиях геномных ассоциаций GWAS, определяют небольшую долю наследуемости мультифакториальных заболеваний. Одна из теорий, объясняющих этот феномен — «модель редких аллелей», предполагает, что большая часть генетической основы распространенных сложных фенотипов определяется редкими вариантами с частотой минорного аллеля (MAF) $< 1\%$, но обладающими относительно высокой пенетрантностью [13, 20]. В проведенном исследовании впервые оценивалась связь редких генетических вариантов с развитием сочетанной патологии ОП и АС, базируясь на изучении генов, связанных с моногенными заболеваниями, приводящими к снижению МПК, развитию дислипидемий и субклинического АС. Для этого из литературных источников были отобраны гены, связанные с моногенными заболеваниями, характеризующимися низкой МПК: *BMP1*, *COL1A1*,

COL1A2, *ALPL*, *ENPP1*, *SLC34A1*, *LRP5*, *WNT1*, *FBN1*, *TGFR2*, *LMNA*, *NOTCH2*, *PLS3*, моногенными дислипидемиями и АС: *LDLR*, *APOE*. В когорте женщин в пери- и постменопаузе остеопения/ОП встречались у двух третей, а сочетание низкой МПК и субклинического АС зарегистрировано почти у половины пациентов. В общей группе из изучаемых генетических показателей чаще встречались *SLC34A1* — ген, отвечающий за перенос фосфатов через мембраны клеток почек и обеспечивающий фосфатный гомеостаз (6,5%), *LDLR* — ген рецептора холестерина липопротеидов низкой плотности (3,3%), *COL1A2* — ген, кодирующий альфа 2 цепь белка коллагена 1 типа (2,3%), *LRP5* — ген, контролирующий передачу сигналов по WNT/b-катаниновому пути (2,3%). В связи с относительной малочисленностью вариантов в изучаемых генах для усиления статистической мощности варианты генов были объединены и суммированы по принципу вхождения в генные сети, среди которых суммарное бремя вариантов из групп генов E-ALL и E-MIN составило 23,7% и 8,4% соответственно, других изучаемых интегральных генетических факторов — <5%. Наша когорта формировалась из пациенток, пришедших на прием к ревматологу или эндокринологу (к специалистам по ОП), и охватывала широкий спектр пациентов с различной тяжестью или отсутствием остеопенического синдрома, параллельно пациентки были обследованы в отношении субклинического АС. Специалисты по орфанным заболеваниям или генетики не участвовали в наборе пациентов. Примечательно, что для других фенотипов опорно-двигательного аппарата при обследовании гетерогенных когорт частота обнаружения мутаций в генах составляла около 20% [21], что согласовывалось с частотой выявления интегрального генетического фактора E-ALL в нашей группе.

В сравнительном межгрупповом анализе пациентов с сочетанием АСБ с низкой костной массой значимо чаще встречались ген *SLC34A1* и интегральные генетические факторы E-ALL, E-TGFB в сравнении с группой без данной комбинации признаков. При сочетании КИ Агатстона ≥ 1 ед. и низкой МПК только ген *APOE* встречался статистически значимо чаще, а показатель E-ALL не достигал статистической значимости ($p=0,06$) в сравнении с группой без сочетания этих признаков. При использовании комбинации АСБ и/или КИ Агатстона ≥ 1 ед. было показано, что сочетание этих признаков АС и низкой МПК значимо ассоциировалось с геном *SLC34A1* и тремя интегральными генетическими факторами E-ALL, E-MIN, E-TGFB.

При оценке вклада генетических и клинических факторов в развитие сочетанной патологии ОП и АС с помощью многофакторного логистического регрессионного анализа, продемонстрированная отчетливая тенденция в ассоциации выше упомянутого гена *SLC34A1* и интегральных генетических факторов E-ALL, E-MIN, E-TGFB с сочетанной патологией не была подтверждена, возможно из-за детерми-

нации МПК и показателей субклинического АС другими генами или их совокупностями, или доминирования клинических факторов, таких как: возраст ≥ 55 лет, повышенная толщина комплекса интима-медиа, повышенный общий холестерин и риск переломов по FRAX над генетическими, или относительно небольшого числа пациентов, включенных в исследование.

Поскольку в выявлении распространенных неинфекционных заболеваний основную роль играет оценка вероятности развития заболевания, то для прогнозирования абсолютного сердечно-сосудистого риска или риска переломов были разработаны специальные шкалы или электронные калькуляторы SCORE или FRAX, основанные на валидированных клинических факторах риска, но они не учитывают персональные генетические данные и их можно использовать только у лиц после 40 лет. В последнее время все чаще для оценки предрасположенности к заболеваниям используют шкалы генетического риска (ШГР), основанные на отборе вариантов нуклеотидных последовательностей, относящихся к определенным патологическим процессам. В проведенном нами ранее исследовании были оценены три европейские шкалы, показавшие связь с МПК и остеопоротическими переломами, и продемонстрирована их ассоциация с наличием АСБ и депозитов кальция в коронарных артериях у женщин в пери- и постменопаузе [22]. По-видимому, объединенная информация о большом количестве вариантов нуклеотидных последовательностей, сосредоточенная в ШГР дает больше возможностей для прогнозирования комплексных многофакторных заболеваний и обуславливает большую чувствительность метода ШГР по сравнению с исследованием генов-кандидатов или GWAS. Полученные результаты создают предпосылки для индивидуализации генетических факторов, одновременно ответственных за предрасположенность к развитию ССЗ и ОП, и создание комбинированных ШГР, имеющих важное значение для одновременной оценки риска и профилактики обоих заболеваний.

Ограничением исследования является небольшой объем выборки для молекулярных исследований, что не позволило достичь статистической мощности. Связь между генетическими факторами и сочетанными изменениями сосудистой стенки и костной ткани изучалась только у женщин в пери- и постменопаузе и не оценивалась у молодых женщин и мужчин.

Заключение

Выявлена отчетливая тенденция к повышению частоты интегральных генетических факторов, представляющих сумму редких вариантов генов, связанных с моногенными заболеваниями с низкой МПК, у пациентов с сочетанием АС и остеопенического

синдрома, которая не достигала статистической значимости, вероятно, из-за недостаточной численности участников или преобладания клинических факторов риска. Возможно, создание комбинированных ШГР на основе частых и редких вариантов откроет горизонты для прогнозирования сочетанной патологии и ее своевременной профилактики.

References / Литература

1. Prabhakaran D, Anand S, Watkins D, et al.; Disease Control Priorities-3 Cardiovascular, Respiratory, and Related Disorders Author Group. Cardiovascular, respiratory, and related disorders: key messages from Disease Control Priorities, 3rd Edition. *Lancet*. 2018;391(10126):1224-36. DOI:10.1016/S0140-6736(17)32471-6.
2. Shao JS, Cai J, Towler DA. Molecular mechanisms of vascular calcification: lessons learned from the aorta. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2006;26(7):1423-30. DOI:10.1161/01.ATV.0000220441.42041.20.
3. Thompson B, Towler DA. Arterial calcification and bone physiology: role of the bone-vascular axis. *Nat Rev Endocrinol*. 2012;8(9):529-43. DOI:10.1038/nrendo.2012.36.
4. Galliera E, Locati M, Mantovani A, Corsi MM. Chemokines and bone remodeling. *Int J Immunopathol Pharmacol*. 2008;21(3):485-91. DOI:10.1177/039463200802100301.
5. Qiao JH, Mishra V, Fishbein MC, et al. Multinucleated giant cells in atherosclerotic plaques of human carotid arteries: Identification of osteoclast-like cells and their specific proteins in artery wall. *Exp Mol Pathol*. 2015;99(3):654-62. DOI:10.1016/j.yexmp.2015.11.010.
6. Khan ZA, Janssen I, Mazzarelli JK, et al. Serial Studies in Subclinical Atherosclerosis During Menopausal Transition (from the Study of Women's Health Across the Nation). *Am J Cardiol*. 2018;122(7):1161-8. DOI:10.1016/j.amjcard.2018.06.039.
7. Hamada M, Kajita E, Tamaki J, et al. Decreased bone mineral density and osteoporotic fractures are associated with the development of echogenic plaques in the carotid arteries over a 10-year follow-up period: The Japanese Population-based Osteoporosis (JPOS) Cohort Study. *Maturitas*. 2020;131:40-7. DOI:10.1016/j.maturitas.2019.10.010.
8. Skripnikova IA, Kosmatova OV, Kolchina MA, et al. Evaluation of the relationship between bone mineral density and parameters of subclinical atherosclerosis in a prospective study of postmenopausal women. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2025;24(6):13-21. (In Russ.) [Скрипникова И.А., Косматова О.В., Колчина М.А. и др. Оценка связи минеральной плотности кости с параметрами субклинического атеросклероза в проспективном исследовании бессимптомных женщин в постменопаузе. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2025;24(6):13-21]. DOI:10.15829/1728-8800-2025-4438.
9. den Uyl D, Nurmohamed MT, van Tuyl LH, et al. (Sub)clinical cardiovascular disease is associated with increased bone loss and fracture risk; a systematic review of the association between cardiovascular disease and osteoporosis. *Arthritis Res Ther*. 2011;13(1):R5. DOI:10.1186/ar3224.
10. Yuan J, Tickner J, Mullin BH, et al. Advanced Genetic Approaches in Discovery and Characterization of Genes Involved with Osteoporosis in Mouse and Human. *Front Genet*. 2019;10:288. DOI:10.3389/fgene.2019.00288.
11. Erdmann J, Kessler T, Munoz Venegas L, Schunkert H. A decade of genome-wide association studies for coronary artery disease: the challenges ahead. *Cardiovasc Res*. 2018;114(9):1241-57. DOI:10.1093/cvr/cvy084.
12. Tobias JH, Karasik D. Editorial: Recent Advances in the Genetics of Osteoporosis. *Front Endocrinol*. 2021;12:656298. DOI:10.3389/fendo.2021.656298.
13. Bomba L, Walter K, Soranzo N. The impact of rare and low-frequency genetic variants in common disease. *Genome Biol*. 2017;18(1):77. DOI:10.1186/s13059-017-1212-4.

Сведения об Авторах/About the Authors

Скрипникова Ирина Анатольевна [Irina A. Skripnikova]
eLibrary SPIN 1514-0880, ORCID 0000-0002-1763-0725
Мягкова Маргарита Анатольевна [Margarita A. Myagkova]
eLibrary SPIN 6588-8034, ORCID 0000-0003-0897-3811
Колчина Мария Александровна [Maria A. Kolchina]
eLibrary SPIN 7505-3124, ORCID 0000-0002-8164-8946
Косматова Ольга Владимировна [Olga V. Kosmatova]
eLibrary SPIN 5320-1904, ORCID 0000-0001-7036-4756
Выгодин Владимир Анатольевич [Vladimir A. Vygodin]
eLibrary SPIN 3004-9731, ORCID 0000-0003-0615-4548

Отношения и Деятельность. Статья выполнена в рамках государственного задания «Разработка комплексной системы оценки общих ранних маркеров и прогностических факторов остеопороза и атеросклероза у женщин».

Relationships and Activities. State assignment "Development of a comprehensive assessment system for common early markers and prognostic factors of osteoporosis and atherosclerosis in women".

14. Skripnikova IA, Kolchina MA, Kosmatova OV, et al. Assessment of Subclinical Manifestations of Atherosclerosis of Coronary and Peripheral Arteries and Bone Strength Parameters in Women. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2020;16(6):868-75. (In Russ.) [Скрипникова И.А., Колчина М.А., Косматова О.В. и др. Оценка доклинических проявлений атеросклероза коронарных и периферических артерий и параметров костной прочности у женщин. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2020;16(6):868-75]. DOI:10.20996/1819-6446-2020-11-02.
15. Alikhanova NA, Skripnikova IA, Tkacheva ON, et al. Association of vessel stiffness parameters and subclinical atherosclerosis and mass of bone tissue in postmenopausal women. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2016;15(2):51-6. (In Russ.) [Алиханова Н.А., Скрипникова И.А., Ткачева О.Н. и др. Ассоциация параметров сосудистой жесткости и субклинического атеросклероза с костной массой у женщин в постменопаузе. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2016;15(2):51-6]. DOI:10.15829/1728-8800-2016-2-51-56.
16. Skripnikova IA, Kosmatova OV, Kolchina MA, et al. Evaluation of changes in bone mass and subclinical atherosclerosis indices in asymptomatic women over a 10-year period. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2024;23(12):4246. (In Russ.) [Скрипникова И.А., Косматова О.В., Колчина М.А. и др. Оценка изменений костной массы и показателей субклинического атеросклероза у бессимптомных женщин за 10-летний период. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2024;23(12):4246]. DOI:10.15829/1728-8800-2024-4246.
17. Mach F, Baigent C, Catapano AL, et al.; ESC Scientific Document Group. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J*. 2020;41(1):111-88. DOI:10.1093/eurheartj/ehz455. Erratum in: *Eur Heart J*. 2020;41(44):4255. DOI:10.1093/eurheartj/ehz826.
18. Oheim R, Tsourdi E, Seefried L, et al. Genetic Diagnostics in Routine Osteological Assessment of Adult Low Bone Mass Disorders. *J Clin Endocrinol Metab*. 2022;107(7):e3048-57. DOI:10.1210/clinem/dgac147.
19. Marigorta UM, Rodriguez JA, Gibson G, Navarro A. Replicability and prediction: lessons and challenges from GWAS. *Trends Genet*. 2018;34(7):504-17. DOI:10.1016/j.tig.2018.03.005.
20. Manolio TA, Collins FS, Cox NJ, et al. Finding the missing heritability of complex diseases. *Nature*. 2009;461(7265):747-53. DOI:10.1038/nature08494.
21. Sentchordi-Montane L, Benito-Sanz S, Aza-Carmona M, et al. High prevalence of variants in skeletal dysplasia associated genes in individuals with short stature and minor skeletal anomalies. *Eur J Endocrinol*. 2021;185(5):691-705. DOI:10.1530/eje-21-0557.
22. Kolchina MA, Skripnikova IA, Meshkov AN, et al. Associations of bone mass and polygenic risk of osteoporosis with indicators of arterial wall condition. *Osteoporosis and Bone diseases*. 2022;25(2):21-30. (In Russ.) [Колчина М.А., Скрипникова И.А., Мешков А.Н. и др. Ассоциации костной массы и полигенного риска остеопороза с показателями состояния артериальной стенки. Остеопороз и остеопатии. 2022;25(2):21-30]. DOI:10.14341/osteo12951.

Киселева Анна Витальевна [Anna V. Kiseleva]
eLibrary SPIN 5041-5222, ORCID 0000-0003-4765-8021
Покровская Мария Сергеевна [Maria S. Pokrovskaya]
eLibrary SPIN 2886-6605, ORCID 0000-0001-6985-7131
Мешков Алексей Николаевич [Alexey N. Meshkov]
eLibrary SPIN 6340-5187, ORCID 0000-0001-5989-6233
Драпкина Оксана Михайловна [Oksana M. Drapkina]
eLibrary SPIN 4456-1297, ORCID 0000-0002-4453-8430

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Безопасность применения внутривенного β_1 -адреноблокатора эсмолола у больных с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST перед проведением первичного чрескожного коронарного вмешательства

Сайгина О. А.¹, Сухинина Т. С.^{1*}, Тереничева М. А.¹, Стукалова О. В.¹, Чашин М. Г.², Певзнер Д. В.¹

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

²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Минздрава России, Москва, Россия

Цель. Изучить безопасность использования внутривенного (в/в) бета-адреноблокатора (β -АБ) эсмолола в ранние сроки инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST (ИМпST) перед первичным чрескожным коронарным вмешательством (пЧКВ) на основе анализа частоты развития и клинической значимости нежелательных явлений (острой сердечной недостаточности (ОСН), гипотонии, брадикардии, нарушений атриовентрикулярной проводимости (AB-проводимости) и др.) по сравнению с контрольной группой.

Материал и методы. Представленная работа является частью рандомизированного контролируемого исследования ESMO-VASCM (ClinicalTrials.gov номер NCT 06376630) по изучению кардиопротективного действия в/в β_1 -АБ эсмолола в ранние сроки ИМпST. В исследование был включен 121 пациент ($n=60$ в группе контроля и $n=61$ в группе эсмолола) с ИМпST в первые 48 ч от начала симптомов заболевания без абсолютных противопоказаний к назначению β -АБ, которым лечащие врачи не назначали метопролол до пЧКВ из-за соображений безопасности. Введение эсмолола начиналось с нагрузочной дозы 500 мкг/кг за 1 мин с последующей инфузией в течение 6 ч. При развитии нежелательных явлений терапию эсмололом прекращали досрочно или временно приостанавливали.

Результаты. Статистически значимой разницы в частоте развития нежелательных явлений, которые могли быть спровоцированы введением β_1 -АБ, между изучаемыми группами не наблюдалось. В группе эсмолола отмечалась тенденция к большей частоте развития брадикардии во время пЧКВ (18,03 vs 6,63%, $p=0,058$), у 2 пациентов (3,3%) наблюдалась гипотония (до 70/40 мм рт.ст.), у 2 (3,3%) — развитие явлений ОСН. У 4 пациентов (7%) инфузия была прекращена досрочно, у 8 (13%) — временно приостановлена и возобновлена после стабилизации гемодинамики. Случаев бронхоспазма выявлено не было. Все случаи развития брадикардии и гипотонии являлись клинически незначимыми. Брадикардия развивалась во время реперфузии при пЧКВ, двоим пациентам при брадикардии вводился атропин, в последующем инфузия эсмолола была возобновлена. В группе эсмолола не было отмечено развития устойчивых желудочковых нарушений ритма (фибрилляции желудочков либо желудочковой тахикардии) в первые сутки заболевания в отличие от группы контроля ($n=4$; 6,67%). Различия имели статистическую значимость ($p=0,04$). Частота госпитальных летальных исходов была низкой ($n=1$ в группе контроля), без значимой разницы между исследуемой и контрольной группами (0% vs 1,7%).

Заключение. Результаты исследования подтверждают благоприятный профиль безопасности эсмолола. В/в введение эсмолола снизило частоту возникновения жизнеугрожающих нарушений ритма, не привело к увеличению частоты нарушений проводимости, брадикардии, ОСН. Для купирования брадикардии в группе эсмолола в большинстве случаев было достаточно прекращения инфузии препарата.

Ключевые слова: инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST, эсмолол, феномен «no-reflow», первичное чрескожное коронарное вмешательство, β_1 -адреноблокаторы, фибрилляция желудочков, желудочковая тахикардия, микрососудистая обструкция.



Для цитирования: Сайгина О. А., Сухинина Т. С., Тереничева М. А., Стукалова О. В., Чашин М. Г., Певзнер Д. В. Безопасность применения внутривенного β_1 -адреноблокатора эсмолола у больных с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST перед проведением первичного чрескожного коронарного вмешательства. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2025;21(6):529-535. DOI: 10.20996/1819-6446-2025-3241. EDN: OPIMRU

Safety of using the intravenous beta-1-adrenoblocker esmolol in patients with ST-segment elevation myocardial infarction before primary percutaneous coronary intervention

Saygina O. A.¹, Sukhinina T. S.^{1*}, Terenicheva M. A.¹, Stukalova O. V.¹, Chashchin M. G.², Pevsner D. V.¹

¹Chazov National Medical Research Center of Cardiology, Moscow, Russia

²National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine, Moscow, Russia

Aim. To study the safety of using the intravenous beta-blocker (BB) esmolol in the early stages of ST-segment elevation myocardial infarction (STEMI) before primary percutaneous coronary intervention (PCI) based on an analysis of the incidence and clinical significance of adverse events (acute heart failure, hypotension, bradycardia, disorders of atrioventricular conduction (AV conduction), etc.) compared with the control group.

Material and methods. The presented study is part of the randomized controlled trial ESMO-VASCM (ClinicalTrials.gov NCT number 06376630) on the study of the cardioprotective effect of IV BB esmolol in the early stages of STEMI. The study included 121 patients ($n=60$ in the control group and $n=61$ in the esmolol group) with STEMI in the first 48 hours after the onset of symptoms contraindications to BB, who were not prescribed metoprolol before PCI due to safety concerns.

The administration of esmolol began with a loading dose of 500 mcg/kg for 1 minute, followed by an infusion for 6 hours. With the development of adverse events, esmolol therapy was discontinued prematurely or temporarily suspended.

Results. No statistically significant difference was observed in the frequency of adverse events potentially provoked by β 1-blocker administration between the study groups. In the esmolol group, there was a trend toward a higher incidence of bradycardia during PCI (18.03% vs 6.63%, $p=0.058$); hypotension (down to 70/40 mm Hg) was observed in 2 patients (3.3%), and AHF manifestations in 2 (3.3%). In 4 patients (7%), the infusion was prematurely discontinued, and in 8 (13%) it was temporarily suspended and resumed after hemodynamic stabilization. No cases of bronchospasm were detected. All cases of bradycardia and hypotension were clinically insignificant. Bradycardia developed during reperfusion with PCI, atropine was administered to 2 patients, and esmolol infusion was subsequently resumed. In the esmolol group, there was no development of stable ventricular rhythm disturbances (ventricular fibrillation (VF) or ventricular tachycardia (VT)) on the first day of the disease, in contrast to the control group ($n=4$; 6.67%). The differences were significant ($p=0.04$). The incidence of hospital deaths was low ($n=1$ in the control group), with no significant difference between the study and control groups (0% vs 1.7%).

Conclusion. The study results confirm the favorable safety profile of esmolol. Intravenous esmolol administration reduced the incidence of life-threatening arrhythmias without increasing the frequency of conduction disturbances, bradycardia, or AHF. In most cases, discontinuation of the infusion was sufficient to manage bradycardia in the esmolol group.

Keywords: ST-segment elevation myocardial infarction, esmolol, "no-reflow" phenomenon, primary percutaneous coronary intervention, beta-1 blockers, ventricular fibrillation, ventricular tachycardia, microvascular obstruction.

For citation: Saygina O. A., Sukhinina T. S., Terenicheva M. A., Stukalova O. V., Chashchin M. G., Pevsner D. V. Safety of using the intravenous beta-1-adrenoblocker esmolol in patients with ST-segment elevation myocardial infarction before primary percutaneous coronary intervention. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2025;21(6):529-535. DOI: 10.20996/1819-6446-2025-3241. EDN: OPIMRU

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

Received/Поступила: 08.09.2025

Review received/Рецензия получена: 24.09.2025

Accepted/Принята в печать: 25.11.2025

Введение

Несмотря на непрерывное совершенствование подходов к лечению, внутригоспитальная летальность при инфаркте миокарда с подъемом сегмента ST (ИМпST) остается серьезной проблемой. По данным международных регистров, уровень внутрибольничной летальности колеблется от 5 до 10%, и даже в развитых странах остается высоким с тенденцией к росту в последние годы. Успешные стратегии профилактики заболевания и растущая продолжительность жизни привели к увеличению среднего возраста пациентов с инфарктом миокарда (ИМ), а также частоты встречаемости и числа коморбидных состояний, которые увеличивают риск неблагоприятных клинических исходов. Методы лечения, считавшиеся достаточно безопасными, могут приводить к большому количеству осложнений у такой группы пациентов [1].

Основным патогенетическим методом лечения ИМпST является своевременная реперфузионная терапия. Благодаря ее широкому применению удалось значительно снизить кардиальную летальность и частоту развития осложнений. В ряде случаев после восстановления кровотока в эпикардиальной части инфаркт-связанной артерии наблюдается так называемый феномен «no-reflow», при котором сохраняются нарушения кровоснабжения на уровне микроциркуляторного русла со сниженной или отсутствующей перфузией миокарда. Распространенность этого явления, представленная в различных наблюдениях, колеблется от 4-7% до 40-50% в зависимости от метода идентификации «no-reflow» — коронароангиография на основе визуальной оценки дистального русла

или магнитно-резонансной томография сердца с контрастированием, определяющей микрососудистую обструкцию [2]. Развитие «no-reflow» ведет к увеличению частоты неблагоприятных клинических исходов на 6-20% [2]. Согласно экспериментальным данным внутривенное введение (в/в) бета-адреноблокаторов (β -АБ) (преимущественно метопролола) в ранние сроки ИМпST перед первичным чрескожным коронарным вмешательством (пЧКВ) способствуют снижению частоты развития микрососудистой обструкции [3]. Кроме того, внутривенные β -АБ могут быть полезны для профилактики и лечения нарушений ритма сердца, включая жизнеугрожающие аритмии — фибрилляцию желудочков (ФЖ) и желудочковую тахикардию (ЖТ). По данным современных эпидемиологических исследований опасные для жизни желудочковые нарушения ритма регистрируются у 6-8% пациентов с ИМпST [3]. В 90% случаев ЖТ и ФЖ развиваются в первые 48 ч заболевания, при этом значительная часть этих нарушений ритма (примерно 67%) происходит во время проведения пЧКВ [4]. Развитие аритмий ассоциируется с повышением риска внутрибольничной летальности [5].

Тактика раннего назначения в/в β -АБ при ИМ ограничена рисками развития нарушений проводимости, прогрессирования сердечной недостаточности и кардиогенного шока. Европейское общество кардиологов рекомендует назначать в/в β -АБ (преимущественно метопролол) в ранние сроки ИМпST до пЧКВ пациентам без признаков острой сердечной недостаточности (ОСН), систолическим артериальным давлением (САД) >120 мм рт.ст. и отсутствием других противопоказаний (класс рекомендаций IIa, уровень доказательности B) [3]. Согласно Российским кли-

ническим рекомендациям 2024 г. при ИМпСТ в отсутствии признаков ОЧН первую дозу β -АБ целесообразно вводить в/в, особенно при наличии артериальной гипертензии и/или сохраняющейся ишемии и/или тахикардии [6]. Тем не менее, частота использования в/в β -АБ в России остается неоправданно низкой и по данным регистра РЕГИОН-ИМ составляет всего 1,2%, несмотря на отсутствие противопоказаний к назначению β -АБ. Пероральные β -АБ в первые сутки ИМпСТ в том же регистре РЕГИОН-ИМ получили 74% пациентов [7]. Основной причиной такой низкой частоты применения в/в β -АБ, вероятно, являются опасения клиницистов, связанные с индукцией отрицательного ино- и хронотропного эффектов в ранние сроки ИМпСТ, когда достоверно предсказать риск развития гемодинамической нестабильности и осложнений не всегда представляется возможным, особенно на фоне выполнения пЧКВ. В контексте оптимизации безопасности терапевтических стратегий особый интерес представляет эсмолол — селективный β_1 -АБ ультракороткого действия, обладающий периодом полувыведения ($T_{1/2}$) 9 мин [8]. В отличие от наиболее изученного препарата — метопролола, $T_{1/2}$ которого составляет 3–7 ч (до 9 ч при заболеваниях печени), фармакокинетический профиль эсмолола должен обеспечивать более управляемое действие в условиях высокого риска гемодинамической нестабильности и развития полиорганной недостаточности. Эти особенности позволяют рассматривать применение эсмолола в качестве перспективной стратегии для ранней β -адреноблокады при ИМпСТ, способствующей расширению безопасного использования в/в β -АБ в эффективных дозах.

Цель исследования — изучить безопасность использования в/в β -АБ эсмолола в ранние сроки ИМпСТ перед пЧКВ на основе анализа частоты развития и клинической значимости нежелательных явлений (ОЧН, гипотонии, брадикардии, нарушений атриовентрикулярной (АВ)-проводимости и др.) по сравнению с контрольной группой.

Материал и методы

Представленная работа составляет часть исследования ESMO-VASCM I (ClinicalTrials.gov номер NCT 06376630). Это рандомизированное клиническое исследование проводится согласно этическим принципам Хельсинкской декларации, трехсторонним соглашением Международной конференции по гармонизации и Российским ГОСТом по надлежащей клинической практике. Протокол ESMO-VASCM I и информированное согласие одобрены этическим комитетом «НМИЦ им. акад. Е. И. Чазова» 29.01.2024, № протокола 298. В исследование был включен 121 пациент с ОИМпСТ в первые 48 ч от начала симптомов заболевания. Диагноз ОИМпСТ был подтвержден на основании Четвертого универсального

определения ИМ [9]. При поступлении в стационар пациентов, соответствующих критериям включения и не имеющих критериев невключения, рандомизировали в соотношении 1:1 в случайном порядке с помощью метода конвертов в две группы — исследуемого препарата и группы контроля.

Критерии включения:

- возраст более 18 лет;
- диагностированный ОИМпСТ 1 типа в первые 48 ч от начала заболевания;
- отказ лечащего врача от в/в введения метопролола перед проведением пЧКВ;
- подписанное информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии невключения:

- отказ пациента от участия в исследовании;
- синусовая брадикардия с частотой сердечных сокращений (ЧСС) <50 уд./мин;
- гипотензия с САД <100 мм рт.ст.;
- абсолютные противопоказания к терапии β -АБ:
 - кардиогенный шок, нестабильная гемодинамика;
 - острая сердечная недостаточность >Killip II;
 - нарушения АВ-проводимости >I степени;
 - обострение бронхиальной астмы.

Процедуры включения в исследование и начало инфузии эсмолола в группе исследуемого препарата проводились параллельно с назначением стандартной стартовой терапии (ацетилсалициловая кислота, ингибиторы рецепторов тромбоцитов P2Y₁₂, статины и др.), подготовкой рентгенооперационной и транспортировкой пациента для проведения пЧКВ без задержки времени начала процедуры.

Протокол введения эсмолола

Нагрузочная доза 500 мкг/кг массы тела пациента за 1 мин, далее инфузия с начальной скоростью 50 мкг/кг/мин. Титрование дозы проводилось индивидуально в зависимости от исходных клинических характеристик пациента и желаемого гемодинамического эффекта каждые 5–15 мин (максимальная допустимая скорость введения до 300 мкг/кг/мин) в течение 6 ч.

Критерии досрочного прекращения инфузии:

- брадикардия (снижение ЧСС <50 уд./мин в течение более чем 30 с);
- гипотония (снижение САД <90 мм рт.ст. или среднего артериального давления <65 мм рт.т.);
- нарастание признаков ОЧН >Killip II (снижение сатурации крови кислородом (SpO₂) <90%, появление/увеличение количества влажных хрипов при аускультации легких, нарастание одышки и тахипноэ);
- появление признаков бронхоспазма.

Безопасность в/в введения эсмолола в ранние сроки ИМпСТ оценивалась на основании частоты случаев развития ОЧН, бронхоспазма, АВ-блокад 2-3 степени, брадикардии менее 50 в мин, артериальной гипотонии <100/70 мм рт.ст., особенно симптоматических и (или) сопровождающихся гемодинамической нестабильностью. Также проводился анализ частоты развития жизнеугрожающих нарушений ритма сердца в ранние сроки заболевания.

В первые сутки заболевания в исследуемой группе (после прекращения инфузии эсмолола) и в группе плацебо по решению лечащего врача при отсутствии противопоказаний назначались пероральные β-АБ. Лечение и обследование пациентов проводилось в соответствии с действующими клиническими рекомендациями. Стандартная терапия включала ацетилсалициловую кислоту, ингибиторы P2Y₁₂, ингибиторы ренин-альдостероновой системы, статины, а также антикоагулянты, диуретики, дапаглифлозин и др. при наличии показаний. Все пациенты проходили стандартное обследование, включавшее трансторакальную эхокардиографию, мониторингирование электрокардиограммы по Холтеру, рентгенологическое исследование органов грудной клетки и др.

Статистический анализ

Статистический анализ был выполнен в программах SPSS 26.0. Для обработки данных использовались методы описательной статистики с учетом распределения выборки: медианы с межквартильным размахом (Me [LQ; UQ]) для количественных переменных и абсолютные/относительные частоты (n, %) для категориальных. Сравнение групп проводилось с помощью критерия Манна–Уитни для количественных переменных и критерия χ² (или точного критерия Фишера) для категориальных. Результаты представлены в виде отношений шансов с 95% доверительными интервалами. Статистическая значимость определялась при p < 0,05.

Результаты

Клинико-демографические характеристики включенных в исследование пациентов представлены в табл. 1. Группы были сопоставимы по полу, возрасту, основным факторам риска ИМ, локализации поражения коронарного русла и др. В исследование было включено 4 пациента (6,6%) с ЧСС <60 в мин в группе эсмолола, 4 пациента (6,7%) в группе контроля, 8 пациентов (13%) с САД <120 мм рт.ст. в груп-

Таблица 1. Клинико-демографическая характеристика пациентов

Показатель		Группа исследуемого препарата	Группа контроля	p
Мужской пол, n (%)		47 (77,05)	48 (80,00)	0,69
Возраст, Me [LQ; UQ], лет		62,00 [56,0; 69,0]	58,50 [52,75; 65,25]	0,07
Активные курильщики, n (%)		32 (52,46)	35 (58,33)	0,51
Гипертоническая болезнь, n (%)		48 (78,69)	43 (71,67)	0,37
Ожирение (ИМТ >30 кг/м²), n (%)		24 (39,34)	24 (40,00)	0,84
Сахарный диабет 2 типа, n (%)		14 (22,95)	11 (18,33)	0,53
Наличие ПИКС, n (%)		3 (4,92)	3 (5,0)	0,98
Отсутствие анамнеза ИБС на момент развития ОИМпST, n (%)		41 (67,21)	36 (60,0)	0,4
Прием β-АБ в анамнезе, n (%)		13 (21,31)	12 (20,34)	0,89
Интервал от развития болевого синдрома до начала проведения пЧКВ (Me [IQR], min — max), часы		3,58 [2,00; 7,50]	3,92 [2,00; 5,83]	0,63
ИСА (бассейн)	ПНА, n (%)	32 (52,46)	28 (46,67)	0,52
	ПКА, n (%)	23 (37,7)	23 (38,33)	0,94
	ОА, n (%)	6 (9,84)	9 (15,0)	0,38
Поражение проксимального сегмента ИСА, n (%)		25 (40,98)	17 (28,33)	0,14
ОСН при поступлении, n (%)	Killip I	57 (93,44)	57 (95,0)	0,71
	Killip II	4 (6,56)	3 (5,0)	
ЧСС <60 уд./мин, n (%)		4 (6,6)	4 (6,7)	0,99
САД <120 мм рт.ст., n (%)		8 (13,1)	11 (18,3)	0,46
Наличие бронхиальной астмы/ХОБЛ в анамнезе, n (%)		2 (3,28)	2 (3,33)	0,99

Me-медиана, [LQ] — нижний квартиль, [UQ] — верхний квартиль, [IQR] — межквартильный размах
β-АБ — β-адреноблокаторы, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМТ — индекс массы тела, ИМпST — инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST, ИСА — инфаркт-связанная артерия, ОА — огибающая артерия, ОСН — острая сердечная недостаточность, пЧКВ — первичное чрескожное коронарное вмешательство, ПНА — передняя нисходящая артерия, ПИКС — постинфарктный кардиосклероз, ПКА — правая коронарная артерия, САД — систолическое артериальное давление, ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких, ЧСС — частота сердечных сокращений

пе эсмолола, 11 пациентов (18%) в группе контроля, 2 пациента (3,3%) с наличием в анамнезе бронхиальной астмы, хронической обструктивной болезни легких в группе эсмолола, 2 пациента (3%) в группе контроля. Это категории больных, которым в соответствии с действующими рекомендациями целесообразно было бы воздержаться от введения β 1-АБ, так как риск развития осложнений при введении препарата с длительным периодом полувыведения (метопролола) высок. Тем не менее, статистически значимых различий в частоте неблагоприятных событий, которые могли быть спровоцированы β -АБ, в группах исследуемого препарата и плацебо не наблюдалось.

В группе исследуемого препарата отмечалась тенденция к большей частоте развития брадикардии во время пЧКВ (18,03 vs 6,63%, $p=0,058$), у 2 пациентов (3,3%) наблюдалась гипотония (до 70/40 мм рт.ст.), у 2 (3,3%) — развитие явлений ОСН, потребовавших досрочного прекращения инфузии препарата (рис.). В группе исследуемого препарата случаев бронхоспазма зарегистрировано не было. У 12 пациентов инфузия эсмолола была прекращена досрочно, у 8 из них введение препарата возобновили в течение часа после коррекции осложнений (рис.). У 5 пациентов гемодинамические параметры восстановились самостоятельно, 2 — вводился атропин, 1 — кратковременно проводилась инфузия добутамина во время пЧКВ. В группе контроля у 6 пациентов (10%) наблюдалась гипотония (от 90/60 мм рт.ст. до 70/40 мм рт.ст.), у 4 (6,7%) — брадикардия, у 4 больных (6,7%) — развитие явлений ОСН (табл. 2), потребовавшие коррекции терапии. Значимых разли-

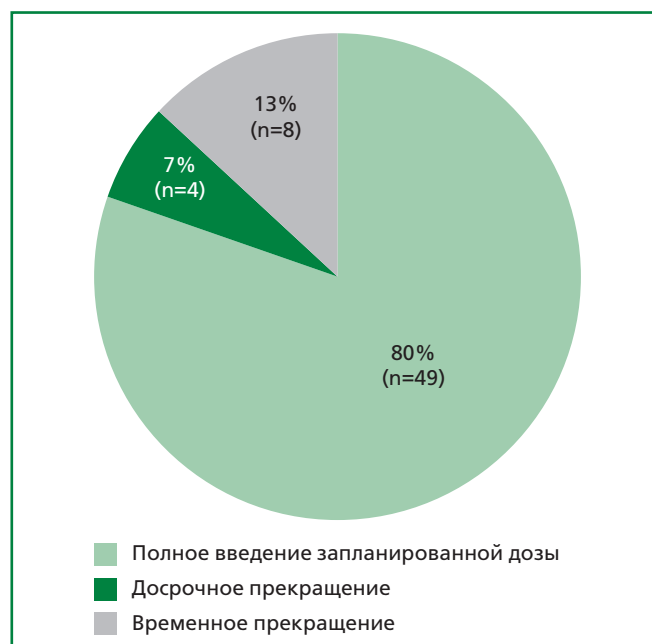


Рисунок. Распределение пациентов в зависимости от введения полной дозы препарата.

чий в частоте возникновения неблагоприятных событий, которые могли быть спровоцированы β -АБ между контрольной и исследуемой группой выявлено не было (табл. 2).

В группе эсмолола не было отмечено развития устойчивых желудочковых нарушений ритма (ФЖ либо ЖТ) в первые сутки заболевания в от-

Таблица 2. Результаты показателей безопасности в группах исследуемого препарата и контрольной группы

Показатель		Группа исследуемого препарата	Группа контроля	p
Брадикардия во время пЧКВ, n (%)		11 (18,03)	4 (6,67)	0,06
АВ-блокада >II степени, n (%)		1 (1,64)	2 (3,33)	0,55
Нарушения проводимости (с момента окончания пЧКВ до окончания 1 суток ОИМ), n (%)		0 (0)	1 (1,67)	0,31
Нарушения проводимости за последующий период госпитализации, n (%)		3 (4,92)	2 (3,33)	0,66
Имплантация ЭКС, n (%)	временного	0	1 (1,67)	0,54 0,31
	постоянного	0	0	
Неустойчивая ЖТ в 1-е сутки ОИМ, n (%)		5 (8,2)	2 (3,33)	0,25
Устойчивая ЖТ/ФЖ в 1-е сутки ОИМ, n (%)		0	4 (6,67)	0,04
Неустойчивая ЖТ за время госпитализации, n (%)		2 (3,28)	1 (1,67)	0,57
Устойчивая ЖТ/ФЖ за время госпитализации, n (%)		0	1 (1,67)	0,31
ФП (впервые зарегистрированная), n (%)		2 (3,28)	6 (10,0)	0,14
Острая сердечная недостаточность, n (%)		2 (3,28)	4 (6,67)	0,39
Летальный исход за время госпитализации, n (%)		0 (0)	1 (1,67)	0,31
АВ-блокада — атриовентрикулярная блокада, ЖТ — желудочковая тахикардия, ОСН — острая сердечная недостаточность, ОИМ — острый инфаркт миокарда, пЧКВ — первичное чрескожное коронарное вмешательство, ФЖ — фибрилляция желудочков, ФП — фибрилляция предсердий, ЭКС — электрокардиостимулятор				

личие от группы контроля ($n=4$; 6,67%). Различия были статистически значимыми ($p=0,04$). Частота госпитальных летальных исходов была низкой ($n=1$ в группе контроля), без значимой разницы между исследуемой и контрольной группами (0% vs 1,7%). Результаты представлены в табл. 2.

Обсуждение

Результаты исследования продемонстрировали, что раннее в/в $\beta 1$ -АБ эсмолола у пациентов с ОИМнСТ является безопасным. Применение исследуемого препарата не привело к увеличению частоты развития ОСН, включая кардиогенный шок, клинически значимых брадикардий и нарушений проводимости сердца, потребовавших временной электрокардиостимуляции. Полученные данные подтверждают управляемый фармакокинетический профиль препарата. Во время пЧКВ при наступлении реперфузии регистрировались случаи синусовой брадикардии, чаще в группе эсмолола, но без статистически значимой разницы с группой контроля. Это потребовало прекращения инфузии препарата. Таким образом, с точки зрения предотвращения осложнений на фоне развития стойкой клинически значимой синусовой брадикардии в момент реперфузии инфаркт-связанной артерии обосновано введение $\beta 1$ -АБ именно с ультракоротким периодом полувыведения. Кроме того, это подчеркивает важность тщательного мониторинга гемодинамических показателей при использовании эсмолола или другого β -АБ, особенно у пациентов с исходной брадикардией или гипотонией.

Роль в/в введения эсмолола с влиянием на симпатический тонус и тахикардию при ИМнСТ изучалась в небольшом рандомизированном клиническом исследовании (РКИ) BEAT-AMI с участием 101 пациента [10]. В этом РКИ конечными точками безопасности служили частота возникновения кардиогенного шока, симптоматической брадикардии или гипотонии, смертность и др. Частота наступления нежелательных явлений в группах исследуемого препарата и плацебо была одинаковой, случаев развития кардиогенного шока у пациентов, пролеченных эсмололом не наблюдалось. По сравнению с представленным исследованием в РКИ BEAT-AMI были более строгие критерии включения/невключения. В РКИ включались пациенты с ЧСС ≥ 60 уд./мин, в первые 6 ч ИМнСТ. В РКИ BEAT-AMI введение эсмолола снизило частоту желудочковых экстрасистол, но не повлияло на частоту развития более серьезных нарушений ритма (ЖТ) [10]. В проведенном исследовании эсмолол предупреждал развитие жизнеугрожающих желудочковых нарушений ритма сердца (ЖТ/ФЖ), что подтверждает эффективность и клиническую целесообразность использования препарата. Все включенные в исследование пациенты, в том числе и из группы контроля, получали пероральные β -АБ, начиная

с первых суток заболевания после проведения пЧКВ и прекращения инфузии эсмолола. Полученные результаты свидетельствуют о том, что раннее начало терапии β -АБ в виде в/в формы еще до пЧКВ важно для предотвращения жизнеугрожающих нарушений ритма сердца.

В РКИ BEAT-AMI лечение эсмололом статистически значимо снизило уровни тропонина Т, креатинфосфокиназы, миокардиальной фракции креатинфосфокиназы и N-концевого промозгового натрийуретического пептида, выбранных в качестве суррогатных маркеров, по которым косвенно можно оценивать размер некроза [10]. Нарастание уровня тропонина к 48 часам от начала заболевания являлось первичной конечной точкой исследования. Первичная концепция авторов исследования подразумевала, что снижение ЧСС как индикатора симпатического тонуса приведет к уменьшению объема повреждения миокарда. Проведенный регрессионный анализ показал, что влияние эсмолола на первичную конечную точку было обусловлено не только снижением ЧСС, но и другими эффектами препарата. Несмотря на то, что количественная оценка повреждения миокарда проводилась не на основании данных магнитно-резонансной томографии сердца, данные РКИ BEAT-AMI косвенно свидетельствуют в пользу того, что эсмолол, подобно метопрололу, обладает кардиопротективным действием в отношении размера ИМ, возможно за счет снижения степени выраженности реперфузионного синдрома и микрососудистой обструкции [10].

В экспериментальной работе с изучением действия атенолола, пропранолола и метопролола (эсмолол не изучался) на реперфузионное повреждение после восстановления кровотока в остро окклюзированной коронарной артерии только метопролол демонстрировал такой защитный эффект [11].

В эпоху современной реперфузионной терапии раннее в/в введение метопролола до пЧКВ изучалось в двух РКИ METOCARD-CNIC и EARLY-BAMI. В обоих исследованиях применение метопролола приводило к значимому снижению частоты жизнеугрожающих желудочковых нарушений ритма сердца [12, 13]. По результатам двух РКИ исследователями сделан вывод о том, что эффект $\beta 1$ -АБ по снижению размера очага повреждения, реперфузионного повреждения и микрососудистых нарушений будет больше при более высоком исходном проценте повреждения миокарда от массы миокарда, низкой фракции выброса левого желудочка, раннем введении препарата (в METOCARD-CNIC у части больных было выполнено догоспитальное введение препарата), большей дозе препарата (до 15 мг), ранней от начала заболевания терапии и при передней локализации ИМ [13, 14]. Однако у больных с исходно высоким процентом поражения миокарда, передним ИМ введение метопролола — препарата с длительным $T_{1/2}$ в высокой дозе до 15 мг в ранние сроки заболевания мо-

жет быть наиболее опасным с точки зрения развития таких осложнений, как ОШН и кардиогенный шок. Использование эффективного альтернативного β 1-АБ с ультракоротким T1/2 может существенно улучшить клинические исходы и расширить возможности использования этой лечебной тактики.

Ограничения исследования

Ограничением работы является относительно небольшой размер выборки и выполнение исследования в одном центре.

Заключение

Раннее применение в/в эсмолола у пациентов с ИМпСТ продемонстрировало благоприятный профиль безопасности. На фоне введения эсмолола не наблюдалось увеличения частоты случаев ОШН, клинически значимых артериальной гипотонии, брадикардии, нарушений проводимости в сравнении

с группой контроля. Кроме того, в группе эсмолола регистрировалась меньшая частота жизнеугрожающих желудочковых нарушений ритма сердца в первые сутки заболевания. Высокая частота временного прекращения инфузии эсмолола на фоне реперфузионных брадиаритмий или гипотонии говорит о необходимости тщательного мониторинга параметров гемодинамики на фоне терапии в/в β 1-АБ в ранние сроки ИМпСТ и косвенно свидетельствует в пользу того, что предпочтительней использование β 1-АБ с ультракоротким периодом полувыведения.

Отношения и Деятельность. Исследование проведено при поддержке ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии им. акад. Е. И. Чазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Relationships and Activities. The study was conducted with the support Chazov National Medical Research Center of Cardiology of the Ministry of Health of the Russian Federation.

References / Литература

1. Krishnan U, Brejt JA, Schulman-Marcus J, et al. Temporal Trends in the Clinical Acuity of Patients with ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. *Am J Med.* 2018;131(1):100.e9-20. DOI:10.1016/j.amjmed.2017.06.040.
2. van Diepen S, Zheng Y, Senaratne JM, et al. Reperfusion in Patients With ST-Segment-Elevation Myocardial Infarction With Cardiogenic Shock and Prolonged Interhospital Transport Times. *Circ Cardiovasc Interv.* 2024;17(2):e013415. DOI:10.1161/CIRCINTERVENTIONS.123.013415.
3. 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.
4. Mehta RH, Starr AZ, Lopes RD, et al.; APEX AMI Investigators. Incidence of and outcomes associated with ventricular tachycardia or fibrillation in patients undergoing primary percutaneous coronary intervention. *JAMA.* 2009;301(17):1779-89. DOI:10.1001/jama.2009.600.
5. Xu X, Wang Z, Yang J, et al. Burden of cardiac arrhythmias in patients with acute myocardial infarction and their impact on hospitalization outcomes: insights from China acute myocardial infarction (CAMI) registry. *BMC Cardiovasc Disord.* 2024;24(1):218. DOI:10.1186/s12872-024-03889-w.
6. Averkov OV, Harutyunyan GK, Duplyakov DV, et al. Acute myocardial infarction with ST segment elevation electrocardiogram. Clinical guidelines for 2024. *Russian Journal of Cardiology.* 2024;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. 2024;30(3):6306]. DOI:10.15829/1560-4071-2025-6306.
7. Sukhinina TS, Terenicheva MA, Gulyan RG, et al. Early intravenous beta-blockers injection in patients with acute STEMI: the results of the Russian registry REGION-IM. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology.* 2024;20(5): 532-40 (In Russ.). [Сухинина Т.С., Тереничева М.А., Гулян Р.Г. и др. Раннее внутривенное введение бета-адреноблокаторов у больных с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST: результаты российского регистра РЕГИОН-ИМ. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2024;20(5):532-40]. DOI:10.20996/1819-6446-2024-3107.
8. Quintana-Villamandos B, Arnalich-Montiel A, Arribas S, et al. Early regression of coronary artery remodeling with esmolol and DDAH/ADMA pathway in hypertensive rats. *Hypertens Res.* 2016;39(10):692-700. DOI:10.1038/hr.2016.57.
9. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, et al.; ESC Scientific Document Group. Fourth universal definition of myocardial infarction (2018). *Eur Heart J.* 2019;40(3):237-69. DOI:10.1093/eurheartj/ehy462.
10. Er F, Erdmann E, Nia AM, et al. Esmolol for tight heart rate control in patients with STEMI: Design and rationale of the beta-blocker in acute myocardial infarction (BEAT-AMI) trial. *Int J Cardiol.* 2015;190:351-2. DOI:10.1016/j.ijcard.2015.04.177.
11. Clemente-Moragon A, Gomez M, Villena-Gutierrez R, et al. Metoprolol exerts a non-class effect against ischaemia-reperfusion injury by abrogating exacerbated inflammation. *Eur Heart J.* 2020;41(46):4425-40. DOI:10.1093/eurheartj/ehaa733.
12. Mateos A, Garcia-Lunar I, Garcia-Ruiz JM, et al.; METOCARD-CNIC Investigators. Efficacy and Safety of Out-of-Hospital Intravenous Metoprolol Administration in Anterior ST-Segment Elevation Acute Myocardial Infarction: Insights From the METOCARD-CNIC Trial. *Ann Emerg Med.* 2015;65(3):318-24. DOI:10.1016/j.annemergmed.2014.07.010.
13. Roolvink V, Ibáñez B, Ottervanger JP, et al.; EARLY-BAMI Investigators. Early intravenous beta-blockers in patients with ST-segment elevation myocardial infarction before primary percutaneous coronary intervention. *J Am Coll Cardiol.* 2016;67(23):2705-15. DOI:10.1016/j.jacc.2016.03.522.
14. Podlesnikar T, Pizarro G, Fernandez-Jimenez R, et al. Five-Year Outcomes and Prognostic Value of Feature Tracking Cardiovascular Magnetic Resonance in Patients Receiving Early Preperfusion Metoprolol in Acute Myocardial Infarction. *Am J Cardiol.* 2020;133:39-47. DOI:10.1016/j.amjcard.2020.07.037.

Сведения об авторах/About the Authors

Сайгина Оксана Александровна [Oksana A. Saygina]
eLibrary SPIN 3543-9702, ORCID 0000-0002-0768-7688
Сухинина Татьяна Сергеевна [Tatiana S. Sukhinina]
eLibrary SPIN 6629-7608, ORCID 0000-0002-5509-6623
Тереничева Мария Алексеевна [Mariya A. Terenicheva]
eLibrary SPIN 4817-7828, ORCID 0000-0002-6064-4663

Стукалова Ольга Владимировна [Olga V. Stukalova]
eLibrary SPIN 4261-0827, ORCID 0000-0001-8377-2388
Чашин Михаил Георгиевич [Mikhail G. Chashchin]
eLibrary SPIN 4511-5960, ORCID 0000-0001-6292-3837
Певзнер Дмитрий Вольфович [Dmitry V. Pevsner]
eLibrary SPIN 9982-5626, ORCID 0000-0002-5290-0065

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Влияние экзогенного источника нитрат-ионов — порошка корнеплода свеклы на артериальное давление и показатели артериальной жесткости в пилотном доклиническом исследовании

Саматова К. С., Гуманова Н. Г.*, Королев А. И., Богданова Н. Л., Горшков А. Ю., Киселев А. Р., Драпкина О. М.

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

Цель. Провести доклиническое испытание влияния порошка корнеплода свеклы (Beta-NO-БУСТ), как экзогенного источника нитрат- и нитрит-ионов (NOx), на уровень артериального давления (АД) и показателей артериальной жесткости у пациентов с артериальной гипертензией (АГ).

Материал и методы. В пилотное доклиническое исследование было включено 22 добровольца мужского пола (49 ± 10 лет) с АГ. Участники принимали свекольный порошок «Beta-NO-БУСТ», разработанный по заказу ФГБУ «НИМЦ ТПМ» в дозе 20 г/день, эквивалентной 650-700 мг NOx перорально в течение недели дополнительно к терапии, если таковая была назначена. У участников проводили контроль АД путем СМАД, а также объемную сфигмографию, включающую измерение АД на 4-х конечностях с расчетом индекса CAVI (cardio-ankle vascular index) или сердечно-лодыжечного сосудистого индекса и лодыжечно-плечевого индекса до и после приема порошка свеклы. Проводилось взятие крови для анализа суммарной концентрации нитрат- и нитрит-ионов (NOx, мкМ) колориметрическим методом, основанным на реакции Грисса с одноэтапным восстановлением ионов нитрата в нитрит с помощью раствора хлорида ванадия III в 1N соляной кислоте.

Результаты. По завершении приема свекольного порошка «Beta-NO-БУСТ», концентрация NOx в сыворотке крови участников возросла в среднем в 2,7 раз, что подтверждает выполнение ими условий протокола исследования. Значимых различий в уровне АД до и после приема Beta-NO-БУСТ выявлено не было, но отмечалось значимое снижение на 0,3 единицы показателя артериальной жесткости — CAVI. Также, после недельного курса Beta-NO-БУСТ были выявлены отрицательные корреляции между концентрацией NOx и параметрами АД с высоким коэффициентом r , достигавшим величины -0,66.

Закключение. В ходе доклинического испытания было показано, что при повышении концентрации NOx в крови наблюдалось снижение показателя артериальной жесткости. На основании выраженных отрицательных корреляций между уровнями NOx в сыворотке и уровнем АД, убедительно показано, что именно NOx в составе свекольного порошка способствует снижению АД. Результаты доклинического испытания указывают на целесообразность проведения рандомизированного перекрестного контролируемого клинического испытания разработанного свекольного порошка «Beta-NO-БУСТ» в качестве лечебного питания у пациентов с АГ.

Ключевые слова: доклиническое испытание свеклы, маркеры воспаления, артериальная гипертензия, Beta-NO-БУСТ, свекла, экзогенные источники нитрат- и нитрит-ионов.



Для цитирования: Саматова К. С., Гуманова Н. Г., Королев А. И., Богданова Н. Л., Горшков А. Ю., Киселев А. Р., Драпкина О. М. Влияние экзогенного источника нитрат-ионов — порошка корнеплода свеклы на артериальное давление и показатели артериальной жесткости в пилотном доклиническом исследовании. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2025;21(6):536-541. DOI: 10.20996/1819-6446-2025-3270. EDN: HIUNIP

The effect of an exogenous source of nitrate ions — beetroot powder — on blood pressure and arterial stiffness in a pilot preclinical study

Samatova K. S., Gumanova N. G.*, Korolev A. I., Bogdanova N. L., Gorshkov A. Yu., Kiselev A. R., Drapkina O. M.

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

Aim. To conduct a preclinical trial of the effect of beetroot powder (Beta-NO-BOOST), as an exogenous source of nitrate and nitrite ions (NOx), on blood pressure (BP) and arterial stiffness in patients with arterial hypertension (AH).

Material and methods. The pilot preclinical study included 22 male volunteers (49 ± 10 years) with AH who completed the protocol. Participants took Beta-NO-BOOST beetroot powder, developed for the National Research Center for Therapeutic and Mechanical, at a dose of 20 g/day, equivalent to 650-700 mg NOx, orally for a week in addition to prescribed therapy. Blood pressure was monitored by 24-hour BP monitoring and volumetric sphygmography, which included measuring blood pressure in all four limbs and calculating the cardio-ankle vascular index (CAVI) and ankle-brachial index before and after beetroot powder intake. Blood was collected to analyze the total concentration of nitrate and nitrite ions (NOx, μM) using a colorimetric method based on the Griess reaction with single-step reduction of nitrate to nitrite using a vanadium (III) chloride solution in 1N hydrochloric acid.

Results. Serum NOx concentrations increased by an average of 2.7 times after completing the Beta-NO-BOOST beetroot powder regimen, confirming adherence to the study protocol. No significant difference in BP levels was observed before and after Beta-NO-BOOST, but a significant decrease of 0.3 units in the arterial stiffness index (CAVI) was noted. Furthermore, after a week of Beta-NO-BOOST regimen, negative correlations were found between NOx concentrations and blood pressure parameters, with a high r coefficient reaching -0.66.

Conclusion. This preclinical trial demonstrated that increased NOx concentrations in the blood were associated with decreased arterial stiffness. Based on the significant negative correlations between serum NOx levels and blood pressure, it is demonstrated that the NOx in beetroot powder contributes to lowering blood pressure. The results of the preclinical trial support the feasibility of a randomized crossover controlled clinical trial of the developed beetroot powder, Beta-NO-BOOST, as a therapeutic nutritional supplement for patients with AH.

Keywords: preclinical trial of beetroot, inflammation markers, arterial hypertension, BETA-NO-BOOST, beetroot, exogenous nitrate and nitrite ions.

For citation: Samatova K. S., Gumanova N. G., Korolev A. I., Bogdanova N. L., Gorshkov A. Yu., Kiselev A. R., Drapkina O. M. The effect of an exogenous source of nitrate ions — beetroot powder — on blood pressure and arterial stiffness in a pilot preclinical study. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2025;21(6):536-541. DOI: 10.20996/1819-6446-2025-3270. EDN: HIUNIP

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

Received/Поступила: 06.11.2025

Review received/Рецензия получена: 19.11.2025

Accepted/Принята в печать: 25.11.2025

Введение

Согласно исследованию I. Tzoulaki и соавт., смертность от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) в мире составляет 17,5 млн случаев в год [1], что эквивалентно ежегодному исчезновению с поверхности земли взрослого населения не менее чем двух крупных столичных городов. Усилия мирового кардиологического сообщества направлены на преломление этого тренда, значимая роль в котором отводится профилактике ССЗ. Среди направлений профилактики ССЗ, важное место занимает рациональное питание с преобладанием продуктов растительного происхождения, благотворное влияние которых на здоровье сердечно-сосудистой системы во многом объясняется активностью содержащихся в них ионов нитрата и нитрита (экзогенные нитрат- и нитрит-ионы, NOx) [2]. Снижение артериального давления (АД) под действием экзогенного нитрата или богатого нитратом свекольного сока было показано в ряде зарубежных клинических испытаний [3-5].

Источники нитрата растительного происхождения широко применяются во всем мире для поддержания здоровья сердечно-сосудистой системы [6], поскольку являются резервным пулом синтеза биоактивного NO — мощного регулятора сосудистого тонуса и других жизненно важных функций организма [7, 8].

При этом, по нашим сведениям, не было проведено ни одного клинического испытания эффективности нитрата в составе растительного продукта питания на территории России.

Цель исследования: провести доклиническое испытание влияния порошка корнеплода свеклы (Beta-NO-БУСТ), как экзогенного источника нитрат- и нитрит-ионов (NOx), на уровень АД и показатели артериальной жесткости у пациентов с артериальной гипертонией (АГ).

Материал и методы

Описание группы пациентов

В доклиническое исследование были включены добровольцы-мужчины в возрасте 18-60 лет с первично выявленной, начальной стадией АГ или достигшие целевого уровня АД по данным суточного

мониторирования АД (СМАД) на фоне регулярной антигипертензивной терапии (АГТ), подписавших информированное согласие на участие в испытании сухого порошка корнеплода свеклы в дозе 20 г/день, эквивалентной 650-700 мг NOx перорально, курс 7 дней. Протокол исследования выполнялся в соответствии с этическими принципами Хельсинкской декларации 1964 г. Выписка из протокола заседания НМИЦ ТПМ» МЗ РФ № 01 — 07/24 от 28.10.2024.

Критерии включения в исследование: мужской пол, возраст 18-60 лет, АГ первично выявленная или с достижением целевого уровня АД по данным СМАД на фоне приема регулярной АГТ, подписание информированного согласия на участие в исследовании.

Критерии исключения из исследования: непереносимость порошка свеклы, любое острое воспалительное заболевание или отказ от участия в исследовании на любом этапе.

Клинико-инструментальное обследование

Объемная сфигмография

Объемную сфигмографию проводили на приборе VaSera-1500N (Fukuda Denshi, Япония). Данная методика основана на осциллометрическом методе измерения АД. АД на плечах и голених измеряли у пациента в положении лежа на спине с вытянутыми ногами и руками вдоль туловища. При этом манжеты накладывали соответственно меткам на них на 2-3 см выше локтевого сгиба и 2-3 см выше мыщелков с двух сторон с регистрацией пульсовой волны (на сонной, бедренной артериях и артериях 4 конечностей), электрокардиограммы и фонокардиограммы. Определяли индекс CAVI (cardio-ankle vascular index) (сердечно-лодыжечный сосудистый индекс) и лодыжечно-плечевой индекс справа и слева. CAVI — показатель жесткости сосудистой стенки магистральных артерий, рассчитываемый по параметру жесткости β с учетом модифицированного уравнения Bramwell-Hill's [9], нивелирующего влияние на артериальную жесткость уровня АД в момент исследования, в связи с чем CAVI отражает истинную жесткость сосудистой стенки. Индекс CAVI рассчитывается по электрокардиограмме, регистрирующей электрическую активность сердца, и фонокардиограмме, записывающей звуковые шумы, возникающие при сокращениях сердца в плечевой и большеберцовой артериях, с использованием специального

алгоритма. Этот показатель зависит в большей степени от жесткости и податливости восходящей аорты. В итоговые таблицы были включены показатели систолического АД (САД) на правой руке, диастолического АД (ДАД) на правой руке, САД на левой руке, ДАД на левой руке, CAVI справа, CAVI слева.

Суточный мониторинг артериального давления (СМАД)

СМАД производилось в амбулаторных условиях с использованием аппарата VpLab (ООО «Петр Телегин», Россия) согласно стандартной методике после проведения всех этапов обследования (начало мониторинга в 11:00-12:00). Манжету тонометра располагали на левом плече. Интервал измерения АД в активное время суток составлял 20 мин, в ночные часы — 40 мин. Метод регистрации — осциллометрический. Критерий качества: отсутствие пробелов в записи данных длительностью более 60 мин, количество успешных проанализированных измерений $\geq 70\%$. Стандартные показатели СМАД рассчитывали с помощью программного обеспечения автоматически. К стандартным показателям СМАД относили: средние значения САД, ДАД, среднего и пульсового АД, а также среднюю частоту сердечных сокращений (ЧСС) (за сутки, день и ночь; почасовые средние значения АД и ЧСС максимальные и минимальные значения АД и ЧСС за различные периоды, суточный индекс (степень снижения систолического и диастолического АД в ночные часы). В итоговые таблицы были внесены данные САД день, САД ночь, САД сутки, ДАД сутки, САД день. Для количественной оценки величины и длительности повышения АД в течение суток использовали индексы времени (ИВ), ИП — индекс площади, нормированные индексы площади (НИП). ИВ определяли как процент времени, в течение которого величины АД превышают дневное АД 140/90 мм рт.ст. и ночное — 120/80 мм рт.ст. В итоговые таблицы были включены ИП САД сутки, НИП САД сутки, ИВ САД сутки, НИП ДАД сутки.

Порошок корнеплода свеклы

Мелкодисперсный порошок корнеплода свеклы, полученный путем инфракрасного дегидратирования с последующим измельчением, был разработан по заказу ФГБУ «НИМЦ ТПМ» Минздрава России Научно-производственным центром технологий здорового питания ФГБОУ ВО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава России. Концентрация NOx в порошке была измерена, как описано ранее [10]. Испытанию подвергалась доза 20 г сухого порошка свеклы, эквивалентная 650-700 мг NOx. Порошок принимали в виде напитка, разводя его водой, или употребляли, высыпая в порцию еды.

Определение NOx в сыворотке крови пациентов

В сыворотке крови, депротеинизированной с помощью концентраторов для ультрафильтрации Spin-X UF Corning (США) с мембраной MWCO (Molecular Weight Cut-Offs) 5,000, суммарную концентрацию нитрат- и нитрит-ионов (NOx, мкМ) определяли колориметрическим методом, основанным на реакции Грисса с одноэтапным восстановлением ионов нитрата в нитрит с помощью раствора хлорида ванадия III в 1N соляной кислоте, как описано ранее [11]. Оптическую плотность измеряли спектрофотометрически с помощью прибора TECAN Infinite 200Pro при $\lambda=540$ нм и длине референсной волны 690 нм. Методика измерения NOx в сыворотке аттестована в Федеральном агентстве по техническому регулированию и метрологии: №205-19/RA.RU.311787/2024 от 5 декабря 2024г.

Статистический анализ

Статистический анализ выполняли с помощью программного обеспечения SPSS IBM статистики 23 (USA) и Statistica release 7 (USA). Размер выборки оценивали с помощью онлайн-калькулятора Sampsizе¹. Для проверки различий между группами в уровне количественного признака, измеренного в непрерывной шкале, применяли тест Уилкоксона (Wilcoxon signed-rank test), представляющего собой непараметрический статистический тест, используемый для сравнения двух связанных выборок, когда данные не распределены нормально. Для выявления взаимосвязей между NOx и другими непрерывными переменными применяли корреляционный анализ с расчётом коэффициента Спирмена. Данные представлены в виде медианы (25%;75%) и среднего (стандартного отклонения (SD)). $p<0,05$ считали значимыми.

Результаты

В пилотное доклиническое исследование было включено 22 мужчины в возрасте 46,5 (40,0-52,0) лет, с низким (2,23%) сердечно-сосудистым риском по шкале SCORE (Systematic Coronary Risk Evaluation), из которых в качестве антигипертензивной терапии получали блокаторы рецепторов ангиотензина — 36,3% (N=8) пациентов. Из них диуретики принимали 9% (N=2), гиполипидемические препараты — 13,6%, из них статины — 13,6% (N=3) и эзетимиб — 4,5% (N=1). Антикоагулянты и антиагреганты не принимал никто из участников. Все участники в течение первой недели исследования ежедневно принимали 20 г порошка свеклы, эквивалентные 650-700 мг NOx. В течение второй недели участники не принимали порошок свеклы. Анализ основывали на сравнении результатов измерений, проведенных на этапах включения в исследование (базовые характеристики) и по завершении курса приема порошка свеклы в течение недели.

¹ <https://sampsizе.sourceforge.net/iface/s2.html#nm>.

Табл. 1 демонстрирует, что по завершении приема свекольного порошка, концентрация NOx в сыворотке крови участников возросла в среднем в 2,7 раз, что подтверждает выполнение ими условий ежедневного приема свекольного порошка.

В табл. 1 приведена лишь часть ключевых параметров, измеренных с помощью СМАД и Vasera. После курса приема свекольного порошка в течение недели значимых различий в уровне АД, регистрируемо-

го методом СМАД, выявлено не было (табл. 1). При этом было отмечено значимое снижение измеряемого с помощью прибора Vasera индекса артериальной жесткости- CAVI на 0,3 единицы, причем на правой руке снижение CAVI было статистически надежнее, чем на левой (табл. 1).

В табл. 2 приведены корреляции между уровнем NOx в сыворотке и показателями АД и артериальной жесткости исходно и после недельного приема

Таблица 1. Параметры АД и артериальной жесткости, полученные путем аппаратного измерения СМАД и Vasera, до и после курсового приема сухого порошка дегидратированного корнеплода свеклы, в дозе 20 г, эквивалентной 650-700 мг NOx/день, курс 7 дней

Параметры (ед.изм)	Исходный уровень		Плюс свекольный порошок		P*
	Mean (SD)	Median [25%;75%]	Mean (SD)	Median [25%;75%]	
Возраст, лет		46,5 (6,5)			
Параметры СМАД					
САД день, мм рт.ст.	131,7 (10,4)	135,00 [122; 140]	130,05 (10,3)	132,00 [121; 137]	0,4
САД ночь, мм рт.ст.	112 (12,5)	112,00 [103; 119]	110,0 (9,9)	111,50 [103;116]	
САД сутки, мм рт.ст.	127,5 (12,6)	131,00 [120; 135]	125,6 (8,5)	127,00 [119;132]	0,3
ДАД сутки, мм рт.ст.	82,3 (8,6)	82,00 [73; 88]	81,1 (9,3)	83,00 [73;87]	0,2
ИП САД сут.	54,18 (61,07)	24,50 [9; 47]	40,94 (75,7)	18,00 [2;45]	0,2
НИП САД сут.	3,09 (3,58)	2,00 [1; 4]	1,88 (3,3)	1,00 [0;2]	0,4
ИБ САД сут.	27 (22,32)	23,00 [10; 47]	23,38 (22,3)	20,00 [3,0; 39]	0,6
НИП ДАД сут.	2,91 (3,62)	2,00 [0; 4]	3,5 (4,6)	1,00 [0;6]	0,6
Параметры Vasera					
CAVI справа	7,2 (0,9)	7,25 [6,4; 7,85]	6,9 (0,9)	7,10 [6,3; 7,8]	0,044; 0,02**
CAVI слева	7,2 (0,9)	7,20 [6,7; 7,8]	6,9 (1,0)	7,10 [6,2; 7,7]	0,047; 0,1**
САД ПР, мм рт.ст.	141,04 (18,8)	138,00 [132; 146]	135,9 (11,5)	136,00 [129; 144]	0,7
ДАД ПР, мм рт.ст.	87,18 (10,04)	86,50 [81; 96]	83,52 (10,4)	83,00 [74;00; 91,00]	0,4
САД ЛР, мм рт.ст.	131,45 (12,35)	129,50 [125; 140]	133,28 (13,5)	133,00 [125; 139]	0,4
ДАД ЛР, мм рт.ст.	81,90 (9,77)	82,00 [76; 88]	80,33 (10,8)	82,00 [70; 86]	0,8
NOx в сыворотке					
NOx, мкМ	36,6 (20,9)	28,92 [22,2; 47,4]	83,3 (60,0)	69,76 [46,23; 105;82]	0,008
*Р согласно Wilcoxon Matched Pairs Test для сравнения двух зависимых переменных; **Р — коэффициент согласия Кендалла ИБ — индекс времени, ИП — индекс площади, НИП — нормированный индекс площади, ПР — правая рука, ЛР — левая рука, САД — систолического артериальное давление, ДАД — диастолическое артериальное давление, NOx — суммарная концентрация нитрат- и нитрит-ионов в сыворотке крови					

Таблица 2. Взаимосвязь NOx в сыворотке крови с параметрами АД до и после курсового приема сухого порошка дегидратированного корнеплода свеклы, в дозе 20 г, эквивалентной 650-700 мг NOx/день, курс 7 дней. Корреляции Спирмена

Прибор		Vasera				СМАД				
Курсовой прием свекольного порошка		САД ПР	САД ЛР	CAVI справа	CAVI слева	САД день	ИП САД сут.	НИП САД сут.	ИБ САД сут.	НИП ДАД сут.
NOx до курсового приема	r	0,07	-0,10	-0,41	-0,47	-0,22	-0,27	-0,15	-0,32	-0,36
	p	>0,05	>0,05	0,87	0,048	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
NOx после курсового приема	r	-0,55*	-0,49*	0,41	0,3	-0,49*	-0,62*	-0,66*	-0,46*	-0,54*
	p	0,013	0,032	>0,05	>0,05	0,044	0,031	0,009	0,005	0,03
*p<0,05, r – коэффициент корреляции Спирмена ИБ — индекс времени, ИП — индекс площади, НИП — нормированный индекс площади, ПР — правая рука, ЛР — левая рука, САД — систолического артериальное давление, ДАД — диастолическое артериальное давление, NOx — суммарная концентрация нитрат- и нитрит-ионов в сыворотке крови										

свекольного порошка. Значимых корреляций между уровнем NOx исходно и измеренными параметрами выявлено не было, за исключением отрицательной корреляции с CAVI (слева) на границе статистической значимости ($p=0,047$) (табл. 2). После недельного курса приема свекольного порошка были выявлены достаточно высокие отрицательные корреляции между концентрацией NOx в сыворотке крови и параметрами АД, измеренными с помощью приборов Vasera и СМАД. Выявленные корреляции указывают на взаимосвязь между повышением концентрации NOx и снижением как дневного САД (САД на правой руке; САД на левой руке; САД день), так и за сутки (ИП САД сутки). Также отмечены отрицательные корреляции уровня NOx с показателем, отражающим общую гипертоническую нагрузку (ИП САД; НИП САД) и процентом времени за сутки, в течение которого АД было выше нормальных значений (ИБ САД). Отрицательная корреляция выявлена также с нормализованным индексом площади ДАД (ИП ДАД). Важно отметить, что коэффициенты корреляции Спирмена r между уровнем циркулирующих NOx и измеряемыми параметрами, были достаточно высоки для биологической системы — до 0,66 в случае НИП САД сутки (табл. 2).

Таким образом, убедительно показано, что именно NOx, как один из активных компонентов свекольного порошка, вносит вклад в снижение АД, хотя значимых различий по уровню АД между группами не наблюдалось. И напротив, было выявлено снижение показателя артериальной жесткости CAVI по окончании курса приема свекольного порошка, хотя корреляций между CAVI и NOx по окончании курса выявлено не было.

Обсуждение

До сегодняшнего дня на территории Российской Федерации клинических испытаний источников экзогенного нитрата растительного происхождения не проводилось. Для объективной оценки сосудистых изменений использовали автоматизированные технологии с акцентом на вычислении суррогатных параметров для определения артериальной ригидности [12]. В исследовании использовали СМАД, как метод диагностики, позволяющий многократно измерять АД пациента в течение суток чтобы определить АГ, выявить нарушения суточного ритма АД и индексы артериальной жесткости, измеряемые прибором Vasera, поскольку в настоящее время измерение каротидно-феморальная скорость распространения пульсовой волны (СРПВ) является «золотым стандартом» для оценки эластических свойств артериальных сосудов [13]. В приборе Vasera (Fukuda Denshi) СРПВ определяется плечелодыжечным методом. В большинстве исследований для измерения жесткости сосудов используют аортальную СРПВ, которая, соглас-

но консенсусу [13], является эталонным методом оценки артериальной ригидности. Оценку жесткости всего артериального сегмента, состоящего из аорты, бедренной и большеберцовых артерий, проводили путем измерений введенного разработчиками прибора VaSera параметра CAVI. CAVI — сердечно-лодыжечный сосудистый индекс, позволяющий нивелировать воздействие АД. Он отражает истинную жесткость аорты, бедренной и большеберцовой артерии. CAVI зарекомендовал себя также как критерий риска развития сердечно-сосудистых событий при величине $>7,8$ (относительный риск: 5,06; 95% доверительный интервал: 2,32-11,06) ($p<0,001$) и (относительный риск: 3,95; 95% доверительный интервал: 2,37-6,58) ($p<0,001$), который сохранял свою прогностическую ценность и при поправке на традиционные факторы риска [14].

Согласно нашим данным, индекс CAVI значительно снижался после курсового приема свекольного порошка, по сравнению с базовыми измерениями. Однако в клиническом плацебо-контролируемом испытании, в котором анализировали влияние пищевого нитрата в свекольном соке на параметры артериальной жесткости у 126 человек, было показано, что прием сока не влиял на CAVI, при этом САД снизилось по сравнению с плацебо на -2,6 [-4,5, -0,8] мм рт. ст., $P=0,007$, в то время как уровень циркулирующих NOx вырос в 1,5 раза [15]. Напротив, согласно нашим данным, снижения АД и показателей, характеризующих гипертензивную нагрузку (ИП, ИВ, НИП), измеренных с помощью СМАД, по истечении курсового приема свекольного порошка, зафиксировано не было. Но наблюдались отрицательные корреляции между уровнем NOx по завершении курсового приема свекольного порошка и показателями гипертензивной нагрузки, измеренными с помощью СМАД и Vasera. Отсутствие различий в уровне гипертензивной нагрузки и АД до и после приема свекольного порошка при наличии отрицательных корреляций с высоким коэффициентом с показателями гипертензивной нагрузки и САД скорее всего объясняются высокой вариабельностью переменных (табл. 1). Возможно, это будет преодолено при увеличении численности участников в планируемом рандомизированном перекрестном контролируемом исследовании. Высокий коэффициент корреляции между показателями гипертензивной нагрузки и АД свидетельствуют о правильном выборе дозировки NOx и продолжительности курсового приема. Влияние добавок нитратов на АД и сосудистую функцию интенсивно изучается и было продемонстрировано у пациентов с гипертонией, принимающих антигипертензивные препараты [16]. В группе, принимавших экзогенный нитрат, наблюдалось снижение САД, однако корреляции между параметрами не исследовались [17]. Влияние экзогенного нитрата объясняется его преобразованием в нитрит-ион под действием ферментативных систем, с по-

следующим образованием биоактивного оксида азота, являющегося мощным вазодилататором сосудов.

Заключение

В ходе пилотного доклинического испытания было показано, что по завершении курсового приема 20 г свекольного порошка ежедневного в течение недели, содержащего в среднем 650-700 мг NOx, способствующего подъему концентрации NOx в крови, наблюдалось снижение CAVI и были выявлены отрицательные корреляции между уровнем NOx и показателями АД, что убедительно указывает на то, что именно

NOx в составе свекольного порошка способствует снижению АД. Полученные результаты указывают на целесообразность проведения рандомизированного перекрестного контролируемого исследования разработанного свекольного порошка, включающего большее количество участников.

Отношения и Деятельность. Исследование проведено в рамках Государственного задания № 124013100892-7.

Relationships and Activities. The study was conducted within the framework of State Assignment No. 124013100892-7.

References / Литература

1. Tzoulaki I, Elliott P, Kontis V, Ezzati M. Worldwide Exposures to Cardiovascular Risk Factors and Associated Health Effects: Current Knowledge and Data Gaps. *Circulation*. 2016;133(23):2314-33. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.115.008718.
2. Gumanova NG. The significance of exogenous nitrate and nitrite of plant origin for vascular health. *Russian Journal of Preventive Medicine*. 2024;27(11):141-6. (In Russ.) [Гуманова Н.Г. Значимость экзогенного нитрата и нитрита растительного происхождения для здоровья сосудов. Профилактическая медицина. 2024;27(11):141-6]. DOI:10.17116/profmed20242711141.
3. Sobko T, Marcus C, Govoni M, Kamiya S. Dietary nitrate in Japanese traditional foods lowers diastolic blood pressure in healthy volunteers. *Nitric Oxide*. 2010;22(2):136-40. DOI:10.1016/j.niox.2009.10.007.
4. Coles LT, Clifton PM. Effect of beetroot juice on lowering blood pressure in free-living, disease-free adults: a randomized, placebo-controlled trial. *Nutr J*. 2012;11:106. DOI:10.1186/1475-2891-11-106.
5. Hobbs DA, Kaffa N, George TW, et al. Blood pressure-lowering effects of beetroot juice and novel beetroot-enriched bread products in normotensive male subjects. *Br J Nutr*. 2012;108(11):2066-74. DOI:10.1017/S0007114512000190.
6. Pinaff-Langley A, Dajani RM, Prater MC, et al. Dietary Nitrate from Plant Foods: A Conditionally Essential Nutrient for Cardiovascular Health. *Adv Nutr*. 2024;15(1):100158. DOI:10.1016/j.advnut.2023.100158.
7. Gumanova NG. Nitrogen oxide and its circulating NOx metabolites, their role in human body functioning and cardiovascular death risk prediction [Part II]. *The Russian Journal of Preventive Medicine*. 2021;24(10):119-25. (In Russ.) [Гуманова Н.Г. Оксид азота и его циркулирующие метаболиты NOx, их роль в функционировании человеческого организма и прогнозе риска сердечно-сосудистой смерти [Часть II]. Профилактическая медицина. 2021;24(10):119-25]. DOI:10.17116/profmed202124101119.
8. Gumanova NG. Nitric oxide and its circulating NOx metabolites, their role in human body functioning and cardiovascular death risk prediction [part I]. *The Russian Journal of Preventive Medicine*. 2021;24(9):102-9. (In Russ.) [Гуманова Н.Г. Оксид азота, его циркулирующие метаболиты NOx и их роль в функционировании человеческого организма и прогнозе риска сердечно-сосудистой смерти [часть I]. Профилактическая медицина. 2021;24(9):102-9]. DOI:10.17116/profmed202124091102.
9. Shirai K, Hiruta N, Song M, et al. Cardio-ankle vascular index (CAVI) as a novel indicator of arterial stiffness: theory, evidence and perspectives. *J Atheroscler Thromb*. 2011;18(11):924-38. DOI:10.5551/jat.7716.
10. Bogdanova NL, Gumanova NG, Kiselev AR, et al. Pharmacokinetic study and phytochemical analysis of beetroot powder as an initial stage of the development of an NO-boosting formulation as a food supplement with cardioprotective properties and potential donor of nitric oxide. *Russian Open Medical Journal*. 2024;13(4):e0410. DOI:10.15275/rusomj.2024.0410.
11. Gumanova NG, Klimushina MV, Metelskaya VA. Optimization of a onestep method for determining circulating nitrite and nitrate ions (NOx) as a risk factor for cardiovascular death. *Bull Exp Biol Med*. 2018;165(2):252-6. DOI:10.1007/s10517-018-4149-z.
12. Matrosova IB, Borisocheva NV, Oleynikov VE. The cardio-ankle vascular index (CAVI) is a new non-invasive parameter for assessing vascular rigidity. *University proceedings. Medical sciences*. 2009;2(10):90-101. (In Russ.) [Матросова И.Б., Борисочева Н.В., Олейников В.Э. Сердечно-лодыжечный сосудистый индекс (CAVI) новый неинвазивный параметр оценки сосудистой ригидности. Медицинские науки. Обзоры литературы. 2009;2(10):90-101].
13. Laurent S, Cockcroft J, Van Bortel L, et al.; European Network for Non-invasive Investigation of Large Arteries. The European Network for Noninvasive Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications. *Eur Heart J*. 2006;27(21):2588-605. DOI:10.1093/eurheartj/ehl254.
14. Zairova AR, Rogozha AN, Oshchepkova EV, et al. Contribution of cardio-ankle vascular index to prediction of cardiovascular events in the adult urban population: data from the ESSE-RF study (Tomsk). *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2021;20(5):2967. (In Russ.) [Заирова А.Р., Порожа А.Н., Ощепкова Е.В. и др. Значение показателя артериальной жесткости «сердечно-лодыжечный сосудистый индекс — CAVI» для прогноза сердечно-сосудистых событий в популяционной выборке взрослого городского населения (по материалам исследования ЭССЕ-РФ, Томск). Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2021;20(5):2967]. DOI:10.15829/1728-8650-700-2021-2967.
15. Mills CE, Govoni V, Faconti L, et al. A randomised, factorial trial to reduce arterial stiffness independently of blood pressure: Proof of concept? The VaSera trial testing dietary nitrate and spironolactone. *Br J Clin Pharmacol*. 2020;86(5):891-902. DOI:10.1111/bcp.14194.
16. Kapil V, Khambata RS, Robertson A, et al. Dietary nitrate provides sustained blood pressure lowering in hypertensive patients: a randomized, phase 2, double-blind, placebo-controlled study. *Hypertension*. 2015;65(2):320-27. DOI:10.1161/HYPERTENSIONAHA.114.04675.
17. Broxterman RM, La Salle DT, Zhao J, et al. Influence of dietary inorganic nitrate on blood pressure and vascular function in hypertension: prospective implications for adjunctive treatment. *J Appl Physiol* (1985). 2019;127(4):1085-94. DOI:10.1152/jappphysiol.00371.2019.

Сведения об Авторах/About the Authors

Саматова Камилла Саматовна [Kamila S. Samatova]
eLibrarySPIN 3465-3890, ORCID 0000-0001-7116-9805
Гуманова Надежда Георгиевна [Nadezhda G. Gumanova]
eLibrarySPIN 9687-8182, ORCID 0000-0002-6108-3538
Королев Андрей Игоревич [Andrei I. Korolev]
eLibrarySPIN 4644-7848, ORCID 0000-0001-9830-8959
Богданова Наталья Леонидовна [Natalya L. Bogdanova]
eLibrarySPIN 1900-2629, ORCID 0000-0002-3124-5655

Горшков Александр Юрьевич [Aleksandr Yu. Gorshkov]
eLibrarySPIN 6786-8438, ORCID:0000-0002-1423-214X
Киселев Антон Робертович [Anton R. Kiselev]
eLibrarySPIN 4097-9744, ORCID 0000-0003-3967-3950
Драпкина Оксана Михайловна [Oksana M. Drapkina]
eLibrarySPIN 4456-1297, ORCID 0000-0002-4453-8430

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Прогностическое значение показателей суточного мониторирования артериального давления, проведенного в условиях стационара, у пациентов с артериальной гипертензией

Горбунов В. М., Ильина Т. С.*, Лукьянов М. М., Кошеляевская Я. Н., Драпкина О. М.

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

Цель. Изучение прогностической ценности данных суточного мониторирования артериального давления (СМАД), проведенного в условиях стационара, у больных с артериальной гипертензией (АГ) и другими болезнями системы кровообращения, в рамках госпитального регистра многопрофильного медицинского центра.

Материал и методы. Исследование выполнено в рамках госпитального регистра РЕКВАЗА-КЛИНИКА НМИЦ ТПМ. В окончательный анализ включено 358 пациентов, средний возраст на момент госпитализации $72,9 \pm 12,0$ лет (медиана 74,0 [28,7; 97,6] лет). За средний период проспективного наблюдения в течение $9,4 \pm 2,3$ лет (медиана 10,2 [0,4; 11,5] года), первичная конечная точка ((ПКТ); смерть от всех причин) выявлена у 77 (21,5%) человек, вторичная комбинированная конечная точка ((ВККТ); нефатальный острый инфаркт миокарда и/или нефатальное острое нарушение мозгового кровообращения и/или тромбоэмболия легочной артерии и/или операции и/или госпитализации по поводу сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ)) выявлена у 160 (44,7%) пациентов.

Результаты. По данным многофакторного анализа в группе больных < 75 лет ($n=197$) риск возникновения ПКТ зависел от наличия сопутствующих ССЗ (отношение рисков (ОР)=3,25; 95% доверительный интервал (ДИ)=1,14-9,22; $p=0,027$), средней реальной вариабельности систолического АД (ОР=1,19; 95% ДИ=1,01-1,41; $p=0,038$) и среднесуточного пульсового АД (ОР=1,05; 95% ДИ=1,02-1,09; $p=0,001$). В группе больных ≥ 75 лет ($n=161$) была отмечена лишь ассоциация ПКТ с возрастом (ОР=1,17; 95% ДИ=1,12-1,23; $p<0,001$). В общей группе пациентов ($n=358$), ПКТ была ассоциирована с типом суточного ритма АД найтпикер (ОР=3,93; 95% ДИ=1,44-10,73; $p=0,008$). ВККТ была ассоциирована с наличием сопутствующих ССЗ (ОР=1,88; 95% ДИ=1,35-2,62; $p<0,001$) и средним дневным пульсовым АД (ОР=1,14; 95% ДИ=1,08-1,20; $p<0,001$).

Заключение. У больных с АГ, параметры СМАД, полученные в госпитальных условиях, сохраняют свою прогностическую ценность, несмотря на выраженное влияние на исходы сердечно-сосудистой коморбидности, а также возраста.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, суточное мониторирование артериального давления, вариабельность артериального давления, регистр, больные высокого риска, госпитальная практика, сердечно-сосудистая коморбидность.



Для цитирования: Горбунов В. М., Ильина Т. С., Лукьянов М. М., Кошеляевская Я. Н., Драпкина О. М. Прогностическое значение показателей суточного мониторирования артериального давления, проведенного в условиях стационара, у пациентов с артериальной гипертензией. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2025;21(6):542-551. DOI: 10.20996/1819-6446-2025-3262. EDN: GPHRNS

Prognostic value of in-hospital 24-hour blood pressure monitoring in patients with arterial hypertension

Gorbunov V. M., Ilina T. S.*, Loukianov M. M., Koshelyaevskaya Ya. N., Drapkina O. M.

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

Aim. To assess the prognostic value of in-hospital 24-hour blood pressure monitoring (BPM) data in patients with arterial hypertension (AH) and other cardiovascular diseases (CVD) within the hospital registry of a multidisciplinary medical center.

Material and methods. This study was conducted as part of the REKVAZA-CLINICA NMIC TPM hospital registry. The final analysis included 358 patients with a mean age at hospitalization of 72.9 ± 12.0 years (median 74.0 [28.7; 97.6] years). Over a mean prospective follow-up period of 9.4 ± 2.3 years (median 10.2 [0.4; 11.5] years), the primary endpoint (PE; all-cause mortality) was recorded in 77 (21.5%) patients. The secondary composite endpoint (SCE) — composing non-fatal acute myocardial infarction and/or non-fatal acute cerebrovascular accident and/or pulmonary embolism and/or relevant surgical interventions and/or hospitalization for concomitant CVD — was identified in 160 (44.7%) patients.

Results. Multivariate analysis in the patient group aged <75 years ($n=197$) showed that the risk of PE was associated with the presence of concomitant CVD (HR=3.25; 95% CI=1.14-9.22; $p=0.027$), higher average real variability of systolic BP (HR=1.19; 95% CI=1.01-1.41; $p=0.038$), and higher mean 24-h pulse pressure (PP) (HR=1.05; 95% CI=1.02-1.09; $p=0.001$). In the group of patients aged ≥ 75 years ($n=161$), PE was associated only with age (HR=1.17; 95% CI=1.12-1.23; $p<0.001$). In the overall patient cohort ($n=358$), PE was associated with the riser BP pattern (HR=3.93; 95% CI=1.44-10.73; $p=0.008$). The SCE was associated with the presence of concomitant CVD (HR=1.88; 95% CI=1.35-2.62; $p<0.001$) and higher mean daytime PP (HR=1.14; 95% CI=1.08-1.20; $p<0.001$).

Conclusion. In patients with AH, 24-h BPM parameters obtained in a hospital setting retain their prognostic value, despite the significant impact of cardiovascular comorbidity and age on outcomes.

Keywords: arterial hypertension, ambulatory blood pressure monitoring, blood pressure variability, registry, high-risk patients, hospital practice, cardiovascular comorbidity.

For citation: Gorbunov V. M., Ilina T. S., Loukianov M. M., Koshelyaevskaya Ya. N., Drapkina O. M. Prognostic value of in-hospital 24-hour blood pressure monitoring in patients with arterial hypertension. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2025;21(6):542-551. DOI: 10.20996/1819-6446-2025-3262. EDN: GPHRNS

*Corresponding Author (Автор, ответственный за переписку): tanya952523@yandex.ru

Received/Поступила: 29.10.2025

Review received/Рецензия получена: 15.11.2025

Accepted/Принята в печать: 25.11.2025

Введение

Суточное мониторирование артериального давления (СМАД) обеспечивает более полную оценку АД, чем офисные измерения или самоконтроль АД [1, 2]. В реальной клинической практике СМАД все чаще применяется для обследования пациентов не только амбулаторно, но и в стационаре [3]. СМАД в стационарных условиях проводится для диагностики артериальной гипертензии (АГ) [4], с целью дальнейшей корректировки антигипертензивной терапии (АГТ) [3], а также больным высокого риска в рамках комплексного обследования [5-12].

В некоторых отечественных, а также зарубежных исследованиях показано, что уровень 24-часового АД амбулаторно и на госпитальном этапе может существенно отличаться у одного и того же пациента¹ [13-17], что может сказаться на интерпретации данных «внутрибольничного» СМАД. Имеются работы, описывающие прогностическую ценность показателей СМАД, полученных на госпитальном этапе [5-12]. В этих исследованиях не только усредненные показатели СМАД [5], но и вариабельность АД (ВАД) [6, 9-11], а также суточный ритм АД [7-9, 12] оказались независимо ассоциированы с общей смертностью и частотой возникновения нефатальных сердечно-сосудистых событий (ССС).

Однако эти исследования описывают лишь ограниченную выборку больных, перенесших острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК), острый инфаркт миокарда (ОИМ), либо декомпенсацию хронической сердечной недостаточности (ХСН). Исследований, проведенных в реальной клинической практике, анализирующих больных как с неосложненной АГ, так и АГ в сочетании с одним или несколькими из вышеупомянутых заболеваний, а также другими болезнями системы кровообращения (БСК), мы не обнаружили.

Цель настоящего исследования — изучить прогностическую ценность данных СМАД, проведенного в условиях стационара, у больных с АГ и другими БСК в рамках госпитального регистра многопрофильного медицинского центра.

Материал и методы

Проведено наблюдательное когортное исследование с использованием данных СМАД, полученных с 1 апреля 2013 г. по 31 декабря 2015 г. из госпитального регистра РЕКВАЗА-КЛИНИКА (РЕгистр КардиоВАСкулярных Заболеваний), созданного на базе ФГБУ «НМИЦ ТПМ» МЗ РФ. В регистр включен 3101 пациент. Критериями включения в исследование являлись: возраст старше 18 лет, постоянное проживание в г. Москве, наличие: АГ в анамнезе, полного протокола «госпитального» СМАД в электронном виде, информированного согласия, возможность установления телефонного контакта. Критериями невключения были: анамнестические данные о любой форме фибрилляции предсердий (пароксизмальной, длительно-персистирующей или постоянной), а также о трепетании предсердий в анамнезе. У всех пациентов (n=1265), удовлетворяющих критериям включения и невключения, было получено информированное согласие на обработку персональных данных. В дальнейшем, в анализ было включено 877 историй болезни с невалидным СМАД (не менее 15 измерений в дневное время и 3 в ночное).

Исследование проводилось в соответствии с принципами, изложенными в Хельсинкской декларации, и получило одобрение локального этического комитета ФГБУ «НМИЦ ТПМ» Минздрава России (протокол № 07-06/22 от 17.11.2022).

В дальнейшем, в период с 01.01.2023 по 01.01.2025, с каждым из участников исследования (n=388) или родственником больного был проведен телефонный контакт с использованием опросника — «Интервью по телефону» для установления жизненного статуса и факта нефатальных сердечно-сосудистых исходов. Процент отклика составил 92,2%. В окончательный анализ было включено 358 пациентов (средний возраст на момент госпитализации $72,9 \pm 12,0$ лет (медиана 74,0 [28,7; 97,6] лет) (рис. 1). Первичной конечной точкой (ПКТ) являлась смерть от всех причин, вторичная комбинированная конечная точка (ВККТ) включала: возникновение нефатального ОИМ и/или нефатального ОНМК и/или тромбоза легочной артерии

¹ Горбунов В.М. Рациональное использование 24-часового мониторирования артериального давления для оценки эффективности антигипертензивной терапии. Автореф. дисс. докт. мед. наук. <http://www.dslib.net/kardiologia/racionalnoe-ispolzovanie-24-chasovogo-monitorirovanija-arterialnogo-davlenija-dlja.html> (2003).

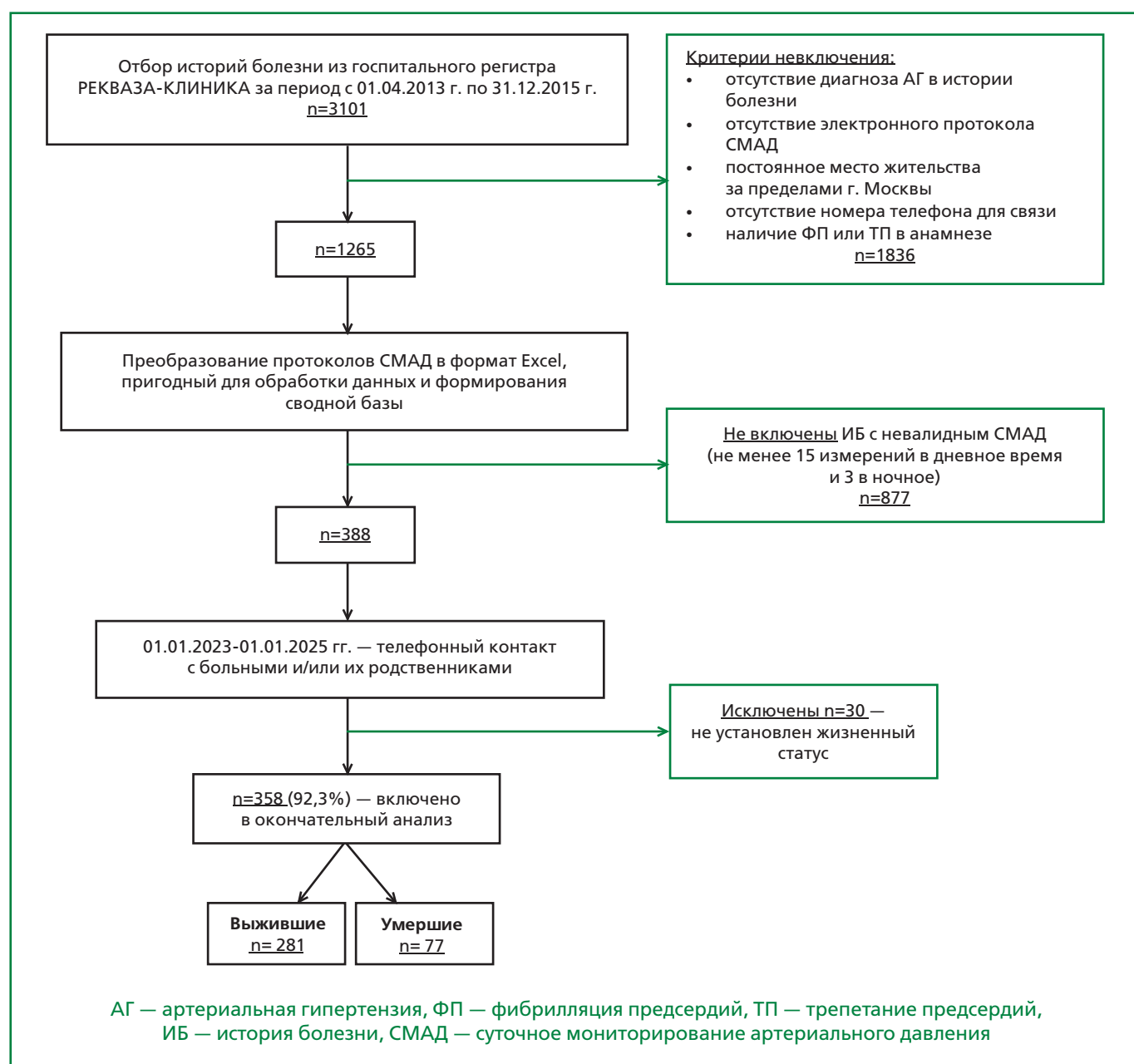


Рисунок 1. Дизайн исследования.

и/или операции и/или госпитализации по поводу сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Дата и причина смерти были установлены путем телефонного контакта с родственниками пациента и/или подтверждены медицинской документацией (данные из ЕМИАС, копии медицинских свидетельств о смерти, заключения о причине смерти). Дата и вид нефатальных сердечно-сосудистых исходов были установлены путем телефонного контакта с пациентом или родственниками и/или подтверждены путем медицинской документации (данные из ЕМИАС, копии универсальных выписных эпикризов, амбулаторных карт, медицинских осмотров). Для каждого участника исследования срок наблюдения исчислялся от даты проведения СМАД до даты смерти (для ПКТ), или даты на-

ступления нефатального ССС (для ВККТ), или даты окончания исследования. Срок окончания исследования — 01 января 2025 г. Средняя длительность наблюдения составила $9,4 \pm 2,3$ года (медиана 10,2 [0,4; 11,5] года).

СМАД в стационаре выполнялось с использованием двух моделей приборов: SCHILLER AG (Швейцария) и аппаратно-программной системы СМАД — БиПиЛАБ (Россия). Данные приборы были запрограммированы на измерение уровня АД в дневное время (7.00-22.59) каждые 15-30 мин. и в ночное время (23.00-6.59) каждые 30-60 мин. Критерием качества исследований являлось наличие не менее 15 измерений в дневное время и 3 — в ночное.

Предварительный анализ данных СМАД

Было проанализировано 54 параметра СМАД (среднесуточные, максимальные и минимальные, дневные и ночные параметры СМАД, показатели суточного ритма, индексы ВАД, величина утреннего подъема АД, количество и продолжительность измерений СМАД). Рассматривались усредненные величины суточного профиля АД: систолического АД (САД₂₄), диастолического АД (ДАД₂₄), пульсового АД (ПАД₂₄), частоты сердечных сокращений (ЧСС₂₄); максимальные и минимальные, дневные (д) и ночные (н) уровни АД.

Индексы ВАД были представлены двумя показателями:

- SD — стандартное отклонение от среднего для дневного и ночного;
- Показатель «средней реальной вариабельности» АД (ARV₂₄), рассчитанный по формуле:

$$ARV = \frac{1}{\sum w} \sum_{i=1}^{n-1} w \cdot (AD_{i+1} - AD_i),$$

где w — интервал AD_{i+1} и AD_i .

Показатель суточного ритма (степень ночного снижения АД (СНС АД)) рассчитывался по формуле: $(AD_d - AD_n)/AD_d \times 100\%$, где AD_d — уровень АД в дневное время; AD_n — уровень АД в ночное время. В зависимости от уровня СНС АД пациенты делились на четыре группы: найтпикеры — уровень СНС АД < 0 (%); нон-дипперы — уровень СНС АД 0-10 (%); дипперы — уровень СНС АД 10-20 (%); овердипперы — уровень СНС АД > 20 (%).

Согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов [1], фенотипы АД классифицировались на основании соотношения клинического (АДкл) и амбулаторного АД (АДамб) с пороговыми значениями: нормотония (НТ) (эффективное лечение) — АДкл $< 140/90$ мм рт.ст., АДамб $< 135/85$ мм рт.ст.; стабильная АГ (неэффективное лечение) — АДкл $> 140/90$ мм рт.ст., АДамб $> 135/85$ мм рт.ст.; гипертония белого халата (в т.ч. на лечении) — АДкл $> 140/90$ мм рт.ст., АДамб $< 135/85$ мм рт.ст.; скрытая АГ (в т.ч. на лечении) — АДкл $< 140/90$ мм рт.ст., АДамб $> 135/85$ мм рт.ст.).

Статистический анализ

Для статистической обработки данных применялся статистический пакет SPSS Statistics 23.0 (IBM®). Для непрерывных величин представлено среднее

значение (М) и стандартное отклонение — SD. При оценке значимости межгрупповых различий у показателей, измеренных по интервальным шкалам, рассчитывали значения t-критерия Стьюдента и точного F-критерия Фишера. Межгрупповые различия количественных переменных оценивались в дисперсионном анализе ANOVA. При корреляционном анализе рассчитывали линейные корреляции по Пирсону и ранговые корреляции по Спирмену. Дополнительно использовали логистическое регрессионное моделирование с расчетом многомерных пошаговых регрессий. Статистически значимыми считались различия при $p < 0,05$. Для оценки выживаемости использованы кривые дожития Каплана–Мейера. Ассоциации с конечными точками оценивались с помощью моделей Кокса с приведением соответствующих отношений мгновенных рисков (ОР).

Результаты

У 388 пациентов протоколы СМАД отвечали критериям «валидности» (не менее 15 измерений в дневное время и 3 — в ночное). По результатам телефонного контакта витальный статус 30 участников установить не удалось. Процент отклика составил 92,2%. В окончательный анализ включено 358 пациентов. Средний возраст на момент госпитализации $72,9 \pm 12,0$ (медиана 74,0 [28,7; 97,6] лет), мужской пол — 31,0%.

У всех пациентов имелась АГ в анамнезе. На момент проведения СМАД доля пациентов только с АГ составила 205 (57,3%), с двумя ССЗ (АГ+1 диагноза ССЗ) — 80 (22,3%), тремя (АГ+2 диагноза ССЗ) — 39 (10,9%), четырьмя и более (АГ+3 диагноза ССЗ) — 34 (9,5%) (табл. 1). В число ССЗ включались АГ, ишемическая болезнь сердца (ИБС), ХСН, ОНМК в анамнезе, ОИМ в анамнезе, кардиомиопатия. Анализ сердечно-сосудистой полиморбидности показал, что в группе умерших пациентов по сравнению с выжившими, чаще встречались ИБС (36,4 vs 22,4%; $p=0,011$), ХСН (33,8 vs 19,2%; $p=0,006$), ОИМ в анамнезе (23,4 vs 10,3%; $p=0,004$). Частота ОНМК в анамнезе в группах сравнения не отличалась (16,9 vs 11,0%; $p=0,119$).

АГТ во время проведения СМАД проводилась 292 пациентам (81,6%), из них 61 (17,0%) принимали 1 препарат, 231 человек (64,5%) — 2 и более препа-

Таблица 1. Распределение сердечно-сосудистой коморбидности в двух группах больных

Количество ССЗ, n	Все пациенты (n=358)	Выжившие (n=281)	Умершие (n=77)	p
1 ССЗ (АГ без других ССЗ)	205	175	30	<0,001
2 ССЗ (АГ+1 диагноз ССЗ)	80	57	23	<0,001
3 ССЗ (АГ+2 диагноза ССЗ)	39	27	12	<0,001
4 и более ССЗ (АГ+3 диагноза и более ССЗ)	34	22	12	1,000
АГ — артериальная гипертония, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, p — статистическая значимость				

ратов. 66 пациентов (18,4%) во время проведения СМАД АД не принимали. Основными группами антигипертензивных препаратов являлись: бета-адреноблокаторы (50,6%), ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (40,2%), антагонисты минералокортикоидных рецепторов (36,6%), блокаторы кальциевых каналов (31,6%), а также их комбинации.

Среднее число измерений при СМАД составило $39,0 \pm 6,7$ (медиана 38,0 [23,0; 57,0]), средняя продолжительность СМАД — $21:23 \pm 1:36$ часов:минут (медиана 18:40 [7:30; 23:59]). При анализе усредненных 24-часовых кривых САД и ДАД, умершие пациенты характеризовались более высокими значениями САД в течение суток, более низкими значениями ДАД (рис. 2).

В течение периода наблюдения с 01.04.2013 по 01.01.2025 в когорте проспективного наблюдения было зарегистрировано 77 смертей от всех причин (средний возраст на момент госпитализации $82,1 \pm 9,9$ лет (медиана 83,7 [30,8; 97,6] лет), мужской пол — 20,8%). Среднее время до наступления события составило $9,4 \pm 2,3$ года (медиана 10,2 [0,4; 11,5] года). В табл. 2 представлена клинико-инструментальная характеристика общей когорты и двух групп пациентов (выжившие/умершие).

Из 358 пациентов, данные о дате наступления нефатального сердечно-сосудистого события имелись у 321 человека (89,7%). Среднее время до наступле-

ния события составило $7,7 \pm 3,1$ года (медиана 8,8 [0,0; 11,4] года). Всего было зарегистрировано 204 случая нефатальных сердечно-сосудистых событий: ОИМ (22 случая), ОНМК (25 случаев), тромбоэмболия легочной артерии (3 случая), госпитализации по поводу ССЗ (109 случаев), операции по поводу ССЗ (45 случаев). В анализ вошло 160 первых событий.

Ассоциация параметров СМАД, клинических характеристик пациентов и ПКТ

В многофакторном анализе всей когорты пациентов ($n=358$) не было отмечено ассоциации показателей СМАД и клинических характеристик пациентов с риском смерти от всех причин. Статистически значимым фактором являлся возраст пациентов на момент проведения СМАД ($OR=0,12$; $p<0,001$). Массив пациентов был разделен на пять возрастных категорий согласно классификации ВОЗ 2017 г. По причине выявления различий в прогнозировании выживаемости в возрастных группах (<75 / ≥ 75 лет), анализ в соответствующих группах проводился независимо (рис. 3).

В группе больных <75 лет ($n=197$) в многофакторном анализе риск наступления ПКТ был ассоциирован с сопутствующими ССЗ, ARV_{24} САД и $ПАД_{24}$ (табл. 3). Ассоциации с полом, возрастом и наличием АГТ не отмечено. В группе больных ≥ 75 лет ($n=161$) была отмечена ассоциация ПКТ с возрастом ($OR 1,17$; 95% ДИ 1,12-1,23; $p<0,001$).

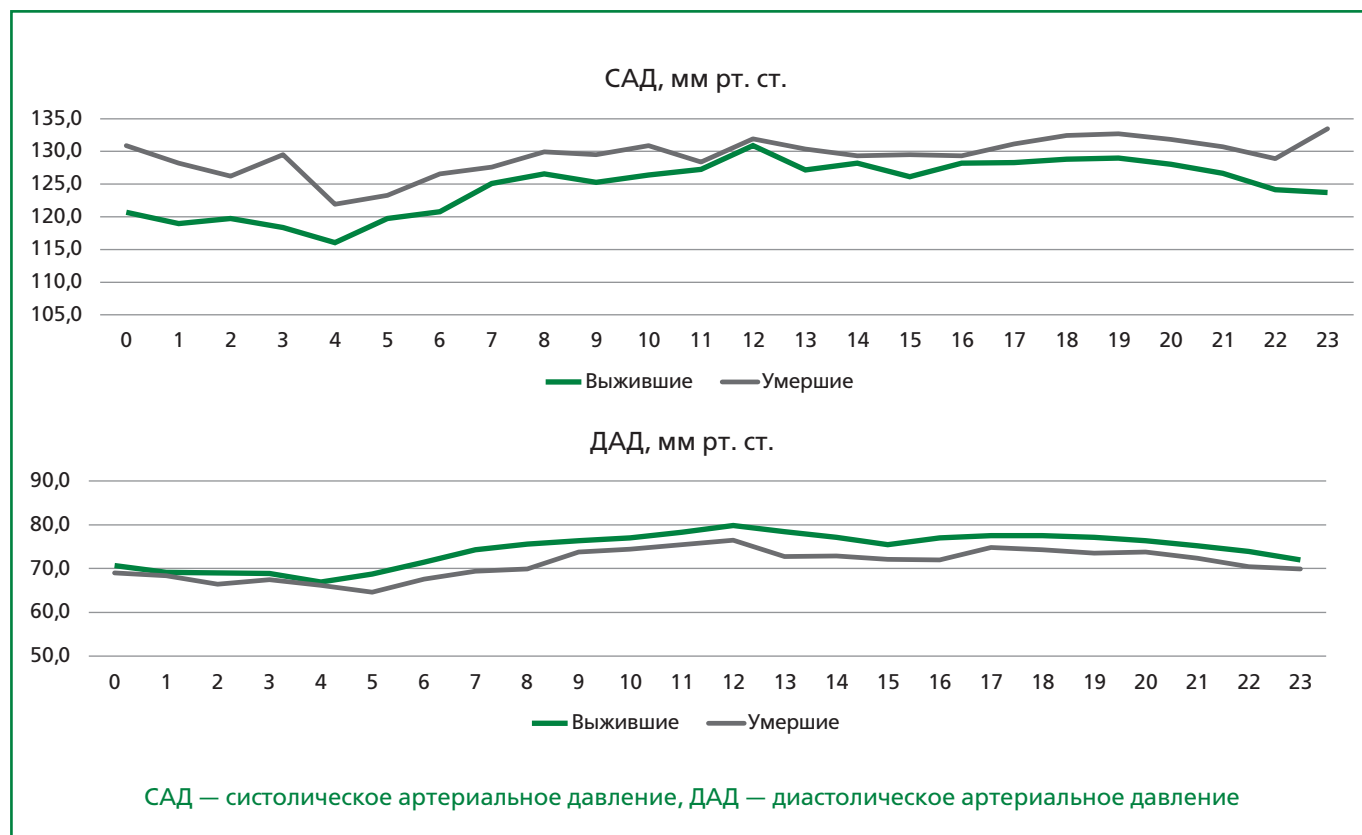


Рисунок 2. Усредненные 24-часовые кривые САД и ДАД.

Таблица 2. Клинико-инструментальная характеристика пациентов (M±SD)

Показатели	Все пациенты (n=358) M±SD Me [Q25; Q75]	Выжившие (n=281) M±SD Me [Q25; Q75]	Умершие (n=77) M±SD Me [Q25; Q75]	p
Возраст, годы	72,9±12,0 74,0 [28,7; 97,6]	70,3±11,4 72,4 [28,7; 90,6]	82,1±9,9 83,7 [30,8; 97,6]	<0,001
Мужской пол, %	31,0	33,8	20,8	<0,001
Рост, см	165,4±9,0 164,0 [143,0; 190,0]	166,1±8,9 165,0 [148,0; 190,0]	162,8±8,7 160,0 [143,0; 190,0]	0,004
Вес, кг	80,6±18,1 80,0 [43,0; 140,0]	81,9±17,9 80,0 [43,0; 140,0]	75,7±18,3 73,0 [48,0; 126,0]	0,010
ИМТ, кг/м ²	29,4±6,0 28,9 [16,7; 55,7]	29,6±6,0 29,1 [16,7; 55,7]	28,5±6,4 27,1 [19,5; 49,2]	0,182
Окружность талии, см	90,8±15,6 90,0 [22,0; 140,0]	92,0±14,2 90,0 [56,0; 140,0]	85,0±20,8 80,0 [22,0; 133,0]	0,020
Наличие избыточной массы тела, включая ожирение, %	72,9	75,8	62,3	0,063
ОХС, ммоль/л	5,7±1,3 5,6 [2,9; 11,6]	5,7±1,3 5,7 [2,9; 9,6]	5,8±1,5 5,5 [3,3; 11,6]	0,570
Курение, включая отказ от курения, %	25,4	27,0	19,5	0,370
САДкл, мм рт.ст.	144,7±22,5 144,0 [94,0; 240,0]	143,4±21,4 144,0 [94,0; 240,0]	149,4±26,0 146,0 [102,0; 240,0]	0,038
ДАДкл, мм рт.ст.	84,0±10,6 82,0 [50,0; 135,0]	84,1±10,1 82,0 [50,0; 135,0]	83,7±12,2 80,0 [60,0; 120,0]	0,765
САД ₂₄ , мм рт.ст.	126,1±13,8 124,3 [92,6; 187,5]	125,1±13,4 122,5 [92,6; 187,5]	129,7±14,6 128,1 [101,3; 169,1]	0,010
ДАД ₂₄ , мм рт.ст.	73,7±8,8 73,0 [48,2; 97,4]	74,4±8,8 73,7 [53,7; 97,4]	71,2±8,8 70,2 [48,2; 95,1]	0,005
ПАД ₂₄ , мм рт.ст.	52,4±11,0 51,4 [28,6; 104,8]	50,7±10,4 49,4 [28,6; 104,8]	58,5±11,1 56,8 [40,2; 99,3]	<0,001
САДд, мм рт.ст.	128,0±14,3 125,9 [91,9; 195,8]	127,3±14,0 124,8 [91,9; 195,8]	130,5±14,9 129,1 [102,6; 172,7]	0,077
ДАДд, мм рт.ст.	75,6±9,1 74,4 [50,6; 100,7]	76,4±9,0 75,0 [52,2; 100,7]	72,8±9,1 71,6 [50,6; 96,5]	0,002
ПАДд, мм рт.ст.	52,4±11,3 51,7 [27,5; 109,8]	50,9±10,9 49,6 [27,5; 109,8]	57,8±10,9 57,2 [39,5; 94,6]	<0,001
САДн, мм рт.ст.	121,1±16,0 118,9 [87,0; 181,5]	119,4±15,1 117,0 [91,8; 181,5]	127,4±17,4 126,4 [87,0; 178,7]	<0,001
ДАДн, мм рт.ст.	68,8±10,3 68,1 [43,1; 97,4]	69,2±10,2 68,4 [49,5; 97,4]	67,4±10,2 67,4 [43,1; 91,8]	0,163
ПАДн, мм рт.ст.	52,3±12,2 51,0 [29,7; 114,6]	50,1±10,8 48,8 [29,7; 93,5]	60,0±13,8 58,7 [38,4; 114,6]	<0,001

САД — систолическое артериальное давление, ДАД — диастолическое артериальное давление, ПАД — пульсовое артериальное давление, кл-клиническое (офисное), 24 — среднесуточное, д — дневное, н — ночное, p — статистическая значимость, M — среднее значение, SD — стандартное отклонение, Me — медиана, Q25 и Q75 — 25% и 75% квантили, соответственно

Ассоциация параметров СМАД, клинических характеристик пациентов и ВККТ

Многофакторный анализ риска наступления нефатальных ССС был проведен для популяции больных, имеющей данные о дате наступления ВККТ (n=321). Риск наступления ВККТ был ассоциирован с наличием сопутствующих ССЗ (ОР=1,88; 95% ДИ=1,35-2,62; p<0,001) и ПАДд (ОР=1,14; 95% ДИ=1,08-1,20; p<0,001). Связи с возрастом, полом, другими показателями СМАД, наличием АГТ не отмечалось.

Ассоциация фенотипов АД и ПКТ

При анализе влияния фенотипа АД на риск наступления смерти от всех причин не выявлено статистически значимого вклада.

Была введена количественная переменная — эффект белого халата, представляющая собой разность между САДкл и САДд. Анализ ассоциации величины эффекта белого халата и риска наступления смерти от всех причин также не дал статистически значимых результатов. Таким образом «склонность» пациента к гипертензии белого халата либо скрытой АГ в нашем исследовании на прогноз не влияла.

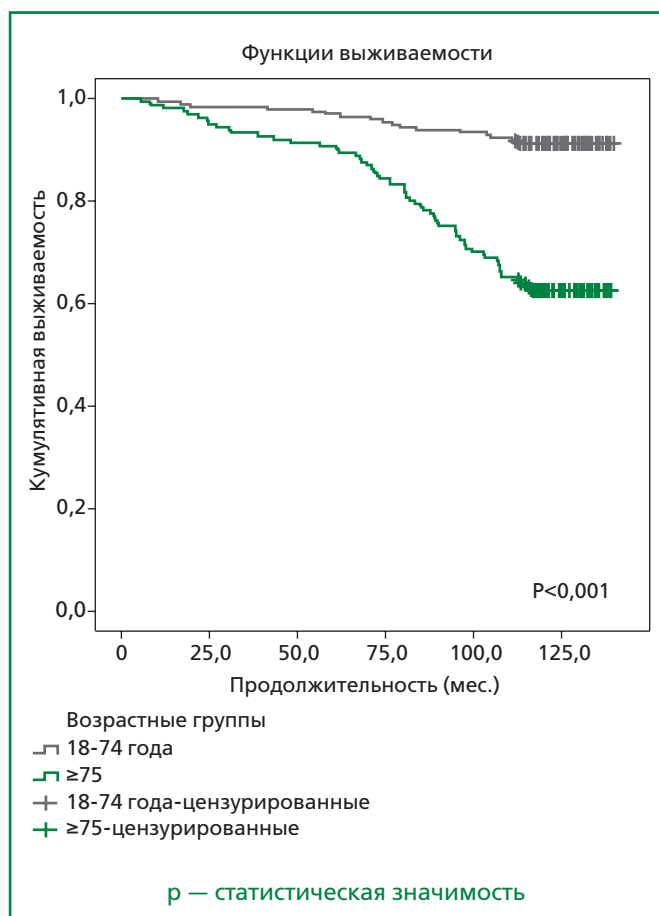


Рисунок 3. Выживаемость пациентов с АГ, которым проводилось СМАД в стационаре, в зависимости от возраста на момент начала исследования.

Таблица 3. Предикторы общей смертности в группе больных <75 лет (многофакторный анализ)

Показатель	ОР	95% ДИ	р
Сердечно-сосудистая коморбидность	3,25	1,14-9,22	0,027
ARV ₂₄ САД	1,19	1,01-1,41	0,038
ПАД ₂₄	1,05	1,02-1,09	0,002
Пол	1,25	0,43-3,62	0,681
Возраст	1,04	0,96-1,13	0,336

ARV₂₄ САД — среднесуточная реальная вариабельность систолического артериального давления, ПАД₂₄ — среднесуточное пульсовое артериальное давление, р — статистическая значимость, ОР — отношение рисков, 95% ДИ — 95% доверительный интервал

Ассоциация суточного ритма АД и ПКТ

В однофакторном анализе СНС АД (%) в группе выживших пациентов в сравнении с группой умерших средняя величина СНС САД была выше ($5,5 \pm 1,0$ vs $4,6 \pm 0,9$; $p < 0,001$). В многофакторном анализе, однако, прогностическая значимость СНС АД не сохранилась.

Далее проводился анализ суточного ритма АД, в котором значение СНС АД было категоризовано со-

Таблица 4. Анализ влияния качественных характеристик суточного ритма САД на общую смертность

Суточный ритм АД	ОР	95% ДИ	р
Дипперы	—	—	—
Найтпикеры	3,93	1,44-10,73	0,008
Нон-дипперы	2,39	0,95-5,96	0,063
Овердипперы	1,22	0,24-6,29	0,812

р — статистическая значимость, ОР — отношение рисков, 95% ДИ — 95% доверительный интервал

гласно количественному значению на четыре группы. В группе умерших пациентов по сравнению с выжившими преобладали типы: найтпикер ($20,8$ vs $11,0$; $p = 0,025$) и нон-диппер ($70,1$ vs $67,6$; $p = 0,025$), реже встречались дипперы ($6,5$ vs $16,0$; $p = 0,025$) и овердипперы ($2,6$ vs $5,3$; $p = 0,025$). В многофакторном анализе выявлено, что риск наступления ПКТ был ассоциирован с суточным ритмом АД типа найтпикер (табл. 4).

Обсуждение

Параметры СМАД в стационарных и в амбулаторных условиях у одного и того же пациента могут существенно отличаться¹ [13-17]. В частности, по данным двух исследований, САДд в стационаре ниже, чем в амбулаторных условиях, причем разница может достигать 5,0 мм рт.ст.¹ [16]. В стационаре отмечается более сглаженный суточный ритм, приближенный к типу нон-диппер, возможно, отличается от амбулаторных условий ВАД. Тем не менее, согласно нашим данным, при проведении СМАД в стационаре, прогностическое значение основных количественных (усреднённых, ВАД) и качественных показателей СМАД (характеристики суточного ритма) сохраняется.

Полученные нами результаты частично согласуются с данными некоторых исследований, в которых СМАД выполнялось в условиях стационара [5-12]. Эти работы также описывают пациентов, перенесших одно из острых СС состояний или декомпенсацию хронического: ОНМК [5], ОИМ [6, 10, 11], декомпенсацию ХСН [7-9, 12]. В этих статьях оценивался как краткосрочный прогноз [6, 9-11], так и среднесрочный [5, 6, 12] и длительный [6-8] прогнозы. Мы также считаем очень важной с методологической точки зрения работу, основанную на анализе регистра пациентов в Испании, перенесших ОНМК, в которой СМАД проводилось на амбулаторном этапе [18]. Эта работа включает анализ регистра, а также длительный срок наблюдения (медиана — 9,2 года, что приблизительно соответствует длительности наблюдения в нашем исследовании) [18]. Согласно результатам вышеперечисленных работ у пациентов, перенесших ОНМК, основную прогностическую ценность в отношении риска наступления смерти от всех причин

представляли показатели усредненных величин АД — САДн и ДАДн [5, 18], а также суточный ритм АД типа найтпикер [18]. Показатели ВАД были прогностически значимы у больных, перенесших ОИМ [6, 10, 11] и декомпенсацию ХСН [9] (у последних был значим также суточный ритм АД типа найтпикер [7, 8, 12]). Обращает на себя внимание сравнительно скромное «представительство» усредненных величин АД, прогностическая ценность которых описана только в двух исследованиях [5, 18]. Этот парадокс, возможно, связан с влиянием АГТ.

В то же время усредненные величины АД (за 24 ч и отдельно за дневной и ночной периоды) являются, безусловно, важнейшими показателями СМАД. К ним также можно отнести ПАД. В нашем исследовании ПАД₂₄ ассоциировалось с возникновением ПКТ, ПАДд — ВККТ, у умерших значение ПАД₂₄ в среднем было выше условного норматива [19]. Ранее было указано, что ПАД является суррогатным маркером артериальной жесткости и важным прогностическим фактором развития общей, сердечно-сосудистой смертности, а также возникновения нефатальных ССС [19]. Определение уровня ПАД на основании СМАД, а не клинических измерений имеет важные преимущества и увеличивает прогностическую значимость и информативность этого показателя: величины амбулаторного ПАД практически не подвержены влиянию тревожной реакции, лучше коррелирует с признаками поражения органов-мишеней [20-22]. Методические аспекты амбулаторного измерения ПАД «прицельно» изучалась еще с 1998 г.; была показана более высокая прогностическая значимость по сравнению с клиническим ПАД [20]. На основании анализа базы данных PIUMA R. Verdecchia в 2000 г. была предложена схема стратификации риска по данным СМАД на основании ПАД₂₄ и СНС АД [23]. В нашем исследовании ПАД имело прогностическую значимость, по-видимому, прежде всего, ввиду довольно пожилого возраста участников исследования, у которых наблюдается повышение жесткости сосудистой стенки, косвенным показателем которого является снижение ДАД и увеличение ПАД.

В первой значительной отечественной работе по СМАД определяли ВАД как отклонение от кривой суточного ритма АД [24]. Простейшим показателем кратковременной ВАД является величина SD в дневной или ночной период. Другим, более сложным для расчета — показатель ARV₂₄. ARV₂₄ представляет более информативным, поскольку позволяет учесть ВАД в течение всего 24-часового периода измерения и, в отличие от SD, учитывает последовательность, в которой выполняют измерения. Анализ ARV₂₄ не является общеупотребительным ввиду некоторой сложности расчета, однако этот показатель имел прогностическую значимость в отношении ПКТ как в нашем, так и в некоторых зарубежных исследованиях. Полученные нами результаты в определенной степени аналогичны ретроспективному исследованию

Y. Liu и соавт. 2024 г., основанном на госпитальной базе данных MIMIC-IV 2.0 (Израиль), включающей пациентов, перенесших ОИМ [6]. Было выявлено, что ARV₂₄ ДАД была значительно связана с риском наступления 30-дневной (ОР=2,291; 95% ДИ=1,260-4,168; $p=0,02$), 1-летней (ОР=1,933; 95% ДИ=1,316-2,840; $p<0,001$) и 3-летней (ОР=1,743; 95% ДИ=1,235-2,461; $p<0,001$) смерти от всех причин [6]. В исследованиях, изучающих краткосрочный прогноз в первые 2-10 дней после возникновения ССС (ОИМ, декомпенсация ХСН), было показано, что ВАД (SD и ARV₂₄) САД являлась значимым независимым предиктором возникновения неблагоприятных исходов [9-11]. Повышенная ВАД может быть вызвана случайными причинами, но чаще связана с тем или иным неблагополучием в деятельности сердечно-сосудистой системы (нарушение барорецепторной регуляции уровня АД, субклиническое нарушение функции почек, повреждение эндотелия или комбинация перечисленных и иных факторов) [25-27]. Этим объясняется прогностическое значение различных показателей ВАД, продемонстрированное во многих исследованиях.

Анализ СМАД традиционно включает также оценку суточного ритма с помощью вычисления СНС АД и классификацию больных на 2 [28] или 4 группы [29]. Наши результаты показали взаимосвязь суточного ритма АД типа найтпикер и ПКТ. Как известно, такой тип нарушения суточного ритма АД является наиболее серьезным. Взаимосвязь суточного ритма АД типа найтпикер со смертью от всех причин, сердечно-сосудистой смертностью и частотой возникновения нефатальных ССС обнаружена у пациентов, госпитализированных по поводу декомпенсации ХСН или ОНМК [7, 8, 12, 18]. В наиболее схожей с нашим исследованием работе R. Armario и соавт. 2024 г., в которой долгосрочный прогноз пациентов с ранее перенесенным ОНМК оценивался в рамках амбулаторного регистра в Испании (2183 пациента, медиана наблюдения 9,2 года), было показано, что среди суточных профилей АД, тип «найтпикер» был связан с риском наступления смертности от всех причин (ОР=1,49; 95% ДИ=1,18-1,87) и сердечно-сосудистой смертности (ОР=1,70; 95% ДИ=1,14-2,52) [18]. Нормальное ночное снижение АД частично зависит от активности симпатической нервной системы [30]. Повышение уровня ночного АД связаны с увеличением уровня норадреналина в плазме, что указывает на изменение в модуляции симпатической нервной системы [31]. Повышение симпатической активности в ночные часы приводит к повышению ночного уровня АД и, следовательно, нарушению суточного ритма АД с преобладанием нон-диппер и найтпикер [32-34].

У пациентов с АГ в сочетании с другими БСК в условиях реальной стационарной клинической практики прогностическое значение усредненных показателей СМАД может утрачиваться под влиянием АГТ и в свя-

зи с достижением целевых уровней АД. Впрочем, возможно, авторы некоторых исследований не рассматривали ПАД как самостоятельный показатель СМАД. В этих условиях, с учётом вышеуказанных патофизиологических механизмов, «на первый план» в отношении прогностической значимости выходят ВАД и СНС АД. Косвенным подтверждением этого положения служит ретроспективный анализ данных исследования ASCOT (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial) legacy, где было доказано, что прогностическое значение некогда измеренной ВАД может сохраняться в течение весьма длительного периода (что имело место и в нашей работе) несмотря на смену АГТ и другие обстоятельства [35].

Сочетание показателей СМАД, обладающих в нашем исследовании прогностическим значением в отношении ПКТ и ВККТ, позволяет достаточно полно охарактеризовать суточный профиль АД больного. Такие результаты подтверждают целесообразность проведения СМАД в стационаре, а также важность дальнейшего подробного анализа полученных данных.

Ограничения исследования

Работа носит ряд ограничений. В исследовании не было возможности провести СМАД в амбулаторных условиях и сравнить результаты с «госпитальным» СМАД. Методические подходы по определению фенотипов АД, сформулированные для «амбулаторного» СМАД, были применены для результатов, полученных в стационаре.

Заключение

По данным регистра РЕКВАЗА-КЛИНИКА у больных с АГ, параметры СМАД, полученные в госпитальных условиях, сохраняют свою прогностическую ценность, несмотря на выраженное влияние сердечно-сосудистой коморбидности, а также возраста (в старшей категории (≥ 75 лет)).

Необходимо дальнейшее изучение СМАД, проведенного в стационаре на большем материале, включающем достаточное количество пациентов с основными БСК, а также неосложненной АГ. Как в этих научных исследованиях, так и в рутинной практике «госпитальное» СМАД должно удовлетворять определенным критериям качества. Мы показали прогностическую ценность показателей ВАД (ARV_{24} САД) и СНС АД. В этой связи следует проводить СМАД в течение полных суток, желательно начинать исследование в утренние часы, обязательно наличие успешных ночных измерений (не менее 7). При качественной оценке суточного ритма АД целесообразно выделить четырех групп пациентов в зависимости от СНС АД.

Проведение в стационаре СМАД для рутинной оценки уровня АД и определения дальнейшего прогноза у больных старше 75 лет представляется спорным. Однако, СМАД в стационаре у данной группы пациентов может проводиться для оценки эффектов АГТ, а также выявления эпизодов гипотонии.

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

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

References / Литература

1. Mancia G, Kreutz R, Brunström M, et al. 2023 ESH Guidelines for the management of arterial hypertension The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension: Endorsed by the International Society of Hypertension (ISH) and the European Renal Association (ERA) J Hypertens. 2023;41(12):1874-2071. DOI:10.1097/HJH.0000000000003480. Erratum in: J Hypertens. 2024;42(1):194. DOI:10.1097/HJH.0000000000003621.
2. Kobalava ZhD, Konradi AO., Nedogoda SV, et al. 2024 Clinical practice guidelines for Hypertension in adults. Russian Journal of Cardiology. 2024;29(9):6117. (In Russ.) [Кобалава Ж.Д., Конради А.О., Недогода С.В. и др. Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации 2024. Российский кардиологический журнал. 2024;29(9):6117].
3. Ilyina TS, Gorbunov VM, Lukyanov MM, et al. Hypertensive patients in hospital practice: comparative characteristics of patients with and without 24-hour blood pressure monitoring data. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2024;23(7):4012 (In Russ.) [Ильина Т. С., Горбунов В. М., Лукьянов М. М. и др. Больные с артериальной гипертензией в практике госпитального медицинского центра: сравнительная характеристика групп пациентов с наличием и отсутствием данных суточного мониторингирования артериального давления. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2024;23(7):4012. DOI:10.15829/1728-8800-2024-4012.
4. Conen D, Martina B, Perruchoud AP, Leimenstoll BM. High prevalence of newly detected hypertension in hospitalized patients: the value of in-hospital 24-h blood pressure measurement. J Hypertens. 2006;24(2):301-6. DOI: 10.1097/01.hjh.0000200510.95076.2d.
5. Kakaletsis N, Ntaios G, Milionis H, et al. Prognostic significance of 24-h blood pressure and variability indices in the outcome of acute ischaemic stroke. Intern Med J. 2023;53(7):1137-46. DOI:10.1111/imj.15834.
6. Liu Y, Li W, An S, et al. Relationship between 24 h blood pressure variability and mortality in acute myocardial infarction patients. Clin Cardiol. 2024;47(4):e24261. DOI:10.1002/clc.24261.
7. Komori T, Eguchi K, Saito T, et al. Riser Pattern Is a Novel Predictor of Adverse Events in Heart Failure Patients With Preserved Ejection Fraction. Circ J. 2017;81(2):220-6. DOI:10.1253/circj.CJ-16-0740.
8. Ueda T, Kawakami R, Nakada Y, et al. Differences in blood pressure riser pattern in patients with acute heart failure with reduced mid-range and preserved ejection fraction. ESC Heart Fail. 2019;6(5):1057-67. DOI:10.1002/ehf2.12500.
9. Candemir M, Kiziltunç E, Nurkoç SG, et al. Predictors of length of hospital stay and in-hospital adverse events in patients with acute decompensated heart failure: in-hospital 24-hour blood pressure monitoring data. Hellenic J Cardiol. 2024;S1109-9666(24)00132-5. DOI:10.1016/j.hjc.2024.06.008.
10. Hassan AKM, Abd-El Rahman H, Mohsen K, Dimitry SR. Impact of in-hospital blood pressure variability on cardiovascular outcomes in patients with acute coronary syndrome. J Clin Hypertens (Greenwich). 2017;19(12):1252-9. DOI:10.1111/jch.13107.
11. Harefa, Wijaya IP, Muhadi, et al. The association between 24-h blood pressure variability and major adverse cardiac events (MACE) in hospitalized patients with acute myocardial infarction: a retrospective cohort study. Egypt Heart J. 2021;73(1):88. DOI: 10.1186/s43044-021-00213-1.

12. Kobalava ZD, Lapshina EA, Troitskaya EA, et al. Prognostic value of elevation of nocturnal blood pressure in patients hospitalized with decompensated heart failure. *Clin Pharmacol Ther.* 2024;33(4):38-43 (In Russ.) [Кобалава Ж.Д., Лапшина Е.А., Троицкая Е.А. и др. Прогностическое значение повышения ночного АД у пациентов, госпитализированных с декомпенсацией сердечной недостаточности. *Клин фармакол тер.* 2024;33(4):38-43]. DOI:10.32756/0869-5490-2024-4-38-43.
13. Young MA, Rowlands DB, Stallard TJ, et al. Effect of environment on blood pressure: home versus hospital. *Br Med J (Clin Res Ed).* 1983;286(6373):1235-6. DOI:10.1136/bmj.286.6373.1235.
14. Paschalis-Purtak K, Pucilowska B, Kabat M, Sznajderman M. Clinical evaluation of 24 h ambulatory monitoring of blood pressure under various environmental conditions (home and work versus hospital). *Blood Press Monit.* 1998;3(5):289-4. PMID: 10212368.
15. Vanhaecke J, Van Cleemput J, Droogne W, et al. Out-patient versus in-hospital ambulatory 24-h blood pressure monitoring in heart transplant recipients. *J Hum Hypertens.* 1999;13(3):199-202. DOI:10.1038/sj.jhh.1000782.
16. Pikilidou MI, Tsirou E, Stergiou GS, et al. Effect of hospitalization on 24-h ambulatory blood pressure of hypertensive patients. *Hypertens Res.* 2010;33(10):995-9. DOI:10.1038/hr.2010.127.
17. Cappelleri C, Janoschka A, Berli R, et al. Twenty-four-hour ambulatory blood pressure monitoring in very elderly patients: Comparison of in-hospital versus home follow-up results. *Medicine (Baltimore).* 2017;96(34):e7692. DOI:10.1097/MD.0000000000007692.
18. Armario P, Gómez-Choco M, García-Sánchez SM, et al. Clinic and ambulatory blood pressures, blood pressure phenotypes and mortality in patients with a previous stroke. *Hypertens Res.* 2024;47(9):2503-10. DOI:10.1038/s41440-024-01760-1.
19. Benetos A, Safar M, Rudnicki A, et al. Pulse pressure: a predictor of long-term cardiovascular mortality in a French male population. *Hypertension.* 1997;30(6):1410-5. DOI:10.1161/01.hyp.30.6.1410.
20. Verdecchia P, Schillaci G, Borgioni C, et al. Ambulatory pulse pressure: a potent predictor of total cardiovascular risk in hypertension. *Hypertension.* 1998;32(6):983-8. DOI:10.1161/01.hyp.32.6.983.
21. Gorbunov V.M., Oganov R.G., Deev A.D. Comparative informative value of various methods for analyzing the results of blood pressure measurement in antihypertensive therapy effectiveness assessment. *Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2003;1:17-25 (In Russ.) [Горбунов В.М., Оганов Р.Г., Деев А.Д. Сравнительная информативность различных способов анализа результатов суточного мониторирования артериального давления в оценке эффективности антигипертензивной терапии. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика* 2003;(1):17-25].
22. Mancia G, Bertinieri G, Grassi G, et al. Effects of blood-pressure measurement by the doctor on patient's blood pressure and heart rate. *Lancet.* 1983;2(8352):695-8. DOI:10.1016/s0140-6736(83)92244-4.
23. Verdecchia P. Prognostic value of ambulatory blood pressure: current evidence and clinical implications. *Hypertension.* 2000;35(3):844-51. DOI:10.1161/01.hyp.35.3.844.
24. Rogoza AN, Nikolsky VP, Oshchepkova EV, et al. Blood pressure monitoring of blood pressure in hypertension (methodological issues). Moscow, 1996. (In Russ.) [Рогоза А.Н., Никольский В.П., Ощепкова Е.В. и др. Суточное мониторирование артериального давления при гипертензии (методические вопросы). М., 1996].
25. Parati G, Stergiou GS, Dolan E, Bilo G. Blood pressure variability: clinical relevance and application. *J Clin Hypertens (Greenwich).* 2018;20(7):1133-7. DOI:10.1111/jch.13304.
26. Wang Y, Qiu J, Luo S, et al. High shear stress induces atherosclerotic vulnerable plaque formation through angiogenesis. *Regen Biomater.* 2016;3(4):257-67. DOI:10.1093/rb/rbw021.
27. Kishi T. Baroreflex failure and beat-to-beat blood pressure variation. *Hypertens Res.* 2018;41(8):547-52. DOI:10.1038/s41440-018-0056-y.
28. Stergiou GS, Palatini P, Parati G, et al.; European Society of Hypertension Council and the European Society of Hypertension Working Group on Blood Pressure Monitoring and Cardiovascular Variability. 2021 European Society of Hypertension practice guidelines for office and out-of-office blood pressure measurement. *J Hypertens.* 2021;39(7):1293-302. DOI:10.1097/HJH.0000000000002843.
29. Crowthers R, Thi Mong Nguyen T, Martinez D. Circadian disruptions and their role in the development of hypertension. *Front Neurosci.* 2024;18:1433512. DOI:10.3389/fnins.2024.1433512.
30. Kario K, Pickering TG, Matsuo T, et al. Stroke prognosis and abnormal nocturnal blood pressure falls in older hypertensives. *Hypertension.* 2001;38(4):852-7. DOI: 10.1161/hy1001.092640.
31. Sander D, Klingelhöfer J. Changes of circadian blood pressure patterns after hemodynamic and thromboembolic brain infarction. *Stroke.* 1994;25(9):1730-7. DOI: 10.1161/01.str.25.9.1730.
32. Kohara K, Nishida W, Maguchi M, Hiwada K. Autonomic nervous function in non-dipper essential hypertensive subjects. Evaluation by power spectral analysis of heart rate variability. *Hypertension.* 1995;26(5):808-14. DOI:10.1161/01.hyp.26.5.808.
33. Kario K, Motai K, Mitsuhashi T, et al. Autonomic nervous system dysfunction in elderly hypertensive patients with abnormal diurnal blood pressure variation: relation to silent cerebrovascular disease. *Hypertension.* 1997;30(6):1504-10. DOI: 10.1161/01.hyp.30.6.1504.
34. Palamarchuk I, Kimpinski K, Lippert C, Hachinski V. Nocturnal deterioration after ischemic stroke and autonomic dysfunction: hypothesis and implications. *Cerebrovasc Dis.* 2013;36(5-6):454-61. DOI: 10.1159/000356093.
35. Gupta A, Whiteley WN, Godec T, et al.; ASCOT-10 Investigators. Legacy benefits of blood pressure treatment on cardiovascular events are primarily mediated by improved blood pressure variability: the ASCOT trial. *Eur Heart J.* 2024;45(13):1159-69. DOI:10.1093/eurheartj/ehad814.

Сведения об Авторах/About the Authors

Горбунов Владимир Михайлович [Vladimir M. Gorbunov]

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

Ильина Татьяна Сергеевна [Tatiana S. Ilina]

eLibrary SPIN 2731-2947, ORCID 0000-0003-1256-9002

Лукьянов Михаил Михайлович [Mikhail M. Loukianov]

eLibrary SPIN 6842-9870, ORCID 0000-0002-5784-4525

Кошеляевская Яна Николаевна [Yana N. Koshelyaevskaya]

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

Драпкина Оксана Михайловна [Oksana M. Drapkina]

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

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Сравнительное изучение терапевтической эквивалентности (переносимость, безопасность и эффективность) и фармакокинетики оригинального и дженерического препаратов ривароксабана у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий

Правкина Е. А. *, Переверзева К. Г., Якушин С. С., Мыльников П. Ю., Чеканова Е. Г., Дегтярева Т. С., Щулкин А. В.

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

Цель. Изучить терапевтическую эквивалентность (переносимость, эффективность, безопасность) и фармакокинетику оригинального и дженерического препаратов ривароксабана в дозе 20 мг у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий и высоким риском тромбоэмболических осложнений.

Материал и методы. В открытое сравнительное рандомизированное перекрестное исследование двух таблетированных препаратов ривароксабана в дозе 20 мг, зарегистрированных на территории России: Рикутатрон («Геден Рихтер» ОАО, Венгрия) и Ксарелто®, («Байер Фарма» АГ, Германия) было включено 30 пациентов, из них 16 мужчин, медиана возраста составила 66 лет, CHA₂DS₂-VASc — 3,0 (2,3-4,0) балла. Клиническая часть работы включала: период скрининга (1-7 дней до рандомизации), два периода приема препаратов ривароксабана (по 42 дня) с обследованием в каждом из них на 14±1 день, а также промежуточный визит для смены препарата и заключительный визит. Пациенты заполняли дневник приема препарата и опросник приверженности. Количественное определение концентрации ривароксабана в плазме крови пациентов проводили методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с тандемным масс-спектрометрическим детектированием. Полученные результаты обрабатывали с помощью программы «StatSoft Statistica 13.0» (США).

Результаты. Данные представлены для 29 пациентов. Равновесные остаточные и пиковые концентрации составили 22,29 (3,78-101,76) и 197,04 (118,00-376,78) нг/мл при приеме дженерика и 20,55 (5,02-82,29) и 179,38 (102,80-335,71) нг/мл при приеме оригинального препарата. 90% доверительные интервалы отношений средних геометрических остаточной и пиковой концентраций составили 0,93-1,25 и 0,99-1,21, соответственно. Средние значения лабораторных показателей у пациентов вне зависимости от последовательности приема ими препаратов находились в пределах референсных значений за исключением пикового протромбинового времени. Концентрации ривароксабана была значимым предиктором протромбинового времени ($p < 0,001$), выявлена выраженная прямая зависимость между этими показателями. За период наблюдения тромбоэмболические события не зарегистрированы ни у одного пациента. Геморрагические осложнения (десневые кровотечения, гематурия) зарегистрированы у 10 пациентов, 5 событий случилось при приеме оригинального препарата, 7 — при приеме дженерика, отмены ривароксабана не потребовалось. Иные нежелательные явления (отклонения лабораторных показателей от референсных значений, декомпенсация хронической сердечной недостаточности, пароксизм фибрилляции предсердий, диарея) также не потребовали отмены ривароксабана.

Заключение. Сравнительное изучение двух препаратов ривароксабана показало сходную переносимость, эффективность, безопасность и фармакокинетику Рикутатрона («Геден Рихтер» ОАО, Венгрия) и Ксарелто®, («Байер Фарма» АГ, Германия) в дозе 20 мг у больных неклапанной ФП.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, концентрация ривароксабана, высокоэффективная жидкостная хроматография с тандемной масс-спектрометрией, прямой оральный антикоагулянт, Ксарелто®, Рикутатрон, дженерический препарат ривароксабана, терапевтическая эквивалентность.



Для цитирования: Правкина Е. А., Переверзева К. Г., Якушин С. С., Мыльников П. Ю., Чеканова Е. Г., Дегтярева Т. С., Щулкин А. В. Сравнительное изучение терапевтической эквивалентности (переносимость, безопасность и эффективность) и фармакокинетики оригинального и дженерического препаратов ривароксабана у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2025;21(6):552-562. DOI: 10.20996/1819-6446-2025-3266. EDN: SNQPYX

A comparative study of the therapeutic equivalence (efficacy, safety, and tolerability) and pharmacokinetics of brand-name and generic rivaroxaban in patients with non-valvular atrial fibrillation

Pravkina E. A. *, Pereverzeva K. G., Yakushin S. S., Mylnikov P. Yu., Chekanova E. G., Degtiareva T. S., Shchulkin A. V.
Ryazan State Medical University, Ryazan, Russia

Aim. To study the therapeutic equivalence (efficacy, safety, and tolerability) and pharmacokinetics of the brand-name and generic rivaroxaban 20 mg in patients with non-valvular atrial fibrillation and a high risk of thromboembolic complications.

Material and methods. This open-label, randomized, crossover comparative study of two 20 mg rivaroxaban tablet formulations registered in Russia, Riquatlon (Gedeon Richter OJSC, Hungary) and Xarelto® (Bayer Pharma AG, Germany), included 30 patients (16 men), with a median age of 66 years and a CHA₂DS₂-VASc score of 3.0 (2.3-4.0). The clinical part consisted of: a screening period (1-7 days before randomization), two 42-day rivaroxaban treatment periods with a visit on day 14±1 of each, an interim visit for drug switching, and a final visit. Patients completed a drug intake diary and an adherence questionnaire. Quantitative determination of rivaroxaban concentration in patient plasma was performed using high-performance liquid chromatography with tandem mass spectrometric detection (HPLC-MS/MS). Data were processed using StatSoft Statistica 13.0 (USA).

Results. Data are presented for 29 patients. The steady-state trough and peak concentrations were 22.29 (3.78-101.76) ng/ml and 197.04 (118.00-376.78) ng/ml for the generic, and 20.55 (5.02-82.29) ng/ml and 179.38 (102.80-335.71) ng/ml for the brand-name drug, respectively. The 90% confidence intervals for the ratios of trough and peak concentrations were 0.93-1.25 and 0.99-1.21, respectively. Mean laboratory values for patients, regardless of the treatment sequence, were within reference ranges except for peak prothrombin time. Rivaroxaban concentration was a significant predictor of prothrombin time ($p < 0.001$), with a strong direct correlation between these parameters. No thromboembolic events were recorded in any patient during the observation period. Hemorrhagic complications (gingival bleeding, hematuria) were recorded in ten patients; five events occurred while taking the brand-name drug and seven while taking the generic; no rivaroxaban discontinuation was required. Other adverse events (laboratory value deviations from reference ranges, decompensation of chronic heart failure, paroxysm of atrial fibrillation, diarrhea) also did not require rivaroxaban discontinuation.

Conclusion. The comparative study of the two rivaroxaban formulations demonstrated similar efficacy, safety, tolerability, and pharmacokinetics for Riquatron (Gedeon Richter OJSC, Hungary) and Xarelto® (Bayer Pharma AG, Germany) at a 20 mg dose in patients with non-valvular atrial fibrillation.

Keywords: atrial fibrillation, rivaroxaban concentration, high-performance liquid chromatography–tandem mass spectrometry (HPLC-MS/MS), direct oral anticoagulant (DOAC), Xarelto, Riquatron, generic rivaroxaban, therapeutic equivalence.

For citation: Pravkina E. A., Pereverzeva K. G., Yakushin S. S., Mylnikov P. Yu., Chekanova E. G., Degtiareva T. S., Shchulkin A. V. A comparative study of the therapeutic equivalence (efficacy, safety, and tolerability) and pharmacokinetics of brand-name and generic rivaroxaban in patients with non-valvular atrial fibrillation. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2025;21(6):552-562. DOI: 10.20996/1819-6446-2025-3266. EDN: SNQPYX

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

Received/Поступила: 31.10.2025

Review received/Рецензия получена: 18.11.2025

Accepted/Принята в печать: 25.11.2025

Введение

Ривароксабан — прямой блокатор фактора Ха свертывания крови, оригинальный препарат которого показал высокую антикоагулянтную эффективность и безопасность в рандомизированном клиническом исследовании ROCKET AF и при применении в практике в течение более чем десяти лет [1]. С целью профилактики кардиоэмболических осложнений при фибрилляции предсердий (ФП) ривароксабан применяется один раз в сутки, что выгодно отличает его от других препаратов этой группы. В связи с окончанием сроков патентной защиты в Российской Федерации (РФ) уже зарегистрирован целый ряд его дженериков, и у врачей и пациентов есть возможность выбора конкретного препарата с учетом социального положения пациента, что является немаловажным аспектом, поскольку прием антикоагулянтов при ФП неопределенно долгий. При использовании воспроизведенных форм важно понимать, можно ли ожидать от выбранного дженерика такой же переносимости, эффективности и безопасности, как у оригинального препарата. Наиболее интересными представляются сравнительные исследования клинко-лабораторной и фармакокинетической эквивалентности препаратов, проведенные в рутинной практике у тех пациентов, которые являются «целевыми» пациентами для назначения орального антикоагулянта.

Ривароксабан оказывает антикоагулянтное действие, непосредственно находясь в плазме крови и ингибируя свободный фактор Ха и активность протромбиназы, а также связанный с тромбом фактор Ха. Его плазменная концентрация, оцениваемая

методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с tandemным масс-спектрометрическим детектированием, тесно коррелирует с анти-Ха активностью, определение которой рекомендуется в особых клинических ситуациях с помощью калиброванного реактива¹ [2]. Известно, что пиковые и остаточные значения этих показателей у прямых оральных антикоагулянтов и, в частности, ривароксабана, могут варьироваться в широких пределах, при этом интерпретация затруднена по причине отсутствия установленного терапевтического диапазона и четкой связи определенных уровней концентраций с рисками кровотечений и тромбозов (за исключением экстремально низких или высоких показателей) [1]. Ривароксабан оказывает дозозависимое влияние на изменение протромбинового времени (ПТВ), которое также тесно коррелирует с концентрацией препарата в плазме крови. Прямое влияние на активность тромбоцитов препарат не имеет, однако ингибирует агрегацию тромбоцитов, вызванную тканевым фактором, косвенно через ингибирование образования тромбина [3]. С учетом сложной, многокомпонентной и многоуровневой системы гомеостаза при оценке антикоагулянтного эффекта ривароксабана следует рассматривать клинический, лабораторный, фармакокинетический и фармакодинамический аспекты.

Цель исследования — изучить терапевтическую эквивалентность (переносимость, эффективность, безопасность) и фармакокинетику оригинального и дженерического препаратов ривароксабана в дозе 20 мг у пациентов с неклапанной ФП и высоким риском тромбозов и эмболий.

¹ Общая характеристика препарата. Ксарелто® ЛП-№(005279)-(PF-RU) от 16.08.2024. (Electronic resource.) URL: <https://pharma.eaeunion.org/pharma/registers/26/ru/register/registered-medicinal-products/6800e3cc30dcf8ba7fd48f51>.

Материал и методы

Проведено открытое сравнительное рандомизированное перекрестное исследование двух препаратов ривароксабана 20 мг, производимых в одинаковой лекарственной форме — таблетки, покрытые пленочной оболочкой: Рикулатрон («Гедеон Рихтер» ОАО, Венгрия) и Ксарелто®, («Байер Фарма» АГ, Германия)^{2,3}. Препараты зарегистрированы на территории РФ [7].

Исследование одобрено Локальным этическим комитетом на базе Рязанского областного кардиологического диспансера (протокол №2 от 19.02.2025) и выполнено в соответствии с принципами Хельсинкской декларации, международными стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и Законом «Об обращении лекарственных средств» от 12.04.2010 № 61⁴.

Клиническая часть исследования проводилась в период с 7 марта 2025 г. по 15 сентября 2025 г.

В исследование включались амбулаторные пациенты, подписавшие информированное согласие и удовлетворяющие следующим критериям:

- мужчины или женщины в возрасте ≥ 18 лет.
- неклапанная ФП, документально подтвержденная на электрокардиограмме не менее чем в 2 случаях.
- необходимость в постоянной терапии оральными антикоагулянтами в связи с ФП с целью профилактики тромбоэмболических осложнений, определяемая как сумма баллов по шкале CHA₂DS₂-VASc ≥ 2 для мужчин и CHA₂DS₂-VASc ≥ 3 для женщин.
- соблюдение мер по предотвращению беременности/готовность придерживаться адекватных методов контрацепции на протяжении всего исследования.

Критерии исключения: все противопоказания согласно общим характеристикам лекарственных препаратов Ксарелто® и Рикулатрон, а также:

- транзиторная ФП, обусловленная обратимыми нарушениями (например, тиреотоксикозом, тромбоэмболией легочной артерии, недавним хирургическим вмешательством, инфарктом миокарда),
- сопутствующее лечение пероральными или внутривенными антитромбоцитарными препаратами или их применение в течение 5 дней перед рандомизацией,
- запланированная кардиоверсия (электрическая или фармакологическая),

- планируемое инвазивное вмешательство с возможностью неконтролируемого кровотечения, включая большие хирургические операции,
- длительная неконтролируемая гипертензия: систолическое артериальное давление ≥ 180 мм рт.ст. или диастолическое артериальное давление ≥ 100 мм рт.ст.,
- количество тромбоцитов $< 90\,000$ /мкл во время скринингового визита,
- гемоглобин < 100 г/л во время скринингового визита,
- предполагаемое длительное применение противовоспалительных нестероидных препаратов,
- тяжелый, инвалидизирующий инсульт в течение 6 мес. или какой-либо инсульт в течение 30 дней перед рандомизационным визитом,
- транзиторная ишемическая атака в течение 3 дней перед рандомизационным визитом,
- серьезное сопутствующее заболевание, при котором средняя продолжительность жизни составляет < 2 лет,
- лекарственная или алкогольная зависимость в течение 3 лет перед рандомизационным визитом,
- пациент получал экспериментальный препарат или использовал экспериментальный медицинский прибор в течение 30 дней перед планируемым началом лечения,
- предшествующая рандомизация в текущее исследование или другое исследование ривароксабана,
- неспособность или нежелание соблюдать процедуры, связанные с участием в исследовании,
- сотрудники исследовательского центра, принимающие непосредственное участие в предложении исследования, а также члены их семей.

Учитывалась вся применяемая пациентами лекарственная терапия, участники соглашались соблюдать требования по препаратам, принимаемым с ограничениями (нестероидные противовоспалительные препараты — разрешены только для спорадического применения), и запрещенным препаратам в ходе исследования и в определенный период перед ним (фибринолитическая терапия — в течение года, антитромбоцитарные препараты — в течение 5 дней, системная терапия мощными ингибиторами цитохрома P450 CYP3A4, такими как атазанавир, кларитромицин, индинавир, итраконазол, кетоконазол, нефазодон, нелфинавир, ритонавир, саквинавир, телитромицин, вориконазол — в течение 4 дней перед рандомизацией).

Исследование включало: период скрининга (1-7 дней до рандомизации), два периода приема

² Общая характеристика лекарственного препарата. Рикулатрон ЛП-№(003000)-(PF-RU) от 04.02.2025. (Электронный ресурс) URL: <https://pharma.eaeunion.org/pharma/registers/26/ru/register/registered-medicinal-products/67fd034e30dcf893991b6af4>.

³ Общая характеристика препарата. Ксарелто® ЛП-№(005279)-(PF-RU) от 16.08.2024. (Electronic resource.) URL: <https://pharma.eaeunion.org/pharma/registers/26/ru/register/registered-medicinal-products/6800e3cc30dcf8ba7fd48f51>.

⁴ Федеральный закон «Об обращении лекарственных средств» от 12.04.2010 № 61-ФЗ. Доступно по: <https://rg.ru/2010/04/14/lekarstva-dok.html>.

препаратов ривароксабана (по 42 дня) с обследованием в каждом из них на 14 ± 1 день, а также промежуточный визит для смены препарата и заключительный визит (рис. 1).

На этапе скрининга проводился сбор анамнеза, а также обследование пациентов, которое включало в себя физикальное обследование, измерение роста, массы тела, оценку жизненно важных показателей (артериальное давление, частота сердечных со-

кращений, температура тела). Для исключения пациентов с противопоказаниями к приему препаратов были выполнены лабораторные исследования, такие как клинический анализ крови и общий анализ мочи, биохимический анализ крови, ПТВ утром натощак в соответствии с принципами надлежащей клинической и лабораторной практик.

Пациентам были выданы дневники, которые в течение всего исследования самостоятельно заполняли

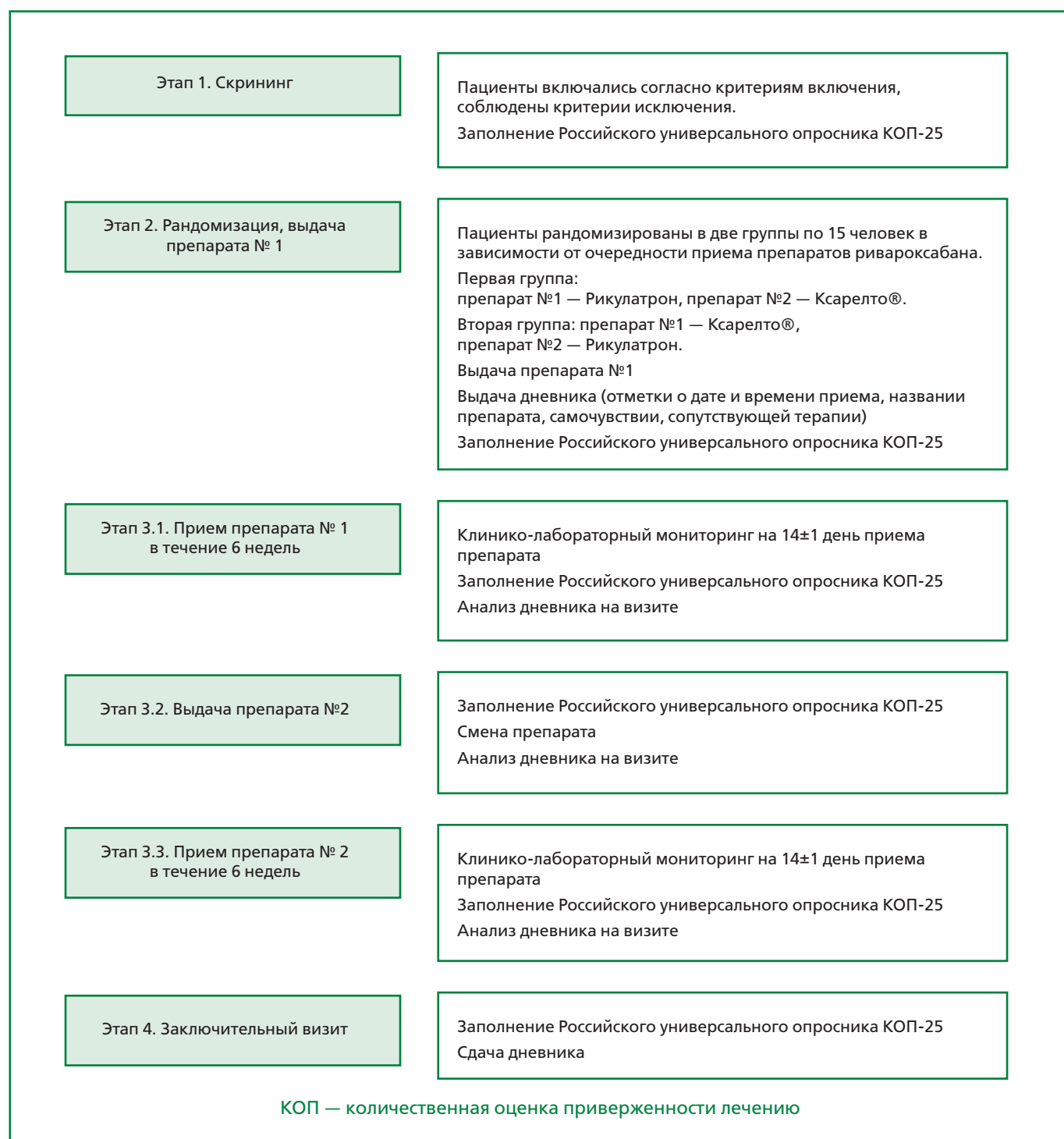


Рисунок 1. Дизайн исследования.

данными по принимаемому препарату, дате и времени приема, изменениях в самочувствии и сопутствующей терапии, на основании которых при каждом контакте у пациентов собиралась информация в аспекте возможных нежелательных явлений (НЯ).

У пациентов оценивалась приверженность по Российскому универсальному опроснику количественной оценки приверженности лечению (КОП-25) на всех визитах [4].

Для определения концентраций ривароксабана на 14 (± 1) день применения каждого из препаратов у пациентов забирали венозную кровь в вакуумные пробирки с дикалий этилендиаминтетрауксусной кислотой в объеме 6 мл (в две пробирки по 3 мл) двукратно: через 22-24 ч после последнего приема препарата перед очередной дозой (остаточная равновесная концентрация (C_0)) и через 2-4 ч после нее (максимальная равновесная концентрация (C_{peak})). Препараты обязательно принимались во время еды. Центрифугированием выделяли плазму, которую замораживали и хранили до анализа при температуре $\leq -80 \pm 5$ °C.

Количественное определение концентрации ривароксабана в плазме крови пациентов проводили методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с tandemным масс-спектрометрическим детектированием на высокоэффективном жидкостном хроматографе Nexera Series (Shimadzu, Япония) и tandemном масс-спектрометре AB Sciex Triple Quad 3500 (AB Sciex, Сингапур). Обработку первичных данных проводили при помощи программного обеспечения Analyst Software (ver. 1.7.3, США). Аналитический диапазон методики составил 1-1000 нг/мл. Методика была валидирована по следующим параметрам: селективность, нижний предел количественного определения, правильность, прецизионность, матричный эффект, эффект извлечения, эффект разбавления, эффект переноса, стабильность.

На этапах приема исследуемых препаратов на 14 (± 1) день также проводился контроль вышеперечисленных лабораторных показателей с двукратным определением ПТВ, остаточной и пиковой концентрации ривароксабана (дополнительно забирали образцы крови в пробирки с цитратом натрия), осмотр, физикальное обследование, сбор жалоб и анализ дневника за прошедший период с целью мониторинга клинических и лабораторных показателей для обеспечения безопасности с целью выявления НЯ.

Всего скринировано 35 пациентов с ФП, в исследование включено 30 из них. Пятеро пациентов не включены по причине невозможности соблюсти все требования по явкам и приему препаратов, в том числе в связи с показаниями к редуцированной дозе ривароксабана (клиренс креатинина по Кокрофту–Гоулту < 50 мл/мин).

Включенные в исследование пациенты были рандомизированы случайным образом в две группы

со следующими последовательностями приема препаратов: Рикулатрон1 (в качестве первого препарата) с переходом на Ксарелто®2 (в качестве второго препарата) или Ксарелто®1-Рикулатрон2. Каждый препарат пациенты получали в течение 6 нед., общее время приема препаратов ривароксабана в исследовании — 12 нед.

Регистрировались и были подвергнуты анализу следующие конечные точки, связанные с эффективностью и безопасностью:

- совокупность случаев инсульта и системной эмболии за пределами центральной нервной системы;
- C_{peak} и C_0 ривароксабана;
- геморрагические осложнения, включая послеоперационные кровоизлияния, гематомы и случаи кровоизлияний в мышцы, гематемезис, кровоточивость десен, кровотечение из прямой кишки, гематурию, кровянистые выделения из половых путей, носовые кровотечения;
- побочные эффекты, прописанные в инструкции к оригинальному препарату ривароксабана.

Были зарегистрированы следующие отклонения от протокола: неявка на 14 ± 1 день и забор крови в другие сроки.

После получения данных о концентрациях ривароксабана 1 пациент из 30 был исключен из исследования в связи с выпадающими значениями концентраций (C_0 — C_{peak}), вследствие нарушения схемы приема препаратов. Результаты представлены для 29 пациентов.

Статистический анализ

Полученные результаты обрабатывали с помощью программы «StatSoft Statistica 13.0» (США, номер лицензии JPZ811I521319AR25ACD-W).

Нормальность распределения количественных показателей проверяли с помощью критериев Шапиро-Уилка и Колмогорова-Смирнова. Количественные показатели, выборочное распределение которых соответствовало нормальному, описывались с помощью средних арифметических величин (M) и стандартных отклонений (SD). В качестве меры репрезентативности для средних значений указывались границы 95% доверительного интервала (95% ДИ). В случае отсутствия нормального распределения количественные данные описывались с помощью медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей ($Q1$ - $Q3$). Категориальные данные описывались с указанием абсолютных значений и процентных долей.

Сравнение лабораторных показателей между двумя периодами терапии проводили с использованием дисперсионного анализа с повторными измерениями (Repeated measures ANOVA).

Зависимость ПТВ от логарифма концентрации анализировали методом линейной регрессии. Статистическую значимость определяли при $p < 0,05$.

Статистическую значимость различий между C_0 и C_{peak} ривароксабана после приема дженерика и оригинального препарата оценивали исходя из представления о лог-нормальном распределении данных с помощью многофакторного дисперсионного анализа (ANOVA). Статистическая модель дисперсионного анализа включала следующие факторы, вносящие вклад в наблюдаемую вариацию данных: различия между препаратами; различия между добровольцами; последовательность приема препаратов; период исследования. Полученная с помощью дисперсионного анализа оценка остаточной вариации использовалась при расчете 90% доверительного интервала (ДИ) для отношений геометрических средних C_0 и C_{peak} ривароксабана после приема дженерика и оригинального препарата. Уровень значимости принимался за 5% ($p=0,05$). Вывод о фармакокинетической эквивалентности сравниваемых препаратов был сделан с использованием подхода, основанного на оценке параметрических, двусторонних 90% ДИ отношений геометрических средних значений C_0 и C_{peak} дженерического и оригинального препаратов ривароксабана. Препараты считались эквивалентными, если пределы ДИ находились в диапазоне 0,80-1,25.

Результаты

Характеристика включенных в исследование пациентов представлена в табл. 1. В клиническом анализе крови при скрининге отмечено повышение количества тромбоцитов (до $365 \cdot 10^9/\text{л}$) у 4 пациентов, лейкоцитоз (до $13,2 \cdot 10^9/\text{л}$) — у 2 пациентов, увеличение скорости оседания эритроцитов — у 15 пациентов (максимально до 50 мм/ч). В анализе мочи у 4 определялась лейкоцитурия (от 8 до $35 \cdot 10^6/\text{л}$), у 2 — микрогематурия (до $19 \cdot 10^6/\text{л}$), у 9 — глюкозурия, у четырех 4 — бактериурия (у 1 — в сочетании с повышением лейкоцитов в моче), у 6 — следы или определяемое количество белка. Из показателей биохимического анализа крови альбумин был в пределах референсных значений у всех пациентов. Повышение <2 верхних границ нормы аспартатаминотрансферазы (53,0 и 78,5 Е/л) и аланинаминотрансферазы (46,1 и 78,0 Е/л) отмечено у 2 пациентов, общего билирубина — у 3 пациентов (22,1-23,9 мкмоль/л), прямого билирубина — у 7 (5,4-7,5 мкмоль/л), лактатдегидрогеназы — у 4 (257,9-330,6 Ед/л), амилазы — у 1 (114,1 Ед/л), щелочной фосфатазы — у 2 (178,3 и 258,2 Ед/л), общего белка — у 2 (64,7 и 84,8 г/л). У 12 пациентов уровень мочевины был выше референсных значений (7,7-15,4 ммоль/л), среднее значение креатинина составило $77,9 \pm 20,4$ мкмоль/л, среднее значение клиренса креатинина — $110,1 \pm 37,6$ мл/мин.

Сравнительная характеристика лабораторных показателей пациентов на фоне приема двух иссле-

дуемых препаратов ривароксабана представлена в табл. 2. Все средние значения лабораторных показателей у пациентов вне зависимости от последовательности приема ими препаратов не имели статистически значимых отличий для оригинального и дженерического препаратов (за исключением аспартатаминотрансферазы ($p=0,006$), диапазон значений — 12,7-37,1 Ед/л) и находились в пределах референсных значений (за исключением пикового ПТВ, что объясняется выраженной антикоагуляцией через 2-4 ч после приема ривароксабана, соответствующей пиковой концентрации препарата в плазме крови).

Линейный регрессионный анализ показал, что уровень концентрации является значимым предиктором значения ПТВ ($p < 0,001$). Полученное уравнение регрессии имеет вид: $\text{ПТВ} = 5,73 + 3,30 \cdot \log(\text{концентрация})$. Согласно модели, увеличение концентрации на 2,72 нг/мл сопровождается возрастанием ПТВ на 3,30 сек. Полученная регрессионная модель характеризуется коэффициентом корреляции $r_{xy} = 0,771$, что соответствует высокой тесноте связи по шкале Чеддока. Полученная модель объясняет 59,4% наблюдаемой дисперсии ПТВ. Результаты демонстрируют выраженную прямую зависимость между ПТВ и концентрацией.

При проведении многофакторного дисперсионного анализа было показано отсутствие влияния периода исследования и последовательности приема препаратов на значения равновесных C_0 и C_{peak} ривароксабана (табл. 3).

90% ДИ отношений Geom C_0 и C_{peak} ривароксабана после приема Риккулатрона и Ксарелто® находился внутри диапазона 0,8-1,25 (табл. 4), что свидетель-

Таблица 1. Характеристика включенных в исследование пациентов (n=30)

Параметр	Значение
Возраст, лет (M±SD)	66,2±8,0
Мужчины (n (%))	16 (53,3)
Женщины (n (%))	14 (46,7)
Пароксизмальная ФП (n (%))	21 (70,0)
Персистирующая ФП (n (%))	3 (10,0)
Постоянная ФП (n (%))	6 (20,0)
CHA ₂ DS ₂ -VASc, баллы (Me (Q1-Q3))	3,0 (2,3-4,0)
HAS-BLED, баллы (Me (Q1-Q3))	1,0 (0,3-1,0)
Рост, см (M±SD)	170,4±8,9
Вес, кг (M±SD)	96,5±22,4
Индекс массы тела, кг/м ² (M±SD)	33,1±6,5
Гипертоническая болезнь (n (%))	28 (93,3)
Хроническая сердечная недостаточность (n (%))	15 (50,0)
Сахарный диабет 2 типа (n (%))	10 (33,3)
ФП — фибрилляция предсердий	

Таблица 2. Сравнительная характеристика лабораторных показателей пациентов (n=29)

Показатель, единицы измерения	Последовательность	Ксарелто®		Рикулатрон		p-значение
		M±SD	90% ДИ	M±SD	90% ДИ	
Общий анализ крови						
Гемоглобин, г/л	Кс-Рк*	138,0±3,1	132,8-143,2	136,4±3,2	130,9-142,0	0,639
	Рк-Кс	135,5±3,1	130,1-140,8	136,3±3,0	131,2-141,2	
Эритроциты, 10 ¹² /л	Кс-Рк	4,8±0,1	4,6-4,9	4,9±0,2	4,6-5,1	0,527
	Рк-Кс	4,7±0,2	4,4-4,9	4,6±0,1	4,5-4,8	
Гематокрит	Кс-Рк	43,1±0,9	41,6-44,7	43,5±0,9	41,9-45,0	0,251
	Рк-Кс	43,4±0,9	41,9-44,9	42,0±0,9	40,5-43,5	
Тромбоциты, 10 ⁹ /л	Кс-Рк	236,2±16,6	208,0-264,5	223,6±14,5	198,9-248,2	0,087
	Рк-Кс	232,3±14,1	208,5-256,2	223,9±16,0	196,6-251,2	
Лейкоциты, 10 ⁹ /л	Кс-Рк	6,8±0,3	6,3-7,3	6,7±0,4	6,1-7,4	0,125
	Рк-Кс	6,9±0,4	6,2-7,5	6,4±0,3	5,9-6,9	
Нейтрофилы, %	Кс-Рк	62,3±1,9	59,1-65,5	62,4±2,0	59,0-65,8	0,872
	Рк-Кс	57,1±1,9	53,8-60,4	57,4±1,8	54,3-60,5	
Лимфоциты, %	Кс-Рк	28,3±1,8	25,3-31,3	28,5±2,3	24,6-32,4	0,334
	Рк-Кс	34,5±2,2	30,7-38,3	32,1±1,7	29,3-35,0	
Базофилы, %	Кс-Рк	0,4±0,0	0,3-0,5	0,5±0,1	0,4-0,6	0,282
	Рк-Кс	0,4±0,1	0,3-0,5	0,4±0,0	0,3-0,5	
Моноциты, %	Кс-Рк	7,3±0,6	6,3-8,2	7,1±0,4	6,4-7,8	0,709
	Рк-Кс	7,6±0,4	6,9-8,3	8,0±0,5	7,1-8,9	
Эозинофилы, 10 ⁹ /л	Кс-Рк	3,0±1,2	1,0-5,0	1,6±0,2	1,2-2,0	0,829
	Рк-Кс	1,9±0,2	1,5-2,3	3,0±1,1	1,1-4,9	
СОЭ, мм/ч	Кс-Рк	18,9±2,8	14,1-23,6	18,4±3,0	13,2-23,5	0,990
	Рк-Кс	17,4±2,9	12,5-22,3	17,9±2,7	13,4-22,5	
Общий анализ мочи						
Лейкоциты, ед. в поле зрения	Кс-Рк	2,5±0,5	1,5-3,4	4,3±1,0	2,6-6,0	0,640
	Рк-Кс	3,0±1,0	1,4-4,6	1,9±0,5	1,0-2,8	
Эритроциты, ед. в поле зрения	Кс-Рк	3,8±2,1	0,2-7,3	2,2±1,1	0,2-4,1	0,416
	Рк-Кс	1,5±1,1	-0,3-3,3	0,5±1,9	-2,8-3,8	
Биохимический анализ крови						
Общий билирубин, мкмоль/л	Кс-Рк	12,7±1,4	10,4-15,1	13,6±1,5	11,1-16,1	0,602
	Рк-Кс	13,6±1,4	11,1-16,0	13,5±1,4	11,3-15,8	
Прямой билирубин, мкмоль/л	Кс-Рк	3,8±0,4	3,2-4,4	3,9±0,4	3,2-4,5	0,828
	Рк-Кс	4,4±0,3	3,8-4,9	4,3±0,4	3,7-5,0	
АЛТ, Ед/л	Кс-Рк	16,7±2,2	13,0-20,5	18,3±2,4	14,2-22,4	0,050
	Рк-Кс	22,4±2,32	18,5-26,4	25,8±2,1	22,1-29,4	
АСТ, Ед/л	Кс-Рк	17,9±1,6	15,2-20,5	20,8±1,6	18,1-23,5	0,006 ⁺
	Рк-Кс	22,0±1,5	19,3-24,6	24,2±1,5	21,6-26,8	
ЛДГ, Ед/л	Кс-Рк	197,8±6,9	186,1-209,5	201,8±7,8	188,4-215,1	0,276
	Рк-Кс	202,8±7,6	189,9-215,7	191,1±6,6	179,8-202,4	
ЩФ, Ед/л	Кс-Рк	89,750±10,5	71,9-107,6	81,1±10,5	63,2-99,0	0,237
	Рк-Кс	90,5±10,1	73,2-107,8	91,0±10,1	73,7-108,2	
Общий белок, г/л	Кс-Рк	71,4±0,9	69,8-72,9	71,0±1,3	68,8-73,2	0,370
	Рк-Кс	70,9±1,2	68,7-73,0	70,2±0,9	68,7-71,7	
Альбумин, г/л	Кс-Рк	46,3±0,6	45,2-47,4	45,6±0,9	44,1-47,1	0,720
	Рк-Кс	44,7±0,85	43,3-46,2	45,1±0,6	44,1-46,2	
Амилаза, Е/л	Кс-Рк	50,1±5,0	41,5-58,6	46,9±6,7	35,5-58,4	0,175
	Рк-Кс	63,0±6,5	51,9-74,0	58,5±4,9	50,2-66,7	
Креатинин, мкмоль/л	Кс-Рк	70,5±5,3	61,6-79,5	71,2±6,2	60,6-81,9	0,108
	Рк-Кс	89,1±6,0	78,8-99,3	82,5±5,1	73,8-91,2	

Окончание таблицы 2

Показатель, единицы измерения	Последовательность	Ксарелто®		Рикулатрон		p-значение
		M±SD	90% ДИ	M±SD	90% ДИ	
Клиренс креатинина, мл/мин.	Кс-Рк	121,2±8,6	106,5-135,9	122,1±9,8	105,4-138,9	0,164
	Рк-Кс	89,1±9,8	72,3-105,8	95,15±8,6	80,4-109,9	
Мочевина, ммоль/л	Кс-Рк	5,8±0,4	5,0-6,5	7,1±0,55	6,1-8,0	0,401
	Рк-Кс	6,6±0,6	5,7-7,6	6,8±0,4	6,0-7,5	
Коагулограмма						
ПТВ ₀ , сек.	Кс-Рк	14,8±0,6	13,7-15,8	14,5±0,5	13,6-15,5	0,692
	Рк-Кс	15,2±0,5	14,3-16,1	15,2±0,6	14,2-16,2	
ПТВ _{peak} , сек.	Кс-Рк	23,9±1,4	21,5-26,3	22,7±1,0	21,1-24,4	0,674
	Рк-Кс	23,4±0,9	21,8-25,0	25,3±1,4	23,0-27,6	
*Кс-Рк — последовательность приема Ксарелто®1-Рикулатрон2, Рк-Кс — последовательность приема Рикулатрон1-Ксарелто®2. † — различия статистически значимы (p < 0,05). ДИ — доверительный интервал, АЛТ — аланинаминотрансфераза, АСТ — аспартатаминотрансфераза. ЛДГ — лактатдегидрогеназа. ЩФ — щелочная фосфатаза, СОЭ — скорость оседания эритроцитов, ПТВ ₀ — остаточное протромбиновое время, ПТВ _{peak} — максимальное протромбиновое время						

*Кс-Рк — последовательность приема Ксарелто® 1-Рикулатрон2, Рк-Кс — последовательность приема Рикулатрон1-Ксарелто® 2. † — различия статистически значимы (p < 0,05). ДИ — доверительный интервал, АЛТ — аланинаминотрансфераза, АСТ — аспартатаминотрансфераза. ЛДГ — лактатдегидрогеназа. ЩФ — щелочная фосфатаза, СОЭ — скорость оседания эритроцитов, ПТВ₀ — остаточное протромбиновое время, ПТВ_{peak} — максимальное протромбиновое время

Таблица 3. Результаты многофакторного дисперсионного анализа (ANOVA) C₀ и C_{peak} ривароксана при многократном дозировании

Параметр	Источник вариации	Число степеней свободы	Сумма квадратов отклонений	Средний квадрат отклонений	F	p	Гипотеза об отсутствии влияния фактора на анализируемый параметр
C ₀	Препарат	1	0,114	0,113	0,490	0,489	Принимается
	Период исследования	1	0,569	0,568	2,457	0,129	Принимается
	Субъект (последовательность)	27	48,475	1,795	7,758	0,000	Отклоняется
	Последовательность	1	0,402	0,402	0,224	0,639	Принимается
	Остаточная ошибка	27	6,248	0,231			
C _{peak}	Препарат	1	0,131	0,131	1,282	0,267	Принимается
	Период исследования	1	0,014	0,014	0,140	0,711	Принимается
	Субъект (последовательность)	27	6,669	0,247	2,423	0,012	Отклоняется
	Последовательность	1	0,326	0,326	1,321	0,261	Принимается
	Остаточная ошибка	27	2,752	0,102			

Таблица 4. Анализ показателей фармакокинетики (n=29)

Параметр	Геом Рикулатрон (5 и 95 процентиль)	Геом Ксарелто® (5 и 95 процентиль)	Геом Рикулатрон/Геом Ксарелто®	
			Показатель	90% ДИ
C ₀ , нг/мл	22,29 (3,78-101,76)	20,55 (5,02-82,29)	1,09	0,93-1,25
C _{peak} , нг/мл	197,04 (118,00-376,78)	179,38 (102,80-335,71)	1,10	0,99-1,21

Геом — среднее геометрическое, C₀ — остаточная равновесная концентрация, C_{peak} — максимальная равновесная концентрация

ствует о фармакокинетической эквивалентности тестируемых препаратов при их многократном дозировании в реальной клинической практике.

Инсульт или системная эмболия за пределами центральной нервной системы не зарегистрирована ни у одного пациента.

Зарегистрированы следующие конечные точки, связанные с безопасностью, являющиеся проявлениями геморрагических осложнений (клинически

проявляющиеся и выявленные по лабораторным показателям):

- кровоточивость десен — у 2 пациентов (оригинальный препарат);
- гематурия — суммарно 10 случаев у 8 пациентов. 2 пациентов имели эпизоды гематурии на всех этапах исследования (включая скрининг), наблюдаются у уролога по поводу мочекаменной болезни. Кроме того, гематурия

различной степени выявлена еще у 4 пациентов (3 случая на фоне приема дженерика и 1 на фоне приема оригинального препарата); еще у 2 пациенток возникал геморрагический цистит с эпизодом макрогематурии (прием дженерика), было применено лечение: антибиотик, уросептик, после чего явление разрешилось без отмены ривароксабана. Суммарно видимая гематурия была зарегистрирована у 5 пациентов (17,2% от общего количества пациентов). Снижения уровня гемоглобина <120 г/л не зарегистрировано ни у одного из этих пациентов. Рекомендовано дообследование по месту жительства с обязательной консультацией уролога.

Группа пациентов с геморрагическими проявлениями статистически значимо не отличалась от группы без них, в том числе по таким показателям как клиренс креатинина и возраст, за исключением уровня общего билирубина.

При оценке клинических показателей в рамках переносимости препаратов были отмечены следующие нежелательные явления, вероятно, не связанные с приемом препарата:

- 1) в группе дженерического препарата: пароксизм ФП — 1, декомпенсация хронической сердечной недостаточности — 1, диарея — 1;
- 2) в группе оригинального препарата: не зарегистрированы.

При оценке лабораторных показателей были выявлены отклонения в результатах клинического и биохимического анализа крови и общего анализа мочи, как в группе дженерика, так и оригинального препарата.

Из всех зарегистрированных НЯ 5 были расценены как умеренной степени тяжести (макрогематурия), остальные — легкой степени тяжести.

Связь с приемом препаратов ривароксабана расценена как вероятная в 11 случаях, в остальных — как сомнительная. Серьезных НЯ выявлено не было. Выбывших из исследования по причине НЯ пациентов не было.

Обсуждение

В настоящее время опубликованы данные о трех российских исследованиях, посвященных дженерикам ривароксабана, проводимым в различных выборках пациентов: здоровые добровольцы, пациенты со стабильной ишемической болезнью сердца (запланировано) и пациенты с ФП [5-7]. Это несомненно отражает интерес врачебного сообщества и подчеркивает актуальность выполненной работы.

Настоящее исследование позволило получить данные об особенностях антикоагулянтной терапии

при применении препаратов Ксарелто® и Рикунатрон в течение 1,5 мес. у 29 амбулаторных пациентов с ФП.

Конечной точкой при оценке эффективности антикоагулянтов при ФП являются кардиоэмболические события, которые в представленной работе не были зарегистрированы при приеме как Ксарелто®, так и Рикунатрона, однако для регистрации кардиоэмболических событий у высоко приверженных пациентов, получающих показанную полнотозовую терапию ривароксабаном, требуется многотысячная выборка с очень длительным периодом наблюдения, что представляется возможным только в рамках крупных пролонгированных исследований с учетом низкой частоты возникновения. Другим показателем, который общепризнано расценивают как недостаточный эффект антикоагулянтов, являются низкие остаточные концентрации. Т. Moner-Banet и соавт. на основании обзора исследований предложили диапазон минимальных концентраций ривароксабана от 10 до 110 нг/мл в качестве безопасного [8]. В клинических исследованиях ривароксабана у пациентов с ФП, получавших 20 мг один раз в день, остаточная концентрация (5-95 перцентили) составила 44 (12-137) нг/мл [9]. В нашей работе средние остаточные концентрации при приеме Ксарелто® и Рикунатрона составили 20,55 (5,02-82,29) и 22,29 (3,78-101,76) нг/мл, соответственно, и статистически значимо между собой не различались. 90% ДИ отношений средних геометрических равновесных C_0 (перед приемом препарата) и C_{peak} (через 2-4 ч после приема) находился внутри интервала 0,80-1,25, что свидетельствует о фармакокинетической эквивалентности этих препаратов в дозе 20 мг при многократном дозировании в реальной клинической практике у пациентов с ФП. Важно понимать, что эти концентрации по сути являются суммарными показателями индивидуальной фармакокинетики исследуемых препаратов и при этом переходной ступенью к фармакодинамике, поскольку тесно коррелируют с антикоагулянтной активностью [9].

По данным краткого описания характеристик продукта Ксарелто® при оценке корреляции концентрации ривароксабана в плазме крови и ПТВ, определенного с использованием набора Neoplastin, значение r составляет 0,98⁵. В нашей работе также была установлена тесная прямая зависимость концентрации ривароксабана и ПТВ с коэффициентом 0,77 (более низкое значение объясняется использованием другого реагента при определении ПТВ). Однако следует помнить, что из-за ограничений анализа оценка ПТВ не может быть использована для измерения уровня ривароксабана в плазме, а только для качественного подтверждения наличия или отсутствия антикоагулянтного эффекта ривароксабана (при условии, что исходное ПТВ у пациента нормальное), при этом отсутствие удлинения ПТВ не обязательно означает низкий уровень ривароксабана в плазме, однако мо-

⁵ Общая характеристика препарата. Ксарелто® ЛП-№(005279)-(PF-RU) от 16.08.2024. (Electronic resource.) URL: <https://pharma.eaeunion.org/pharma/registers/26/ru/register/registered-medicinal-products/6800e3cc30dcf8ba7fd48f51>.

жет указывать на то, что клинически значимый остаточный антикоагулянтный эффект ривароксабана маловероятен [10].

Сравнительный анализ показал отсутствие статистически значимых различий в лабораторных показателях пациентов на фоне приема исследуемых препаратов (за исключением аспаратаминотрансферазы, средние значения которого находятся в референсных значениях в обоих случаях).

Геморрагические проявления были зафиксированы у трети пациентов, из них видимая гематурия (со слов больного и/или по результатам лабораторных анализов) — у 17,2% пациентов, что сопоставимо с опубликованными данными других исследований. Так, частота регистрации клинически значимой гематурии, указанная в научных статьях, колебалась от 7,2 до 54,4% в зависимости от особенностей исследуемых групп и методологии работ [11–13]. Важен тот факт, что видимая гематурия в целом на фоне приема пероральных антикоагулянтов составляет 26,7% (подавляющее большинство пациентов принимали варфарин). Выявленные случаи гематурии могут быть связаны с недиагностированными ранее заболеваниями мочеполовой системы и требуют дообследования пациентов. В нашей работе во всех случаях отмены ривароксабана не потребовалось. Тактика ведения таких пациентов до настоящего времени остается сложным междисциплинарным вопросом, поскольку решить урологическую проблему для прекращения гематурии на фоне приема антикоагулянтов не всегда представляется возможным.

Ограничения исследования

Настоящее исследование имеет ряд ограничений:

1. Относительно небольшая выборка пациентов.
2. Период наблюдения ограничен 3 мес.
3. Невозможность многократного забора крови в течение суток для построения полноценной фармакокинетической кривой концентрации

ривароксабана; возможное смещение времени забора крови относительно пика концентрации; возможный забор крови в диапазоне 22–24 ч ближе к 24 ч.

4. Отсутствие технической возможности оценки ПТВ набором Neoplastin.

Заключение

Сравнительное исследование двух таблетированных препаратов ривароксабана в дозе 20 мг, зарегистрированных на территории РФ: Рикунатрона («Гедеон Рихтер» ОАО, Венгрия) и Ксарелто®, («Байер Фарма» АГ, Германия), показало отсутствие кардиоэмболических событий у пациентов с неклапанной ФП за период проведенного клинического наблюдения. Нежелательные явления, зарегистрированные за время исследования, во всех случаях не потребовали отмены изучаемых препаратов и были вероятно связаны с приемом препаратов в 11 случаях. Наблюдалась выраженная прямая зависимость между ПТВ и концентрацией ривароксабана в плазме крови, при этом оба изучаемых препарата вызывали изменения ПТВ без статистически значимой разницы.

При многократном дозировании исследуемые дженерический и оригинальный препараты ривароксабана в дозе 20 мг у больных ФП проявили сходный фармакокинетический профиль.

Результаты исследования показали возможность эффективного применения Рикунатрона в дозе 20 мг у больных с неклапанной ФП, что может позволить увеличить доступность качественной антикоагулянтной терапии для этой категории населения РФ.

Отношения и Деятельность: нет.

Relationships and Activities: none.

References / Литература

1. 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.
2. Kubitz D, Becka M, Voith B, et al. Safety, pharmacodynamics, and pharmacokinetics of single doses of BAY 59-7939, an oral, direct factor Xa inhibitor. *Clin Pharmacol Ther*. 2005;78(4):412–21. DOI:10.1016/j.clpt.2005.06.011.
3. Perzborn E, Roehrig S, Straub A, et al. The discovery and development of rivaroxaban, an oral, direct factor Xa inhibitor. *Nat Rev Drug Discov*. 2011;10(1):61–75. DOI:10.1038/nrd3185.
4. Nikolaev NA, Martynov AI, Skirdenko YuP, et al. on behalf of the Working group and Committee of experts. The first Russian consensus on the quantitative assessment of the adherence to treatment. *Medical News of North Caucasus*. 2019;14(3):424–34. (In Russ.) [Николаев Н.А., Мартынов А.И., Скирденко Ю.П. и др. Первый российский консенсус по количественной оценке приверженности к лечению. *Медицинский вестник Северного Кавказа*. 2019;14(3):424–34]. DOI:10.14300/mnnc.2019.14104.
5. Sotnikov IE, Kasatkina IS, Muratov KM. Study of the comparative kinetics of solubility, pharmacokinetics, and bioequivalence of the drug Kruoksaban (INN rivaroxaban), film-coated tablets (produced by Ozone, Russia), to a registered analogue drug in healthy volunteers. *Russian Medical Inquiry. Medicinskoe obozrenie*. 2025;9(1):25–34. (In Russ.) [Сотников ИЕ, Касаткина ИС, Муратов КМ. Исследование сравнительной кинетики растворимости, фармакокинетики и биоэквивалентности препарата Круксaban (МНН ривароксaban), таблетки, покрытые пленочной оболочкой (производства ООО «Озон», Россия), зарегистрированному препарату-аналогу у здоровых добровольцев. *РМЖ. Медицинское обозрение*. 2025;9(1):25–34]. DOI:10.32364/2587-6821-2025-9-1-4.
6. Lomakin NV, Tkach IYu, Shirokov EA. Comparative clinical and laboratory study of rivaroxaban and its generic forms in patients with stable coronary artery disease. *Russian Journal of Cardiology*. 2025;30(2):6286. (In Russ.) [Ломакин Н.В., Ткач И.Ю., Широков Е.А. Сравнительное клинико-лабораторное исследование ривароксабана и его воспроизведенных форм у больных стабильной ишемической болезнью сердца. *Российский кардиологический журнал*. 2025;30(2):6286]. DOI:10.15829/1560-4071-2025-6286. EDN: TEWITO.
7. Vertkin AL, Knorrin GYU, Rodyukova IS, et al. Study of the equivalence of the re-produced drug rivaroxaban Zynacoren in vitro and in vivo. *Ehffektivnaya farmakoterapiya*. 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.

8. Moner-Banet T, Alberio L, Bart PA. Does One Dose Really Fit All? On the Monitoring of Direct Oral Anticoagulants: A Review of the Literature. *Hamostaseologie*. 2020;40(2):184-200. DOI:10.1055/a-1113-0655.
9. Mueck W, Stampfuss J, Kubitz D, Becka M. Clinical pharmacokinetic and pharmacodynamic profile of rivaroxaban. *Clin Pharmacokinet*. 2014;53(1):1-16. DOI:10.1007/s40262-013-0100-7.
10. Lindhoff-Last E, Ansell J, Spiro T, Samama MM. Laboratory testing of rivaroxaban in routine clinical practice: when, how, and which assays. *Ann Med*. 2013;45(5-6):423-9. DOI:10.3109/07853890.2013.801274.
11. Bhatt NR, Davis NF, Nolan WJ, et al. Incidence of Visible Hematuria Among Antithrombotic Agents: A Systematic Review of Over 175,000 Patients. *Urology*. 2018;114:27-32. DOI:10.1016/j.urolgy.2017.11.023.
12. Kropacheva ES, Krivosheeva EN, Panchenko EP. Rivaroxaban in patients with atrial fibrillation: from research to real practice (based on REGistry of Long-term Antithrombotic Therapy-2 (REGATA)). *Atherothrombosis*. 2021;(1):68-88. (In Russ.) [Кропачева Е.С., Кривошеева Е.Н., Панченко Е.П. Эффективность и безопасность ривароксабана у больных неклапанной фибрилляцией предсердий в реальной клинической практике (по данным регистра РЕГАТА-2). *Атеротромбоз*. 2021;1(1):68-88]. DOI:10.21518/2307-1109-2021-1-68-88.
13. Chernyaeva MS, Rozhkova MA, Kondrakhin AP, et al. Frequency and Structure of Clinically Relevant Non-Major Bleeding During Direct Oral Anticoagulants in Patients Over 80 Years Old with Non-Valvular Atrial Fibrillation. *Effective pharmacotherapy*. 2024;20(26):28-38. (In Russ.) [Черняева М.С., Рожкова М.А., Кондрахин А.П. и др. Частота встречаемости и структура клинически значимых небольших кровотечений на фоне приема прямых оральных антикоагулянтов у пациентов 80 лет и старше с неклапанной фибрилляцией предсердий. Эффективная фармакотерапия. 2024;20(26):28-38]. DOI: 10.33978/2307-3586-2024-20-26-28-38.

Сведения об Авторах/About the Authors

Правкина Екатерина Алексеевна [Ekaterina A. Pravkina]
eLibrary SPIN 5754-5210, ORCID 0000-0001-7114-435X
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
Мыльников Павел Юрьевич [Pavel Yu. Mylnikov]
eLibrary SPIN 8503-3082, ORCID 0000-0001-7829-2494

Чеканова Екатерина Геннадьевна [Ekaterina G. Chekanova]
ORCID 0009-0006-0329-6275
Дегтярева Татьяна Сергеевна [Tatiana S. Degtiareva]
eLibrary SPIN 7246-4214, ORCID 0009-0004-9465-1441
Щулькин Алексей Владимирович [Aleksey V. Shchulkin]
eLibrary SPIN 2754-1702, ORCID 0000-0003-1688-0017

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Пациенты с сочетанием ишемической болезни сердца и хронической болезни почек в клинической практике: мультиморбидность и кардиоваскулярная фармакотерапия

Лукьянов М. М.*, Концевая А. В., Смирнов А. А., Андреев Е. Ю., Окшина Е. Ю., Муканеева Д. К., Драпкина О. М.

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

Цель. Определить среди больных с ишемической болезнью сердца (ИБС) долю лиц с хронической болезнью почек (ХБП) в клинической практике, оценить в этой когорте частоту коморбидной патологии и назначения должной кардиоваскулярной фармакотерапии по данным медицинских регистров.

Материал и методы. Обобщены данные 11 регистров пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ), созданных в 6 регионах Российской Федерации под руководством НМИЦ ТПМ. В регистры включено 13089 пациентов с ИБС, из них с сочетанием ИБС и ХБП — 1419 (10,8%) человек (мужчин 36,6%; возраст $73,1 \pm 9,4$ лет) и с ИБС без ХБП — 10649 (81,4%) человек (мужчин 48,9%; возраст $68,2 \pm 1,5$ лет). Пациентов с ИБС и отсутствием убедительных данных за наличие/отсутствие ХБП — 1021 (7,8%) человек. Критерий ИБС — указание диагноза в медицинской документации. Критерии ХБП — наличие диагноза в медицинской документации и/или двукратно зафиксированное снижение скорости клубочковой фильтрации (< 60 мл/мин/1,73 м²) с интервалом не менее 3 мес.

Результаты. У пациентов с ИБС в сочетании с ХБП были больше частота наличия кардиоваскулярной мультиморбидности (96,0% vs 90,3%; $p < 0,001$) и среднее число ССЗ ($2,85 \pm 0,8$ vs $2,54 \pm 0,83$; $p < 0,01$), в том числе при инфаркте миокарда (ИМ) в анамнезе ($2,96 \pm 0,8$ vs $2,6 \pm 0,86$; $p < 0,01$), остром нарушении мозгового кровообращения (ОНМК) в анамнезе ($3,11 \pm 0,78$ vs $2,91 \pm 0,8$; $p < 0,01$), сахарном диабете (СД) ($2,95 \pm 0,75$ vs $2,66 \pm 0,8$; $p < 0,01$). Частота осуществления должной кардиоваскулярной фармакотерапии у пациентов с ИБС при наличии и отсутствии ХБП была недостаточной и значимо не различалась (58,4% vs 57,6%; $p = 0,15$), однако среди лиц с сочетанием ИБС и ХБП была больше при наличии ИМ (65,4% vs 52,7%; $p < 0,0001$) в анамнезе, ОНМК в анамнезе (60,1% vs 57,5%; $p < 0,0001$), но при СД была существенно меньше (55,9% vs 59,9%; $p = 0,0005$).

Заключение. По обобщенным данным 11 регистров ССЗ показано, что у пациентов с ИБС в 10,8% случаев имело место сочетание с ХБП. У пациентов с ИБС при наличии ХБП были значимо больше, чем при отсутствии ХБП, доля случаев мультиморбидности и среднее число ССЗ, в том числе у лиц с ИМ и ОНМК в анамнезе, с СД. При сочетании ИБС и ХБП должная кардиоваскулярная фармакотерапия с учетом основных показаний при кардиоваскулярной мультиморбидности назначалась недостаточно часто (в 58% случаев), причем несколько чаще в подгруппах с перенесенными ИМ и ОНМК — от 60 до 65%, но неоправданно реже при наличии СД. У больных с сочетанием ИБС и ХБП, особенно на фоне СД, необходимо повышать частоту осуществления прогностически значимой кардиоваскулярной фармакотерапии в клинической практике.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, хроническая болезнь почек, сахарный диабет, инфаркт миокарда, острое нарушение мозгового кровообращения, клиническая практика, мультиморбидность, кардиоваскулярная фармакотерапия.



Для цитирования: Лукьянов М. М., Концевая А. В., Смирнов А. А., Андреев Е. Ю., Окшина Е. Ю., Муканеева Д. К., Драпкина О. М. Пациенты с сочетанием ишемической болезни сердца и хронической болезни почек в клинической практике: мультиморбидность и кардиоваскулярная фармакотерапия. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2025;21(6):563-570. DOI: 10.20996/1819-6446-2025-3268. EDN: VEZYTJ

Patients with combination of coronary artery disease and chronic kidney disease in clinical practice: comorbidities and cardiovascular pharmacotherapy

Loukianov M. M.*, Kontsevaya A. V., Smirnov A. A., Andreenko E. Yu., Okshina E. Yu., Mukaneeva D. K., Drapkina O. M.
National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine, Moscow, Russia

Aim. To define the proportion of comorbid chronic kidney disease (CKD) in the cohort of patients with coronary artery disease (CAD) and to estimate the incidence of comorbidities and required cardiovascular pharmacotherapy on a basis of united data from several medical registries.

Material and methods. We have analyzed the united data from 11 registries of patients with cardiovascular diseases (CVD) created in 6 regions of Russia under the supervision of the National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine. There are 13089 patients with IHD in those registries including 1419 (10.8%) with CAD and CKD combination (36.6% men, age 73.1 ± 9.4 years), 10649 (81.4%) patients with CAD without CKD (48.9% men, age 68.2 ± 9.4 years). There are 1021 (7.8%) patients without convincing data for presence or absence of CKD. The CAD criterion was registration of this diagnosis in medical documents. The CKD criterion was registration of this diagnosis in medical documents and/or low glomerular filtration rate (< 60 ml/min/1.73 m²) revealed at least twice with an interval not less than 3 months.

Results. The incidence of cardiovascular multimorbidity in patients with CAD and CKD combination was bigger than in patients with CAD without CKD (96.0% vs 90.3%; $p < 0.001$). The average number of CVD (2.85 ± 0.8 vs 2.54 ± 0.83 ; $p < 0.01$) was also bigger, including the subgroups with history of myocardial infarction (MI) (2.96 ± 0.8 vs 2.6 ± 0.86 ; $p < 0.01$) and acute cerebrovascular accident (ACVA) (2.96 ± 0.8 vs 2.6 ± 0.86 ; $p < 0.01$), with diabetes (2.95 ± 0.75 vs 2.66 ± 0.8 ; $p < 0.01$). It was no significant difference of the incidence of required cardiovascular pharmacotherapy in cases of CAD with and without CKD (58.4% vs 57.6%; $p = 0.15$). This

value in patients with CAD and CKD combination was bigger if to compare cases of presence and absence of history of MI (65.4% vs 52.7%; $p < 0.0001$), of ACVA (60.1% vs 57.5%; $p < 0.0001$), but was lower in cases with diabetes mellitus (55.9%) than without diabetes mellitus (59.9%); $p = 0.0005$.

Conclusion. The pooled data of 11 registries of patients with CAD demonstrated 10.8% rate of the combination with CKD. The incidence of cardiovascular multimorbidity, average number of CVD in patients with CAD and CKD combination were significantly bigger in cases of diabetes and history of MI and ACVA. The incidence of required cardiovascular pharmacotherapy accordingly the main indications in patients with CAD and CKD combination was insufficient (58%) and was some bigger in subgroups with history of MI and ACVA but lower in presence of diabetes (55.9%). In patients with CAD and CKD combination, especially against the background of diabetes mellitus, it is necessary to increase the frequency of prognostically significant cardiovascular pharmacotherapy in clinical practice.

Keywords: coronary artery disease, chronic kidney disease, diabetes mellitus, myocardial infarction, acute cerebrovascular accident, clinical practice, multimorbidity, cardiovascular pharmacotherapy.

For citation: Loukianov M. M., Kontsevaya A. V., Smirnov A. A., Andreenko E. Yu., Okshina E. Yu., Mukaneeva D. K., Drapkina O. M. Patients with combination of coronary artery disease and chronic kidney disease in clinical practice: comorbidities and cardiovascular pharmacotherapy. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2025;21(6):563-570. DOI: 10.20996/1819-6446-2025-3268. EDN: VEZYJ

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

Received/Поступила: 06.11.2025

Review received/Рецензия получена: 12.11.2025

Accepted/Принята в печать: 25.11.2025

Введение

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) широко распространена у пациентов с хронической болезнью почек (ХБП), и все большее число пациентов с ИБС имеют сопутствующую ХБП [1, 2]. Важно отметить, что снижение скорости клубочковой фильтрации сопровождается линейным увеличением риска сердечно-сосудистой смертности [3].

При этом медикаментозная коррекция факторов риска ИБС (уровень артериального давления, липидов и глюкозы в крови) может улучшить прогноз. В рекомендациях Европейского общества кардиологов [2] указано, что при хронической ИБС на фоне ХБП следует: контролировать факторы риска до целевых значений [4-6]; обращать особое внимание на выбор доз лекарств с почечной экскрецией, применяемых для лечения хронической ИБС; ограничить применение йодированных контрастных веществ у пациентов с выраженной ХБП для предотвращения дальнейшего повреждения почек [7, 8].

Также многочисленными исследованиями показано, что у больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ), в том числе с ИБС, назначение ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) либо блокаторов рецепторов ангиотензина (БРА), как при наличии, так и при отсутствии ХБП¹, оказывает значимый нефропротективный эффект, снижает риск развития фатальных и нефатальных событий [9-11].

Одним из методов доказательной медицины, наиболее полно отражающих клиническую практику, является создание медицинских регистров [12]. Однако в научной литературе не обнаружено обобщенных данных нескольких регистров пациентов с различными ССЗ о доле лиц с сочетанием ИБС и ХБП и частоте назначения им должной кардиоваскулярной фармакотерапии, в том числе с наличием нефропротективного действия.

Цель исследования — определить среди больных с ИБС долю лиц с ХБП в клинической практике, оценить в этой когорте частоту коморбидной патологии и назначения должной кардиоваскулярной фармакотерапии по данным медицинских регистров.

Материал и методы

Проанализированы данные 11 проспективных регистров пациентов с ССЗ, созданных в 2012-2021 гг. на базе медицинских учреждений в 6 регионах Российской Федерации под руководством НМИЦ ТПМ Минздрава России (РЕКВАЗА, СОФИТ, ТЕРРА, РЕКВАЗА ФП — Ярославль, РЕКВАЗА — ФП Тула, РЕКВАЗА ФП — Курск, РЕКВАЗА ФП — Москва, РЕГАТА, РЕГИОН — Москва, РЕГИОН-ПО, РЕГИОН-ЛД). Дизайн этих регистров был описан в ранее опубликованных статьях [13-17]. Всего в регистры было включено 13089 пациентов с ИБС, из них мужчин 46,4% и женщин 53,6%. Средний возраст составил $69,2 \pm 11,4$ лет. Среди них было 1419 (10,8%) пациентов с сочетанием ИБС и ХБП, в том числе мужчин 36,6% и женщин 63,4%, средний возраст $73,1 \pm 9,4$ лет. Пациентов с ИБС без сочетания с ХБП было 10649 (81,4%) человек, в том числе мужчин 5209 (48,9%) и женщин 5440 (51,1%), средний возраст $68,2 \pm 1,5$ лет. Пациентов с ИБС и отсутствием убедительных данных за наличие либо отсутствие ХБП — 1021 (7,8%) человек, в том числе мужчин 341 (33,4%) и женщин 680 (66,6%), средний возраст $74,3 \pm 9,8$ лет. Соответственно, к группам пациентов с ИБС и наличием либо отсутствием ХБП отнесены 12068 человек, из которых 4374 (36,2%) перенесли инфаркт миокарда (ИМ) различной давности, а 7694 (63,8%) имели другие формы ИБС. Критерий ИБС — указание диагноза в медицинской документации. Критерии ХБП — наличие диагноза в медицин-

¹ Chronic kidney disease: assessment and management. NICE guideline 2021. Доступно по: <https://www.nice.org.uk/guidance/NG203/chapter/recommendations>.

ской документации и/или двукратно зафиксированное сниженное значение скорости клубочковой фильтрации (<60 мл/мин/1,73 м² при расчете по формуле MDRD (Modification of Diet in Renal Disease)) с интервалом не менее 3 мес.

Использовались методы описательной статистики. Для количественных данных определяли средние значения и среднеквадратичные отклонения (при нормальном распределении), медианы и интерквартильный размах (при отличном от нормального распределения), для характеристики качественных данных — доли (проценты). Сравнения частоты наличия признаков между группами проводили с помощью критерия хи-квадрат. Значимыми считали различия при $p < 0,05$. Использовали пакет программ SPSS Statistics 20.0 (IBM, США).

Результаты

В результате сравнения групп пациентов с ИБС и наличием либо отсутствием ХБП (табл. 1) выявлено, что при сочетании ИБС и ХБП была значимо больше доля лиц с артериальной гипертензией (АГ), хронической сердечной недостаточностью (ХСН), фибрилляцией предсердий (ФП), перенесших ИМ и острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК), пороками сердца, кардиомиопатией, сахарным диабетом (СД), болезнями органов дыхания и органов пищеварения, хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ), ожирением, анемией, онкопатологией в анамнезе.

У пациентов с сочетанием ИБС и ХБП чаще имели место кардиоваскулярная мультиморбидность (96,0% vs 90,3%; $p < 0,001$) и доля случаев с наличием ≥ 3 ССЗ (76,4% vs 61,8%; $p < 0,001$), а также было больше среднее число ССЗ ($2,85 \pm 0,8$ vs $2,54 \pm 0,83$; $p < 0,01$).

Частота назначения по показаниям кардиоваскулярной фармакотерапии в изучаемых группах представлена в табл. 2.

Больным с сочетанием ИБС и ХБП чаще назначались: антигипертензивная терапия (АГТ) при АГ, статины при перенесенном ОНМК и антикоагулянты при ФП. Напротив, иАПФ/БРА, обладающие в том числе и нефропротективным эффектом, значимо реже назначались при сочетании ИБС и ХБП, что неблагоприятно и необоснованно.

Средняя частота соблюдения обязательных показаний при осуществлении кардиоваскулярной фармакотерапии у пациентов с ИБС при наличии и отсутствии ХБП значимо не различалась (58,4% vs 57,6%; $p = 0,15$) и была совершенно недостаточной. В частности, в обеих группах сравнения недостаточно часто назначалась следующая лекарственная терапия, обладающая доказанным благоприятным действием на прогноз: бета-адреноблокаторы, иАПФ/БРА при сочетании ИБС и ХСН, статины и антикоагулянты/антиагреганты при ИБС с наличием/отсутствием ФП, ряд других назначений по обязательным показаниям.

Среди пациентов с сочетанием ИБС и ХБП сопоставлены группы с отсутствием и наличием ИМ в анамнезе (849 и 570 человек). В группах сравнения возраст составил $73,3 \pm 9,0$ vs $72,9 \pm 9,9$ лет ($p > 0,05$), а доля мужчин была 27,4% ($n = 233$) vs 50,2%

Таблица 1. Частота сердечно-сосудистых и хронических некардиальных заболеваний у пациентов с ИБС и наличием/отсутствием ХБП

Диагноз	Пациенты с ИБС без ХБП (n=10649)	Пациенты с ИБС в сочетании с ХБП (n=1419)	P
Артериальная гипертензия, n (%)	9270 (87,1)	1342 (94,6)	$<0,001$
ХСН, n (%)	6112 (57,4)	981 (69,1)	$<0,001$
Фибрилляция предсердий, n (%)	3408 (32,0)	666 (46,9)	$<0,001$
Инфаркт миокарда в анамнезе, n (%)	3804 (35,7)	570 (40,2)	0,001
ОНМК в анамнезе, n (%)	2412 (22,7)	394 (27,8)	$<0,001$
Порок сердца, n (%)	399 (3,7)	112 (7,9)	$<0,001$
Кардиомиопатия, n (%)	167 (1,6)	36 (2,5)	0,008
≥ 3 ССЗ, n (%)	6582 (61,8)	1084 (76,4)	$<0,001$
Сахарный диабет, n (%)	2251 (21,1)	512 (36,1)	$<0,001$
Болезни органов дыхания, n (%)	2162 (20,3)	358 (25,2)	$<0,001$
ХОБЛ, n (%)	752 (7,1)	143 (10,1)	$<0,001$
Болезни органов пищеварения, n (%)	4822 (45,3)	900 (63,4)	$<0,001$
Ожирение, n (%)	2136 (20,1)	381 (26,8)	$<0,001$
Анемия, n (%)	687 (6,5)	251 (17,7)	$<0,001$
Онкопатология, n (%)	674 (6,3)	181 (12,8)	$<0,001$
ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких, ХБП — хроническая болезнь почек			

Таблица 2. Частота назначения должной кардиоваскулярной фармакотерапии у пациентов с ИБС и наличием/отсутствием ХБП

Лекарственная терапия и показание для ее назначения	Пациенты с ИБС без ХБП	Пациенты с ИБС в сочетании с ХБП	P
АГТ при АГ, n (%)	6640 из 9270 (71,6)	1001 из 1342 (74,6)	0,02
иАПФ/БРА при ХСН, n (%)	4366 из 6112 (71,4)	657 из 981 (67,0)	0,004
иАПФ/БРА при ИМ в анамнезе, n (%)	2634 из 3804 (69,2)	383 из 570 (67,2)	0,32
иАПФ при ОНМК в анамнезе, n (%)	1142 из 2412 (47,3)	169 из 394 (42,9)	0,10
БАБ при ХСН, n (%)	3266 из 6112 (53,4)	517 из 981 (52,7)	0,67
БАБ при перенесенном ИМ, n (%)	2352 из 3804 (61,8)	335 из 570 (58,8)	0,16
Статины при ИБС, n (%)	5043 из 10649 (47,7)	704 из 1419 (49,6)	0,11
Статины при перенесенном ОНМК, n (%)	1108 из 2412 (45,9)	222 из 394 (56,3)	0,001
Антикоагулянты при ФП, n (%)	1451 из 3408 (42,6)	319 из 666 (47,9)	0,01
Антиагреганты при ИБС без ФП, n (%)	3786 из 7241 (52,3)	407 из 753 (54,1)	0,36
Средняя частота соблюдения обязательных показаний, n (%)	31788 из 55224 (57,6)	4714 из 8070 (58,4)	0,15

ИБС — ишемическая болезнь сердца, ХБП — хроническая болезнь почек, АГ — артериальная гипертензия, ИМ — инфаркт миокарда, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения; ФП — фибрилляция предсердий, АГТ — антигипертензивная терапия, иАПФ — ингибитор ангиотензинпревращающего фермента, БРА — блокатор рецепторов ангиотензина, БАБ — бета-адреноблокатор

(n=286) ($p<0,001$), то есть в 1,8 раза больше у лиц, перенесших ИМ.

У пациентов с сочетанием ИБС и ХБП при наличии перенесенного ИМ в анамнезе значимо чаще, чем при его отсутствии, имели место ХСН (72,3% vs 67,0%; $p=0,03$), ФП (51,1% vs 44,2%; $p=0,01$), ОНМК в анамнезе (33,9% vs 23,7%; $p<0,0001$), СД (40,0% vs 33,5%; $p=0,01$) и ХОБЛ (12,6% vs 8,4%; $p=0,009$). Среди пациентов с сочетанием ИБС и ХБП среднее число ССЗ было больше при наличии ИМ в анамнезе ($2,96\pm 0,8$ vs $2,6\pm 0,86$; $p<0,01$).

Частота назначения должной кардиоваскулярной фармакотерапии была более высокой у пациен-

тов с сочетанием ИБС, ХБП при наличии ИМ в анамнезе (табл. 3). Следует отметить недостаточную частоту прогностически значимого назначения иАПФ/БРА у пациентов обеих групп с сочетанием ИБС, ХБП и ХСН (63,4% vs 71,8%), а также в группе с сочетанием ИБС, ХБП и перенесенного ИМ (67,2%). Для этих когорт пациентов назначение иАПФ/БРА имеет множественные показания с доказанным благоприятным действием на прогноз. Повышение частоты должных назначений иАПФ/БРА пациентам с сочетанием ИБС и ХБП является дополнительным резервом для снижения риска смерти и жизнеугрожающих сердечно-сосудистых осложнений.

Таблица 3. Частота назначения должной кардиоваскулярной фармакотерапии у пациентов с сочетанием ИБС, ХБП и отсутствием/наличием ИМ в анамнезе

Лекарственная терапия и показание для ее назначения	Сочетание ИБС, ХБП и отсутствие ИМ в анамнезе (n=849)	Сочетание ИБС, ХБП и наличие ИМ в анамнезе (n=570)	P
АГТ при АГ, n (%)	582 из 806 (72,2)	419 из 536 (78,2)	0,01
иАПФ/БРА при ХСН, n (%)	361 из 569 (63,4)	296 из 412 (71,8)	0,006
иАПФ/БРА с ИМ в анамнезе, n (%)	—	383 из 570 (67,2)	
иАПФ при ОНМК в анамнезе, n (%)	68 из 201 (33,8)	101 из 193 (52,3)	<0,001
БАБ при ХСН, n (%)	264 из 569 (46,4)	253 из 412 (61,4)	<0,0001
БАБ при перенесенном ИМ, n (%)	—	335 из 570 (58,8)	
Статины при ИБС, n (%)	373 из 849 (43,9)	331 из 570 (58,1)	<0,0001
Статины при ОНМК в анамнезе, n (%)	100 из 201 (49,8)	122 из 193 (63,2)	0,007
Антикоагулянты при ФП, n (%)	160 из 375 (42,7)	159 из 291 (54,6)	0,002
Антиагреганты при ИБС без ФП, n (%)	222 из 474 (46,8)	185 из 279 (66,3)	<0,0001
Средняя частота соблюдения обязательных показаний, n (%)	2130 из 4044 (52,7)	2584 из 3954 (65,4)	$p<0,0001$

ИБС — ишемическая болезнь сердца, ХБП — хроническая болезнь почек, АГ — артериальная гипертензия, ИМ — инфаркт миокарда, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, ФП — фибрилляция предсердий, АГТ — антигипертензивная терапия, иАПФ — ингибитор ангиотензинпревращающего фермента, БРА — блокатор рецепторов ангиотензина, БАБ — бета-адреноблокатор

Среди пациентов с сочетанием ИБС и ХБП сопоставлены группы с отсутствием (1025 человек) и наличием ОНМК в анамнезе (394 человека). В группах сравнения возраст составил $72,4 \pm 9,6$ vs $75,0 \pm 8,6$ лет ($p < 0,05$), доля мужчин была 34,7% ($n=356$) vs 41,4% ($n=163$); $p=0,02$. У больных с ИБС и ХБП, перенесших ОНМК, по сравнению с не переносившими данное событие, чаще были диагностированы ФП (58,6% vs 42,4%; $p < 0,0001$), ИМ (49,0% vs 36,8%; $p < 0,001$), пороки сердца (11,4% vs 6,5%; $p=0,002$), кардиомиопатия (4,3% vs 1,9%; $p=0,008$). Среди пациентов с сочетанием ИБС и ХБП среднее число ССЗ было больше при наличии ОНМК в анамнезе ($3,11 \pm 0,78$ vs $2,91 \pm 0,8$; $p < 0,01$).

Средняя частота соблюдения обязательных показаний при назначении кардиоваскулярной фармакотерапии была более высокой, но также недостаточной у пациентов с сочетанием ИБС и ХБП при наличии анамнеза перенесенного ОНМК, чем при его отсутствии, в частности, чаще назначались ИАПФ/БРА при перенесенном ИМ, статины, антикоагулянты при ФП, антиагреганты при отсутствии ФП (табл. 4).

Следует подчеркнуть недостаточную частоту прогностически значимого назначения иАПФ/БРА у пациентов сравниваемых групп при сочетании ИБС, ХБП и ХСН (66,0% vs 69,6%), а также особенно при сочетании ИБС, ХБП и перенесенного ОНМК (42,9%). Для этих подгрупп пациентов назначение иАПФ/БРА име-

Таблица 4. Частота назначения должной кардиоваскулярной фармакотерапии у пациентов с сочетанием ИБС, ХБП и отсутствием/наличием ОНМК в анамнезе

Лекарственная терапия и показание для ее назначения	Сочетание ИБС, ХБП и отсутствие ОНМК в анамнезе (n=1025)	Сочетанием ИБС, ХБП и наличие ОНМК в анамнезе (n=394)	P
АГТ при АГ, n (%)	719 из 962 (74,7)	282 из 380 (74,2)	0,84
иАПФ/БРА при ХСН, n (%)	465 из 705 (66,0)	192 из 276 (69,6)	0,28
иАПФ/БРА при ИМ в анамнезе, n (%)	239 из 377 (63,4)	144 из 193 (74,6)	0,007
иАПФ при ОНМК в анамнезе, n (%)	—	169 из 394 (42,9)	
БАБ при ХСН, n (%)	365 из 705 (51,8)	152 из 276 (55,1)	0,35
БАБ при ИМ в анамнезе, n (%)	217 из 377 (57,6)	118 из 193 (61,1)	0,41
Статины при ИБС, n (%)	482 из 1025 (47,0)	222 из 394 (56,3)	0,002
Статины при ОНМК в анамнезе, n (%)	—	222 из 394 (56,3)	
Антикоагулянты при ФП, n (%)	187 из 435 (43,0)	132 из 231 (57,1)	<0,001
Антиагреганты при ИБС без ФП, n (%)	300 из 590 (50,8)	107 из 163 (65,6)	<0,001
Средняя частота соблюдения обязательных показаний, n (%)	2974 из 5176 (57,5)	1740 из 2894 (60,1)	$p < 0,0001$
ИБС — ишемическая болезнь сердца, ХБП — хроническая болезнь почек, АГ — артериальная гипертензия, ИМ — инфаркт миокарда, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, ФП — фибрилляция предсердий, АГТ — антигипертензивная терапия, иАПФ — ингибитор ангиотензинпревращающего фермента, БРА — блокатор рецепторов ангиотензина, БАБ — бета-адреноблокатор			

Таблица 5. Частота назначения должной кардиоваскулярной фармакотерапии у пациентов с сочетанием ИБС, ХБП и отсутствием/наличием СД

Лекарственная терапия и показание для ее назначения	Сочетание ИБС, ХБП, отсутствие СД (n=907)	Сочетанием ИБС, ХБП на фоне СД (n=512)	p
АГТ при АГ, n (%)	648 из 845 (76,7)	353 из 497 (71,0)	0,02
иАПФ/БРА при ХСН, n (%)	415 из 625 (66,4)	242 из 356 (68,0)	0,61
иАПФ/БРА при ИМ в анамнезе, n (%)	229 из 342 (67,0)	154 из 228 (67,5)	0,88
иАПФ при ОНМК в анамнезе, n (%)	111 из 240 (46,3)	58 из 154 (37,7)	0,09
БАБ при ХСН, n (%)	334 из 625 (53,4)	183 из 356 (51,4)	0,54
БАБ при ИМ в анамнезе, n (%)	213 из 342 (62,3)	122 из 228 (53,5)	0,04
Статины при ИБС, n (%)	466 из 907 (51,4)	238 из 512 (46,5)	0,08
Статины при ОНМК в анамнезе, n (%)	143 из 240 (59,6)	79 из 154 (51,3)	0,11
Антикоагулянты при ФП, n (%)	217 из 428 (50,7)	102 из 238 (42,9)	0,052
Антиагреганты при ИБС без ФП, n (%)	262 из 479 (54,7)	145 из 274 (52,9)	0,64
Средняя частота соблюдения обязательных показаний, n (%)	3038 из 5073 (59,9)	1676 из 2997 (55,9)	0,0005
ИБС — ишемическая болезнь сердца, ХБП — хроническая болезнь почек, АГ — артериальная гипертензия, ИМ — инфаркт миокарда, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, ФП — фибрилляция предсердий, АГТ — антигипертензивная терапия, иАПФ — ингибитор ангиотензинпревращающего фермента, БРА — блокатор рецепторов ангиотензина, БАБ — бета-адреноблокатор			

ет множественные показания, следование которым ассоциировано с более благоприятным прогнозом. Повышение частоты должных назначений данным категориям пациентов с высоким риском фатальных и нефатальных сердечно-сосудистых осложнений является дополнительным ресурсом для повышения эффективности медикаментозного лечения.

Среди пациентов с сочетанием ИБС, ХБП сопоставлены группы с отсутствием (907 человек) и наличием СД в анамнезе (512 человек). В группах сравнения возраст составил $74,0 \pm 9,5$ vs $71,7 \pm 8,9$ лет ($p < 0,05$), доля мужчин была 39,0% ($n=354$) vs 32,2% ($n=165$); $p=0,01$.

У пациентов с ИБС, ХБП при наличии СД, по сравнению со случаями его отсутствия, статистически значимо чаще диагностировались АГ (97,1% vs 93,2%; $p=0,002$), ИМ в анамнезе (44,5% vs 37,7%; $p=0,01$) и ожирение (41,8% vs 18,4%; $p < 0,001$), среднее число ССЗ было больше, чем при отсутствии СД ($2,95 \pm 0,75$ vs $2,66 \pm 0,8$; $p < 0,01$).

У больных с сочетанием ИБС, ХБП и СД была меньше частота назначения АГТ при АГ, БАБ при перенесенном ИМ (табл. 5), а также средняя частота соблюдения обязательных показаний (55,9% vs 59,9%).

Также у пациентов с СД имелась статистически значимо меньшая ($p < 0,1$) частота назначения статинов при ИБС, иАПФ при ОНМК в анамнезе, антикоагулянтов при ФП.

В обеих группах частота назначения лекарственных препаратов по обязательным показаниям была недостаточной. Особо следует отметить недостаточную частоту назначения иАПФ/БРА при наличии множественных показаний к их применению (ХСН, перенесенные ИМ и ОНМК, ХБП, СД).

Обсуждение

В настоящем исследовании среди пациентов с различными ССЗ и их сочетаниями в 10,8% случаев имелась ХБП. В ряде публикаций также была приведена информация о том, что частота наличия ХБП является значительной у пациентов с конкретными ССЗ, а также при их сочетании с СД, в частности: при наличии АГ — у 15,2% пациентов, перенесших ИМ — 30,5%, при ХСН — примерно в трети случаев, при сочетании АГ и СД — до 43% [1, 2, 18-21].

В проведенной работе показано, что у пациентов с сочетанием ИБС и ХБП регистрируется высокая частота multimorbidity: перенесенный ИМ (40,2%), наличие АГ (94,6%), ХСН (69,1%), СД (36,1%). Сходные результаты, в частности относительно риска развития ИМ, ОНМК, ХСН, ФП, наличия СД и ХБП² у больных хронической ИБС и иными ССЗ представлены и в работах других авторов [2, 18, 21, 22].

В настоящей публикации приведена информация о частоте назначения должной кардиоваскулярной фармакотерапии у пациентов с ИБС при наличии и отсутствии ХБП, которая была недостаточной в обеих группах сравнения (58,4% и 57,6%; $p=0,15$). Подчеркнута важность данного медикаментозного лечения, в частности назначения иАПФ и БРА, обладающих нефропротективным действием, необходимость повышения частоты соответствия клиническим рекомендациям назначенной фармакотерапии.

В многочисленных публикациях, обобщенных в том числе в клинических рекомендациях, были приведены результаты, свидетельствующие о высокой прогностической значимости осуществления должной кардиоваскулярной фармакотерапии, в том числе иАПФ/БРА [17-21]. Отдельного внимания заслуживает группа пациентов с ИБС в сочетании с ХБП и СД. У этой когорты пациентов имеется более высокий риск неблагоприятного исхода, в том числе фатального [18-22]. Однако, нами получены данные о том, что частота назначения должной кардиоваскулярной фармакотерапии, в том числе ингибиторами ренин-ангиотензиновой системы, была не только недостаточной, но и более низкой, чем у лиц без СД (55,9%).

В целом, важно подчеркнуть, что повышение частоты осуществления в клинической практике должной фармакотерапии у вышеуказанных когорт пациентов является важным резервом улучшения прогноза, снижения частоты смертельных исходов.

Важно отметить, что у больных с ИБС на фоне ХБП кроме назначения по прогностически значимым показаниям лекарственных препаратов из групп иАПФ, БРА, бета-адреноблокаторов, статинов, антикоагулянтов и антиагрегантов принципиальное значение имеет более широкое использование препаратов группы ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2 типа — дапаглифлозина и эмпаглифлозина², клиническая эффективность применения которых у больных с сочетанием ССЗ и СД, в том числе при наличии ХБП, была доказана в ряде исследований последних лет [22-24]. Также было показано, что у пациентов с ХБП, как с наличием, так с отсутствием СД, применение дапаглифлозина и эмпаглифлозина снижает риск почечных и сердечно-сосудистых событий, риск смерти от всех причин. Это направление в фармакотерапии является весьма перспективным, однако в настоящем исследовании частота назначения данных препаратов не анализировалась, поскольку включение пациентов в часть из обобщенных регистров осуществлялось еще до того, как в российской клинической практике началось применение вышеуказанных лекарственных средств. Эти данные предполагается представить в последующих публикациях.

Кроме того, полученные результаты дают возможность в перспективе получить дополнительные дан-

² Национальная Ассоциация нефрологов. Клинические рекомендации Хроническая болезнь почек. 2024. Доступно по: https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/469_3.

ные для когорты пациентов с сочетанием ИБС и ХБП с помощью методологии моделирования с целью: выявления групп с наиболее высоким риском смерти и жизнеугрожающих осложнений и оценки их предполагаемой численности в Российской Федерации; определения необходимых мер и их количественных характеристик по повышению частоты осуществления должной кардиоваскулярной фармакотерапии, в том числе в рамках системы льготного лекарственного обеспечения; оценки экономического ущерба от смертности у пациентов с сочетанием ИБС и ХБП, а также необходимых затрат на обеспечение более эффективной фармакотерапией в рамках системы льготного лекарственного обеспечения с соответствующим дополнительным объемом предотвращенного экономического ущерба и потенциальным числом спасенных жизней.

Ограничения исследования

При анализе большого числа характеристик мультиморбидности и частоты назначения лекарственных препаратов в группах сравнения не использовался многофакторный анализ с учетом возраста и пола. Кроме того, в группах сравнения не анализировалась частота назначения препаратов группы ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2 типа. В статье информация о назначенной кардиоваскулярной фармакотерапии анализировалась только на этапе включения пациентов в регистры (в 2012-2021 гг.). В работе не представлены результаты оценки динамики частоты назначения необходимой кардиоваскулярной фармакотерапии поскольку эти данные имеются только в меньшей части из обобщенных регистров.

Заключение

По обобщенным данным 11 регистров показано, что у пациентов с ИБС в 10,8% случаев имело место сочетание с ХБП. У пациентов с ИБС при наличии ХБП была значимо больше, чем при ее отсутствии, частота встречаемости АГ, ХСН, ФП, перенесенных ИМ и ОНМК, кардиоваскулярной мультиморбидности, СД, ХОБЛ, онкопатологии в анамнезе, болезней органов пищеварения, анемии и ожирения. Должная кардиоваскулярная фармакотерапия с учетом всех показаний при кардиоваскулярной мультиморбидности назначалась недостаточно часто (в 58% случаев, в том числе в подгруппах с различными сочетаниями ССЗ — от 54 до 65%). Среди больных с сочетанием ИБС, ХБП при наличии ИМ и ОНМК в анамнезе частота назначения должной кардиоваскулярной фармакотерапии была выше, чем у не переносивших эти жизнеугрожающие события. Однако у пациентов с сочетанием ИБС и ХБП при наличии СД частота осуществления должной кардиоваскулярной фармакотерапии была меньше, чем при его отсутствии, в частности, реже назначалась АГТ при АГ и БАБ при перенесенном ИМ. У больных с сочетанием ИБС и ХБП, особенно на фоне СД, необходимо повышать частоту осуществления прогностически значимой кардиоваскулярной фармакотерапии в клинической практике.

Отношения и Деятельность. Исследование проведено при поддержке ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Минздрава России.

Relationships and Activities. The study was performed with the support of National Medical Research Center of Therapy and Preventive Medicine, Moscow, Russia.

References / Литература

- Lee JM, Kang J, Lee E, et al. Chronic Kidney Disease in the Second-Generation Drug-Eluting Stent Era: Pooled Analysis of the Korean Multicenter Drug-Eluting Stent Registry. *JACC Cardiovasc Interv.* 2016;9(20):2097-109. DOI:10.1016/j.jcin.2016.06.051.
- Knuuti J, Wijns W, Saraste A, et al.; ESC Scientific Document Group. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes: The Task Force for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2020;41(3):407-77. DOI:10.1093/eurheartj/ehz425.
- Fox CS, Matsushita K, Woodward M, et al.; Chronic Kidney Disease Prognosis Consortium. Associations of kidney disease measures with mortality and end-stage renal disease in individuals with and without diabetes: a meta-analysis. *Lancet.* 2012;380(9854):1662-73. DOI:10.1016/S0140-6736(12)61350-6.
- Tunncliffe DJ, Palmer SC, Cashmore BA, et al. HMG CoA reductase inhibitors (statins) for people with chronic kidney disease not requiring dialysis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2023;11911:CD007784. DOI:10.1002/14651858.CD007784.pub3.
- Lv J, Ehteshami P, Sarnak MJ, et al. Effects of intensive blood pressure lowering on the progression of chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *CMAJ.* 2013;185(11):949-57. DOI:10.1503/cmaj.121468.
- Klag MJ, Whelton PK, Randall BL, et al. Blood pressure and end-stage renal disease in men. *N Engl J Med.* 1996;334(1):13-8. DOI:10.1056/NEJM199601043340103.
- Marenzi G, Assanelli E, Campodonico J, et al. Contrast volume during primary percutaneous coronary intervention and subsequent contrast-induced nephropathy and mortality. *Ann Intern Med.* 2009;150(3):170-7. DOI:10.7326/0003-4819-150-3-200902030-00006.
- Laskey WK, Jenkins C, Selzer F, et al.; NHLBI Dynamic Registry Investigators. Volume-to-creatinine clearance ratio: a pharmacokinetically based risk factor for prediction of early creatinine increase after percutaneous coronary intervention. *J Am Coll Cardiol.* 2007;50(7):584-90. DOI:10.1016/j.jacc.2007.03.058.
- Casas JP, Chua W, Loukogeorgakis S, et al. Effect of inhibitors of the renin-angiotensin system and other antihypertensive drugs on renal outcomes: systematic review and meta-analysis. *Lancet.* 2005;366(9502):2026-33. DOI:10.1016/S0140-6736(05)67814-2.
- Pitt B, Segal R, Martinez FA, et al. Randomised trial of losartan versus captopril in patients over 65 with heart failure (Evaluation of Losartan in the Elderly Study, ELITE). *Lancet.* 1997;349(9054):747-52. DOI:10.1016/S0140-6736(97)01187-2.
- Kent DM, Jafar TH, Hayward RA, et al. Progression risk, urinary protein excretion, and treatment effects of angiotensin-converting enzyme inhibitors in non-diabetic kidney disease. *J Am Soc Nephrol.* 2007;18(6):1959-65. DOI:10.1681/ASN.2006101081.
- Martsevich SYu, Kutishenko NP, Lukina YuV, et al. Observational studies and registers. Their quality and role in modern evidence-based medicine. *Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2021;20(2):2786. (In Russ.) [Марцевич С.Ю., Кутишенко Н.П., Лукина Ю.В. и др. Наблюдательные исследования и регистры. Их качество и роль в современной доказательной медицине. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2021;20(2):2786]. DOI:10.15829/1728-8800-2021-2786.
- Loukianov MM, Andrenko EYu, Martsevich SYu, et al. Patients with Atrial Fibrillation in Clinical Practice: Comorbidity, Drug Treatment and Outcomes

- (Data from RECVASA Registries). Rational Pharmacotherapy in Cardiology. 2020;16(6):888-98. (In Russ.) [Лукьянов М.М., Андреев Е.Ю., Марцевич С.Ю. и др. Больные с фибрилляцией предсердий в клинической практике: коморбидность, медикаментозное лечение и исходы (данные регистров РЕКВАЗА). Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2020;16(6):888-98]. DOI:10.20996/1819-6446-2020-12-01.
14. Loukianov MM, Gomova TA, Savishcheva AA, et al. RegiStry Of the multiFaceted medical cenTer (SOFIT): the main tasks, development, and the first results. Russian Journal of Preventive Medicine. 2023;26(6):46-54. (In Russ.) [Лукьянов М.М., Гомова Т.А., Савищева А.А. и др. Регистр многопрофильного медицинского центра (СОФИТ): основные задачи, опыт создания и первые результаты. Профилактическая медицина. 2023;26(6):46-54]. DOI:10.17116/profmed20232606146.
15. Lukyanov MM, Andreenko EYu, Smirnov AA, et al. Outpatient-Polyclinic Register of the Multidisciplinary Medical Center (TERRA): general characteristics and first results. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2023;22(6):3598. (In Russ.) [Лукьянов М.М., Андреев Е.Ю., Смирнов А.А. и др. Амбулаторно-поликлинический Регистр многопрофильного медицинского центра (ТЕРРА): общая характеристика и первые результаты. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2023;22(6):3598]. DOI:10.15829/1728-8800-2023-3598.
16. Pereverzeva KG, Yakushin SS, Gracheva AI, et al. Post-myocardial infarction patients: a comparison of management by a physician and a cardiologist according to the REGATA register. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2020;19(3):2525. (In Russ.) [Переверзева К.Г., Якушин С.С., Грачева А.И. и др. Пациент с инфарктом миокарда в анамнезе: сравнение тактики ведения терапевтом и кардиологом по данным регистра РЕГАТА (РЕГистр пациентов, перенесших инфаркт миокарда). Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2020;19(3):2525]. DOI:10.15829/1728-8800-2020-2525.
17. Loukianov MM, Yakushin SS, Martsevich SYu, et al. Cardiovascular Diseases and Drug Treatment in Patients with the History of Cerebral Stroke: Data of the Outpatient Registry REGION. Rational Pharmacotherapy in Cardiology 2018;14(6):879-86. (In Russ.) [Лукьянов М.М., Якушин С.С., Марцевич С.Ю. и др. Сердечно-сосудистые заболевания и их медикаментозное лечение у больных, перенесших острое нарушение мозгового кровообращения: данные амбулаторного регистра РЕГИОН. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2018;14(6):879-86]. DOI:10.20996/1819-6446-2018-14-6-879-886.
18. Drapkina OM, Kobalava ZhD, Shestakova MV, et al. Cardiovascular risk and chronic kidney disease: strategies for cardiac and renal protection. Interdisciplinary consensus. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2025;24(6):4466. (In Russ.) [Драпкина О.М., Кобалава Ж.Д., Шестакова М.В. и др. Сердечно-сосудистый риск и хроническая болезнь почек: стратегии кардионефропротекции. Междисциплинарный консенсус. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2025;24(6):4466]. DOI:10.15829/1728-8800-2025-4466.
19. Rytova YuK, Gulyan RG, Shakhnovich RM, et al. Influence of chronic kidney disease on the course, prognosis and treatment of myocardial infarction according to the Russian REGION-MI registry. Russian Journal of Cardiology. 2025;30(7):6257. (In Russ.) [Рытова Ю.К., Гулян Р.Г., Шахнович Р.М. и др. Влияние хронической болезни почек на течение, прогноз и лечение инфаркта миокарда по данным Российского регистра РЕГИОН-ИМ. Российский кардиологический журнал. 2025;30(7):6257]. DOI:10.15829/1560-4071-2025-6257.
20. Mezhonov EM, Reitblat OM, Vyalkina YuA, et al. Chronic kidney disease and chronic heart failure: impact on prognosis and choice of pathogenetic therapy. Terapevticheskiy Arkhiv (Ter. Arkh.). 2024;96(7):666-74. (In Russ.) [Межоных Е.М., Рейтблат О.М., Вялкина Ю.А. и др. Хроническая болезнь почек и хроническая сердечная недостаточность: влияние на прогноз и выбор патогенетической терапии. Терапевтический архив. 2024;96(7):666-74]. DOI:10.26442/00403660.2024.07.202781.
21. Barbarash OL, Karpov YuA, Panov AV, et al. 2024 Clinical practice guidelines for Stable coronary artery disease. Russian Journal of Cardiology. 2024;29(9):6110. (In Russ.) [Барбараш О.Л., Карпов Ю.А., Панов А.В. и др. Стабильная ишемическая болезнь сердца. Клинические рекомендации 2024. Российский кардиологический журнал. 2024;29(9):6110]. DOI:10.15829/1560-4071-2024-6110.
22. Dedov II, Shestakova MV, Vikulova OK, et al. Diabetes mellitus in the Russian Federation: dynamics of epidemiological indicators according to the Federal Register of Diabetes Mellitus for the period 2010-2022. Diabetes mellitus. 2023;26(2):104-23. (In Russ.) [Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К. и др. Сахарный диабет в Российской Федерации: динамика эпидемиологических показателей по данным Федерального регистра сахарного диабета за период 2010-2022 гг. Сахарный диабет. 2023;26(2):104-23]. DOI:10.14341/DM13035.
23. Heerspink HJL, Stefansson BV, Correa-Rotter R, et al.; DAPA-CKD Trial Committees and Investigators. Dapagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. N Engl J Med. 2020;383(15):1436-46. DOI:10.1056/NEJMoa2024816.
24. The EMPA-KIDNEY Collaborative Group; Herrington WG, Staplin N, Wanner C, Green JB, et al. Empagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. N Engl J Med. 2023;388(2):117-27. DOI:10.1056/NEJMoa2204233.

Сведения об авторах/About the Authors

Лукьянов Михаил Михайлович [Mikhail M. Loukianov]

elibrary SPIN 6842-9870, ORCID 0000-0002-5784-4525

Концевая Анна Васильевна [Anna V. Kontsevaya]

elibrary SPIN 6787-2500, ORCID 0000-0003-2062-1536

Андреев Елена Юрьевна [Elena Yu. Andreenko]

elibrary SPIN 7009-8609, ORCID 0000-0001-7167-3067

Смирнов Александр Андреевич [Alexandr A. Smirnov]

elibrary SPIN 9990-6942, ORCID 0000-0002-6061-2565

Окшина Елена Юрьевна [Elena Yu. Okshina]

elibrary SPIN 5470-7190, ORCID 0000-0001-7891-3721

Муканеева Динара Камиловна [Dinara K. Mukaneeva]

elibrary SPIN 3050-1199, ORCID 0000-0003-2682-7914

Драпкина Оксана Михайловна [Oksana M. Drapkina]

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

СТРАНИЦЫ НАЦИОНАЛЬНОГО ОБЩЕСТВА ДОКАЗАТЕЛЬНОЙ ФАРМАКОТЕРАПИИ

Оценка влияния приверженности лечению на выживаемость при длительном наблюдении у пациентов, перенесших острый инфаркт миокарда, по данным регистра ПРОФИЛЬ-ИМ

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

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

Цель. Оценить влияние приверженности лечению на долгосрочные исходы в течение десятилетнего периода у пациентов, перенесших острый инфаркт миокарда (ИМ), на основании данных проспективного регистра ПРОФИЛЬ-ИМ.

Материал и методы. В проспективный регистр ПРОФИЛЬ-ИМ включено 160 пациентов, обратившиеся за помощью к кардиологу в городскую поликлинику №9 г. Москвы или в один из двух её филиалов в период с 1 марта 2014 г. по 31 декабря 2015 г. Через 10 лет после выписки пациентов из стационара проведена оценка их жизненного статуса.

Результаты. Анализ данных, полученных с помощью опросника «Шкала приверженности Национального общества доказательной фармакотерапии», выявило три группы пациентов ($n=158$, двое пациентов отказались от заполнения анкеты): приверженные — 98 (62%), неприверженные — 16 (10%), частично приверженные — 44 (28%). Спустя 1,5 и 10 лет был проанализирован жизненный статус этих групп пациентов, с достижением 95% уровня отклика. Через 1,5 года от начала наблюдения смертельный исход зарегистрирован у 16 (10%) пациентов. По истечении 10 лет наблюдения количество умерших увеличилось до 43 (26,9%) пациентов. Больные с развившейся первичной конечной точкой (ПКТ) были значительно старше, чем пациенты без нее — $70,3 \pm 11,1$ vs $58,6 \pm 10,5$ лет, $p < 0,001$. Вероятность развития ПКТ в течение десятилетнего наблюдения по данным многофакторного анализа у неприверженных пациентов был выше в 2,7 раза, чем у приверженных и частично приверженных пациентов ($p=0,027$). Данные десятилетнего мониторинга указывают на то, что вероятность наступления ПКТ увеличивается на 8,6% с каждым годом жизни пациента.

Заключение. Результаты проведенного исследования демонстрируют, что недостаточная приверженность лечению повышает вероятность развития неблагоприятного исхода в течение десятилетнего периода наблюдения. Длительное наблюдение за пациентами с недостаточной приверженностью лечению приобретает особое значение в рамках вторичной профилактики.

Ключевые слова: инфаркт миокарда, лекарственная терапия, первичная конечная точка, приверженность, сердечно-сосудистые заболевания, эффективность.



Для цитирования: Калайджян Е. П., Кутишенко Н. П., Марцевич С. Ю., Драпкина О. М. Оценка влияния приверженности лечению на выживаемость при длительном наблюдении у пациентов, перенесших острый инфаркт миокарда, по данным регистра ПРОФИЛЬ-ИМ. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2025;21(6):571-577. DOI: 10.20996/1819-6446-2025-3254. EDN: DFJZHA

Impact of treatment adherence on survival during long-term follow-up in patients after acute myocardial infarction: data from the PROFILE-IM registry

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

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

Aim. To assess the impact of treatment adherence on long-term outcomes over a ten-year period in patients with acute myocardial infarction (MI) based on data from the prospective PROFILE-MI registry.

Material and methods. The prospective PROFILE-IM registry included 160 patients attended a cardiologist at Moscow City Polyclinic No. 9 or one of its two branches in the period from March 1, 2014 to December 31, 2015. The vital status of patients was assessed 10 years after their discharge from the hospital.

Results. Analysis of the results of the NODF Adherence Scale survey made it possible to identify three categories of patients ($n=158$, two patients refused to fill out the questionnaire): committed — 98 (62%), non-committed — 16 (10%), partially committed — 44 (28%). The life status was analyzed after 1.5 and 10 years in patients of these groups, with a 95% response rate. At 1.5 years from the start of observation, fatal outcomes were recorded in 16 (10%) patients. After ten years of follow-up, the number of deaths increased to 43 (26.9%) patients.

Patients who developed primary endpoint (PEP) were significantly older than those without it — 70.3 ± 11.1 vs 58.6 ± 10.5 years, $p < 0.001$. According to multivariate analysis, the risk PEP developing during a ten-year follow-up was 2.7 times higher in non-adherent patients compared to adherent and partially adherent patients ($p=0.027$). The ten-year monitoring data indicate that the probability of PEP increases by 8.6% every year of the patient's life.

Conclusion. The results of the study demonstrate that insufficient treatment adherence increases the likelihood of an adverse outcome during the ten-year follow-up period. Long-term monitoring of patients with insufficient treatment adherence is of particular importance in the context of secondary prevention.

Keywords: myocardial infarction, drug therapy, primary endpoint, adherence, cardiovascular diseases, efficacy.

For citation: Kalaydzian E. P., Martsevich S. Yu., Kutishenko N. P., Drapkina O. M. Impact of treatment adherence on survival during long-term follow-up in patients after acute myocardial infarction: data from the PROFILE-IM registry. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2025;21(6):571-577. DOI: 10.20996/1819-6446-2025-3254. EDN: DFJZHA

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

Received/Поступила: 09.10.2025

Review received/Рецензия получена: 14.11.2025

Accepted/Принята в печать: 25.11.2025

Введение

Согласно данным Всемирной организации здравоохранения, наиболее эффективным методом к улучшению результатов лечения пациентов, страдающих хроническими неинфекционными болезнями, является улучшение приверженности, что по своему потенциалу эффективности превосходит разработку инновационных подходов к лечению¹.

Учитывая ключевую роль приверженности лечению для успешного исхода, система здравоохранения продвинулась в этом направлении, но еще предстоит серьезная работа для создания действенных методов по улучшению приверженности. В клинической практике из всего многообразия методов оценки приверженности лечению наиболее удобным является использование опросников [1]. Этот способ представляется оптимальным для применения в повседневной работе врача.

В современных европейских рекомендациях, посвященных ведению больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) существенная роль отводится вопросам приверженности пациентов лечению. Эксперты акцентируют внимание на этой теме в рекомендациях по фибрилляции предсердий (ФП) [2] хронической сердечной недостаточности (ХСН) [3], артериальной гипертензии (АГ) [4] и стенокардии [5], что отражает значимость проблемы в контексте оказания медицинской помощи. Анализ результатов исследований, проведенных как в России, так и за рубежом, касающихся проблемы приверженности, показывает, что пациенты, пережившие острый инфаркт миокарда (ИМ), демонстрируют, к сожалению, недостаточную приверженность мерам вторичной профилактики повторных сердечно-сосудистых происшествий [6, 7].

На основании данных регистра ПРОФИЛЬ-ИМ мы можем рассмотреть влияние приверженности на отдаленные результаты в течение десяти лет.

Цель работы — оценить влияние приверженности на долгосрочные исходы в течении десятилетнего периода у пациентов, перенесших острый ИМ, на основании данных проспективного регистра ПРОФИЛЬ-ИМ.

Материал и методы

В проспективный регистр ПРОФИЛЬ-ИМ включено 160 пациентов, обратившиеся за помощью к кардиологу в городскую поликлинику №9 г. Москвы или в один из двух её филиалов в период с 1 марта 2014 г. по 31 декабря 2015 г. Обращение происходило не позднее 6 месяцев после выписки из стационара, где пациенты проходили лечение в связи с госпитализацией по поводу ИМ. Детальное описание протокола регистра было представлено в предыдущей работе [8].

Во время планового визита кардиолог тщательно анализировал медицинскую документацию каждого пациента, включая данные амбулаторной карты и выписки из стационара. Особое внимание было отведено тщательному изучению медикаментозного анамнеза. На первом визите пациенту проведен опрос с помощью «Шкалы приверженности Национального общества доказательной фармакотерапии», направленный на определение приверженности лечению. Этот опросник содержал вопросы, позволяющие идентифицировать ключевые факторы, влияющие на приверженность пациента лечению [9].

Каждые 2 месяца осуществлялся контрольный осмотр пациента. При отсутствии личного визита, для выяснения жизненного статуса проводился телефонный контакт с пациентом или его близкими. Тщательно фиксировались все клинически значимые события: смерть от любых причин, повторные сердечно-сосудистые события (острый ИМ, острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК)), экстренные госпитализации, обусловленные основным сердечно-сосудистым заболеванием (ССЗ), хирургические вмешательства на сердце и сосудах, а также клинически значимые нарушения ритма. Через 10 лет после выписки пациентов из стационара проводилась оценка их жизненного статуса. В ходе исследования зафиксированы все смертельные исходы от любых причин, что принято за первичную конечную точку (ПКТ). Данные собирались с использованием единой информационно-аналитической системы (ЕМИАС) или посредством телефонного опроса самого пациента либо его родственников (в случае смерти).

¹ World Health Organization. Adherence to long-term therapies: evidence for action. WHO Library Cataloguing-in-Publication Data, Geneva, WHO 2003. https://www.who.int/chp/knowledge/publications/adherence_report/en/

Проведение наблюдательного исследования и все материалы (анкеты и опросники), предлагаемые пациентам для заполнения, были одобрены независимым этическим комитетом ФГБУ «НМИЦ ТПМ» Минздрава России. Исследование ПРОФИЛЬ-ИМ зарегистрировано на сайте ClinicalTrials.gov NCT04063176.

Статистический анализ

Для обработки данных использован статистический пакет IBM SPSS Statistics 26, применялись методы описательной статистики: качественные переменные представлены в виде долей (процентов), средние данные при нормальном распределении приведены как среднее и стандартное отклонение ($M \pm sd$). Оценка различий между двумя независимыми выборками для качественных признаков определена с помощью критерия χ^2 Пирсона. 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. Кривые выживаемости построены методом Каплана–Мейера. Для определения прогностической значимости влияния отдельных факторов на непосредственные исходы после референсного ИМ использовались однофакторный анализ, далее многофакторный регрессионный анализ пропорциональных рисков Кокса с определением HR (hazard ratio) и 95% доверительного интервала (ДИ), где в модель включены факторы с пошаговым отбором для определения только значимых предикторов, влияющих на развитие ПКТ. При

проверке всех статистических гипотез уровень значимости был принят $< 0,05$.

Результаты

В исследование было включено 160 человек: 106 мужчин и 54 женщины (соответственно 66,2% и 33,8%), средний возраст составил $70,4 \pm 10,8$ лет (от 39 до 87 лет). Чуть более половины пациентов были пенсионного возраста — 89 (55,6%), группу инвалидности имели у 50 (31,3%) пациентов, а 65 (40,6%) — продолжали работать. Высшее образование имели 57 человек (33,6%), а среднее специальное — 62 человека (38,8%), остальные — среднее или начальное образование.

Согласно полученным данным при заполнении пациентом опросника «Шкала приверженности Национального общества доказательной фармакотерапии» были определены 3 группы пациентов ($n=158$, двое пациентов отказались от заполнения анкеты): приверженные — 98 (62%), неприверженные — 16 (10%), частично приверженные — 44 (28%). Был проанализирован жизненный статус через 1,5 года и 10 лет у пациентов данных групп (рис. 1). За указанный период времени отклик достиг 95%. Через полтора года после начала наблюдения смертельный исход был зарегистрирован у 16 (10%) пациентов. По истечении 10 лет наблюдения количество умерших увеличилось до 43 (26,9%) пациентов. Стоит отметить высокую смертность через 1,5 года наблюдения у неприверженных пациентов, что значительно сохраняется через 10 лет наблюдения (38% vs 50%, $p=0,039$), смертность среди приверженных пациен-

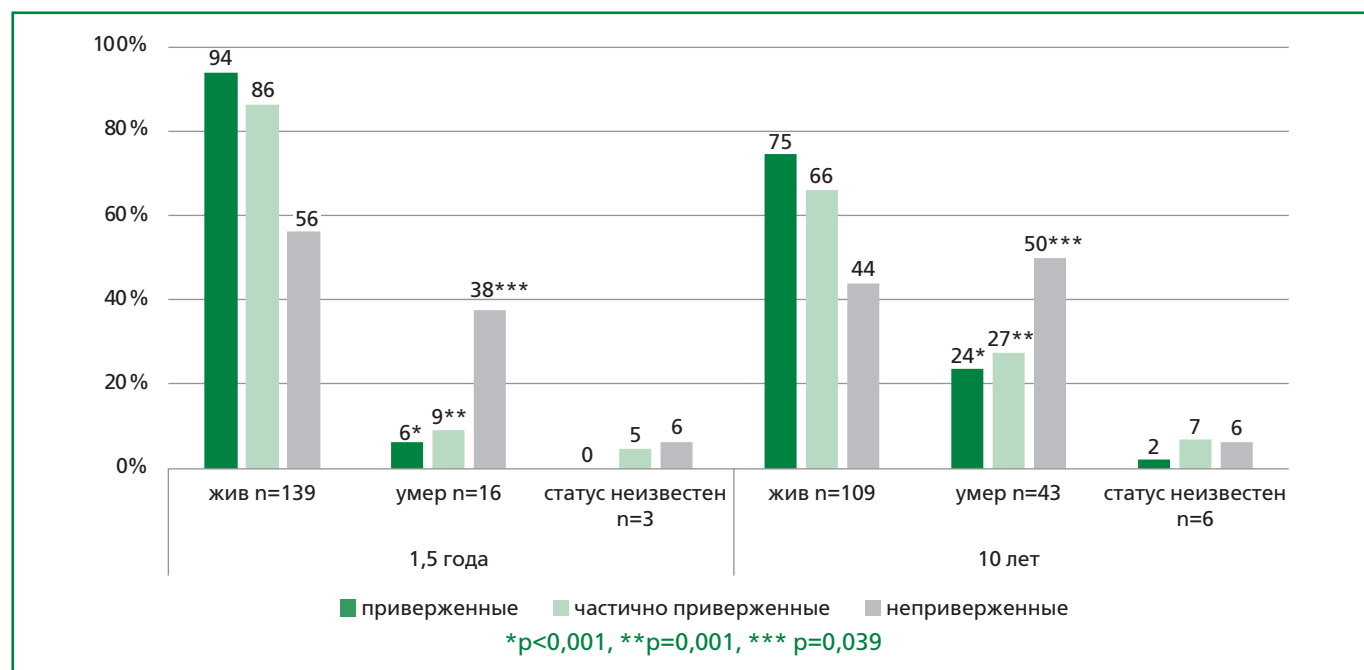


Рисунок 1. Жизненный статус пациентов в зависимости от приверженности лечению через 1,5 года и 10 лет.

Таблица 1. Причины смерти у пациентов на разных этапах наблюдения

Причина смерти	Анализ через 1,5 года (n=16)	Анализ через 10 лет (n=43)
Инфаркт миокарда, n (%)	5 (31,3)	6 (13,9)
ОНМК, n (%)	3 (18,8)	5 (11,6)
ОСН, n (%)	3 (18,8)	4 (9,3)
ТЭЛА, n (%)	1 (6,3)	2 (4,7)
Пневмония, n (%)	1 (6,3)	9 (20,9)
Онкологическое заболевание, n (%)	1 (6,3)	7 (16,3)
Ишемическая кардиомиопатия, n (%)	1 (6,3)	2 (4,6)
ЦВБ, n (%)	—	7 (16,3)
Неизвестно, n (%)	1 (6,3)	1 (2,3)

При сравнении 2 этапов наблюдений, $p < 0,001$
ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, ОСН — острая сердечная недостаточность, ТЭЛА — тромбоэмболия легочной артерии, ЦВБ — цереброваскулярная болезнь

тов также увеличилась в 4 раза через 10 лет наблюдения (6% vs 24%, $p < 0,001$), но была существенно ниже в сравнении с неприверженными и частично приверженными пациентами на всех этапах наблюдения. За десятилетний срок наблюдения возросла

доля умерших пациентов для частично приверженных с 9% до 27%, $p = 0,001$.

В рамках полугодового периода наблюдения, при сравнении с десятилетним, главными причинами смерти были: острый ИМ (31,3% vs 13,6%), ОНМК (18,8% vs 11,4%), острая сердечная недостаточность (18,8% vs 9,1%). Спустя 10 лет главными причинами смерти стали онкологические заболевания (6,3% vs 15,9%), цереброваскулярная болезнь (18,2%) и пневмония (6,3% vs 20,5%), что, по всей видимости, обусловлено пандемией COVID-19 (табл. 1).

Из табл. 2 следует, что пациенты с развившейся ПКТ в течении 10 лет наблюдения были значительно старше, чем пациенты без нее — $70,3 \pm 11,1$ vs $58,6 \pm 10,5$ лет, $p < 0,001$. Среди пациентов без ПКТ доля приверженных лечению была значительно выше (65,5% vs 52,4%). В то же время, в группе с зафиксированной ПКТ преобладали неприверженные пациенты (19% vs 6,9%), $p = 0,042$. Пациенты с наличием ПКТ, по данным анамнеза, чаще страдали фибрилляцией предсердий (25,6% vs 11,1%, $p = 0,043$), сахарным диабетом (44,2% vs 24,8%, $p = 0,018$), имели перенесенный ИМ (30,2% vs 12,8%, $p = 0,02$). Пациенты без ПКТ чаще имели гиперхолестеринемию в анамнезе 35% vs 18,6%, $p = 0,046$. Работающие пациенты преобладали среди пациентов без ПКТ (48,7% vs

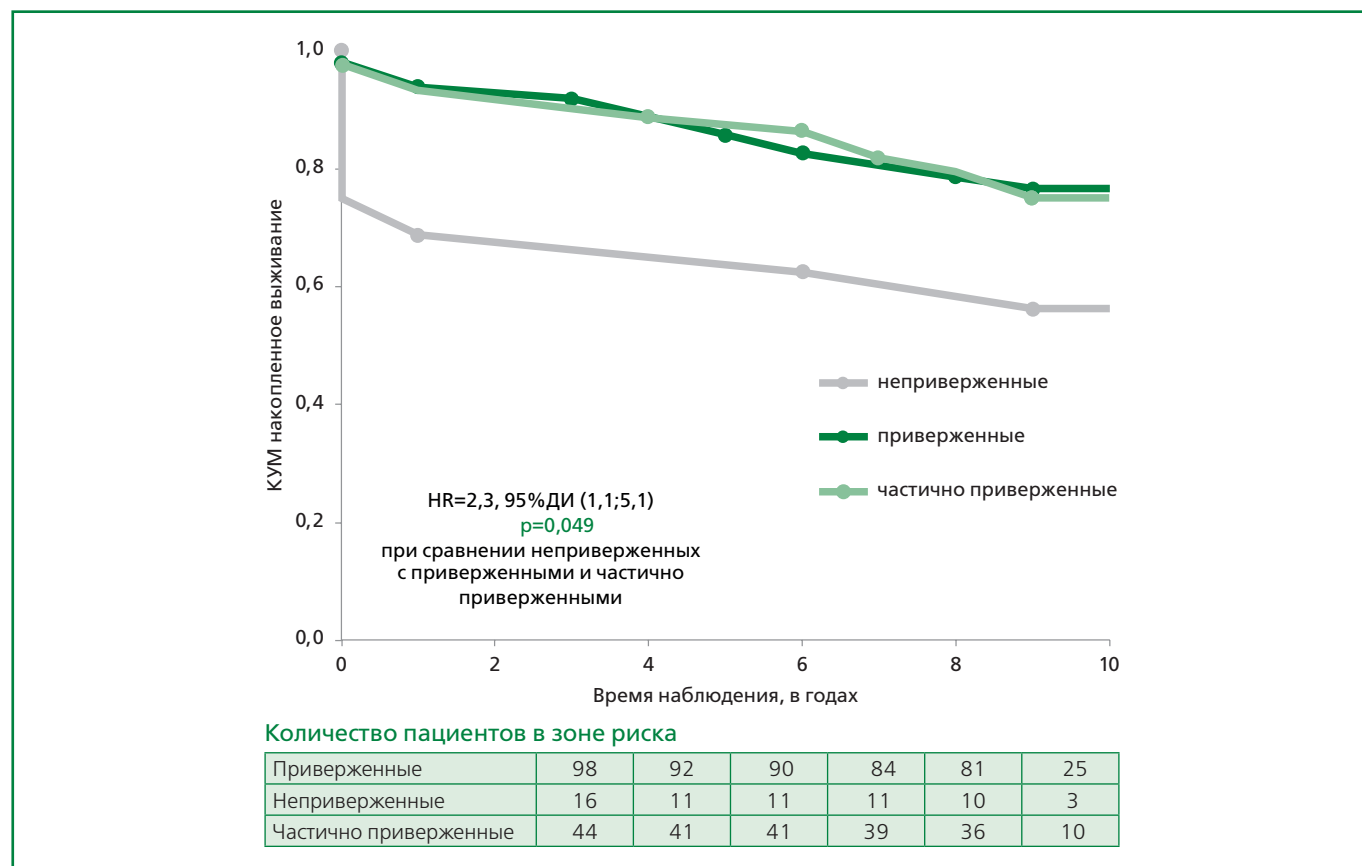


Рисунок 2. Риск возникновения ПКТ в зависимости от приверженности терапии через 10 лет наблюдения (на основании результатов опроса по «Шкале приверженности Национального общества доказательной фармакотерапии»).

Таблица 2 Сравнительная характеристика пациентов относительно первичной конечной точки на протяжении десятилетнего периода наблюдения

Показатель	Без ПКТ (n=117)	Наличие ПКТ (n=43)	p
Возраст, лет, М±SD	58,6±10,5	70,3±11,1	<0,001 ⁴
Мужской пол, n (%)	82 (70,1)	24 (55,8)	0,091 ¹
Приверженные пациенты, n (%)	76 (65,5)	22 (52,4)	0,042¹
Неприверженные пациенты, n (%)	8 (6,9)	8 (19)	
Частично приверженные, n (%)	32 (27,6)	12 (28,6)	
Фибрилляция предсердий в анамнезе, n (%)	13 (11,1)	11 (25,6)	0,043²
Артериальная гипертония в анамнезе, n (%)	84 (71,8)	34 (79,1)	0,354 ¹
Сахарный диабет в анамнезе, n (%)	29 (24,8)	19 (44,2)	0,018¹
ИБС в анамнезе, n (%)	31 (26,5)	16 (37,2)	0,187 ¹
Инфаркт миокарда в анамнезе, n (%)	15 (12,8)	13 (30,2)	0,02²
ОНМК в анамнезе, n (%)	9 (7,7)	3 (7)	0,879 ³
Отягощенная наследственность, n (%)	68 (58,1)	18 (41,9)	0,067 ¹
Гиперхолестеринемия в анамнезе, n (%)	41 (35)	8 (18,6)	0,046¹
«Д» учет до референсного ИМ, n (%)	12 (10,3)	6 (14)	0,574 ³
Высшее образование, n (%)	40 (34,2)	17 (39,5)	0,531 ¹
Работающий, n (%)	57 (48,7)	8 (18,6)	0,001¹
Мужчины >60 лет и женщины >55 лет, n (%)	58 (49,6)	35 (81,4)	<0,001 ¹
Наличие инвалидности, n (%)	27 (23,1)	22 (51,2)	0,001¹
Курение, n (%)	29 (24,8)	9 (20,9)	0,611 ¹
Малоподвижный образ жизни, n (%)	31 (26,5)	24 (55,8)	0,001¹
Злоупотребление алкоголем, n (%)	48 (41)	10 (23,3)	0,038¹
Ожирение, n (%)	46 (39,3)	14 (32,6)	0,434 ¹
Одышка, n (%)	44 (37,6)	28 (65,1)	0,002¹
Периферические отеки, n (%)	5 (4,3)	7 (16,3)	0,017³
ФВ <40%, n (%)	13 (11,4)	10 (23,3)	0,077 ²
АД 120/80-139/89 мм рт.ст., n (%)	61 (52,1)	14 (32,6)	0,028¹
АД >140/90 мм рт.ст., n (%)	26 (22,2)	17 (39,5)	0,029¹
ЧСС <60 уд./мин, n (%)	11 (9,4)	0	0,037³
ЧСС >70 уд./мин, n (%)	69 (59)	29 (67,4)	0,33 ¹
ОХ ≥4,5 ммоль/л, n (%)	n=111	n=42	0,579 ³
	99 (89,2)	36 (85,7)	
ЛНП >1,8 ммоль/л, n (%)	n=34	n=14	1,0 ³
	31 (91,2)	13 (92,9)	
Анемия (гемоглобин <120 г/л), n (%)	8 (6,9)	11 (26,2)	0,003²
Тромболизис, n (%)	8 (6,8)	4 (9,3)	0,735 ³
ЧКВ в стационаре, n (%)	77 (65,8)	24 (55,8)	0,245 ¹
АКШ в стационаре, n (%)	1 (0,9)	1 (2,3)	0,467 ³

¹ — χ^2 Пирсона, ² — χ^2 Пирсона с поправкой Йейтса, ³ — точный критерий Фишера, ⁴ — t-критерий Стьюдента
АД — артериальное давление, АКШ — аортокоронарное шунтирование, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ЛНП — липопротеин низкой плотности, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ФВ — фракция выброса левого желудочка, ОХ — общий холестерин, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство, ЧСС — частота сердечных сокращений

18,6%, $p=0,001$). Мужчин старше 60 лет и женщин старше 55 лет (81,4% vs 49,6%, $p<0,001$) и пациентов с инвалидностью (51,2% vs 23,1%, $p=0,001$) значительно больше в группе с ПКТ. Малоподвижный образ жизни (55,8% vs 26,5%, $p=0,001$), наличие одышки (65,1% vs 37,6%, $p=0,002$) и отеков (16,3% vs 4,3%, $p=0,017$) на момент поступления, повышенное артериальное давление (АД) — 39,5% vs 22,2%, $p=0,029$, а также наличие анемии (26,2% vs 6,9%, $p=0,003$) по данным общего анализа крови чаще отмечались у пациентов с ПКТ. При значении ли-

попротеинов низкой плотности >1,8 ммоль обе группы не различались (91,2% vs 92,9%, $p=1,0$).

Проведена оценка вероятности возникновения ПКТ у пациентов в зависимости от приверженности лечению через 10 лет наблюдения (рис. 2). В течение 10 лет наблюдения среднее время наступления ПКТ у неприверженных пациентов составило $6,6\pm1,1$ лет от начала наблюдения (95% ДИ: 4,4-8,8 лет), у частично приверженных — $8,8\pm0,4$ лет от начала наблюдения (95% ДИ: 7,9-9,6 лет), у приверженных — $8,8\pm0,3$ лет от начала наблюдения (95% ДИ:

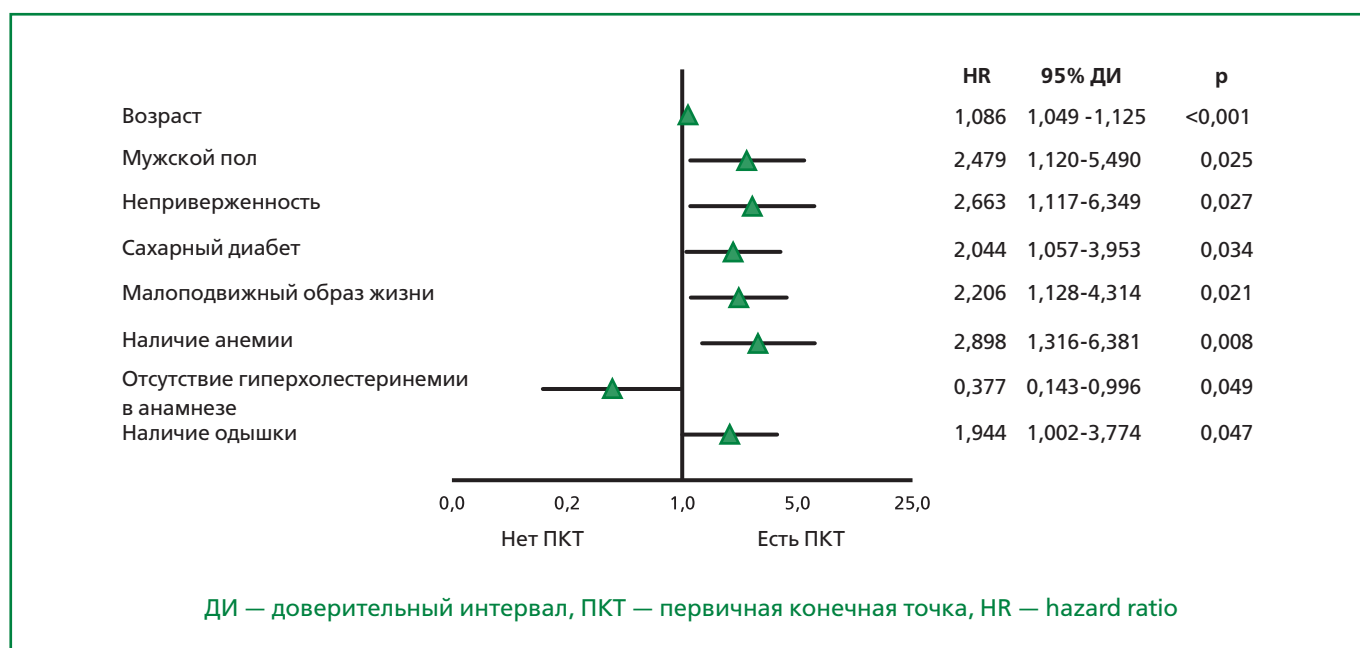


Рисунок 3. Факторы, ассоциированные с развитием первичной конечной точки за десятилетний период наблюдения.

8,2-9,3 лет). Вероятность возникновения ПКТ по данным однофакторного регрессионного анализа Кокса в течении десятилетнего наблюдения у неприверженных пациентов был выше в 2,3 раза, чем у приверженных и частично приверженных пациентов ($p=0,049$).

С целью определения влияния неприверженности на развитие ПКТ и ее соотношения с другими факторами был проведен многофакторный регрессионный анализ по Коксу. Полученные данные в течении десятилетнего наблюдения свидетельствуют о том, что вероятность наступления ПКТ увеличивается на 8,6% с каждым годом жизни пациента. Анализ показал, что риск развития ПКТ в 2,5 раза выше у мужчин, чем у женщин. Недостаточная приверженность лечению увеличивает эту вероятность в 2,7 раза, а наличие сахарного диабета — в 2 раза. Отсутствие гиперхолестеринемии в анамнезе снижает вероятность развития ПКТ — в 2,6 раза, малоподвижный образ жизни — в 2,2 раза, анемия — в 2,9 раза, а одышка увеличивает в 1,9 раза (рис. 3).

Обсуждение

Одной из ключевых причин, объясняющих недостаточную эффективность лекарственной терапии, следует всегда рассматривать низкую приверженность пациентов лечению. Эффективное лечение ишемической болезни сердца во многом определяется точным выполнением назначенной терапии [10]. Нарушение предписанного приема лекарственных препаратов после перенесенного острого инфаркта миокарда может привести к серьезным клиническим

последствиям, а именно увеличению смертности и госпитализаций [11].

Анализ полученной информации показал, что 10% пациентов были неприверженными лечению. За десятилетний период наблюдения установлено, что у пациентов, не следующих предписаниям врача, риск развития ПКТ был в 2,3 раза выше, чем у тех, кто соблюдал лечение полностью или частично. Такие факторы как возраст, мужской пол, наличие сахарного диабета, малоподвижный образ жизни, наличие анемии по данным анализа крови, гиперхолестеринемия по данным анамнеза, наличие одышки, увеличивают вероятность развития ПКТ у неприверженных пациентов в 2,7 раза.

Недостаточную приверженность лечению следует всегда рассматривать как важный фактор, определяющий отсутствие ожидаемого терапевтического эффекта. Следовательно, врачи нуждаются в доступных и достаточно легких в использовании способах, четко отражающих реальное поведение больного в отношении принимаемой терапии, а также выявляющих возможные внешние препятствия или внутренние установки, способные негативно повлиять на приверженность лечению [12]. Адаптация к болезни предполагает вовлеченность в процесс терапии и восстановление посредством соблюдения режима приема лекарств [13]. Очевидна необходимость создания проектов, которые должны обучать, мотивировать, способствовать изменению образа жизни, а также должны быть направлены на повышение осведомленности пациентов об их заболевании и связанных с ним факторов риска.

Ограничения исследования

Исследование ПРОФИЛЬ-ИМ проводилось с участием относительно небольшого числа пациентов, но индивидуальное общение с каждым из пациентов дало возможность улучшить достоверность данных.

Заключение

На основании проведенного анализа установлено, что низкая приверженность в 2,7 раза увеличивает вероятность развития ПКТ через 10 лет наблюдения. Все выявленные факторы, обуславливающие недостаточную приверженность лечению, могут быть связаны как с самим пациентом, так и с организацией медицинской помощи. В связи с этим, врачам крайне важно активно выявлять пациентов с низкой приверженностью в рамках повседневной клинической практики.

Таким образом, анализ приверженности лечению имеет ключевое значение для улучшения эффектив-

ности проводимой терапии и положительного влияния на прогноз заболевания. Это актуально не только в течении первого года после перенесенного ИМ, но и при длительном наблюдении пациентов.

Отношения и Деятельность. Статья выполнена в рамках государственного задания «Разработка и апробация алгоритмов поддержки принятия врачебных и управленческих решений при проведении профилактического консультирования и дистанционного сопровождения пациентов с факторами риска хронических неинфекционных заболеваний в рамках диспансеризации и диспансерного наблюдения».

Relationships and Activities. State assignment "Development and testing of algorithms to support medical and managerial decision-making during preventive counseling and remote monitoring of patients with risk factors for chronic noncommunicable diseases in the framework of medical examinations and follow-up".

References / Литература

1. Lukina YuV, Kutishenko NP, Martsevich SYu, Drapkina OM. Questionnaires and scores for assessing medication adherence — advantages and disadvantages of the diagnostic method in research and actual clinical practice. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2020;19(3):2562. (In Russ.) [Лукина Ю.В., Кутишенко Н.П., Марцевич С.Ю., Драпкина О.М. Опросники и шкалы для оценки приверженности к лечению — преимущества и недостатки диагностического метода в научных исследованиях и реальной клинической практике. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2020;19(3):2562]. DOI:10.15829/1728-8800-2020-2562.
2. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, et al.; ESC Scientific Document Group. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J*. 2016;37(38):2893–962. DOI:10.1093/eurheartj/ehw210.
3. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al.; ESC Scientific Document Group. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of. *Eur Heart J*. 2016;37(27):2129–200. DOI:10.1093/eurheartj/ehw128. Erratum in: *Eur Heart J*. 2018;39(10):860. DOI:10.1093/eurheartj/ehw383.
4. Williams B, Mancia G, Spiering W, et al.; ESC Scientific Document Group. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J*. 2018;39(33):3021–104. DOI:10.1093/eurheartj/ehy339. Erratum in: *Eur Heart J*. 2019;40(5):475. DOI:10.1093/eurheartj/ehy686.
5. Knuuti J, Wijns W, Saraste A, et al.; ESC Scientific Document Group. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. *Eur Heart J*. 2020;41(3):407–77. DOI:10.1093/eurheartj/ehz425. Erratum in: *Eur Heart J*. 2020;41(44):4242. DOI:10.1093/eurheartj/ehz825.
6. Zorina O, Fatkulina N, Saduyeva F, et al. Patient Adherence to Therapy After Myocardial Infarction: A Scoping Review. *Patient Prefer Adherence*. 2022;16:1613–22. DOI:10.2147/PPA.S356653.
7. Shchinova AM, Potekhina AV, Dolgusheva YuA, et al. Adherence to therapy after myocardial infarction and methods for its improvement. *Journal of atherosclerosis and dyslipidemias*. 2022; 3(48):5–13. (In Russ.) [Шчинова А.М., Потехина А.В., Долгушева Ю.А. и др. Приверженность терапии после перенесенного инфаркта миокарда и методы ее улучшения. *Атеросклероз и дислипидемии*. 2022; 3(48):5–13]. DOI:10.34687/2219-8202.JAD.2022.03.0001.
8. Martsevich SYu, Kutishenko NP, Sichinava DP, et al. Prospective outpatient registry of myocardial infarction patients (PROFILE-MI): study design and first results. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2018;17(1):81–6. (In Russ.) [Марцевич С.Ю., Кутишенко Н.П., Сичинава Д.П. и др. Проспективный амбулаторный регистр больных, перенесших острый инфаркт миокарда (ПРОФИЛЬ-ИМ): дизайн исследования и первые результаты. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2018;17(1):81–6]. DOI:10.15829/1728-8800-2018-1-81-86.
9. Lukina YuV, Kutishenko NP, Martsevich SYu, Drapkina OM. The Questionnaire Survey Method in Medicine on the Example of Treatment Adherence Scales. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2021;17(4):576–83. (In Russ.) [Лукина Ю.В., Кутишенко Н.П., Марцевич С.Ю., Драпкина О.М. Разработка и валидизация новых опросников в медицине на примере шкалы приверженности лекарственной терапии. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2021;17(4):576–83]. DOI:10.20996/1819-6446-2021-08-02.
10. Zullig LL, Ramos K, Bosworth HB. Improving medication adherence in coronary heart disease. *Curr Cardiol Rep*. 2017;19(11):113. DOI:10.1007/s11886-017-0918-y.
11. Crawshaw J, Auyeung V, Norton S, Weinman J. Identifying psychosocial predictors of medication non-adherence following acute coronary syndrome: A systematic review and meta-analysis. *J Psychosom Res*. 2016;90:10–32. DOI:10.1016/j.jpsychores.2016.09.003.
12. Dragomir A, Côté R, Roy L, et al. Impact of adherence to antihypertensive agents on clinical outcomes and hospitalization costs. *Med Care*. 2010;48(5):418–25. DOI:10.1097/MLR.0b013e3181d567bd.
13. Sadeghiazar S, Mobasser K, Gholizadeh L, et al. Illness acceptance, medication adherence and the quality of life in patients with heart failure: A path analysis of a conceptual model. *Appl Nurs Res*. 2022;65:151583. DOI:10.1016/j.apnrs.2022.151583.

Сведения об Авторах/About the Authors

Калайджян Елена Петровна [Elena P. Kalaydzhyan]
eLibrary SPIN 4512-5525, ORCID 0000-0003-1337-6499
Кутишенко Наталья Петровна [Natalia P. Kutishenko]
eLibrary SPIN 7893-9865, ORCID 0000-0001-6395-2584

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

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Нарушения проводимости как ранний маркер гликогеноза сердца (синдром *PRKAG2*)

Куликова О. В.^{1*}, Мясников Р. П.¹, Киселева А. В.¹, Гагарина Е. В.^{1,2}, Нефедова Д. А.¹,
Букаева А. А.¹, Жарикова А. А.^{1,2}, Мершина Е. А.², Мешков А. Н.¹, Драпкина О. М.¹

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

²Московский государственный университет им. М. В. Ломоносова, Москва, Россия.

В статье представлен клинический случай семейной *PRKAG2*-кардиомиопатии, иллюстрирующий диагностические трудности и важность молекулярно-генетической верификации. Проведено комплексное клинко-инструментальное обследование пробанда и его ближайших родственников, а также полно-экзомное секвенирование. У пробанда сотягощенным анамнезом по внезапной сердечной смерти выявлена апикальная гипертрофия левого желудочка, наджелудочковая экстрасистолия и фибрилляция предсердий в анамнезе. У ее младшего сына зарегистрированы синдром предвозбуждения желудочков, брадикардия и синкопальные состояния. Генетический анализ идентифицировал у пробанда и младшего сына гетерозиготный патогенный вариант с.905G>A (p.Arg302Gln; rs121908987) в гене *PRKAG2*. Описанный случай подчеркивает, что *PRKAG2*-кардиомиопатия, ассоциированная с вариантом p.Arg302Gln, может характеризоваться умеренной гипертрофией миокарда, в то время как электрофизиологические нарушения (предвозбуждение, брадиаритмия) и отягощенный семейный анамнез по внезапной смерти выступают на первый план. Таким образом, сочетание нарушений ритма и проводимости сердца (особенно синдрома предвозбуждения желудочков) с невыраженной гипертрофией и семейными случаями внезапной смерти формирует характерный «красный флаг» для данного заболевания. Наличие подобной комбинации признаков в семейном анамнезе требует целенаправленного генетического тестирования для верификации диагноза и корректной стратификации риска.

Ключевые слова: *PRKAG2*, гипертрофическая кардиомиопатия, гипертрофия миокарда, WPW, предвозбуждение желудочков, фенокопии, гликогеноз, внезапная сердечная смерть.



Для цитирования: Куликова О. В., Мясников Р. П., Киселева А. В., Гагарина Е. В., Нефедова Д. А., Букаева А. А., Жарикова А. А., Мершина Е. А., Мешков А. Н., Драпкина О. М. Нарушения проводимости как ранний маркер гликогеноза сердца (синдром *PRKAG2*). *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2025;21(6):578-584. DOI: 10.20996/1819-6446-2025-3258. EDN: KXKPRU

Conduction disorders as an early marker of cardiac glycogenosis (*PRKAG2* syndrome)

Kulikova O. V.^{1*}, Myasnikov R. P.¹, Kiseleva A. V.¹, Gagarina E. V.^{1,2}, Nefedova D. A.¹, Bukueva A. A.¹, Zharikova A. A.^{1,2}, Merzhina E. A.², Meshkov A. N.¹, Drapkina O. M.¹

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

²Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia

The article presents a clinical case of familial *PRKAG2*-cardiomyopathy, illustrating diagnostic challenges and the importance of molecular genetic verification. A comprehensive clinical and instrumental examination of the proband and close relatives was performed, along with whole-exome sequencing. The proband, with a family history of sudden cardiac death, was found to have apical hypertrophy of the left ventricle, a history of supraventricular extrasystole, and atrial fibrillation. Her younger son was documented to have ventricular pre-excitation syndrome, bradycardia, and syncopal episodes. Genetic analysis identified a heterozygous pathogenic variant c.905G>A (p.Arg302Gln; rs121908987) in the *PRKAG2* gene in both the proband and her younger son. The described case emphasizes that *PRKAG2* cardiomyopathy associated with the p.Arg302Gln variant can present with moderate myocardial hypertrophy, while electrophysiological disturbances (pre-excitation, bradyarrhythmias) and a burdened family history of sudden death take precedence in the clinical picture. Thus, the combination of conduction disorders (especially WPW syndrome) with mild hypertrophy and familial cases of sudden death forms a characteristic “red flag” for this disease. The presence of such a combination of signs in the family history necessitates targeted genetic testing for diagnosis verification and correct risk stratification.

Keywords: *PRKAG2*, hypertrophic cardiomyopathy, myocardial hypertrophy, WPW, ventricular pre-excitation, phenocopies, sudden cardiac death, glycogenosis.

For citation: Kulikova O. V., Myasnikov R. P., Kiseleva A. V., Gagarina E. V., Nefedova D. A., Bukueva A. A., Zharikova A. A., Merzhina E. A., Meshkov A. N., Drapkina O. M. Conduction disorders as an early marker of cardiac glycogenosis (*PRKAG2* syndrome). *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2025;21(6): 578-584. DOI: 10.20996/1819-6446-2025-3258. EDN: KXKPRU

*Corresponding Author (Автор, ответственный за переписку): olgakulikova2014@mail.ru

Received/Поступила: 24.10.2025

Review received/Рецензия получена: 14.11.2025

Accepted/Принята в печать: 25.11.2025

Введение

Гипертрофическая кардиомиопатия (ГКМП) — это генетически обусловленное заболевание миокарда, которое характеризуется утолщением стенок левого желудочка (ЛЖ) $\geq 1,5$ см у взрослых и/или реже правого желудочка, чаще асимметричного характера за счет утолщения межжелудочковой перегородки (МЖП), фиброзом, которое не может объясняться исключительно повышением нагрузки давлением и возникающее при отсутствии других потенциально причинных системных, синдромных или метаболических заболеваний [1]. В основе классической ГКМП лежат изменения преимущественно в генах, кодирующих саркомерные белки, которые приводят к нарушению сократительной функции кардиомиоцитов, их дезорганизации и фиброзу.

ГКМП является заболеванием с аутосомно-доминантным типом наследования и неполной пенетрантностью, что объясняет значительную вариабельность в выраженности гипертрофии даже среди носителей одного и того же варианта в пределах одной семьи. Одной из наиболее сложных диагностических задач в кардиологии является дифференциальная диагностика между классической ГКМП и ее фенокопиями [2]. Фенокопии ГКМП — это состояния, при которых гипертрофия миокарда является вторичной по отношению к другим заболеваниям, но имитирует фенотип классической ГКМП. Правильная диагностика критически важна, поскольку подходы к лечению, прогноз заболевания различаются.

Среди наиболее частых причин фенокопий ГКМП выделяют: болезни накопления (болезнь Фабри, амилоидоз сердца), нейромышечные заболевания (атаксия Фридрейха), RAS-патии (например, синдром Нунан), гликогенозы (болезнь Помпе, болезнь Данона, PRKAG2-ассоциированная кардиомиопатия).

PRKAG2-ассоциированная кардиомиопатия — это редкое аутосомно-доминантное заболевание, вызванное вариантами в гене *PRKAG2*, кодирующем $\gamma 2$ -субъединицу аденозинмонофосфат-активируемой протеинкиназы, которая является ключевым ферментом, регулирующим энергетический метаболизм клетки [3]. Изменение работы фермента приводит к нарушению утилизации гликогена и его накоплению в кардиомиоцитах. Клиническая триада включает: гипертрофию миокарда (часто массивную и концентрическую), различные нарушения проводимости (предсердно-желудочковые блокады высокой степени, синдром предвозбуждения желудочков) и ритма сердца. В отличие от классической ГКМП, для PRKAG2-кардиомиопатии не характерна обструкция выносящего тракта левого желудочка (ЛЖ). Диагноз часто подтверждается данными магнитно-резонансной томографии (МРТ) сердца (показатели T1 картирования могут изменяться в зависимости от типа болезни накопления [4]) и, окончательно, генетическим тестированием.

В статье представлен клинический случай семьи с гипертрофией миокарда, в последующем верифицированной как кардиомиопатия, ассоциированная с вариантом в гене *PRKAG2*.

Описание клинического случая

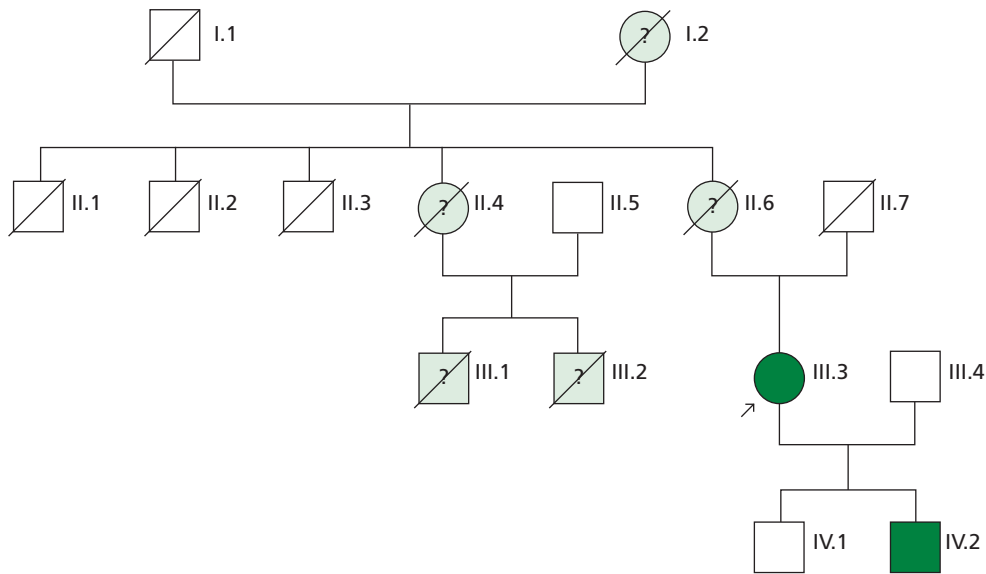
Родословная семьи представлена на рис. 1.

Пробанд (III.3) — пациентка 61 года. С 30 лет отмечала перебои в работе сердца, диагностирована наджелудочковая экстрасистолия (НЖЭС) — в анамнезе до 27 тысяч за сутки. С 50 лет назначена антиаритмическая терапия аллапирином 75 мг/сут., в дальнейшем самостоятельно перешла на прием 50 мг/сут. с достижением эффекта. По данным контрольного суточного мониторирования электрокардиограммы (ЭКГ) по Холтеру (ХМ-ЭКГ) — синусовый ритм со средней частотой сердечных сокращений (ЧСС) 60 уд/мин, пауз нет, НЖЭС 1583 за сутки.

В 2017 г. (53 года) стала отмечать появление одышки, возобновление перебоев в работе сердца. Тогда же впервые возник эпизод учащенного сердцебиения (со слов, фибрилляция предсердий, ЭКГ не представлена), госпитализирована по месту жительства, выполнена электроимпульсная терапия с восстановлением синусового ритма. Назначалась антикоагулянтная терапия дабигатраном.

В 2019 г. (55 лет) появилась одышка, которая постепенно усиливалась, впервые на ЭКГ выявлены глубокие зубцы Т (рис. 2 А), была госпитализирована по месту жительства, выполнена коронароангиография — интактные артерии. Выписана с рекомендациями приема аллапинина 50 мг/сут. в сочетании с бисопрололом. После выписки сохранялась одышка.

В феврале 2021 г. (57 лет) была консультирована кардиологом ФГБУ «НМИЦ ТПМ» Минздрава России в рамках скрининга родственников больных с кардиомиопатиями. Была взята кровь на генетическое исследование генов, ассоциированных с кардиомиопатиями. При выполнении амбулаторно эхокардиографии (ЭхоКГ) были получены следующие значения параметров: размер левого предсердия 4,6 см, индексированный объем 51 мл/м², конечный диастолический размер ЛЖ 5,1 см, конечный систолический размер ЛЖ 3,2 см, конечный диастолический объем ЛЖ 78 мл, конечный систолический объем ЛЖ 33 мл, ударный объем 45 мл, фракция выброса ЛЖ 58%, толщина МЖП 1,2-1,3 см в базальных сегментах, апикальные сегменты 1,5-1,6 см, толщина задней стенки ЛЖ 0,9 см, индекс массы миокарда ЛЖ 114 г/м², выявлены признаки внутрисердечной обструкции после серии приседаний, максимальная скорость 365 см/с, пиковый градиент 53 мм рт.ст. в области гипертрофированных апикальных сегментов (рис. 3). Направлена на МРТ сердца с гадолинием: картина гипертрофии апикальных сегментов ЛЖ до 1,3 см, неяркое выраженное контрастирование



Номер	Вариант гена PRKAG2	Фенотип
I-1	Нет данных	Умер в 70 лет
I-2	Нет данных	Умерла в 48 лет (вероятно ВСС)
II-1	Нет данных	Умер в 70 лет
II-2	Нет данных	Умер в 86 лет
II-3	Нет данных	Умер в 76 лет
II-4	Нет данных	Умерла в 64 года ХСН
II-5	Нет данных	Нет данных
II-6	Нет данных	Умерла в 45 лет (ВСС, острый инфаркт миокарда)
II-7	Нет данных	Умер в 58 лет — онкология
III-1	Нет данных	Умер в 40 лет (вероятно ВСС), в анамнезе имплантация кардиостимулятора
III-2	Нет данных	Умер в 48 лет (вероятно ВСС)
III-3	+	Гипертрофия миокарда, нарушения ритма сердца, ХСН
III-4	–	Здоров
IV-1	–	Здоров
IV-2	+	Начальная гипертрофия миокарда, нарушения ритма и проводимости сердца

ВСС — внезапная сердечная смерть, ХСН — хроническая сердечная недостаточность

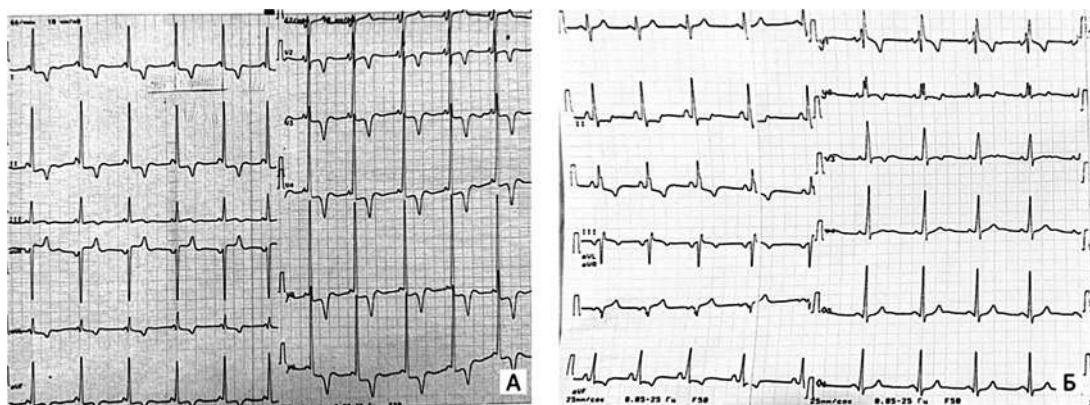
Рисунок 1. Родословная семьи.

апикальных сегментов, что может соответствовать апикальной форме ГКМП (рис. 4).

Сын пробанда 34 лет (IV.2). С юности отмечал склонность к брадикардии, привычный пульс 50-55 уд./мин. В возрасте 26 лет на ЭКГ был впервые выявлен феномен предвозбуждения желудочков (по данным выписок, пленка ЭКГ не предоставлена), блокада правой ножки пучка Гиса. В 27 лет двукратно синкопальные состояния при резком изменении положения тела из горизонтального в вертикальное, при резком прекращении физической нагрузки. Занимался

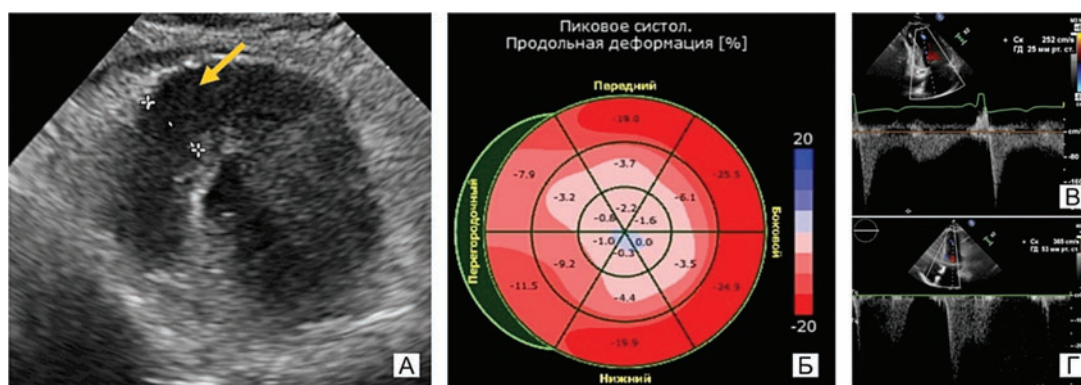
фитнесом, физические нагрузки переносил удовлетворительно. Была выполнена чреспищеводная электростимуляция, верифицирован манифестирующий синдром Вольфа–Паркинсона–Уайта, однако протокол исследования не сохранился. На представленных ЭКГ регистрировалась полная блокада правой ножки пучка Гиса, данных за презкитацию нет, интервал PQ не укорочен (рис. 2 Б). По данным ЭхоКГ структурной патологии сердца не выявлено.

В возрасте 29 лет появились колющие и сжимающие боли в левой половине грудной клетки, преиму-



А — ЭКГ исследование пробанда (III.3): синусовый ритм с ЧСС 62 уд./мин, нормальное положение электрической оси сердца, укорочение интервала PQ, вольтажные признаки гипертрофии миокарда ЛЖ, вторичная депрессия сегмента ST с формированием глубоких отрицательных зубцов T; **Б** — ЭКГ исследование сына пробанда (IV.2): синусовый ритм с ЧСС 67 уд./мин, вертикальное положение электрической оси сердца, полная блокада правой ножки пучка Гиса.

Рисунок 2. Электрокардиографическое исследование.



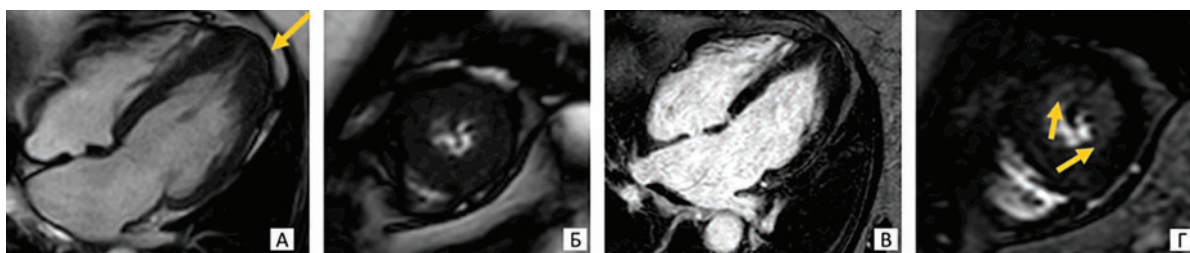
А — проекция по короткой оси, ЛЖ на уровне апикальных сегментов: стрелками указана гипертрофия миокарда ЛЖ, толщина стенки ЛЖ до 1,6 см; **Б** — оценка глобальной продольной деформации ЛЖ: (-) 8,3% (снижена, преимущественно в апикальных сегментах); **В** — оценка степени обструкции полости ЛЖ в покое: максимальная скорость 252 см/с, пиковый градиент 25 мм рт.ст.; **Г** — оценка степени обструкции полости ЛЖ после серии приседаний: максимальная скорость 365 см/с, пиковый градиент 53 мм рт.ст.

Рисунок 3. Эхокардиографическое исследование пробанда (III.3).

ственно в покое. Принимая во внимание отягощенную наследственность, боль в грудной клетке, невозможность проведения нагрузочной пробы, пациенту выполнена коронароангиография — интактные коронарные артерии. По данным ХМ-ЭКГ выявлена одиночная НЖЭС. Поступил для дополнительного обследования в ФГБУ «НМИЦ ТПМ» Минздрава России. По данным ЭхоКГ камеры сердца не расширены (индексированный конечный диастолический объем ЛЖ у верхней границы нормы), сократимость желудочков удовлетворительная, повышенная трабекулярность

апикального сегмента боковой стенки ЛЖ, отмечается снижение глобальной продольной деформации ЛЖ.

Пациенту было проведено электрофизиологическое исследование. В ходе индукционных проб желудочковых нарушений ритма сердца не спровоцировано. Также проведен провокационный тест с прокаинамидом, после окончания инфузии препарата в дозе 15 мг/кг в течение 30 мин на ЭКГ признаков синдрома Бругада не получено. Была проведена нагрузочная проба с быстрой остановкой на «чистом» фоне, в ходе которой индуцировано пресинкопальное состояние



А, Б — кино-режим, SSFP-последовательность: **А** — длинная ось ЛЖ, 4-камерная проекция, стрелками указана апикальная гипертрофия миокарда ЛЖ с толщиной стенки до 1,3 см; **Б** — короткая ось на уровне апикальных сегментов ЛЖ, во время систолы отмечалась практически полная облитерация полости ЛЖ на уровне апикальных сегментов; **В-Г** — отсроченное контрастирование, IR-последовательность с подавлением сигнала от миокарда: **В** — длинная ось ЛЖ, 4-камерная проекция; **Г** — короткая ось на уровне апикальных сегментов ЛЖ, стрелками указано неяркое выраженное контрастирование апикальных сегментов.

Рисунок 4. Магнитно-резонансная томография сердца пробанда (III.3).

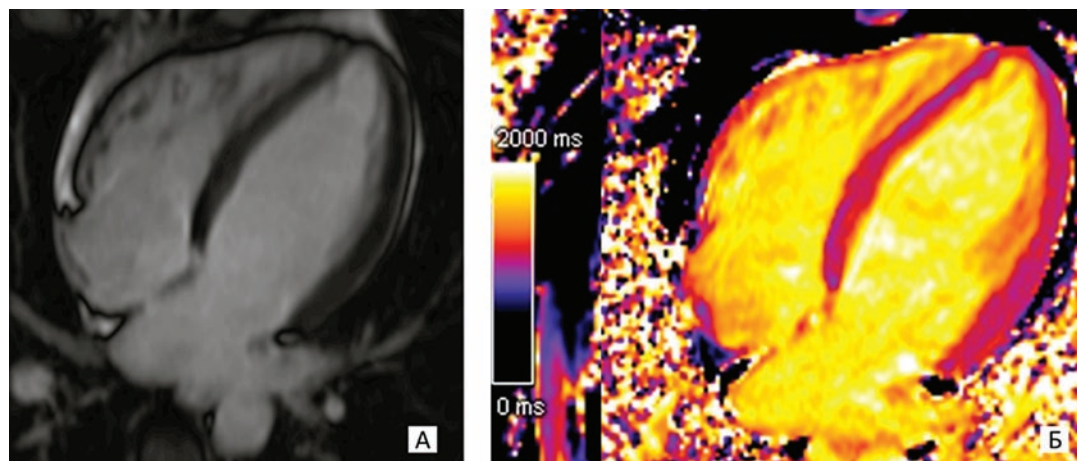
по вазодепрессорному типу, на высоте нагрузки нарушений ритма и проводимости не регистрировалось. Также было выполнено МРТ сердца с контрастированием (рис. 5): камеры сердца не расширены, отмечается снижение времени T1-релаксации.

По данным ЭхоКГ в динамике отмечается небольшое увеличение максимальной толщины ЛЖ с 0,9 см до 1,1 см, индекса массы миокарда с 75 г/м² до 84 г/м².

Сыну пробанда (IV.1) 36 лет проведен семейный скрининг на исключение кардиомиопатии. На ЭКГ выявлены синусовая брадикардия с ЧСС 50 уд./мин, нормальное положение электрической оси сердца. По данным ЭхоКГ: геометрия не нарушена, легочной гипертензии в покое нет, полости не расшире-

ны, давление наполнения не повышено, структура миокарда не нарушена. По данным ХМ-ЭКГ: жизнеугрожающих нарушений ритма сердца не выявлено, пауз более 3 секунд нет, сегмент ST без существенных изменений.

Отец пробанда (II.7) умер в 58 лет (онкология). Мать пробанда (II.6) умерла в возрасте 45 лет, согласно медицинским заключениям по причине внезапной сердечной смерти (ВСС) и острого инфаркта миокарда. Более подробное заключение ввиду давности события не сохранилось. Двоюродный брат пробанда (III.1) умер в возрасте 40 лет, в анамнезе имплантация электрокардиостимулятора. Двоюродный брат пробанда (III.2) умер внезапно в 48 лет.



А — отсроченное контрастирование, длинная ось ЛЖ, 4-камерная проекция; участков контрастирования не выявлено. **Б** — нативное T1-картирование; время T1-релаксации у нижней границы нормы 1104±30 мс (норма 1103-1290 мс).

Рисунок 5. Магнитно-резонансная томография сердца сына пробанда (IV.2).

Генетический анализ

Исследование одобрено независимым этическим комитетом ФГБУ «НМИЦ ТПМ» Минздрава России (номер протоколов 06-21/17 от 12.10.2017). Все участники дали письменное информированное согласие. Пробанду (III.3) и двум сыновьям пробанда (IV.1 и IV.2) было выполнено полноэкзомное секвенирование следующего поколения, как описано ранее [5]. Библиотеки ДНК были приготовлены с использованием набора IDT-Illumina TruSeq DNA exome (Illumina, США) и секвенированы на приборе NextSeq 550 (Illumina, США). Парно-концевые прочтения, полученные после секвенирования, были картированы на геном человека версии GRCh38.

Клиническая интерпретация и оценка патогенности была проведена для вариантов в генах, ассоциированных с развитием первичных кардиомиопатий [2], с частотой минорного аллеля менее 0,1% в базе данных gnomAD (v2.1.1) в соответствии с критериями, изложенными в актуальном отечественном руководстве по интерпретации данных секвенирования [6]. Все этапы секвенирования были выполнены согласно протоколам производителей.

В результате генетического анализа у пробанда (III.3) и ее младшего сына (IV.2) был выявлен патогенный вариант rs121908987 в гене *PRKAG2*: chr7:151576412C>T (GRCh38); NM_016203.4:c.905G>A; NP_057287.2:p.Arg302Gln. Оценка патогенности варианта основана на критериях, учитывающих высокую распространенность варианта у больных (PS4), крайне низкую частоту встречаемости в популяционных базах данных (PM2), наличие функциональных данных о повреждающем действии на белок (PS3_moderate), неоднократно подтвержденную семейную cosegregацию с фенотипом (PP1_strong) [6, 7].

Обсуждение

Принимая во внимание высокую распространенность гипертрофии миокарда, все большее значение приобретают диагностические критерии исключения или подтверждения фенотипов ГКМП. На примере пробанда показано, что диагностический путь от первых симптомов до установления диагноза занял несколько десятилетий. Дебют заболевания в виде наджелудочковой экстрасистолии в молодом возрасте с последующим развитием фибрилляции предсердий и прогрессирующей сердечной недостаточности изначально не позволял однозначно трактовать генез заболевания. Несмотря на наличие апикальной гипертрофии, выявленной при ЭхоКГ и МРТ, фенотип не укладывался в классическую картину ГКМП. Отсутствие обструкции выводного тракта ЛЖ и невыраженный фиброз (по данным МРТ с контрастом) служили важными дифференциально-диагностическими признаками. В работе Комиссаровой

С.М. и др. (2019 г.) также было показано, что заболевание у пробанда дебютировало с наджелудочковых нарушений ритма и проводимости сердца, потребовавших имплантации кардиостимулятора, и на постановку диагноза потребовалось длительное время [8].

Выявленный у пробанда и ее сына патогенный вариант p.Arg302Gln в гене *PRKAG2* является хорошо известным в литературе и демонстрирует относительно специфический фенотип [9, 10]. Важно отметить, что в отличие от других вариантов в этом гене, таких как p.Phe293Leu или p.His530Arg, ассоциированных с выраженной, массивной гипертрофией миокарда, вариант p.Arg302Gln характеризуется более умеренными проявлениями в отношении ремоделирования миокарда [9, 11]. Это полностью согласуется с нашими наблюдениями: у пробанда гипертрофия была умеренной и ограничивалась апикальными сегментами, а у ее сына (IV.2) толщина миокарда длительное время остается на верхней границе нормы. Таким образом, на первый план в клинической картине при данном варианте выходят электрофизиологические нарушения.

Клинический профиль семьи в высокой степени соответствует классическому описанию *PRKAG2*-синдрома, представленному в современных обзорах [11, 12]. Заболевание манифестирует именно с нарушений проводимости и ритма сердца. У пробанда это была значимая НЖЭС, трансформировавшаяся в фибрилляцию предсердий, а у ее сына (IV.2) — патогномичное сочетание синдрома предвозбуждения желудочков и брадикардии. Это сочетание дефектов, ведущих к тахи- и брадиаритмиям, считается классическим проявлением заболевания и обусловлено накоплением гликогена в кардиомиоцитах с формированием аномальных проводящих путей и дегенерацией атриовентрикулярного узла [11, 12].

Кроме того, оставался открытым вопрос о стратификации риска ВСС и о целесообразности имплантации кардиовертера-дефибриллятора (ИКД) для первичной профилактики ВСС в представленной семье. Отягощенный семейный анамнез (ВСС двух родственников в молодом возрасте) является одним из аргументов в пользу превентивной имплантации ИКД, несмотря на относительно сохранную систолическую функцию ЛЖ. Как показано в работе A. Lopez-Sainz и соавт. (2020 г.) при *PRKAG2*-кардиомиопатии жизнеугрожающие желудочковые аритмии наблюдаются у 13% пациентов, а 25% пациентам в конечном итоге требуется имплантация электрокардиостимулятора или ИКД в течение 7,5 лет [3]. Результаты этого исследования подтверждают злокачественный потенциал заболевания, связанный с прогрессирующим поражением проводящей системы, что в полной мере наблюдалось и в нашем семейном случае.

Ограничения исследования

К ограничениям нашего исследования следует отнести отсутствие морфологического подтверждения диагноза.

Заключение

Представленный клинический случай подтверждает целесообразность генетического тестирования при сочетании гипертрофии миокарда с нарушениями проводимости для своевременной диагностики и стратификации риска. Длительный диагностиче-

ский путь подчеркивает важность дифференциальной диагностики фенокопий ГКМП.

Отношения и деятельность. Работа выполнена в рамках государственного задания «Разработка модели предсказания пенетрантности и экспрессивности причинных вариантов наследственных моногенных заболеваний сердечно-сосудистой системы».

Relationships and Activities. The work was performed within the framework of the state task "Development of a model for predicting the penetrance and expressivity of causal variants of hereditary monogenic diseases of the cardiovascular system".

References / Литература

1. Bokeria IA, Shlyakhto EV, Gabrusenko SA, et al. 2025 Clinical practice guidelines for Hypertrophic cardiomyopathy. Russian Journal of Cardiology. 2025;30(5):6387. (In Russ.) [Бокерия Л.А., Шляхто Е.В., Габрусенко С.А. и др. Гипертрофическая кардиомиопатия. Клинические рекомендации 2025. Российский кардиологический журнал. 2025;30(5):6387]. DOI:10.15829/1560-4071-2025-6387.
2. Arbelo E, Protonotarios A, Gimeno JR, et al.; ESC Scientific Document Group. 2023 ESC Guidelines for the management of cardiomyopathies. Eur Heart J. 2023;44(37):3503-626. DOI:10.1093/eurheartj/ehad194.
3. Lopez-Sainz A, Dominguez F, Lopes LR, et al.; European Genetic Cardiomyopathies Initiative Investigators. Clinical Features and Natural History of PRKAG2 Variant Cardiac Glycogenosis. J Am Coll Cardiol. 2020;76(2):186-97. DOI:10.1016/j.jacc.2020.05.029.
4. Gagarina EV, Merzhina EA, Chumakova OS, et al. Comparison of cardiac morphological and functional changes according to magnetic resonance imaging with the genetic testing data in patients with hypertrophic cardiomyopathy. Russ J Cardiol. 2024;29: 6113. (In Russ.) [Гагарина Е.В., Мершина Е.А., Чумакова О.С. и др. Сопоставление морфо-функциональных изменений сердца по данным магнитно-резонансной томографии с результатами генетического исследования у пациентов с гипертрофической кардиомиопатией. Российский кардиологический журнал. 2024;29(11):6113]. DOI:10.15829/1560-4071-2024-6113.
5. Meshkov AN, Myasnikov RP, Kiseleva AV, et al. Genetic landscape in Russian patients with familial left ventricular noncompaction. Front Cardiovasc Med. 2023;10:1205787. DOI:10.3389/fcvm.2023.1205787.
6. Ryzhkova OP, Kardymon OL, Prohorchuk EB, et al. Medical Genetics. 2019;18(2):3-23. (In Russ.) [Рыжкова О.П., Кардымон О.Л., Прохорчук Е.Б. и др. Руководство по интерпретации данных последовательности ДНК человека, полученных методами массового параллельного секвенирования (MPS) (редакция 2018, версия 2). Медицинская генетика. 2019;18(2):3-23]. DOI:10.25557/2073-7998.2019.02.3-23.
7. Brnich SE, Abou Tayoun AN, Couch FJ, et al.; Clinical Genome Resource Sequence Variant Interpretation Working Group. Recommendations for application of the functional evidence P53/B53 criterion using the ACMG/AMP sequence variant interpretation framework. Genome Med. 2019;12(1):3. DOI:10.1186/s13073-019-0690-2.
8. Komissarova SM, Rineiskaya NM, Chakova NN, et al. Isolated glycogen storage disease of the heart. Russian Journal of Cardiology. 2019;(10):110-7. (In Russ.) [Комиссарова С.М., Ринейская Н.М., Чакова Н.Н. и др. Изолированный гликогенос сердца. Российский кардиологический журнал. 2019;(10):110-7]. DOI:10.15829/1560-4071-2019-10-110-117.
9. Banankhah P, Fishbein GA, Dota A, Ardehali R. Cardiac manifestations of PRKAG2 mutation. BMC Med Genet. 2018;19(1):1. DOI:10.1186/s12881-017-0512-6.
10. Jääskeläinen P, Vangipurapu J, Raivo J, et al. Genetic basis and outcome in a nationwide study of Finnish patients with hypertrophic cardiomyopathy. ESC Heart Fail. 2019;6(2):436-45. DOI:10.1002/ehf2.12420.
11. Sudomir M, Chmielewski P, Truszkowska G, et al. PRKAG2 Syndrome: Clinical Features, Imaging Findings and Cardiac Events. Biomedicines. 2025;13(3):751. DOI:10.3390/biomedicines13030751.
12. Marcu AS, Vătăşescu R, Onciul S, et al. Intrafamilial Phenotypical Variability Linked to PRKAG2 Mutation-Family Case Report and Review of the Literature. Life. 2022;12(12):2136. DOI:10.3390/life12122136.

Сведения об Авторах/About the Authors

Куликова Ольга Викторовна [Olga V. Kulikova]
eLibrary SPIN 3531-7321, ORCID 0000-0002-3138-054X
Мясников Роман Петрович [Roman P. Myasnikov]
eLibrary SPIN 3154-4652, ORCID 0000-0002-9024-5364
Киселева Анна Витальевна [Anna V. Kiseleva]
eLibrary SPIN 5041-5222, ORCID 0000-0003-4765-8021
Гагарина Евгения Викторовна [Evgenia V. Gagarina]
eLibrary SPIN 8950-7148, ORCID 0000-0003-3629-0591
Нефедова Дарья Антоновна [Darya A. Nefedova]
eLibrary SPIN 5997-4157, ORCID 0009-0000-3777-143X

Букаева Анна Александровна [Anna A. Bukaeva]
eLibrary SPIN 9225-7084, ORCID 0000-0002-5932-1744
Жарикова Анастасия Александровна [Anastasiia A. Zharikova]
eLibrary SPIN 9719-3639, ORCID 0000-0003-0723-0493
Мершина Елена Александровна [Elena A. Merzhina]
eLibrary SPIN 6897-9641, ORCID 0000-0002-1266-4926
Мешков Алексей Николаевич [Alexey N. Meshkov]
eLibrary SPIN 6340-5187, ORCID 0000-0001-5989-6233
Драпкина Оксана Михайловна [Oksana M. Drapkina]
eLibrary SPIN 4456-1297, ORCID 0000-0002-4453-8430

АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ КЛИНИЧЕСКОЙ ФАРМАКОЛОГИИ

Носительство аллелей гена *CYP2C19* и возможные межлекарственные взаимодействия у пациентов с ишемической болезнью сердца

Воробьева Н. А.*, Комиссарова Д. Д., Воронцова А. С., Ветошкина П. А.

ФГБОУ ВО «Северный государственный медицинский университет» Минздрава России,
Архангельск, Россия

Цель. Провести анализ частот аллелей и генотипов гена *CYP2C19*, ассоциированных с метаболизмом антиагрегантов у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) с учетом возможных межлекарственных взаимодействий в реальной клинической практике г. Архангельска.

Материал и методы. Проведено одномоментное исследование на базе отделения неотложной кардиологии Регионального сосудистого центра ГБУЗ АО «Первая городская клиническая больница им. Е. Е. Волосевич» г. Архангельска. Пациентам выполнен молекулярно-генетический анализ аллелей гена *CYP2C19* и анализ возможных межлекарственных взаимодействий. В исследование включено 96 пациентов с диагнозом: «Ишемическая болезнь сердца (I20.0-I22.0 по МКБ-10)». Пациенты были разделены на две группы: госпитализированные в стационар впервые и повторно. Генотипирование полиморфных вариантов гена *CYP2C19* выполнено методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени. Анализ вариантов гена *CYP2C19*: rs28399504 (NM_000769.4:c.1A>G), rs4244285 (NM_000769.4:c.681G>A) и rs4986893 (NM_000769.4:c.636G>A) выполнен на амплификаторе Bio-Rad CFX96 Touch с применением наборов «SNP-Скрин» (ООО «Синтол», РФ).

Результаты. В исследование включено 96 пациентов с ИБС в возрасте от 39 до 100 лет. Пациенты распределены на две группы: первично госпитализированные и пациенты с повторной госпитализацией рецидивом острого коронарного синдрома. Группы были сопоставимы по полу и возрасту. Значимые различия наблюдались по показателю международного нормализованного отношения: 1,05 [1,00; 1,14] в первой группе и 1,08 [1,03; 1,14] во второй группе ($p=0,04$), а также по исходу лечения — во второй группе отмечено 4 летальных случая (10%), тогда как в первой группе все пациенты были выписаны ($p=0,016$). В обеих группах выявлены носители низкофункциональных вариантов *CYP2C19* (G681A, G636A), относящиеся к промежуточным или медленным метаболитизаторам, что может иметь значение при межлекарственных взаимодействиях фармакотерапии ИБС в клинической практике. Вариант A1G выявлен только в первой группе (3,6% ($n=2$)). Статистически значимых различий в частоте низкофункциональных аллелей между группами и по частоте повторных госпитализаций на фоне антиагрегантной терапии выявлено не было. При анализе терапии у пациентов — носителей патологических аллелей выявлены потенциально неблагоприятные межлекарственные взаимодействия, например, клопидогрел и омепразол, в виде снижения эффективности действия клопидогрела и повышения риска желудочно-кишечных кровотечений.

Заключение. В проведенном исследовании не выявлено статистически значимой связи между наличием мутантных аллелей гена *CYP2C19* и частотой повторных госпитализаций, но подчеркнута важность комплексного персонализированного подхода к фармакотерапии пациентов с ИБС. Учет фармакогенетических, клинических и фармакологических факторов может способствовать оптимизации терапии и улучшению исходов терапии ИБС. Для окончательных выводов необходимы дальнейшие исследования с более крупными выборками (включая популяционные).

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, острый коронарный синдром, фармакогенетика, ген *CYP2C19*, цитохром 450, антиагреганты, клопидогрел, омепразол, межлекарственное взаимодействие.



Для цитирования: Воробьева Н. А., Комиссарова Д. Д., Воронцова А. С., Ветошкина П. А. Носительство аллелей гена *CYP2C19* и возможные межлекарственные взаимодействия у пациентов с ишемической болезнью сердца. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2025;21(6):585-591. DOI: 10.20996/1819-6446-2025-3213. EDN: YFECLK

Carriage of *CYP2C19* gene alleles and possible drug-drug interactions in patients with coronary artery disease

Vorobyeva N. A.*, Komissarova D. D., Vorontsova A. S., Vetoshkina P. A.
Northern State Medical University, Arkhangelsk, Russia

Aim. To analyse the frequencies of the *CYP2C19* gene alleles and genotypes associated with the metabolism of antiplatelet agents in patients with coronary artery disease (CAD), considering potential drug-drug interactions in real clinical practice in Arkhangelsk.

Material and methods. The cross-sectional study was conducted at the Emergency Cardiology Department of the Regional Vascular Center of the E.E. Volosovich First City Clinical Hospital in Arkhangelsk. The study included 96 patients diagnosed with CAD (I20.0-I22.0 according to ICD-10). Patients were divided into two groups: those hospitalized for the first time and those readmitted. All patients underwent pharmacogenetic testing of polymorphic variants of the *CYP2C19* gene. Genotyping of polymorphic variants of the *CYP2C19* gene was performed using the polymerase chain reaction (PCR) method in real time. The analysis of allelic variants rs28399504, rs4244285, rs4986893 of the *CYP2C19* gene was performed on a Bio-Rad CFX96 Touch amplifier using the SNP-Screen kits (Synthol LLC, RF).

Results. The study included 96 patients with CAD aged 39 to 100 years. The patients were divided into two groups: primarily hospitalised and patients readmitted for recurrent acute coronary syndrome. The groups were comparable in sex and age. Significant differences were observed for INR: 1.05 [1.00; 1.14] in the first group and 1.08 [1.03; 1.14] in the second group ($p=0.04$), as well as for treatment outcome — 4 fatal cases (10%) were noted in the second group, while all patients in the first group were discharged ($p=0.016$). In both groups, carriers of low-functional *CYP2C19* variants (G681A, G636A), classified as intermediate or poor

metabolisers, were identified in both groups, which may be significant for drug-drug interactions in CAD pharmacotherapy in clinical practice. The A1G variant was identified only in the first group (3,6% (n=2)). No statistically significant difference was found in the frequency of loss-of-function alleles between the groups or in the frequency of readmissions during antiplatelet therapy. Analysis of therapy in patients carrying pathological alleles revealed potentially adverse drug-drug interactions, e.g., clopidogrel and omeprazole, manifested as reduced clopidogrel efficacy and an increased risk of gastrointestinal bleeding.

Conclusion. This study did not reveal a statistically significant association between the presence of mutant *CYP2C19* gene alleles and the frequency of readmissions, but emphasized the importance of a comprehensive personalized approach to pharmacotherapy in CAD patients. Consideration of pharmacogenetic, clinical, and pharmacological factors may contribute to therapy optimization and improvement of CAD treatment outcomes. Further studies with larger samples (including population-based studies) are required for definitive conclusions.

Keywords: coronary artery disease, acute coronary syndrome, pharmacogenetics, *CYP2C19* gene, cytochrome P450, antiplatelet agents, clopidogrel, omeprazole, drug-drug interactions.

For citation: Vorobyeva N. A., Komissarova D. D., Vorontsova A. S., Vetoshkina P. A. Carriage of *CYP2C19* gene alleles and possible drug-drug interactions in patients with coronary artery disease. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2025;21(6):585-591. DOI: 10.20996/1819-6446-2025-3213. EDN: YFECLK

*Corresponding Author (Автор, ответственный за переписку): nadejdav0@gmail.com

Received/Поступила: 18.06.2025

Review received/Рецензия получена: 05.09.2025

Accepted/Принята в печать: 23.12.2025

Введение

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) остается одной из ведущих причин смертности и инвалидизации населения во всем мире [1, 2]. Важным компонентом базисной терапии ИБС является антиагрегантная терапия, направленная на предотвращение коронарных тромботических осложнений [3, 4]. Известно, что индивидуальная эффективность и безопасность терапии антиагрегантами (клопидогрел, ацетилсалициловая кислота (АСК), тикагрелор), может значительно варьировать у пациентов различных популяционных выборок, где данные различия часто обусловлены фармакогенетическими факторами, определяющими фармакокинетику и фармакодинамику лекарственных средств (ЛС) [5].

В частности, варианты нуклеотидной последовательности генов системы цитохрома P450 (*CYP2C19*), связанных с метаболизмом ЛС, играют ключевую роль в определении индивидуального ответа на антиагреганты у пациентов с ИБС [6]. Так, у пациентов с определенными аллелями гена *CYP2C19* может наблюдаться сниженный ответ на клопидогрел, что увеличивает риск повторных сердечно-сосудистых событий, или, напротив, повышение концентрации препарата в крови, что может привести к геморрагическим осложнениям [7]. В российском исследовании показана высокая распространенность генотипов *CYP2C9*2* (СТ) среди пациентов с острым коронарным синдромом, где носительство аллеля *CYP2C19*2* было значимо связано с неблагоприятными сердечно-сосудистыми событиями [8].

Известно, что фармакогенетический анализ позволяет персонализировать антиагрегантную терапию, учитывая наличие вариантов нуклеотидной последовательности генов, связанных с метаболизмом и механизмом действия данных ЛС. Так, варианты гена *CYP2C19* имеют ключевую роль в активации действия пролекарства клопидогрела, а их носительство при-

водит к снижению эффективности терапии и риску рецидива сердечно-сосудистых событий [9-11].

Несмотря на значительный прогресс в изучении фармакогенетики антиагрегантов, многие ее аспекты в реальной клинической практике остаются недостаточно исследованными, включая влияние комбинаций генетических маркеров, взаимодействие с сопутствующей терапией и роль эпигенетических факторов, а также популяционных особенностей [10]. Кроме того, клиническое внедрение фармакогенетического тестирования требует дальнейшей валидации и разработки четких алгоритмов для принятия решений [11].

Цель исследования — провести анализ частот аллелей и генотипов гена *CYP2C19*, ассоциированных с метаболизмом антиагрегантов у пациентов с ИБС с учетом возможных межлекарственных взаимодействий в реальной клинической практике г. Архангельска.

Материал и методы

Проведено одномоментное исследование на базе отделения неотложной кардиологии Регионального сосудистого центра ГБУЗ АО «Первая городская клиническая больница им. Е. Е. Волосевич» г. Архангельска. Выполнен молекулярно-генетический анализ для определения частоты встречаемости генотипов и аллелей гена *CYP2C19* и анализ возможных межлекарственных взаимодействий.

Критерии включения в исследование: пациенты обоих полов, госпитализированные (первично или повторно в течение 12 мес. после первичной госпитализации с острым коронарным синдромом) в отделение неотложной кардиологии; возраст пациентов более 18 лет; диагноз ИБС (I20.0-I22.0 по МКБ-10); фармакотерапия антиагрегантами — АСК, ингибиторами P₂Y₁₂-рецепторов после обучения по формированию приверженности к терапии в школе «Атеротромбоз»

Регионального центра антитромботической терапии; информированное письменное согласие на участие в исследовании.

Критерии не включения: отсутствие клинического диагноза ИБС (I20.0-I22.0); отсутствие данных по назначению антиагрегантов; отказ пациента от участия в исследовании.

Факт приёма антиагрегантов устанавливался на основании данных электронной истории болезни, а также при прямом опросе пациентов, подтверждённом данными Единой медицинской информационно-аналитической системы (ЕМИАС). В соответствии с клиническими рекомендациями проводились лабораторные исследования: клинический анализ крови (гематологический анализатор Mindray Bc5380), биохимический анализ крови (биохимический анализатор ILab Taurus), коагулограмма (коагулометр автоматический Sysmex CS2000i). Генотипирование полиморфных вариантов гена *CYP2C19* выполнено методом полимеразной цепной реакции в реальном времени, анализ вариантов гена *CYP2C19*: rs28399504 (NM_000769.4:c.1A>G), rs4244285 (NM_000769.4:c.681G>A) и rs4986893 (NM_000769.4:c.636G>A) выполнен на амплификаторе Bio-Rad CFX96 Touch с применением наборов «SNP-Скрин» (ООО «Синтол», РФ). Дизайн исследования одобрен локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО СГМУ (г. Архангельск) Минздрава России (протокол заседания №11/12 — 24 от 18.12.2024).

Для статистической обработки данных использовали пакет STATA 2014. Оценку нормальности распределения проводили с помощью критерия Шапиро–Уилка. Сравнение переменных выполняли с применением критерия Манна–Уитни и критерия χ^2 -Пирсона. Ненормально распределённые величины были описаны при помощи медианы (Me) (LQ; HQ). Статистически значимыми считали различия при уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты

В исследование включено 96 пациентов с ИБС в возрасте от 39 до 100 лет (Me=70 [59; 75]), женщины (Me=75 [72; 83]) года, мужчины (Me=64

[55; 71]). Пациенты распределены на две группы: первично госпитализированные ($n=56$, возраст (Me=69 [57; 79]), мужчины — 58,9%, женщины — 41,1%) и пациенты с повторной госпитализацией с рецидивом острого коронарного синдрома ($n=40$, возраст (Me=71 [61; 81]) лет, мужчины — 62,5%, женщины — 37,5%). Причиной, повторной госпитализации у данной группы пациентов послужил рецидив острого коронарного синдрома с исходом в нестабильную стенокардию или инфаркт миокарда. Пациенты из группы, госпитализированных повторно в течение 12 месяцев после первичной госпитализации, проходили обучение в школе «Атеротромбоза», принимали назначенную кардиотропную терапию в полном объеме. Группы не различались по возрасту и полу ($p=0,05$). Статистически значимой разницы между группами по сопутствующей патологии и факторам риска, такой как артериальная гипертензия, сахарный диабет, ожирение и курение, выявлено не было, получаемая кардиотропная терапия в обеих группах была эквивалентна. Всем пациентам выполнялось чрескожное коронарное вмешательство, пациентов с догоспитальной тромболитической терапией в представленной выборке не было.

Основные клинико-лабораторные показатели представлены в табл. 1 и 2. Выявлены различия показателя международного нормализованного отношения 1,05 [1,00; 1,14] в 1-й группе vs 1,08 [1,03; 1,14] во 2-й группе ($p=0,041$), а также по исходу лечения — во 2-й группе отмечено 4 летальных случая (10%), тогда как в 1-й группе все пациенты были выписаны из стационара ($p=0,02$).

Всем госпитализированным пациентам были назначены ЛС из группы антиагрегантов как элемент базисной терапии ИБС. Были изучены комбинации антиагрегантов с другими ЛС, одновременное применение которых может вызвать нежелательные межлекарственные взаимодействия, обусловленные их метаболизмом через одни и те же цитохромы, в частности *CYP2C19* G681A (rs4244285) и G636A (rs4986893) (табл. 3). Так, самыми распространенными комбинациями ЛС явились следующие: клопидогрел+АСК с пантопразолом (21,3%); клопидогрел+АСК с аторвастатином (41,7%); клопидогрел+АСК с бисопрололом (38,5%), что при наличии

Таблица 1. Характеристика пациентов, включенных в исследование ($n=96$)

Показатель	Пациенты		χ^2, p
	Без повторной госпитализации ($n=56$)	С повторной госпитализацией ($n=40$)	
Артериальная гипертензия, n (%)	53 (94,6)	37 (92,5)	$\chi^2=0,2601$ $p=0,88$
Сахарный диабет, n (%)	11 (19,6)	14 (35)	$\chi^2=3,0168$ $p=0,22$
Ожирение, n (%)	18 (32,5)	9 (22,5)	$\chi^2=1,8295$ $p=0,61$
Курение, n (%)	19 (33,93)	13 (32,5)	$\chi^2=0,0214$ $p=0,88$
Исход лечения			
Выписка, n (%)	56 (100)	36 (90)	$\chi^2=5,8435$ $p=0,02$
Смерть, n (%)	0 (0)	4 (10)	

Таблица 2. Анализ клинических и лабораторных показателей

Показатель	Пациенты		p
	Без повторной госпитализации (n=56)	С повторной госпитализацией (n=40)	
САД, мм рт.ст.	140 (125; 160)	138 (123; 160)	p=0,13
ДАД, мм рт.ст.	79,5 (76; 87)	81,6 (77; 83)	p=0,12
Гемоглобин, г/л	134 (115; 150)	136,1 (112; 153)	p=0,31
Эритроциты, 10 ¹² /л	4,53 (4,04; 4,88)	4,58 (4,08; 4,9)	p=0,52
Тромбоциты, 10 ⁹ /л	223 (180; 249)	220 (181; 241)	p=0,71
ПТВ, с	10,9 (10,4; 11,9)	11 (10,7; 11,8)	p=0,06
АЧТВ, с	32,2 (28,6; 39,4)	34,7 (30,3; 39,4)	p=0,06
Фибриноген, г/л	3,05 (2,63; 3,73)	3,16 (2,67; 3,61)	p=1,00
МНО, ед	1,05 (1; 1,14)	1,08 (1,03; 1,14)	p=0,04

Данные представлены как Ме (LQ; HQ). АЧТВ — активированное частичное тромбопластиновое время, МНО — международное нормализованное отношение, ДАД — диастолическое артериальное давление, ПТВ — протромбиновое время, САД — систолическое артериальное давление

Таблица 3. Фармакотерапия с учетом возможных межлекарственных взаимодействий у госпитализированных пациентов с ИБС

Комбинации препаратов	1 группа (n=56)	2 группа (n=40)	χ^2 , p
Омепразол и клопидогрел+АСК (n=5)	4 (7,1%)	1 (2,5%)	$\chi^2_{(1)}=1,1838$ p=0,28
Пантопразол и клопидогрел (n=15)	6 (10,7%)	9 (22,5%)	$\chi^2_{(1)}=3,2264$ p=0,07
Пантопразол и клопидогрел+АСК (n=30)	17 (30,4%)	13 (32,5%)	$\chi^2_{(1)}=0,0341$ p=0,85
Аторвастатин и клопидогрел (n=17)	9 (16,1%)	8 (20%)	$\chi^2_{(1)}=0,0112$ p=0,92
Аторвастатин и клопидогрел+АСК (n=40)	23 (41,1%)	17 (42,5%)	$\chi^2_{(1)}=0,081$ p=0,93
Апиксабан и клопидогрел (n=6)	5 (8,9%)	1 (2,5%)	$\chi^2_{(1)}=3,2264$ p=0,07
Ривароксабан и клопидогрел (n=13)	5 (8,9%)	8 (20%)	$\chi^2_{(1)}=2,6507$ p=0,10
Ривароксабан и клопидогрел+АСК (n=4)	1 (1,8%)	3 (7,5%)	$\chi^2_{(1)}=1,9210$ p=0,17
Бисопролол и клопидогрел (n=18)	9 (16,1%)	9 (22,5%)	$\chi^2_{(1)}=0,2864$ p=0,59
Бисопролол и клопидогрел+АСК (n=37)	21 (37,5%)	16 (40%)	$\chi^2_{(1)}=0,1115$ p=0,74
Амлодипин и клопидогрел (n=6)	5 (8,9%)	1 (2,5%)	$\chi^2_{(1)}=3,2264$ p=0,07
Амлодипин и клопидогрел+АСК (n=13)	7 (12,5%)	6 (15%)	$\chi^2_{(1)}=0,1052$ p=0,75
Омепразол и тикагрелор и АСК (n=8)	5 (8,9%)	3 (7,5%)	$\chi^2_{(1)}=0,0857$ p=0,77
Пантопразол и тикагрелор и АСК (n=14)	7 (12,5%)	7 (17,5%)	$\chi^2_{(1)}=0,9600$ p=0,33
Аторвастатин и тикагрелор и АСК (n=22)	14 (25%)	8 (20%)	$\chi^2_{(1)}=3,0545$ p=0,08
Бисопролол и тикагрелор и АСК (n=21)	12 (21,4%)	9 (22,5%)	$\chi^2_{(1)}=0,0980$ p=0,75
Амлодипин и тикагрелор и АСК (n=5)	2 (3,6%)	3 (7,5%)	$\chi^2_{(1)}=0,8734$ p=0,35

АСК — ацетилсалициловая кислота

Таблица 4. Частота генотипов вариантов CYP2C19 в изучаемых группах

Исследуемый генетический маркер	1 группа (n=56)	2 группа (n=40)
	Частота генотипа, %	Частота генотипа, %
CYP2C19 G681A (rs4244285)	G/G 69,6 (n=39) G/A 26,8 (n=15) A/A 3,6 (n=2)	G/G 77,5 (n=31) G/A 22,5 (n=9) A/A 0 (n=0)
CYP2C19 G636A (rs4986893)	G/G 96,4 (n=54) G/A 3,6 (n=2) A/A 0 (n=0)	G/G 95,0 (n=38) G/A 5,0 (n=2) A/A 0 (n=0)
CYP2C19 A1G (rs28399504)	G/G 98,2 (n=55) G/A 1,8 (n=1) A/A 0 (n=0)	G/G 100,0 (n=40) G/A 0 (n=0) A/A 0 (n=0)

Таблица 5. Частота встречаемости низкофункциональных аллелей в различных позициях гена *CYP2C19* в изучаемых группах

Исследуемый генетический маркер	Частота встречаемости низкофункциональных аллелей		p	χ^2
	1 группа (n=56), %	2 группа (n=40), %		
Аллель А гена <i>CYP2C19</i> G681A (rs4244285)	17,0	11,3	0,28	2,5258
Аллель А гена <i>CYP2C19</i> G636A (rs4986893)	1,8	2,5	0,73	0,1177
Аллель G гена <i>CYP2C19</i> A1G (rs28399504)	0,9	0,0	0,29	1,0855

Таблица 6. Взаимосвязь генотипов гена *CYP2C19* с частотой повторных госпитализаций на фоне фармакотерапии ИБС

Лекарственные препараты	1 группа			2 группа			p
	G681A						
	G/G	G/A	A/A	G/G	G/A	A/A	
Омепразол и клопидогрел и АСК (n=5)	3	1	–	1	–	–	$\chi^2=0.5335$ p=0.47
Пантопразол и клопидогрел (n=15)	5	1	–	6	3	–	$\chi^2=0.1964$ p=0.66
Пантопразол и клопидогрел и АСК (n=30)	13	4	–	9	4	–	$\chi^2=0.0181$ p=0.89
Аторвастатин и клопидогрел (n=17)	7	2	–	6	2	–	$\chi^2=0.0179$ p=0.89
Аторвастатин и клопидогрел и АСК (n=40)	18	5	–	13	4	–	$\chi^2=1.0465$ p=0.31
Ривароксабан и клопидогрел (n=13)	4	1	–	6	2	–	$\chi^2=0.6796$ p=0.41
Бисопролол и клопидогрел (n=18)	7	2	–	6	3	–	$\chi^2=0.1886$ p=0.66
Бисопролол и клопидогрел и АСК (n=37)	17	4	–	12	4	–	$\chi^2=0.1899$ p=0.66
Амлодипин и клопидогрел (n=6)	3	2	–	1	–	–	$\chi^2=0.6297$ p=0.43
Амлодипин и клопидогрел и АСК (n=13)	5	2	–	3	3	–	$\chi^2=0.5053$ p=0.48
Омепразол и тикагрелор и АСК (n=8)	4	1	–	2	1	–	$\chi^2=0.1743$ p=0.68
Пантопразол и тикагрелор и АСК (n=14)	5	1	1	6	1	–	$\chi^2=1.4773$ p=0.48
Аторвастатин и тикагрелор+ АСК (n=22)	9	4	1	7	1	–	$\chi^2=1.9071$ p=0.39
Бисопролол и тикагрелор и АСК (n=21)	8	3	1	7	2	–	$\chi^2=1.2243$ p=0.54
	G636A						
	G/G	G/A	A/A	G/G	G/A	A/A	
Пантопразол и клопидогрел (n=15)	6	–	–	7	2	–	$\chi^2=2.2455$ p=0.13
Аторвастатин и клопидогрел (n=17)	9	–	–	7	1	–	$\chi^2=1.5781$ p=0.21
Ривароксабан и клопидогрел (n=13)	5	–	–	6	2	–	$\chi^2=2.1650$ p=0.14
Бисопролол и клопидогрел (n=18)	9	–	–	7	2	–	$\chi^2=3.0232$ p=0.08
Омепразол и тикагрелор и АСК (n=8)	4	1	–	3	–	–	$\chi^2=1.0243$ p=0.31
Аторвастатин и тикагрелор и АСК (n=22)	13	1	–	8	–	–	$\chi^2=0.9310$ p=0.34
	A1G						
	A/A	A/G	G/G	A/A	A/G	G/G	
Аторвастатин и тикагрелор и АСК (n=22)	13	1	–	8	–	–	$\chi^2=0.9310$ p=0.34
Бисопролол и тикагрелор и АСК (n=21)	11	1	–	9	–	–	$\chi^2=1.1566$ p=0.29
АСК — ацетилсалициловая кислота							

АСК — ацетилсалициловая кислота

фармакогенетической вариабельности эффектов гена *CYP2C19* может проявиться нежелательным межлекарственным взаимодействием.

Проведен анализ распределения генотипов в позициях G681A (rs4244285), G636A (rs4986893), A1G (rs28399504) гена *CYP2C19* в выборках пациентов, госпитализированных впервые и повторно. В обеих группах выявлены носители низкофункциональных вариантов *CYP2C19*: G681A (rs4244285) и G636A (rs4986893), относящиеся к промежуточным или медленным метаболитаторам. Вариант A1G (rs28399504) обнаружен только в первой группе

(табл. 4). При сравнении частот встречаемости низкофункциональных аллелей изучаемых однонуклеотидных замен в гене *CYP2C19* между двумя группами не выявлено статистически значимых различий (табл. 5). Статистически значимых различий между аллельными вариантами гена *CYP2C19* и частотой повторных госпитализаций не выявлено ($p>0,05$) (табл. 6). Однако в исследуемой выборке были выявлены пациенты, являющиеся носителями мутантных аллелей *CYP2C19* G681A (rs4244285) и G636A (rs4986893) и принимающие ЛС с возможными неблагоприятными межлекарственными взаимодействиями.

ствиями (клопидогрел и омепразол, клопидогрел и пантопразол), что требует персонифицированного подхода к выбору ЛС с учетом фармакогенетики.

Обсуждение

При анализе фармакотерапии ИБС в исследуемой выборке пациентов выявлены потенциальные нежелательные межлекарственные взаимодействия клопидогрела с ингибиторами протонной помпы (омепразол, пантопразол), которые могут влиять на эффективность проводимой антиагрегантной терапии. Наиболее частой нежелательной реакцией, возникающей при взаимодействии клопидогрела и ингибиторов протонной помпы, является повышение риска желудочно-кишечных кровотечений и снижение эффективности ингибирования тромбоцитов [12, 13]. Данный аспект требует дальнейшего изучения в многоцентровых клинических популяционных исследованиях, так как межлекарственное взаимодействие между препаратами может модулировать фармакологический ответ.

У пациентов с повторной госпитализацией отмечено 4 летальных исхода, что, вероятно, подчеркивает необходимость более тщательного мониторинга потенциально возможных межлекарственных взаимодействий у пациентов с высоким риском неблагоприятных исходов, а также проведения фармакогенетического тестирования. Так, ряд исследований указывает, что носители аллелей G681A (rs4244285) и G636A (rs4986893) гена *CYP2C19* могут иметь сниженный ответ на терапию клопидогрелом, что повышает риск тромботических событий и неблагоприятного исхода [14, 15]. Полученные результаты частично согласуются с данными других работ, в которых также не всегда демонстрируется связь между наличием патологического варианта гена *CYP2C19* с клиническими исходами [11, 16]. Возможное объяснение данных расхождений может заключаться в различиях популяционных выборок и методах генотипирования.

Проведенное исследование не подтвердило гипотезу, что носительство низкофункциональных аллелей *CYP2C19* (rs4244285, rs4986893, rs28399504) влия-

ет на частоту повторных госпитализаций, что возможно связано с ограниченным размером изучаемой выборки или низкой приверженностью пациентов лечению, что не учитывалось в проведенной работе и будет являться предметом дальнейших исследований.

Ограничения исследования

Исследование проводилось на базе одного Регионального сосудистого центра, включены пациенты одного северного региона, что ограничивает общую применимость полученных результатов, учитывая популяционные особенности региона. Небольшое количество участников могло ограничить статистическую мощность исследования, особенно при анализе редких генетических аллелей. Не все потенциально значимые клинические и генетические факторы (например, аллельные варианты других генов, эпигенетические влияния) были включены в анализ.

Заключение

В исследуемой выборке были выявлены пациенты, являющиеся носителями мутантных аллелей *CYP2C19* G681A (rs4244285) и G636A (rs4986893), что требует персонифицированного подхода к выбору ЛС с учетом фармакогенетики пациента. Несмотря на то, что проведенное исследование не выявило статистически значимой связи между наличием низкофункциональных аллелей гена *CYP2C19* и частотой повторных госпитализаций, оно подчеркивает важность комплексного персонифицированного подхода к фармакотерапии пациентов с ИБС с учетом возможных межлекарственных взаимодействий и может способствовать оптимизации терапии и улучшению исходов. Необходимо проведение многоцентровых клинических исследований с учетом популяционных особенностей различных этнических групп Российской Федерации и внедрение фармакогенетического тестирования в реальную клиническую практику.

Отношения и Деятельность: нет.

Relationships and Activities: none.

References / Литература

1. Sanchis-Gomar F, Perez-Quilis C, Leischik R, Lucia A. Epidemiology of coronary heart disease and acute coronary syndrome. *Ann Transl Med.* 2016;4(13):256. DOI:10.21037/atm.2016.06.33.
2. Khan M, Hashim M, Mustafa H, et al. Global Epidemiology of Ischemic Heart Disease: Results from the Global Burden of Disease Study. *Cureus.* 2020;12(7):e9349. DOI:10.7759/cureus.9349.
3. Vorob'eva NM, Karpov JuA. Long-term dual antiplatelet therapy is a new opportunity to improve the prognosis in patients after myocardial infarction Atmosfera. *Novosti kardiologii.* 2017;4(1):2-10. (In Russ.) [Воробьева Н.М., Карпов Ю.А. Длительная двойная антитромбоцитарная терапия — новая возможность улучшить прогноз у пациентов после инфаркта миокарда. Атмосфера. Новости кардиологии. 2017;4(1):2-10].
4. Severino P, D'Amato A, Pucci M, et al. Ischemic Heart Disease Pathophysiology Paradigms Overview: From Plaque Activation to Microvascular Dysfunction. *Int J Mol Sci.* 2020;21(21):8118. DOI:10.3390/ijms21218118.
5. Amlaev KR, Khripunova AA, Maksimenko LL, et al. The pharmacogenetics as integral part of personalized medicine: problems and prospects. *Problems of Social Hygiene, Public Health and History of Medicine.* 2024;32(2):173-9. (In Russ.) [Амлаев К.Р., Хрипунова А.А., Максименко Л.Л. и др. Фармакогенетика как неотъемлемая часть персонифицированной медицины: проблемы и перспективы. Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины. 2024;32(2):173-9]. DOI:10.32687/0869-866X-2024-32-2-173-179.
6. Zanger UM, Schwab M. Cytochrome P450 enzymes in drug metabolism: regulation of gene expression, enzyme activities, and impact of

- genetic variation. *Pharmacol Ther.* 2013;138(1):103-41. DOI:10.1016/j.pharmthera.2012.12.007.
7. Lee CR, Luzum JA, Sangkuhl K, et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium Guideline for CYP2C19 Genotype and Clopidogrel Therapy: 2022 Update. *Clin Pharmacol Ther.* 2022;112(5):959-67. DOI:10.1002/cpt.2526.
8. Kantemirova BI, Abdullaev MA, Chernysheva EN, et al. Comparative study of the CYP2C19, CYP2C9, CYP4F2 gene polymorphisms impact on the clinical and laboratory characteristics of acute coronary syndrome patients. *Pharmacogenetics and pharmacogenomics.* 2023;(1):46-55. (In Russ.) [Кантемирова Б.И., Абдуллаев М.А., Чернышева Е.Н. и др. Сравнительная оценка влияния носительства полиморфизма генов CYP2C19, CYP2C9, CYP4F2 на клинико-лабораторные особенности пациентов с острым коронарным синдромом. *Фармакогенетика и фармакогеномика.* 2023;(1):46-55]. DOI:10.37489/2588-0527-2023-1-46-55.
9. Sychev DA, Shprakh VV, Kitaeva EYu, Mirzaev KB. Polymorphism of CYP2C19 and ABCB1 genes associated with changes in the activity of clopidogrel in patients with ischemic stroke: clinical and ethnic aspects. *Clinical pharmacology and therapy* 2019;28(3):79-84. (In Russ.) [Сычев Д.А., Шпрах В.В., Китаева Е.Ю., Мирзаев К.Б. Полиморфизм генов CYP2C19 и ABCB1, ассоциированный с изменением активности клопидогрела, у больных ишемическим инсультом: клинические и этнические аспекты. *Клиническая фармакология и терапия* 2019;28(3):79-84]. DOI:10.32756/0869-5490-2019-3-79-84.
10. Sychev DA, Zyatnikov AV, Kukes BG. Clinical pharmacogenetics of antiaggregants: clinical pharmacologist' point of view. *Russian Journal of Cardiology.* 2007;(4):91-9. (In Russ.) [Сычев Д.А., Зятников А.В., Кукес В.Г. Клиническая фармакогенетика антиагрегантов: взгляд клинического фармаколога. *Российский кардиологический журнал.* 2007;(4):91-9].
11. Karalkin PA, Belyakov IS, Parshina OV, et al. Experience of implementing pharmacogenetic testing for CYP2C19 for personalize application of antiplatelet agents in patients with cardiovascular diseases in a multidisciplinary hospital. *Pharmacogenetics and Pharmacogenomics.* 2015;2(1):24-9 (In Russ.) [Каралкин П.А., Беляков И.С., Паршина О.В. и др. Опыт внедрения фармакогенетического тестирования по CYP2C19 для персонализации применения антиагрегантов у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями в многопрофильном стационаре. *Фармакогенетика и фармакогеномика.* 2015;2(1):24-9].
12. Kennngott S, Olze R, Kollmer M, et al. Clopidogrel and proton pump inhibitor (PPI) interaction: separate intake and a non-omeprazole PPI the solution? *Eur J Med Res.* 2010;15(5):220-4. DOI:10.1186/2047-783X-15-5-220.
13. Juurlink DN, Gomes T, Ko DT, et al. A population-based study of the drug interaction between proton pump inhibitors and clopidogrel. *CMAJ.* 2009;180(7):713-8. DOI:10.1503/cmaj.082001.
14. Semashchenko KS, Mongush TS, Kosinova AA, et al. Study the Association of Nucleotide Polymorphisms in Platelet Receptor and Cytochrome P450 Genes with the Development of Resistance to Antiplatelet Drugs in Patients with Coronary Artery Disease. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2022;18(3):289-96. (In Russ.) [Семащенко К.С., Монгуш Т.С., Косинова А.А. и др. Изучение ассоциации нуклеотидных полиморфизмов в генах тромбоцитарных рецепторов и цитохрома P450 с развитием резистентности к антиагрегантным препаратам у пациентов с ишемической болезнью сердца. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2022;18(3):289-96]. DOI: 10.20996/1819-6446-2022-06-15.
15. Loginova IYu, Kurguzov AV, Isaev AS, et al. Association of GUCY1A3 (rs7692387), CYP2C19*2 (rs4244285), CYP2C19*3 (rs4986893) gene polymorphism with antiplatelet drug metabolism and prognosis of cardiovascular complications: a systematic review. *Circulation Pathology and Cardiac Surgery* 2024;28(4):7-17. (In Russ.) [Логинава И.Ю., Кургузов А.В., Исаев А.С. и др. Влияние полиморфизма генов GUCY1A3 (rs7692387), CYP2C19*2 (rs4244285), CYP2C19*3 (rs4986893) на метаболизм антиагрегантных препаратов и прогноз сердечно-сосудистых осложнений: систематический обзор. *Патология кровообращения и кардиохирургия.* 2024;28(4):7-17]. DOI:10.21688/1681-3472-2024-4-7-17.
16. Shatalova NA, Sychev DA, Mirzoev KB, et al. Pharmacogenetics and pharmacokinetics of rivaroxaban in patients with atrial fibrillation and chronic kidney disease. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology.* 2023;19(5):470-8. (In Russ.) [Шаталова Н.А., Сычев Д.А., Мирзаев К.Б. и др. Фармакогенетика и фармакокинетика ривароксана у пациентов с фибрилляцией предсердий и хронической болезнью почек. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии.* 2023;19(5):470-8]. DOI:10.20996/1819-6446-2023-2970.

Сведения об Авторах/About the Authors

Воробьева Надежда Александровна [Nadezda A. Vorobyeva]

eLibrary SPIN 4545-2558, ORCID 0000-0001-6613-2485

Комиссарова Дария Дмитриевна [Dariya D. Komissarova]

eLibrary SPIN 8902-2824, ORCID 0009-0005-6858-5775

Воронцова Александра Сергеевна [Aleksandra S. Vorontsova]

eLibrary SPIN 1495-7061, ORCID 0000-0003-3643-0515

Ветошкина Полина Андреевна [Polina A. Vetoshkina]

eLibrary SPIN 5280-6929, ORCID 0009-0000-1773-9299

ИНФОРМАЦИЯ

Редакция журнала «Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии» выражает сердечную благодарность уважаемым экспертам за плодотворную работу по рецензированию рукописей в 2025 году

Наши рецензенты:

Акашева Д. У. (Москва), Баланова Ю. А. (Москва), Бирулина Ю. Г. (Томск), Болдуева С. А. (Санкт-Петербург), Бернс С. А. (Москва), Блохина А. В. (Москва), Бондаренко И. З. (Москва), Брагина А. Е. (Москва), Гиляревский С. Р. (Москва), Горбунов В. М. (Москва), Гуманова Н. Г. (Москва), Драгомирецкая Н. А. (Москва), Дроздова Л. Ю. (Москва), Емельянов И. В. (Санкт-Петербург), Ежов М. В. (Москва), Елиашевич С. О. (Москва), Ершова А. И. (Москва), Затейщиков Д. А. (Москва), Ильгисонис И. С. (Москва), Ионов М. В. (Санкт-Петербург), Комлев А. Е. (Москва), Королев А. И. (Москва), Константинова Е. В. (Москва), Котова М. Б. (Москва), Кутишенко Н. П. (Москва), Куценко В. А. (Москва), Лукина Ю. В. (Москва), Марцевич С. Ю. (Москва), Межонов Е. М. (Тюмень), Мелкозеров К. В. (Москва), Мешков А. Н. (Москва), Молчанова О. В. (Москва), Мясников Р. П. (Москва), Мясоедова С. Е. (Иваново), Напалков Д. А. (Москва), Олейников В. Э. (Пенза), Переверзева К. Г. (Рязань), Потехина А. В. (Москва), Сафарян А. С. (Москва), Смирнова М. И. (Москва), Сычев Д. А. (Москва), Филиппов Е. В. (Рязань), Тарзиманова А. И. (Москва), Трисветова Е. Л. (Республика Беларусь), Топчян А. Г. (Москва), Удовиченко А. Е. (Хайфа, Израиль), Федорович А. А. (Москва), Харлап М. С. (Москва), Царева В. М. (Смоленск), Цвеляя В. А. (Санкт-Петербург), Шалаев С. В. (Тюмень), Щекочихин Д. Ю. (Москва), Явелов И. С. (Москва), Якусевич В. В. (Ярославль), Якушин С. С. (Рязань)

Перечень материалов, опубликованных в журнале «Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии» в 2025 году

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

- Котова Е.О., Писарюк А.С., Лохонина А.В., Моисеева А.Ю., Домонова Э.А., Гусарова Т.А., Бабухина Ю.И., Кахкцян П.В., Фатхудинов Т.Х., Кобалава Ж.Д. – Цитокиновый профиль оперированных пациентов с инфекционным эндокардитом – 1, 4
- Перепеч Н.Б., Михайлова И.Е., Трегубов А.В. – Знания врачей о терапии, влияющей на прогноз пациентов с хронической сердечной недостаточностью – 1, 14
- Андреева Г.Ф., Горбунов В.М., Кошеляевская Я.Н., Платонова Е.В. – Основные предикторы сезонных изменений артериального давления у пациентов Московского региона со стабильной артериальной гипертензией – 1, 22
- Гуркина А.А., Стуклов Н.И., Кокорин В.А., Гимадиев Р.Р., Вареха Н.В. – Коррекция анемии препаратом железа с гепсидин-независимым механизмом всасывания у пациентов с хронической сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса левого желудочка – 1, 33
- Черняева М.С., Рожкова М.А., Ильина Е.С., Моисеева Е.А., Горелов Е.А., Егорова Л.А., Масленникова О.М., Ломакин Н.В., Сычев Д.А. – Роль критериев Бирса в прогнозировании кровотечений на фоне приёма прямых оральных антикоагулянтов у пациентов с фибрилляцией предсердий старше 80 лет – 1, 39
- Намитокоев А.М., Чубыкина У.В., Зафираки В.К., Ежов М.В. – Влияние гиперлиппротеидемии(а) на диагноз семейной гиперхолестеринемии и оценку сердечно-сосудистого риска – 1, 47
- Хоанг Ч.Х., До Д.В.Б., Нгуен Т.Л.Ф., Майсков В.В., Кобалава Ж.Д. – Диагностическая ценность моделей предтестовой вероятности Европейского общества кардиологов 2019 г. и консорциума Coronary Artery Disease в оценке обструктивной ишемической болезни сердца – 2, 98
- Максимов С.А., Шальнова С.А., Баланова Ю.А., Имаева А.Э., Куценко В.А., Котова М.Б., Муромцева Г.А., Евстифеева С.Е., Капустина А.В., Карамнова Н.С., Швабская О.Б., Репкина Т.В., Гоношилова Т.О., Кудрявцев А.В., Белова Н.И., Шагров Л.Л., Самотруева М.А., Ясеняевская А.Л., Башкина О.А., Глуховская С.В., Левина И.А., Ширшова Е.А., Доржиева Е.Б., Урбанова Е.З., Боровкова Н.Ю., Курашин В.К., Токарева А.С., Рагино Ю.И., Симонова Г.И., Худякова А.Д., Никулин В.Н., Аслямов О.Р., Хохлова Г.В., Соловьева А.В., Родионов А.А., Крячкова О.В., Шамурова Ю.Ю., Михайлов Е.В., Тарабрина Ю.О., Атаев М.Г., Раджабов М.О., Гасанова З.М., Уметов М.А., Хакуашева И.А., Эльгарова Л.В., Ямашкина Е.И., Балыкова Л.А., Усанова А.А., Никитина А.М., Саввина Н.В., Спиридонова Ю.Е., Наумова Е.А., Юдин В.С., Кескинов А.А., Юдин С.М., Концевая А.В., Драпкина О.М. – Распространённость, осведомлённость, лечение и контроль артериальной гипертензии в зависимости от характеристик регионов России по результатам исследования ЭССЕ-РФ 2012-2022 гг.: есть ли след COVID-19? – 2, 108
- Дзаурова Х.М., Миронов Н.Ю., Юричева Ю.А., Беляева М.М., Соколов С.Ф., Миронова Н.А., Голицын С.П., Кореннова О.Ю., Зуева И.М., Турушева Е.А., Терехов Д.С. – Эффективность кавутилида в восстановлении синусового ритма у пациентов с фибрилляцией и трепетанием предсердий и предшествующими неэффективными попытками электроимпульсной терапии – 2, 119
- Раевский К.П., Нестерова О.Ю., Стригунов А.А., Чалый М.Е., Кадрев А.В., Плисюк А.Г., Камалов А.А., Орлова Я.А. – Рандомизированное контролируемое Исследование влияния Статинотерапии на Андрогенный статус и эректильную функцию у мужчин с высоким и очень высоким сердечно-сосудистым риском (ТРИСТАН): протокол и обоснование исследования – 2, 126
- Мешкова М.А., Стародубцева И.А., Пашкова А.А. – Прогностические факторы рестеноза стента у пациентов с ишемической болезнью сердца, перенёвших чрескожное коронарное вмешательство – 2, 132
- Константинова Е.В., Ильин Ю.С., Великоцкий А.А. и др. – Какие данные клинического лабораторно-инструментального обследования ассоциированы с развитием феномена невосстановленного коронарного кровотока у пациентов с острым коронарным синдромом? – 3, 200
- Васюк Ю.А., Выжигин Д.А., Шупенина Е.Ю. и др. – Новые возможности доклинической диагностики кардиотоксичности противоопухолевой терапии: результаты обсервационного исследования – 3, 209
- 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 – 3, 217
- Веретенникова А. В., Концевая А. В., Куценко В. А. и др. – Приверженность лечению и льготное лекарственное обеспечение пациентов с перенесенным инфарктом миокарда (по данным наблюдательного исследования) – 4, 310
- Керчева М. А., Диль С. В., Румянцева А. А. и др. – Цитокиновая гемосорбция при инфаркте миокарда-ассоциированном кардиогенном шоке: протокол рандомизированного клинического исследования – 4, 318
- Исайкина О. Ю., Королев А. И., Котова М. Б. и др. – Функциональное состояние терминальных мышечных артерий и распределительных артериол у мужчин с различным уровнем психосоциального стресса – 4, 327
- Яралиева Э. К., Скрипникова И. А., Мясников Р. П. и др. – Ассоциации показателей состава тела с уровнем N-концевого промозгового натрийуретического пептида у мужчин с хронической сердечной недостаточностью – 4, 335
- Голубовская Д. П., Каретникова В. Н., Барбараш О. Л. – Влияние раннего назначения эмпаглитозина у пациентов с острой декомпенсацией сердечной недостаточности на среднесрочный прогноз (3 и 6 месяцев) – 4, 343
- Кобалава Ж. Д., Хуцишвили Н. И., Сафарова А. Ф. и др. – Роль деформации левого предсердия в прогнозировании сердечно-сосудистых исходов у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и промежуточной вероятностью сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса – 4, 354
- Пономарева О. В., Смирнова Е. А., Никифоров А. А., Никифорова Л. В. – Профиль биомаркеров и краткосрочный прогноз кардиоренометаболического фенотипа хронической сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса – 4, 362
- Столбиков Ю. Ю., Матюшин Г. В., Протопопов А. В. и др. – Оценка потребности в электрокардиостимуляции после протезирования аортального клапана и других сочетанных кардиохирургических вмешательств – 4, 372
- Драпкина О. М., Марцевич С. Ю., Шепель Р. Н. и др. – Оценка особенностей диспансерного наблюдения и реализации лечебно-профилактических мероприятий у пациентов с диагнозом «предиабет» в условиях амбулаторной клинической практики в Российской Федерации (ДИОРАМА): обоснование и дизайн исследования – 5, 408
- Нарышкина Е. А., Бочков П. О., Чашкина М. И. и др. – Плазменные концентрации ингибиторов фактора Ха и риск инсульта у пациентов с фибрилляцией предсердий – 5, 415
- Тюрина А. В., Гурциев Т. М., Чубыкина У. В. и др. – Экстремальная гипертриглицеридемия: частота, клинические аспекты и эффективность различных терапевтических подходов – 5, 423
- Аль Ахдал М., Юсупова А. О., Пахтусов Н. Н. и др. – Оценка уровней Wnt1 и Wnt3a у больных стабильной ишемической болезнью сердца с различными вариантами поражения коронарных артерий – 5, 433
- Маркова А. С., Мирзаев К. Б., Сычев Д. А. и др. – Роль вариантов нуклеотидной последовательности гена CYP2C19 в оценке ответа на антиагрегантную терапию ингибиторами P2Y12-рецепторов у пациентов старческого возраста с острым коронарным синдромом – 5, 441
- Шидловская С. А., Андреев Д. А., Сыркин А. Л. и др. – Эффективность и факторы риска рецидивов фибрилляции предсердий после проведения радиочастотной абляции устьев легочных вен – 5, 449
- Драпкина О. М., Баланова Ю. А., Шальнова С. А., Куценко В. А., Свинин Г. Е., Имаева А. Э., Капустина А. В., Евстифеева С. Е., Муромцева Г. А., Гоманова Л. И., Максимов С. А., Назаров Б. М. – От SCORE2 к SCORE2-РФ: разработка российской модели стратификации сердечно-сосудистого риска – 6, 502
- Имаева А. Э., Куценко В. А., Имаева Н. А., Баланова Ю. А., Капустина А. В., Шальнова С. А., Драпкина О. М. – Ассоциации интегральных шкал оценки ментального здоровья с сердечно-сосудистыми заболеваниями и смертностью лиц 55 лет и старше – 6, 513
- Скрипникова И. А., Мягкова М. А., Колчина М. А., Косматова О. В., Выгодин В. А., Киселева А. В., Покровская М. С., Мешков А. Н., Драпкина О. М. – Связь редких вариантов генов, ассоциированных с низкой костной массой и дислипидемиями, с сочетанием атеросклероза и остеопенического синдрома у женщин – 6, 521
- Сайгина О. А., Сухинина Т. С., Тереничева М. А., Стукалова О. В., Чашин М. Г., Певзнер Д. В. – Безопасность применения внутривенного β 1-адреноблокатора эсмолола у больных с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST перед проведением первичного чрескожного коронарного вмешательства – 6, 529
- Саматова К. С., Гуманова Н. Г., Королев А. И., Богданова Н. Л., Горшков А. Ю., Киселев А. Р., Драпкина О. М. – Влияние экзогенного источника нитрат-ионов — порошка корнеплода свеклы на артериальное давление и показатели артериальной жесткости в пилотном доклиническом исследовании – 6, 536
- Горбунов В. М., Ильина Т. С., Лукьянов М. М., Кошляевская Я. Н., Драпкина О. М. – Прогностическое значение показателей суточного мониторингирования артериального давления, проведенного в условиях стационара, у пациентов с артериальной гипертонией – 6, 542
- Правкина Е. А., Переверзева К. Г., Якушин С. С., Мыльников П. Ю., Чеканова Е. Г., Дегтярева Т. С., Щулькин А. В. – Сравнительное изучение терапев-

тической эквивалентности (переносимость, безопасность и эффективность) и фармакокинетики оригинального и дженерического препаратов ривароксана у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий – 6, 552

Лукиянов М. М., Концевая А. В., Смирнов А. А., Андреев Е. Ю., Окшина Е. Ю., Муканеева, Д. К., Драпкина О. М. – Пациенты с сочетанием ишемической болезни сердца и хронической болезни почек в клинической практике: мультиморбидность и кардиоваскулярная фармакотерапия – 6, 563

СТРАНИЦЫ НАЦИОНАЛЬНОГО ОБЩЕСТВА ДОКАЗАТЕЛЬНОЙ ФАРМАКОТЕРАПИИ

Марцевич С. Ю., Царегородцева В. В., Кутишенко Н. П., Лукина Ю. В., Загребельный А. В., Михайлова И. В., Драпкина О. М. – Оценка самолечения в рамках регистра нерационального назначения лекарственных препаратов – 1, 54

Лукина Ю. В., Кутишенко Н. П., Марцевич С. Ю., Драпкина О. М. – Роль клинических рекомендаций в разработке инструментов контроля качества фармакотерапии – 1, 61

Марцевич С. Ю., Кутишенко Н. П., Калайджян Е. П., Лукина Ю. В., Загребельный А. В., Царегородцева В. В., Афонина О. С., Золотарева Н. П., Гинзбург М. Л., Драпкина О. М. – Отказ от медикаментозного лечения: распространённость и клиническая значимость – 2, 143

Марцевич С. Ю., Калайджян Е. П., Загребельный А. В. и др. – Тактика применения чрескожных коронарных вмешательств при остром коронарном синдроме без подъема сегмента ST (по данным регистра CONTRAST) – 3, 226

Лукина Ю. В., Царегородцева В. В., Кутишенко Н. П. и др. – Пациенты с предиабетом в амбулаторной практике кардиолога: проблемы диагностики и лечения начальных углеводных нарушений – 4, 380

Лукина Ю. В., Дмитриева Н. А., Кутишенко Н. П. и др. – Безопасность фармакотерапии и неприверженность лечению — неоднозначный альянс (исследование в рамках амбулаторного регистра) – 5, 457

Калайджян Е. П., Кутишенко Н. П., Марцевич С. Ю., Драпкина О. М. – Оценка влияния приверженности лечению на выживаемость при длительном наблюдении у пациентов, перенесших острый инфаркт миокарда, по данным регистра ПРОФИЛЬ-ИМ – 6, 571

АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ КЛИНИЧЕСКОЙ ФАРМАКОЛОГИИ

Диль С. В., Вышлов Е. В., Керчева М. А., Маслов Л. Н., Рябов В. В. – Феномен no-reflow: современные возможности лечения и профилактики – 1, 65

Маркова Е. Н., Веденикин Т. Ю., Кузуб А. А., Кучиева Н. В., Навасардян А. Р., Джioева О. Н. – Практические аспекты периоперационного ведения пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий, получающих прямые пероральные антикоагулянты – 1, 74

Нарышкина Е. А., Чашкина М. И., Задыкян Э. С., Курнабалиева Н. К., Закарян Е. М., Серова М. В., Андреев Д. А., Комарова А. Г., Ерошкин К. Е., Кулеш А. А., Сычев Д. А. – Антикоагулянтная терапия у пациентов с кардиоэмболическим подтипом ишемического инсульта и фибрилляцией предсердий – 2, 149

Божко Я. Г., Белоконова Н. А., Медведева О. М., Бутова К. А., Архипов М. В. – Восполнение внутриклеточного дефицита магния при нарушениях сердечного ритма: в фокусе физико-химические свойства комплексных соединений – 2, 155

Ионов М. В., Емельянов И. В., Конради А. О. – Прямые методы оценки приверженности к антигипертензивной терапии: контролируемый прием препаратов и терапевтический лекарственный мониторинг – 3, 234

Алексеева И. А., Ежов М. В., Тюрина А. В., и др. – Эффективность фиксированной комбинации розувастатина и эзетимиба при гетерозиготной семейной гиперхолестеринемии по данным регистра РЕНЕССАНС – 3, 244

Явелов И. С. – Ривароксбан в профилактике инсульта при неклапанной фибрилляции предсердий: какие факты важны для клинициста? – 3, 257

Воробьева Н. А., Комиссарова Д. Д., Воронцова А. С., Ветошкина П. А. – Носительство аллелей гена CYP2C19 и возможные межлекарственные взаимодействия у пациентов с ИБС – 6,

СМЕЖНЫЕ ВОПРОСЫ КАРДИОЛОГИИ

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 – 3, 264

Друк И. В., Савчук Е. А., Мамедов М. Н. – Анализ синдрома поликистозных яичников с точки зрения риска развития сердечно-сосудистых заболеваний. – 5, 484

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

- Переверзева К. Г., Якушин С. С., Бирюков С. А., Перегудова Н. Н., Черкасова Ю. О. – Развитие дистантного инфаркта миокарда нижней стенки левого желудочка с формированием зубца Q электрокардиограммы (клинический случай) – 1, 82
- Солдатова О. В., Горянская И. Я. – Успешное лечение острой воспалительной кардиомиопатии у молодого пациента с новой коронавирусной инфекцией (клинический случай) – 1, 89
- Ляхович О. Л., Филюшин О. В., Якушин С. С. – Инфаркт миокарда и тромбоэмболия лёгочной артерии — редкий тандем неблагоприятного прогноза (клинический случай) – 2, 166
- Мелехов А. В., Борисовская С. В., Гаврилина Н. С., Гапонова И. И., Никитин И. Г., Эттингер О. А. – Рабдомиолиз как редкое тяжёлое осложнение терапии статинами: дифференциальный диагноз в условиях реальной клинической практики (клинический случай) – 2, 174
- Кожевникова Е. В., Переверзева К. Г., Гурбанова А. А., Якушин С. С. – Синдром Коуниса I типа, развившийся при введении плазмозамещающего раствора (клинический случай) – 2, 182
- Константинов С. Л., Чефранова Ж. Ю., Стрябова Г. И. и др. – Неиммуногенная стафилокиназа в лечении массивной тромбоэмболии лёгочной артерии высокого риска на фоне субдуральной гематомы – 3, 275
- Нефедова Д. А., Мясников Р. П., Куликова О. В. и др. – Семейное клиническое наблюдение варианта нуклеотидной последовательности гена MYBPC3 с разнообразием фенотипических проявлений – 5, 475
- Куликова О. В., Мясников Р. П., Киселева А. В., Гагарина Е. В., Нефедова Д. А., Букаева А. А., Жарикова А. А., Мершина Е. А., Мешков А. Н., Драпкина О. М. – Нарушения проводимости как ранний маркер гликогеноза сердца (синдром PRKAG2) – 6, 578

ТОЧКА ЗРЕНИЯ

- Дупляков Д. В., Шеховцова Л. В., Шибонкина Д. А. – Гендерные особенности и современная оценка тромбоэмболических осложнений при фибрилляции предсердий (обзор литературы) – 2, 188

- Андрияшкина Д. Ю., Демидова Н. А., Гевондян К. Р., Клименко А. А. – Митральная регургитация: причины и механизмы развития, диагностика и исходы – 3, 281
- Абдузамалова Н. М., Мамедов М. Н. – Новые аспекты диагностики синдрома такоцубо – 3, 289
- Марданов Б. У., Мамедов М. Н. – Диабетическая кардиомиопатия: исключительно осложнение или отдельное малоизученное заболевание? – 3, 298

ОБЗОРЫ

- Евсеева М. Е., Ерёмин М. В., Сергеева О. В. и др. – Предиктивный потенциал сердечно-лодыжечно-сосудистого индекса в рамках ангиологического скрининга лиц молодого возраста – 4, 387
- Давтян П. А., Загидуллин Н. Ш. – Плейотропные свойства прямых оральных антикоагулянтов — новые горизонты терапии – 4, 396

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

- Покровская М. С., Борисова А. Л., Имаева А. Э. и др. – Интеграция технологий биобанкирования в протоколы крупномасштабных проспективных эпидемиологических исследований – 5, 466

НОВОСТИ

- Марцевич С. Ю. – Результаты недавних рандомизированных контролируемых исследований, доложенных на очередном конгрессе Европейского общества кардиологов: все ли так просто в оценке их результатов? – 5, 492

ЮБИЛЕЙ

- Профессор Сыркин Абрам Львович (к 95-летию со дня рождения) – 2, 195



Даже при оптимальном контроле уровня HbA1c и артериального давления пациенты с хронической болезнью почек (ХБП) и сахарным диабетом 2-го типа (СД2) все еще находятся в группе риска¹⁻³

ВОСПАЛЕНИЕ И ФИБРОЗ

РАЗРУШАЮТ ПОЧКИ ВАШИХ ПАЦИЕНТОВ И ПОВЫШАЮТ
РИСК СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ КАТАСТРОФ¹⁻⁴

КОНТРОЛЯ HbA1c И АД У ПАЦИЕНТОВ С ХБП И СД2 МОЖЕТ БЫТЬ НЕДОСТАТОЧНО¹⁻³

- Воспаление и фиброз вследствие гиперактивации минералокортикоидных рецепторов могут способствовать прогрессированию ХБП и развитию жизнеугрожающих сердечно-сосудистых событий⁴
- Для снижения почечных и сердечно-сосудистых рисков необходимо воздействовать на каждый из механизмов полиорганного поражения^{1-4, 6}
- Для профилактики тяжелого поражения почек и сердечно-сосудистой системы необходима ранняя инициация многофакторной кардионепротекивающей терапии^{1, 5, 6}

HbA1c – гликированный гемоглобин; АД – артериальное давление; СД2 – сахарный диабет 2-го типа; ХБП – хроническая болезнь почек.
Литература: 1. Alicic R. Z. et al. Clin J Am Soc Nephrol. 2017; 12(12): 2032–2045. 2. Brenner B. M. et al. N Engl J Med. 2001; 345(12): 861–869. 3. Perkovic V. et al. N Engl J Med. 2019; 380(2): 295–306. 4. Bauersachs J. et al. Hypertension. 2015; 65(2): 257–263. 5. Kidney Disease: Improving Global Outcomes. KDIGO 2022 Clinical Practice Guideline for Diabetes Management in Chronic Kidney Disease. Kidney Int 2022; 102: S1–S128. 6. Мкртумян А. М. и соавт. Эффективная фармакотерапия. 2023; 19(12): 16–28.

Материал предназначен для специалистов здравоохранения
АО «БАЙЕР» 107113, Москва, 3-я Рыбинская ул., д. 18, стр. 2.
Тел.: +7 (495) 231 1200

Узнайте о ХБП
и СД2 больше



MA-M_FIN-RU-0201-1
от 16.08.2023