

ISSN 0022-9040  
ISSN 2412-5660 (Moskva. Online)

ИЗДАЕТСЯ С 1961 ГОДА

# КАРДИОЛОГИЯ

ЕЖЕМЕСЯЧНЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ



KARDIOLOGIA

11'2018

Том 58

**РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ  
ПСИХОСОЦИАЛЬНЫХ ФР  
У ПАЦИЕНТОВ С АГ И ИБС**

**ВТОРИЧНАЯ  
ПРОФИЛАКТИКА ИБС:  
КОМБИНИРОВАННЫЕ ПРЕПАРАТЫ**

**ОСОБЕННОСТИ ЭТИОЛОГИИ,  
КЛИНИЧЕСКИХ ПРОЯВЛЕНИЙ  
И ПРОГНОЗА У МОЛОДЫХ  
ПАЦИЕНТОВ С ИБС**

**ОСНОВНЫЕ ПОЛОЖЕНИЯ  
ПО ПЕРЕСМОТРУ  
ДИАГНОСТИЧЕСКИХ  
КРИТЕРИЕВ СИНДРОМОВ  
ВОЛНЫ J (ПО МАТЕРИАЛАМ  
СОГЛАСИТЕЛЬНОГО ДОКУМЕНТА  
APHRS/EHRA/HRS/  
SOLAEGE 2016 г.)**

**ВОЗМОЖНОСТИ ЭхоКГ  
С КОНТРАСТНЫМ УСИЛЕНИЕМ**

**НОВЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ  
РЕКОМЕНДАЦИИ  
АНА/ACC/HRS ПО ЛЕЧЕНИЮ  
АРИТМИЙ И ВНЕЗАПНОЙ  
СЕРДЕЧНОЙ СМЕРТИ**

# НАСТАЛО ВРЕМЯ ЮПЕРИО®

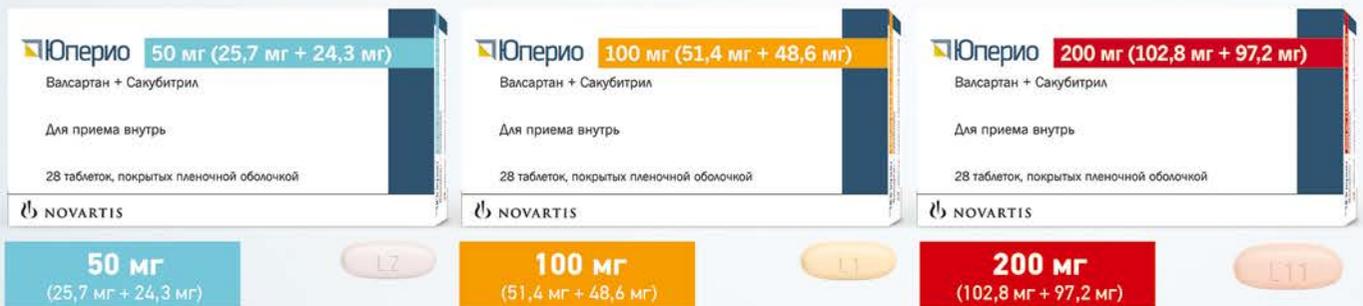


- **Доказанная положительная динамика качества жизни пациентов**<sup>\*1,2</sup>
- **20% снижение риска сердечно-сосудистой смерти и госпитализации**<sup>5\*1</sup>
- **Представитель нового класса препаратов АРНИ**<sup>1,3</sup>

**Юпердио®**  
Надмолекулярный комплекс  
Валсартан + Сакубитрил

## Показания к применению

**Хроническая сердечная недостаточность (II-IV класса по классификации NYHA) у пациентов с систолической дисфункцией с целью снижения риска сердечно-сосудистой смертности и госпитализации по поводу сердечной недостаточности.**



**КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ЮПЕРИО**  
Валсартан+сакубитрил, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 50 мг, 100 мг и 200 мг РУ № ЛП-003532.

**Перед началом применения ознакомиться с инструкцией по медицинскому применению.**  
**Показания к применению:** Хроническая сердечная недостаточность (II-IV класса по классификации NYHA) у пациентов с систолической дисфункцией с целью снижения риска сердечно-сосудистой смертности и госпитализации по поводу сердечной недостаточности. **Способ применения и дозы:** • Целевая (максимальная суточная) доза препарата Юпердио составляет 200 мг (102,8 мг + 97,2 мг) 2 раза в сутки. • Рекомендуемая начальная доза препарата Юпердио составляет 100 мг (51,4 мг + 48,6 мг) 2 раза в сутки. В зависимости от переносимости дозу препарата Юпердио следует увеличивать в два раза каждые 2-4 недели вплоть до достижения целевой (максимальной суточной) дозы 200 мг (102,8 мг + 97,2 мг) 2 раза в сутки. • Применение препарата Юпердио возможно не ранее, чем через 36 часов после отмены ингибитора АПФ или АРА II, или получавших эти препараты в низких дозах, начинать терапию препаратом Юпердио следует в дозе 50 мг (25,7 мг + 24,3 мг) 2 раза в сутки с медленным повышением дозы (удваивание суточной дозы 1 раз в 3-4 недели). • Пожилые пациенты и пациенты старше 65 лет коррекции режима дозирования не требуется. • Препарат Юпердио не рекомендуется для применения у детей в возрасте до 18 лет в связи с отсутствием данных по эффективности и безопасности. • Нарушение функции почек: у пациентов с нарушениями функции почек легкой (с СКФ 60-90 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>) или умеренной степени тяжести (с СКФ 30-60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>) коррекция дозы препарата не требуется. У пациентов с тяжелой степенью нарушения функции почек (с СКФ <30 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>) рекомендуется начальная доза препарата составляет 50 мг два раза в сутки с соблюдением осторожности. • Нарушение функции печени: у пациентов с нарушениями функции печени легкой степени (класс А по классификации Чайлд-Пью) коррекция дозы препарата не требуется. У пациентов с нарушениями функции печени умеренной степени (класс В по классификации Чайлд-Пью) рекомендуемая начальная доза препарата составляет 50 мг два раза в сутки. Препарат Юпердио не рекомендован к применению у пациентов с тяжелыми нарушениями функции печени (класс С по классификации Чайлд-Пью). **Противопоказания:** • Повышенная чувствительность к сакубитрилу или к валсартану, а также к другим вспомогательным компонентам препарата. • Одновременное применение с ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), а также период 36 часов после отмены ингибитора АПФ. • Наличие ангионевротического отека в анамнезе на фоне предшествующей терапии ингибиторами АПФ или АРА II. • Одновременное применение с алискиреном у пациентов с сахарным диабетом или у пациентов с умеренными или тяжелыми нарушениями функции почек (с СКФ <60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> площадью поверхности тела). • Нарушение функции печени тяжелой степени (класс С по классификации Чайлд-Пью). Витальный цирроз и холестаза. • Препарат Юпердио не рекомендуется для применения у детей в возрасте до 18 лет в связи с отсутствием данных по эффективности и безопасности. • Беременность, планирование беременности и период грудного вскармливания. • Одновременное применение с другими препаратами, содержащими АРА II, т.к. в состав препарата входит валсартан. **Особые указания:** • Двойная блокада ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) препарат Юпердио не следует применять одновременно с другими ингибиторами АПФ в связи с риском развития ангионевротического отека. • При возникновении выраженного снижения АД следует рассмотреть вопрос о коррекции дозы диуретиков, сопутствующих гипотензивных средств, а также об устращении причин возникновения выраженного снижения АД (например, гиповолемия). Если, несмотря на эти меры, выраженное снижение АД сохраняется, дозу препарата Юпердио следует уменьшить или препарат следует на время отменить. Окислительная стабильность: препарат Юпердио следует применять с осторожностью. • При применении препарата Юпердио у пациентов с тяжелыми нарушениями функции почек следует соблюдать осторожность. • Гиперкалиемия: препараты, способные увеличивать содержание калия в сыворотке крови (например, калийсберегающие диуретики, препараты калия) одновременно с препаратом Юпердио следует применять с осторожностью. В случае возникновения клинически значимой гиперкалиемии следует рассмотреть такие меры, как снижение потребления калия с пищей или коррекция дозы сопутствующих препаратов. Рекомендуется регулярно контролировать содержание калия в сыворотке крови, в особенности у пациентов с такими факторами риска, как тяжелые нарушения функции почек, сахарный диабет, гипотальмоستيонизм или диета с высоким содержанием калия. • Ангионевротический отек: при возникновении ангионевротического отека препарат Юпердио следует немедленно отменить и назначить надлежащее лечение и наблюдение за пациентом до полного и стойкого разрешения всех возникших симптомов. Повторно назначать препарат Юпердио не следует. Применение препарата у пациентов с ангионевротическим отеком в анамнезе не изучено, следует соблюдать осторожность при применении препарата у пациентов данной категории, т.к. они могут быть подвержены повышенному риску развития ангионевротического отека. Пациенты негроидной расы могут быть более подвержены риску ангионевротического отека. • У пациентов со стенозом почечной артерии препарат следует применять с осторожностью, регулярно контролировать функцию почек. **Беременность и период грудного вскармливания:** применение препарата во время беременности и в период грудного вскармливания противопоказано. • Следует информировать пациентов о сохранении репродуктивного потенциала в возможных последствиях применения препарата во время беременности, а также о необходимости использования надежных методов контрацепции во время лечения препаратом и в течение недели после его последнего приема. **Побочное действие:** Очень часто (≥10%): гиперкалиемия, артериальная гипотензия, нарушение функции почек. Часто (1-9%): кашель, головокружение, почечная недостаточность, диарея, гипонатриемия, утомляемость, головная боль, обмороч, тошнота, астения, ортостатическая гипотензия, головкружение. Нечасто (0,1-1%): ангионевротический отек, постуральное головокружение. **Взаимодействие:** • Одновременное применение противопоказано: с алискиреном у пациентов с сахарным диабетом 2 типа, применение с ингибиторами АПФ. Препарат Юпердио не следует применять ранее, чем через 36 часов после прекращения терапии ингибитором АПФ. Терапия ингибитором АПФ следует начинать не ранее, чем через 36 часов после приема последней дозы препарата Юпердио. • Одновременное применение не рекомендовано: АРА, одновременное применение препарата Юпердио с алискиреном следует избегать у пациентов с нарушениями функции почек (с СКФ <60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>). • Следует соблюдать осторожность при одновременном применении со статинами, сиклиадефолом, препаратами лития, калийсберегающими диуретиками, включая антагонисты минералокортикоидов (например, спиронолактон, триамтерен, амилорид), препаратами калия или заменителями соли, содержащими калий, нестероидными противовоспалительными средствами (НПВС), в т.ч. с селективными ингибиторами циклооксигеназы-2 (ингибиторами COX-2), ингибиторами OATP1B1, OATP1B3, OAT3 (например, рифампицином, циклоsporином) или MPR2 (например, ритонавиром).

**За более подробной информацией о препарате обратиться к инструкции по медицинскому применению препарата Юпердио, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 50 мг, 100 мг, 200 мг. ООО «НОВАРТИС ФАРМА»**

Только для медицинских и фармацевтических работников. Для распространения в местах проведения медицинских или фармацевтических выставок, семинаров, конференций и иных подобных мероприятий, АРНИ – ангиотензиновых рецепторов и неперилизининг ингибитор. NYHA – New York Heart Association (Нью-Йоркская Ассоциация кардиологов). ХСН – хроническая сердечная недостаточность

\* По сравнению с эналаприлом у пациентов с ХСН со сниженной фракцией выброса. 5 Госпитализация в связи с ухудшением сердечной недостаточности

1. McMurray et al. N Engl J Med 2014;371:993-1004. 2. Lewis et al. Circulation 2015;132:A17912. 3. Лечение болезней сердца. В.С. Моисеев, Ж.Д. Кобалава, С.В. Моисеев. Москва: ООО «Издательство «Медицинское информационное агентство», 2016. – 600 с.

Использованные изображения не являются изображениями реальных пациентов

# КАРДИОЛОГИЯ

ЕЖЕМЕСЯЧНЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

## KARDIOLOGIJA

## 11'2018

M O N T H L Y J O U R N A L

## Том 58

Журнал «Кардиология» осуществляет информационную и издательскую поддержку Минздрава РФ, Российского кардиологического общества и Московского международного форума кардиологов

«Кардиология» – рецензируемый научно-практический журнал, основанный в 1961 году. Учредитель – Региональная общественная организация популяризации научно-медицинской литературы «Кардиомаг».

Журнал зарегистрирован Федеральной службой по надзору за соблюдением законодательства в сфере массовых коммуникаций и охраны культурного наследия ПИ № ФС77-26694 от 22 декабря 2006 г. «Кардиология» цитируется и индексируется в Web of Science и Scopus

### РЕДАКЦИЯ

121087, г. Москва, проезд Береговой, д. 5, корпус 2, помещение 215  
тел.: +7 495 7652428  
(моб. тел.) +7 926 2038202  
E-mail: kruglova-cardio@mail.ru,  
Web-сайт: lib.ossn.ru

Руководитель редакции: Круглова И. М.  
Научные редакторы:  
Лякишев А. А., Савина Н. М., Явелов И. С.

### ИЗДАТЕЛЬ

ООО «Общество специалистов по сердечной недостаточности»

Директор Издательства:  
Чайковский М. Э.

Адрес для корреспонденции:  
121087, г. Москва, проезд Береговой, д. 5, корпус 2, помещение 215

### РАЗМЕЩЕНИЕ РЕКЛАМЫ

Заведующий отделом рекламы:  
Кочеткова И. Л.  
тел.: +7 495 7652428  
E-mail: kochetkova@ossn.ru

### ИНДЕКСЫ РОСПЕЧАТИ

Для индивидуальных подписчиков – 71440  
Для предприятий и организаций – 71441

Главный редактор – Беленков Юрий Никитич (Москва)  
Заместитель главного редактора – Арутюнов Григорий Павлович (Москва)  
Заместитель главного редактора – Мареев Вячеслав Юрьевич (Москва)  
Заместитель главного редактора – Сидоренко Борис Алексеевич (Москва)  
Ответственный секретарь – Лякишев Анатолий Александрович (Москва)  
Ответственный секретарь – Рылова Анна Константиновна (Москва)

### РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

|                             |                                 |                                   |
|-----------------------------|---------------------------------|-----------------------------------|
| Агеев Ф. Т. (Москва)        | Дупляков Д. В. (Самара)         | Розенштраух Л. В. (Москва)        |
| Алехин М. Н. (Москва)       | Задонченко В. С. (Москва)       | Руда М. Я. (Москва)               |
| Анкер Штефан (Германия)     | Затейщиков Д. А. (Москва)       | Соколов Е. И. (Москва)            |
| Ардашев А. В. (Москва)      | Капелько В. И. (Москва)         | Сеферович Петар (Сербия)          |
| Аронов Д. М. (Москва)       | Карпов Ю. А. (Москва)           | Ситникова М. Ю. (Санкт-Петербург) |
| Батыралиев Т. А. (Киргизия) | Кобалава Ж. Д. (Москва)         | Скибицкий В. В. (Краснодар)       |
| Бойцов С. А. (Москва)       | Козиолова Н. А. (Пермь)         | Тарловская Е. И. (Н. Новгород)    |
| Васюк Ю. А. (Москва)        | Лопатин Ю. М. (Волгоград)       | Филиппатос Герасимос (Греция)     |
| Галявич А. С. (Казань)      | Мамедов М. Н. (Москва)          | Фомин И. В. (Н. Новгород)         |
| Гарганеева А. А. (Томск)    | Марцевич С. Ю. (Москва)         | Чесникова А. И. (Ростов-на-Дону)  |
| Гендлин Г. Е. (Москва)      | Недогода С. В. (Волгоград)      | Шляхто Е. В. (Санкт-Петербург)    |
| Гиляревский С. Р. (Москва)  | Оганов Р. Г. (Москва)           | Явелов И. С. (Москва)             |
| Глезер М. Г. (Москва)       | Орлова Я. А. (Москва)           | Albert Waldo (США)                |
| Голицын С. П. (Москва)      | Палеев Н. Р. (Москва)           | Cappato Riccardo (Италия)         |
| Грацианский Н. А. (Москва)  | Панченко Е. П. (Москва)         | ČEŠKA Richard (Чехия)             |
| Гуревич М. А. (Москва)      | Перепеч Н. Б. (Санкт-Петербург) | Ma Chang-Sheng (Китай)            |
| Деев А. Д. (Москва)         | Першуков И. В. (Воронеж)        | C. Michael Valentine (США)        |
| Довгалецкий П. Я. (Саратов) | Погосова Н. В. (Москва)         | Samuel Lévy (Франция)             |
| Драпкина О. М. (Москва)     | Покровский А. В. (Москва)       |                                   |

### РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

|                            |                             |                          |
|----------------------------|-----------------------------|--------------------------|
| Адамян К. Г. (Армения)     | Иоселиани Д. Г. (Москва)    | Савина Н. М. (Москва)    |
| Азизов В. А. (Азербайджан) | Карпов Р. С. (Томск)        | Терещенко С. Н. (Москва) |
| Атьков О. Ю. (Москва)      | Коваленко В. Н. (Украина)   | Чазов Е. И. (Москва)     |
| Белов Ю. В. (Москва)       | Курбанов Р. Д. (Узбекистан) | Шалаев С. В. (Тюмень)    |
| Джусупов А. К. (Казахстан) | Попович М. И. (Молдавия)    |                          |

Журнал «Кардиология» входит в «Перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций», утвержденный Высшей аттестационной комиссией (ВАК). Импакт-фактор журнала 0,883.

Мнение издателя или редакционной коллегии журнала может не совпадать с точкой зрения авторов публикуемых материалов. Ответственность за содержание рекламы несут рекламодатели.

Отпечатано в ПК ПРИНТЭКС. Дата выхода 18.11.2018. Тираж 5 000 экз.

Перепечатка и любое воспроизведение материалов и иллюстраций в печатном или электронном виде из журнала «Кардиология» допускается только с письменного разрешения Издателя

© ООО «Общество специалистов по сердечной недостаточности»

# KARDIOLOGIJA

M O N T H L Y J O U R N A L

## КАРДИОЛОГИЯ

## 11'2018

ЕЖЕМЕСЯЧНЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

## vol. 58

The journal "KARDIOLOGIJA" provides information and publishing support the Ministry of Health,  
Russian Society of Cardiology and the Moscow International Forum of Cardiology

The journal "KARDIOLOGIJA"  
founded in 1961 year Scientific  
peer-reviewed medical journal

The Journal is in the List of the leading  
scientific journals and publications of the  
Supreme Examination Board  
The journal "KARDIOLOGIJA"

is cited and indexed: Web of Science и Scopus

Founder of the magazine

Regional Public Organization  
promotion of scientific  
and medical literature "Cardiomag"

Mass media registration certificate:  
ПИ № ФС77-26694, date 22.12.2006

### EDITORIAL OFFICE

121087, Russia, Moscow,  
Beregovoy proezd, 5-2-215,  
tel.: +7 495 7652428  
(mob.) +7 926 2038202

E-mail: kruglova-cardio@mail.ru,  
Web-сайт: lib.ossn.ru

Head of the Editorial office: Kruglova I. M.  
Scientific editors:  
Laykischev A. A., Savina N. M., Yavelov I. S.

### PUBLISHER

Russian Heart Failure Society  
Managing Editor: Chaikovskiy M. E.

### Address for correspondence:

121087, Russia, Moscow,  
Beregovoy proezd, 5-2-215,

### Catalog PRESSA ROSSII:

71440 – Personal, 71441 – Corporate

Editor in Chief of journal – Belenkov Yu. N. (Moscow)

Deputy Editor – Arutyunov G. P. (Moscow)

Deputy Editor – Mareev V. Yu. (Moscow)

Deputy Editor – Sidorenko B.A. (Moscow)

Responsible secretarial – Liakishev A.A. (Moscow)

Responsible secretarial – Rylova A. K. (Moscow)

### EDITORIAL BOARD

Ageev F. T. (Moscow)

Alekhin M.N. (Moscow)

Anker Stefan (Germany)

Ardashev A. V. (Moscow)

Aronov D. M. (Moscow)

Batyrallyev T. A. (Kyrgyzstan)

Boytsov S. A. (Moscow)

Vasyuk Yu. A. (Moscow)

Galyavich A. S. (Kazan)

Garganeeva A. A. (Tomsk)

Gendlin G. E. (Moscow)

Gilyarevsky S. R. (Moscow)

Glezer M. G. (Moscow)

Golitsyn S.P. (Moscow)

Gratsiansky N.A. (Moscow)

Gurevich M. A. (Moscow)

Deev A. D. (Moscow)

Dovgalevsky P. Ya. (Saratov)

Drapkina O. M. (Moscow)

Duplyakov D. V. (Samara)

Zadionchenko V. S. (Moscow)

Zateyschikov D. A. (Moscow)

Kapelko V. I. (Moscow)

Karpov Yu. A. (Moscow)

Kobalava Zh. D. (Moscow)

Koziolova N. A. (Perm)

Lopatin Yu. M. (Volgograd)

Mamedov M. N. (Moscow)

Martsevich S.J. (Moscow)

Nedogoda S. V. (Volgograd)

Oganov R. G. (Moscow)

Orlova Ia. A. (Moscow)

Paleev N. R. (Moscow)

Panchenko E. P. (Moscow)

Perepech N. B. (S-Petersburg)

Pershukov I. V. (Voronezh)

Pogosova N. V. (Moscow)

Pokrovsky A. V. (Moscow)

Rozenshtaukh L. V. (Moscow)

Ruda M. Ya. (Moscow)

Sokolov E. I. (Moscow)

Seferovich Petar (Serbia)

Sytnikova M. Yu. (S-Petersburg)

Skibitsky V. V. (Krasnodar)

Tarlovskaya E. I. (N-Novgorod)

Filippatos Gerasimos (Greece)

Fomin I. V. (N-Novgorod)

Chesnikova A. I. (Rostov-na-Donu)

Shlyakhto E. V. (S-Petersburg)

Yavelov I. S. (Moscow)

Albert Waldo (USA)

Cappato Riccardo (Italy)

ČEŠKA Richard (Czech Republic)

Ma Chang-Sheng (China)

C. Michael Valentine (USA)

Samuel Lévy (French)

### EDITORIAL COUNCIL

Adamyan K. G. (Armenia)

Azizov V. A. (Azerbaijan)

Atkov O. Yu. (Moscow)

Belov Y. V. (Moscow)

Dzhusipov A. K. (Kazakhstan)

Iosseliani D. G. (Moscow)

Karpov R. S. (Tomsk)

Kovalenko V. N. (Ukraine)

Kurbanov R. D. (Uzbekistan)

Popovich M. I. (Moldova)

Savina N. M. (Moscow)

Tereshchenko S. N. (Moscow)

Chazov E. I. (Moscow)

Shalaev S. V. (Moscow)

Russian Sitation Index (SCIENCE INDEX): Impact-factor (RCI-2013) 0,883

Complete versions of all issues are published: [www.elibrary.ru](http://www.elibrary.ru)

The opinion expressed in the Russian Heart Journal are those of the authors, and do not necessary reflect those of the Russian Heart Failure Society or Editorial Board.

Publisher is not responsible for the information contained in the Advertising.

Printed in PC PRINTEX.

Periodicity – 12 issues per year

Circulation – 5 000 copies

Reprint is possible only with permission of publishing house

© ООО «Общество специалистов по сердечной недостаточности»

# Содержание

## РАЗНОЕ

Погосова Н. В., Бойцов С. А., Оганов Р. Г., Костюк Г. П., Соколова О. Ю., Юферева Ю. М., Курсаков А. А., Аушева А. К., Выгодин В. А., Карпова А. В., Арутюнов А. А., Исакова С. С. *от имени исследователей 30 российских центров*  
Психосоциальные факторы риска у амбулаторных пациентов с артериальной гипертензией и ишемической болезнью сердца в 30 городах России: по данным исследования КОМЕТА

## ОБЗОРЫ

Гиляревский С. Р., Голишмид М. В., Кузьмина И. М. Ключевые недостатки вторичной профилактики ишемической болезни сердца с помощью лекарственной терапии: роль комбинированных препаратов с постоянными дозами в решении проблемы

Андреев Е. Ю., Явелов И. С., Лукьянов М. М., Вернохаева А. Н., Драпкина О. М., Бойцов С. А. Ишемическая болезнь сердца у лиц молодого возраста: особенности этиологии, клинических проявлений и прогноза

## НОВОСТИ НАУЧНОЙ ЖИЗНИ

Канорский С. Г., Мамедов М. Н., Оганов Р. Г. Конгресс Европейского общества кардиологов (Барселона, 2017 г.): результаты важнейших клинических исследований

## ПРАКТИЧЕСКАЯ КАРДИОЛОГИЯ ПРИЛОЖЕНИЕ ДЛЯ ПРАКТИЧЕСКИХ ВРАЧЕЙ

### ЛЕКЦИИ

Беленков Ю. Н., Снежицкий В. А., Гизатулина Т. П., Шпак Н. В., Кузнецов В. А., Мартыанова Л. У., Ардашев А. В. Пересмотр диагностических критериев синдромов J-волны: новые концепции и их актуальность для практики кардиолога (по материалам экспертного согласительного документа APHRS/EHRA/HRS/SOLAEGE 2016 г.)

### КЛИНИЧЕСКИЕ СЕМИНАРЫ

Алехин М. Н. Значение эхокардиографии с контрастным усилением левых камер сердца в клинической практике

# Contents

## MISCELLANEOUS

- 5 Pogosova N. V., Boitsov S. A., Oganov R. G., Kostyuk G. P., Sokolova O. Yu., Yufereva Yu. M., Kursakov A. A., Ausheva A. K., Vygodin V. A., Karpova A. V., Arutyunov A. A., Isakova S. S. *on Behalf of Investigators From 30 Centers in Russia*  
Psychosocial Risk Factors in Ambulatory Patients With Arterial Hypertension and Ischemic Heart Disease of 30 Cities in Russia: Data from the KOMETA (Comet) Study

## LITERATURE REVIEWS

- 17 Gilyarevsky S. R., Golshmid M. V., Kuzmina I. M. Key Drawbacks of Secondary Ischemic Heart Disease Prevention With Drug Therapy: the Role of Combination Fixed Dose Preparations in Solution of This Problem
- 24 Andreenko E. Yu., Yavelov I. S., Loukianov M. M., Vernohaeva A. N., Drapkina O. M., Boytsov S. A. Ischemic Heart Disease in Subjects of Young Age: Current State of the Problem. Features of Etiology, Clinical Manifestation and Prognosis

## NEWS OF SCIENTIFIC LIFE

- 35 Kanorskii S. G., Mamedov M. N., Oganov R. G. Congress of the European Society of Cardiology (Barcelona, 2017): Results of the Most Important Clinical Trials

## PRACTICAL CARDIOLOGY SUPPLEMENT FOR PRACTISING PHYSICIANS

### LECTURE

- 41 Belenkov Yu. N., Snezhitskiy V. A., Gizatulina T. P., Shpak N. V., Kuznetsov V. A., Martyanova L., Ardashev A. V. UN.Update of the Diagnostic Criteria of J-Wave Syndrome: New Concepts and Their Relevance to Cardiology Practice (According to Materials of J-Wave Syndromes Expert Consensus Conference Report: Emerging Concepts and Gaps in Knowledge (2016))

### CLINICAL SEMINARS

- 53 Alekhin M. N. Value of Contrast-Enhanced Echocardiography of Left Cardiac Chambers for Clinical Practice

## Содержание

Привалова Е. В., Лишута А. С.  
Антигипертензивная эффективность  
трехкомпонентной фиксированной  
комбинации периндоприла,  
индапамида и амлодипина: клиническая  
эффективность в амбулаторной практике  
(обсуждение результатов исследования ПЕТРА)

Остроумова О. Д., Кочетков А. И.  
Уруго-эластические и деформационные  
свойства миокарда – новая мишень  
антигипертензивной терапии

Ушкалова Е. А., Зырянов С. К., Затолочина К. Э.  
Методы лекарственной терапии  
хронической тромбоэмболической  
легочной гипертензии: современные  
подходы к ведению пациентов

### КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Миронов Н. Ю., Голицын С. П.  
Новые клинические рекомендации  
Американской ассоциации сердца/  
Американской коллегии кардиологов/Общества  
специалистов по нарушениям ритма сердца  
(АНА/АСС/НРС) по лечению больных  
с желудочковыми аритмиями и предотвращению  
внезапной сердечной смерти от 2017 г.

### КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

Цветкова О. А., Воронкова О. О., Абдуллаева Г. Б.  
Острое лекарственное поражение  
легких на фоне приема амиодарона

## Contents

63 Privalova E. V., Lishuta A. S.  
Antihypertensive Efficacy  
of a Triple Fixed-Dose Combination  
of Perindopril, Indapamide,  
and Amlodipine: Clinical Effectiveness  
in Ambulatory Practice  
(Results of the PETRA Study)

72 Ostroumova O. D., Kochetkov A. I.  
Myocardial Strain and Stiffness  
Parameters as a Novel Target  
of Antihypertensive Treatment

82 Ushkalova E. A., Zyryanov S. K., Zatochina K. E.  
Methods of Pharmacological Treatment  
of Chronic Thromboembolic Pulmonary  
Hypertension. Current Approaches  
to the Patients Management

### CLINICAL RECOMMENDATIONS

94 Mironov N. Yu., Golitsyn S. P.  
Review of New American  
Heart Association/American College  
of Cardiology/Heart Rhythm Society  
Guideline for Management of Patients  
With Ventricular Arrhythmias  
and the Prevention  
of Sudden Cardiac Death

### CASE REPORT

102 Tsvetkova O. A., Voronkova O. O., Abdullaeva G. B.  
Drug-Associated Acute Lung Injury  
During Amiodarone Uptake

Погосова Н. В.<sup>1</sup>, Бойцов С. А.<sup>2</sup>, Оганов Р. Г.<sup>1</sup>, Костюк Г. П.<sup>3</sup>, Соколова О. Ю.<sup>1</sup>, Юферева Ю. М.<sup>1</sup>, Курсаков А. А.<sup>1</sup>, Аушева А. К.<sup>1</sup>, Выгодин В. А.<sup>1</sup>, Карпова А. В.<sup>1</sup>, Арутюнов А. А.<sup>1</sup>, Исакова С. С.<sup>1</sup> от имени исследователей 30 российских центров

<sup>1</sup> ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр профилактической медицины» Минздрава России, Москва, Россия

<sup>2</sup> ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава России, Москва, Россия

<sup>3</sup> ГБУЗ «Психиатрическая клиническая больница № 1 им. Н. А. Алексеева» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия

## ПСИХОСОЦИАЛЬНЫЕ ФАКТОРЫ РИСКА У АМБУЛАТОРНЫХ ПАЦИЕНТОВ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ И ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА В 30 ГОРОДАХ РОССИИ: ПО ДАННЫМ ИССЛЕДОВАНИЯ КОМЕТА

Ключевые слова: сердечно-сосудистые заболевания, депрессия, тревожность, психосоциальные факторы риска, социально-экономический статус, тип личности D.

Ссылка для цитирования: Погосова Н. В., Бойцов С. А., Оганов Р. Г., Костюк Г. П., Соколова О. Ю., Юферева Ю. М., Курсаков А. А., Аушева А. К., Выгодин В. А., Карпова А. В., Арутюнов А. А., Исакова С. С. от имени исследователей 30 российских центров. Психосоциальные факторы риска у амбулаторных пациентов с артериальной гипертензией и ишемической болезнью сердца в 30 городах России: по данным исследования КОМЕТА. Кардиология. 2018;58(11):5–16.

### РЕЗЮМЕ

**Актуальность.** Психосоциальные факторы риска (ФР) вносят существенный вклад в популяционное бремя сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и их осложнений. **Цель.** Исследование КОМЕТА направлено на получение актуальной информации о психосоциальных ФР у амбулаторных пациентов с артериальной гипертензией (АГ) и/или ишемической болезнью сердца (ИБС), наблюдающихся в первичном звене здравоохранения 30 городов России. **Материалы и методы.** В 2016–2017 гг. при участии 325 врачей проведено многоцентровое кросс-секционное исследование, в которое включены 2775 пациентов в возрасте  $\geq 55$  лет с АГ и/или ИБС, обратившихся в государственные поликлиники. Были собраны социально-демографические, клинические характеристики пациентов, имеющиеся ФР, данные о приверженности больных к лечению. При оценке психосоциальных ФР учитывались уровень тревоги и депрессии, уровень стресса, наличие типа личности D и другие характеристики. **Результаты.** Включенную популяцию пациентов (72% женщин) характеризовала значительная распространенность психосоциальных ФР. У 24,5% имелся низкий уровень образования, у 44,2% – низкий уровень дохода; 25,2% сообщили об одиноком проживании, 6,3% испытывали социальную изоляцию. Повышенный уровень стресса выявлен у 67,8%, крайне высокий уровень стресса – у 10%; тип личности D – у 37,6% пациентов. Клинически выраженная тревожная симптоматика имела у 25,5%, клинически выраженная депрессивная симптоматика – у 16,3% пациентов. Большинство ФР достоверно чаще выявлялось у женщин, а также у пациентов более старшего возраста. На протяжении года до включения в исследование 33,1% пациентов принимали психотропные препараты, в основном растительные, и средства, содержащие барбитураты (27,1%). Кроме того, 30% пациентов имели снижение когнитивного функционирования. **Заключение.** В крупном всероссийском исследовании выявлена высокая распространенность психосоциальных ФР у амбулаторных пациентов с АГ и ИБС. Несмотря на положительную динамику распространенности тревожных и депрессивных состояний по сравнению с более ранними отечественными исследованиями, негативное влияние этих факторов на прогноз ССЗ и качество жизни пациентов требует оптимизации усилий по организации адекватной помощи, направленной на своевременную диагностику и коррекцию этих состояний.

Pogosova N. V.<sup>1</sup>, Boitsov S. A.<sup>2</sup>, Oganov R. G.<sup>1</sup>, Kostyuk G. P.<sup>3</sup>, Sokolova O. Yu.<sup>1</sup>, Yufereva Yu. M.<sup>1</sup>, Kursakov A. A.<sup>1</sup>, Ausheva A. K.<sup>1</sup>, Vygodin V. A.<sup>1</sup>, Karpova A. V.<sup>1</sup>, Arutyunov A. A.<sup>1</sup>, Isakova S. S.<sup>1</sup> on Behalf of Investigators From 30 Centers in Russia

<sup>1</sup> National Medical Research Center for Preventive Medicine, Moscow, Russia

<sup>2</sup> National Medical Research Center for Cardiology, Moscow, Russia

<sup>3</sup> Psychiatric Clinical Hospital № 1 named after N. A. Alekseev, Moscow, Russia

## PSYCHOSOCIAL RISK FACTORS IN AMBULATORY PATIENTS WITH ARTERIAL HYPERTENSION AND ISCHEMIC HEART DISEASE OF 30 CITIES IN RUSSIA: DATA FROM THE KOMETA (COMET) STUDY

Keywords: cardio-vascular diseases; hypertension; ischemic heart disease; depression; anxiety; psychosocial risk factors, socioeconomic status; personality type D.

For citation: Pogosova N. V., Boitsov S. A., Oganov R. G., Kostyuk G. P., Sokolova O. Yu., Yufereva Yu. M., Kursakov A. A., Ausheva A. K., Vygodin V. A., Karpova A. V., Arutyunov A. A., Isakova S. S. on Behalf of Investigators From 30 Centers in Russia. Psychosocial Risk Factors in Ambulatory Patients With Arterial Hypertension and Ischemic Heart Disease of 30 Cities in Russia: Data from the KOMETA (Comet) Study. *Kardiologiya*. 2018;58(11):5–16.

**SUMMARY.**

*Background.* Psychosocial (PS) risk factors (RF) make a substantial contribution in populational burden of cardio-vascular diseases (CVD) and their complications. *Purpose.* The KOMETA (Comet) study was directed to obtaining actual information on PSRF among ambulatory patients with arterial hypertension (AH) and/or ischemic heart disease (IHD) in 30 cities of Russian Federation. *Materials and methods.* This multicenter cross-sectional study was conducted in 2016–2017. Doctors participating in the study (n=325) recruited in state polyclinics 2775 patients aged ≥55 years with AH and/or IHD. Information collected from these patients comprised social-demographic and clinical characteristics, data on RF, adherence to therapy. Assessment of PSRF was carried out with consideration of levels of anxiety, depression and stress, presence of personality type D. *Results.* Population of patients studied (72% women) was characterized by considerable prevalence of PSRFs. Low levels of education and income were found in 24.5 and 44.2% of patients, respectively; 25.2% of patients reported living alone, 6.3% – felt social isolation. Elevated, extremely high levels of stress, type D personality were detected in 67.8, 10, and 37.6% of patients, respectively; clinically significant symptoms of anxiety and depression were found in 25.5 and 16.3%, respectively. Most RFs were significantly more often detected in women, and older people. One third of patients (33.1%) during a year preceding inclusion took some psychotropic drugs mainly herbal or barbiturate-containing (27.1%). Moreover, 30% of patients had lowering of cognitive functioning. *Conclusion.* In this large-scale study we revealed high prevalence of PSRFs among ambulatory patients with AH and/or IHD in Russia. Despite positive dynamics of prevalence of states of anxiety and depression relative to earlier studies in this country their negative impact on prognosis of CVD and quality of life of affected patients requires optimization of efforts for organization of adequate care and directed to timely diagnosis and correction of these states.

Несмотря на то что практически у всех пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) имеется хотя бы один традиционный фактор риска (ФР), включая курение, ожирение, дислипидемию, артериальную гипертензию (АГ), сахарный диабет, эти факторы не объясняют полностью все существующее популяционное бремя ССЗ, и в связи с этим в течение последних десятилетий очень активно изучалась роль психосоциальных ФР развития ССЗ. В результате был накоплен обширный массив информации, свидетельствующий, что психосоциальные факторы могут как потенцировать эффекты традиционных ФР, так и оказывать непосредственно причинное воздействие [1, 2]. В настоящее время взаимосвязь с заболеваемостью и прогнозом ССЗ (в отношении качества жизни, сердечно-сосудистых исходов, в том числе летальных) подтверждена для таких психосоциальных ФР, как низкий социально-экономический статус, низкая социальная поддержка или социальная изоляция, острый и хронический стресс, тип личности D, тревожность и депрессия. Это отражено в европейских [3] и российских национальных [4] рекомендациях по профилактике ССЗ, а также тематическом документе Европейской ассоциации по профилактике ССЗ и реабилитации [5].

Курение, низкий уровень физической активности и нездоровое питание, тесно связанное с ними ожирение чаще отмечаются у лиц с психосоциальными ФР развития ССЗ [3]. Кроме того, у пациентов, отягощенных этими ФР, гораздо труднее проводить поведенческие вмешательства (например, по отказу от курения), они хуже лечатся,

реже участвуют в программах реабилитации и вторичной профилактики [4]. Помимо этого, психосоциальные ФР, в частности, депрессия и хронический стресс, способны приводить к активации гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси и дисрегуляции симпатической части вегетативной нервной системы, следствиями чего могут стать вегетативная дисфункция, системное воспаление, инсулинорезистентность, дисфункция эндотелия, гиперреактивный ответ на стресс (со значительным повышением частоты сердечных сокращений и артериального давления), нарушения функций тромбоцитов и даже укорочение теломеров [2].

Результаты всемирно известного исследования INTERHEART [6] показали, что популяционный атрибутивный риск развития инфаркта миокарда при наличии кластера психосоциальных ФР, включая социальную изоляцию, депрессию, стресс на работе и стресс в жизни, составляет 40% у женщин и 25% у мужчин (после корректировки по традиционным ФР). Это означает, что в отсутствие психосоциальных ФР, 40 и 25% инфарктов миокарда у женщин и мужчин соответственно можно было бы предотвратить. В связи с этим очевидна важность дальнейшего изучения психосоциальных ФР развития ССЗ.

Исследование КОМЕТА направлено на получение актуальной информации о психосоциальных ФР у амбулаторных пациентов с наиболее распространенными ССЗ – с АГ и/или ишемической болезнью сердца (ИБС). Это вторая публикация по результатам исследования

КОМЕТА. В центре внимания первой публикации [7] были основные ФР развития ССЗ, в том числе отдельные сведения о тревожной и депрессивной симптоматике. В настоящей публикации представлены все психосоциальные ФР, включая их распространенность в общей популяции исследования и различных половозрастных подгруппах.

## Материалы и методы

Дизайн исследования КОМЕТА подробно описан в первой публикации по данному исследованию [7].

### Краткое изложение дизайна исследования

Клинико-эпидемиологическая часть исследования КОМЕТА, которая представляла собой кросс-секционное исследование, проводилась с июня 2016 г. по февраль 2017 г. в 30 городах России (Астрахань, Барнаул, Владимир, Вологда, Воронеж, Екатеринбург, Казань, Калининград, Кемерово, Краснодар, Красноярск, Курск, Липецк, Москва и Московская область, Нижний Новгород, Новоалтайск, Новосибирск, Омск, Пермь, Самара, Санкт-Петербург, Саратов, Смоленск, Томск, Тула, Тюмень, Уфа, Хабаровск, Чебоксары), представляющих 7 Федеральных округов страны. В каждом городе для участия в исследовании выбирались 2–5 типовых государственных медицинских учреждений, оказывающих первичную медико-санитарную помощь, в каждом из них приглашались 2–5 участковых врачей или врачей общей практики. Каждый врач включал в исследование всего 10 пациентов с верифицированной АГ и/или ИБС, которые последовательно приходили на прием в течение 1–2 рабочих дней и соответствовали критериям включения. Таким образом, в каждом городе в исследовании участвовали не менее 2 поликлиник, 10 врачей и 100 пациентов. Всего в реализации программы КОМЕТА приняли участие 325 врачей, а также 2775 амбулаторных пациентов с АГ и/или ИБС в возрасте от 55 до 96 лет (средний возраст  $66,7 \pm 7,9$  года), в том числе 1997 (72%) женщин и 778 (28%) мужчин. У 1687 (60,8%) участников исследования была диагностирована АГ, у 1015 (36,6%) – сочетание АГ и ИБС, у 73 (2,6%) – только ИБС. АГ имели 98,7% женщин и 94,1% мужчин ( $p < 0,001$ ). ИБС отмечалась у 32,5% женщин и 56,3% мужчин ( $p < 0,001$ ).

АГ считалась верифицированной при уровне артериального давления (АД)  $\geq 140/90$  мм рт. ст. и/или приеме антигипертензивной терапии, ИБС – при перенесенном и документально подтвержденном инфаркте (инфарктах) миокарда либо наличии типичных приступов стенокардии в сочетании с положительными результатами неинвазивного обследования (пробы с физической нагрузкой и/или стресс-эхокардиографии и/или мультиспиральной компьютерной томографии коронарных артерий)

и/или инвазивного обследования (коронарографии). Критериями исключения служили тяжелые острые состояния, хронические заболевания печени и почек в стадии декомпенсации, тяжелые психические расстройства, выходящие за рамки пограничных расстройств, наркотическая или алкогольная зависимость.

Каждый пациент подписывал информированное согласие. В исследовании анализировались социально-демографические характеристики пациентов: пол, возраст, семейное положение, наличие социальной поддержки, социально-трудовой статус, уровень дохода (по данным самооценки пациентов); имеющиеся ФР (курение, особенности питания, употребление алкоголя, уровень физической активности; пережитые в течение последнего года психотравмирующие события); жалобы; приверженность к приему рекомендованной по поводу АГ и/или ИБС медикаментозной терапии и причины низкой приверженности к лечению; другие имеющиеся заболевания (информация вносилась врачом), в том числе психические нарушения (тревога, фобии, депрессия, неврозы, зависимости и др.) в анамнезе.

Оценка уровня тревожной и депрессивной симптоматики проводилась с помощью Госпитальной шкалы тревоги и депрессии HADS (Hospital Anxiety and Depression Scale – HADS) [8]. Оценка 8–10 баллов по подшкалам тревоги и депрессии HADS-A и HADS-D считалась соответствующей наличию симптомов субклинической,  $\geq 11$  баллов – клинически выраженной тревожной и депрессивной симптоматики.

Скрининг в целях выявления когнитивных нарушений проводился при помощи скрининговых вопросов и теста рисования часов [7]. Для оценки уровня стресса использовалась визуальная аналоговая шкала (ВАШ) с диапазоном значений от 0 до 10 баллов.

Для определения типа личности D использовался опросник DS-14, состоящий из двух подшкал, направленных на выявление негативной аффективности и социального ингибирования [9]. Наличие типа личности D диагностировали при оценках  $> 10$  баллов по обеим подшкалам опросника DS-14.

Исследование КОМЕТА выполнено под эгидой ФГБУ «НМИЦ профилактической медицины» Минздрава России и Национального общества профилактической кардиологии.

Статистический анализ данных проводился в системе SAS (Statistical Analysis System, SAS Institute Inc., США) с применением стандартных алгоритмов вариационной статистики. Для количественных показателей, измеряемых по интервальной шкале, рассчитывали среднее значение, среднеквадратическое отклонение и ошибку среднего. Для качественных показателей, измеряемых по номинальной шкале, и порядковых показателей, изме-

ряемых по ранговой шкале, определяли частоту выявления показателя в процентах или частоту регистрации разных ранговых оценок показателя соответственно. Достоверность связи между показателями оценивали с помощью таблиц сопряженности с расчетом нескольких модификаций критерия  $\chi^2$ . При анализе межгрупповых различий показателей, измеренных по интервальной шкале, использовались критерий t Стьюдента и критерий Манна–Уитни для независимых выборок.

## Результаты и обсуждение

Сводные данные по психосоциальным ФР у пациентов с АГ и/или ИБС и их гендерным отличиям представлены в табл. 1.

### Низкий социально-экономический статус

Низкий уровень образования и дохода ассоциированы с худшими показателями здоровья [10] и выживаемости у больных ИБС [11]. Как и во многих других отечественных клинико-эпидемиологических исследованиях [12, 13], пациентов с АГ/ИБС, включенных в исследование КОМЕТА, отличал довольно высокий образовательный уровень: доля лиц с низким уровнем образования (ниже среднего специального) составляла всего 23,7%. При этом отсутствовали существенные различия между мужчинами и женщинами, что подтверждается сопоставимой средней длительностью обучения (см. табл. 1).

В исследование были включены пациенты в возрасте 55 лет и старше, тем не менее около 1/3 из них работали (гендерные различия отсутствовали), при этом инвалидность имела у каждой 3-й женщины и почти у 50% мужчин ( $p < 0,001$ ).

Несмотря на то что большинство пациентов имели высокий уровень образования и около 1/3 пациентов работали, уровень своего дохода считали низким почти 50% пациентов с АГ и/или ИБС, как мужчин, так и женщин. Причем тех, кто расценивал свой доход как низкий, было существенно больше среди женщин в возрасте старше 60 лет (в сравнении с женщинами 55–60 лет: 46,4% против 38,2%;  $p < 0,01$ ). Среди мужчин такого падения удовлетворенности своим доходом с возрастом не отмечалось.

Доля лиц с низким уровнем дохода в исследовании КОМЕТА была существенно выше, чем малоимущих, среди достигшего пенсионного возраста населения, по последним опубликованным данным Росстата за 2016 г. (12%) [14]. Очевидно, что расхождения могут быть обусловлены следующими факторами:

1. Разницей методологии: если в исследовании КОМЕТА анализировалась субъективная оценка своего дохода пациентами, то статистика Росстата основана на соотношении между реальным доходом и официально установленным прожиточным минимумом;

2. Участники включались в исследование только в муниципальных поликлиниках (где помощь оказывается на бесплатной для пациентов основе), в связи с этим доля лиц с низким уровнем дохода относительно общей популяции могла быть завышена.

Обнаруженные различия в отношении возрастной динамики удовлетворенности своим уровнем дохода у женщин вполне соответствуют данным, полученным в других странах: несмотря на то что в большинстве стран доля малообеспеченных граждан увеличивается с возрастом, пожилые женщины подвержены в этом отношении существенно большему риску [15].

### Низкая социальная поддержка

Низкая социальная поддержка увеличивает риск развития ИБС и ухудшает прогноз имеющегося заболевания [16]. Негативное влияние низкой социальной поддержки на прогноз у пациентов с сердечной недостаточностью усиливается при наличии у них депрессивной симптоматики [17]. Причем социальная изоляция существенно более важна для женщин, в частности, у них социальная изоляция в большей степени повышает риск смерти по сравнению с таковым у мужчин [18].

На момент включения в исследование КОМЕТА не состояли в официальном или гражданском браке (были разведенными, вдовыми или никогда не состояли в браке) 39,4% пациентов, в том числе 48,8% женщин и только 15,3% мужчин ( $p < 0,001$ ) (см. табл. 1; рис. 1). Среди женщин доля не состоящих в браке достоверно увеличивалась с возрастом – 36,9% среди пациенток в возрасте 55–60 лет и 52,4% среди более старших женщин ( $p < 0,001$ ). У мужчин процент разведенных и вдовых с возрастом существенно не увеличивался. Таким обра-

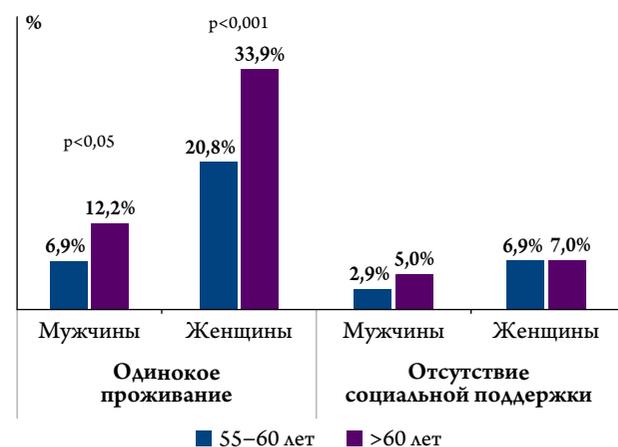


Рис. 1. Одинокое проживание и отсутствие социальной поддержки у пациентов с АГ и/или ИБС в разных половозрастных подгруппах.

Здесь и на рис. 2–4: АГ – артериальная гипертензия; ИБС – ишемическая болезнь сердца.

**Таблица 1. Психосоциальные ФР развития ССЗ у больных с АГ и/или ИБС и их гендерные различия**

| Психосоциальные характеристики и ФР  | Все пациенты<br>(n=2775) | Женщины<br>(n=1997) | Мужчины<br>(n=778) | P      |
|--|--------------------------|---------------------|--------------------|--------|
| <b>Низкий социально-экономический статус</b>   |                          |                     |                    |        |
| Низкий уровень образования (ниже среднего специального), %   | 24,5                     | 23                  | 27                 | нд     |
| Длительность обучения, годы, среднее±СО  | 13,1±2,8                 | 13,1±2,8            | 13,2±2,9           | нд     |
| Низкий уровень дохода, %   | 44,2                     | 44,4                | 43,7               | нд     |
| <b>Низкая социальная поддержка</b>   |                          |                     |                    |        |
| Не состоят в браке (официальном или гражданском), %  | 39,4                     | 48,8                | 15,3               | <0,001 |
| Одинокое проживание, %   | 25,2                     | 30,8                | 10,9               | <0,001 |
| Социальная изоляция, %   | 6,3                      | 7,1                 | 4,5                | <0,05  |
| <b>Стрессы</b>   |                          |                     |                    |        |
| Усредненный уровень стресса по ВАШ, баллы, среднее±СО  | 5,5±2,3                  | 5,6±2,4             | 5,1±2,2            | <0,001 |
| Повышенный уровень стресса (≥5 баллов по ВАШ), %   | 67,8                     | 69,2                | 64,2               | <0,05  |
| Высокий уровень стресса (≥7 баллов по ВАШ), %  | 34,6                     | 36,9                | 28,2               | <0,001 |
| Очень высокий уровень стресса (9–10 баллов по ВАШ), %  | 10,0                     | 11,6                | 5,8                | <0,001 |
| Наличие психотравмирующих ситуаций в течение года, %   | 63,8                     | 66,5                | 56,6               | <0,001 |
| <b>Основные причины пережитых стрессов</b>   |                          |                     |                    |        |
| Ухудшение собственного здоровья, %   | 33,8                     | 34,3                | 32,6               | нд     |
| Тяжелые заболевания близких, %   | 17,1                     | 19,8                | 10,4               | <0,001 |
| Смерть близкого родственника, %  | 17,3                     | 18,8                | 13,6               | <0,01  |
| Конфликты в семье, %   | 11,9                     | 13,2                | 8,4                | <0,001 |
| Стресс из-за финансовых трудностей, %  | 8,7                      | 9,2                 | 7,4                | нд     |
| Выход на пенсию, %   | 5,2                      | 4,9                 | 5,7                | нд     |
| Уход взрослых детей из дома, %   | 4,3                      | 4,7                 | 2,9                | <0,05  |
| Стресс на работе, %  | 3,3                      | 2,9                 | 4,4                | нд     |
| Потеря работы, %   | 2,0                      | 1,6                 | 3,6                | <0,01  |
| Развод, %  | 1,0                      | 1,2                 | 0,4                | <0,05  |
| Проблемы с законом, %  | 0,3                      | 0,3                 | 0,26               | нд     |
| Число психотравмирующих ситуаций, среднее±СО   | 1,1±1,1                  | 1,1±1,2             | 0,9±1,0            | <0,001 |
| Отсутствие стрессов в течение 1 года, %  | 36,3                     | 33,5                | 43,4               | <0,001 |
| 1 психотравмирующая ситуация, %  | 36,7                     | 38,1                | 32,9               | <0,05  |
| 2 психотравмирующие ситуации, %  | 16,5                     | 17,1                | 14,9               | нд     |
| ≥3 психотравмирующие ситуации, %   | 10,6                     | 11,3                | 8,8                | <0,05  |
| <b>Тип личности D</b>  |                          |                     |                    |        |
| Тип личности D, %  | 37,6                     | 39,5                | 32,9               | <0,01  |
| Негативная аффективность, %  | 55,6                     | 59,8                | 44,6               | <0,001 |
| Социальное ингибирование, %  | 50,7                     | 51,1                | 49,7               | нд     |
| <b>Тревожная и депрессивная симптоматика</b>   |                          |                     |                    |        |
| Усредненная оценка по HADS-A, баллы, среднее±СО  | 7,5±4,2                  | 7,9±4,2             | 6,4±4,0            | <0,001 |
| Клинически выраженная тревожная симптоматика (>11 баллов по HADS-A), %   | 25,5                     | 28,7                | 17,3               | <0,001 |
| Субклиническая тревожная симптоматика (8–10 баллов по HADS-A), %   | 21,7                     | 23,4                | 17,3               | <0,001 |
| Отсутствие тревоги (<8 баллов по HADS-A), %  | 52,8                     | 47,9                | 65,4               | <0,001 |
| Усредненная оценка по HADS-D, баллы, среднее±СО  | 6,9±3,8                  | 7,1±3,8             | 6,6±3,8            | <0,01  |
| Клинически выраженная депрессивная симптоматика (≥11 баллов по HADS-D), %  | 16,3                     | 17,2                | 13,8               | <0,05  |
| Субклиническая депрессивная симптоматика (8–10 баллов по HADS-D), %  | 26,2                     | 26,6                | 25,4               | нд     |
| Отсутствие депрессивной симптоматики (<8 баллов по HADS-D), %  | 57,5                     | 56,2                | 60,8               | <0,05  |
| Наличие сочетанной тревожной и депрессивной симптоматики (≥8 баллов по обеим подшкалам HADS), %                        | 29,5                     | 32,5                | 21,7               | <0,001 |
| Наличие клинически выраженной сочетанной тревожной и депрессивной симптоматики (≥11 баллов по обеим подшкалам HADS), % | 8,3                      | 8,8                 | 7,0                | нд     |

АГ – артериальная гипертензия; ИБС – ишемическая болезнь сердца; ФР – факторы риска; ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания; ВАШ – визуальная аналоговая шкала. Здесь и в табл. 2, 3: данные представлены как среднее значение ± среднееквадратическое, или стандартное, отклонение либо в виде числа пациентов в процентах; нд – недостоверно.

зом, не состоящие в браке женщины существенно преобладали в обеих рассматриваемых возрастных подгруппах ( $p < 0,001$  в обоих случаях).

Об одиноком проживании сообщили около  $\frac{1}{4}$  пациентов, чаще женщины (30,8% против 10,9%;  $p < 0,001$ ). Как видно из рис. 1, доля одиноко проживающих увеличивалась с возрастом как у мужчин, так и у женщин, однако у женщин этот скачок был значительно более резким (и доля исходно одиноких была тоже существенно выше).

Несмотря на представленные данные, большинство пациентов, включенных в исследование КОМЕТА, отметили удовлетворенность уровнем социальной поддержки: об отсутствии социальной поддержки (социальной изоляции) сообщили лишь 6,3% пациентов (7,1% женщин и 4,5% мужчин;  $p < 0,05$ ). Как видно из рис. 1, этот показатель практически не увеличивался с возрастом независимо от пола пациентов. Низкий уровень социальной изоляции мужчин вполне объясним, поскольку большинство из них состояли в браке. Обнаруженное несоответствие между значительной долей не состоящих в браке, одиноко проживающих женщин, особенно в более старшей возрастной группе, и их удовлетворенностью социальной поддержкой, очевидно, связано с тем, что несмотря на уменьшение числа социальных контактов в пожилом возрасте, те социальные связи, которые все же сохраняются у представителей старших возрастных групп, часто оказываются более интенсивными и качественными [19].

### Стрессы

Усредненный уровень психоэмоционального стресса у пациентов с АГ и/или ИБС был выше среднего уровня (более 5 баллов по 10-балльной ВАШ) (см. табл. 1). Анализ индивидуальных показателей уровня стресса свидетельствует о том, что почти 70% больных с АГ/ИБС отмечали повышенный уровень стресса ( $\geq 5$  баллов), а 34,6% пациентов указали на высокий уровень стресса ( $\geq 7$  баллов). Обращает внимание, что у 10% пациентов с АГ и/или ИБС имелся очень высокий уровень стресса (9–10 баллов по ВАШ).

Исследование КОМЕТА наглядно показало, что среди пациентов с АГ и/или ИБС хроническому стрессу больше подвержены женщины: у них достоверно выше усредненный уровень хронического психоэмоционального стресса, чаще отмечаются повышенный и высокий уровни стресса, в 2 раза больше женщин, чем мужчин, имеют очень высокий уровень стресса (11,6% против 5,8%;  $p < 0,001$ ).

Как показано на рис. 2, повышенный уровень стресса был более характерен для мужчин 55–60 лет (в сравнении с категорией старше 60 лет), у женщин уровень стресса не зависел от возраста. Возможно, это различие связано с тем, что абсолютное большинство мужчин в возраст-



Рис. 2. Уровни стресса и пережитые психотравмирующие события на протяжении года до включения в исследование у пациентов с АГ и/или ИБС в различных половозрастных подгруппах.

те 55–60 лет работали (накладывался стресс на работе) и кроме того, это был для них непростой период подготовки к выходу на пенсию.

О пережитых в течение года до включения в исследование КОМЕТА психотравмирующих событиях сообщили более 60% больных с АГ и/или ИБС, из них 36,7% пережили одно, 16,5% – два и 10,6% – три и более психо-

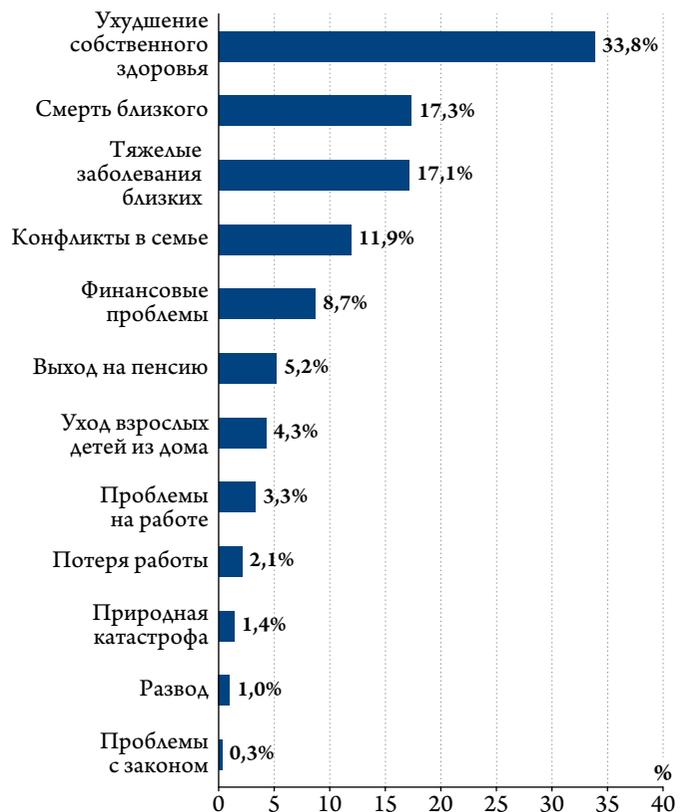


Рис. 3. Психотравмирующие события на протяжении последнего года перед включением в исследование у пациентов с АГ и/или ИБС.

травмирующих события (см. табл. 1). Пациентки пережили такие события чаще мужчин (66,5% против 56,6%;  $p < 0,001$ ).

Среди различных видов пережитых психотравмирующих событий пациенты с АГ/ИБС чаще всего испытывали стресс, связанный с ухудшением собственного здоровья (более 1/3 пациентов, без различий между мужчинами и женщинами; рис. 3). Около 17% пациентов указали, что в течение года до включения в исследование КОМЕТА пережили так называемые стрессы большой силы, связанные со смертью и тяжелыми заболеваниями близких людей. Каждый десятый пациент в качестве источника пережитого стресса назвал конфликты в семье. Все перечисленные виды психотравмирующих событий более типичны для женщин (см. табл. 1).

Полученные данные важны с точки зрения их вероятного влияния на прогноз ССЗ. Показана взаимосвязь между хроническим стрессом и ишемическими осложнениями у женщин [20], а также связь острых стрессов, особенно большой силы, с фатальными и нефатальными осложнениями ССЗ [21, 22].

#### Тип личности D

Несмотря на то что в последние годы тип личности D рассматривается в качестве независимого ФР развития ИБС [3, 4], до настоящего времени крупных исследований по изучению распространенности и прогностической значимости этого ФР в нашей стране не проводилось. КОМЕТА – первое крупное отечественное исследование, в котором изучается распространенность типа личности D и его влияние на прогноз ССЗ (в рамках проспективной части исследования [7]).

Согласно результатам исследования КОМЕТА, распространенность типа личности D среди пациентов с АГ и/или ИБС составляет 37,6%, что вполне соответствует мировому опыту, согласно которому она может достигать 30–40% в различных популяциях пациентов с ССЗ [9, 23].

При этом результаты исследования продемонстрировали существенное преобладание типа личности D и его компонента негативной аффективности у женщин: тип личности D – 39,5% против 32,9% ( $p < 0,01$ ), негативная аффективность – 59,8% против 44,6% у мужчин ( $p < 0,001$ ). Другой компонент типа личности D – социальное ингибирование – отмечен у почти 50% женщин и мужчин без существенных гендерных отличий. Полученные данные о большей распространенности типа личности D у женщин согласуются с данными литературы: более высокая частота обнаружения этого типа личности у женщин показана как в общей популяции [24], так и у больных ИБС [25]. Рис. 4 наглядно демонстрирует, что тип личности D и, в частности, его компонент

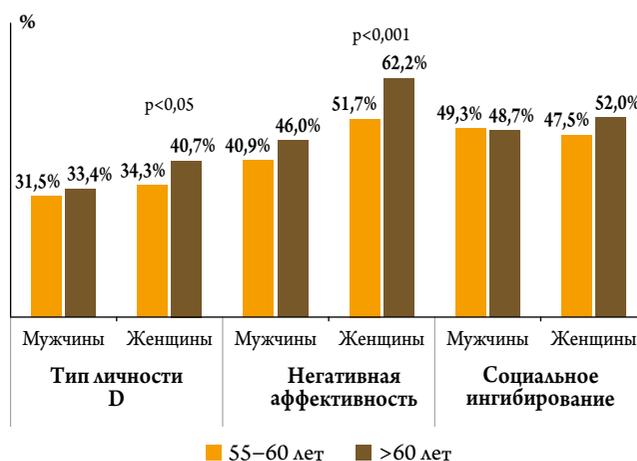


Рис. 4. Тип личности D и его компоненты у пациентов с АГ и/или ИБС в различных половозрастных подгруппах.

«негативная аффективность» чаще отмечаются у женщин более старшего возраста. У мужчин различий по возрастным категориям не обнаружено.

#### Тревожная и депрессивная симптоматика

Тревожные состояния являются независимыми ФР развития сердечно-сосудистых осложнений и смерти от них [2–5]. При наличии депрессивной симптоматики у больных ССЗ риск неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов возрастает в 1,6–2,2 раза [2–5, 22].

В табл. 1 и 2 представлена распространенность тревожной и депрессивной симптоматики у пациентов с АГ и/или ИБС, пришедших на прием к участковым врачам/врачам общей практики 30 городов Российской Федерации. Усредненная оценка по подшкале тревоги HADS-A у больных АГ и/или ИБС составила  $7,5 \pm 4,2$  балла, по подшкале депрессии HADS-D –  $6,9 \pm 3,8$  балла. Тревожная симптоматика различной степени выраженности имела у 47,2% больных, при этом у 25,5% она носила клинически значимый характер. Депрессивная симптоматика различной степени выраженности отмечалась у 42,5% больных АГ и/или ИБС, клинически значимой она была у 16,3% больных. Сочетание клинически значимой тревожной и депрессивной симптоматики (>11 баллов по обеим подшкалам HADS) выявлено у 8,3% пациентов.

При этом тревожность была более типична для женщин: усредненная оценка по подшкале тревоги HADS-A составила у женщин  $7,9 \pm 4,2$  балла, у мужчин –  $6,4 \pm 4,0$  балла ( $p < 0,001$ ). В отношении депрессивной симптоматики картина была во многом аналогичной: усредненная оценка по подшкале HADS-D у женщин –  $7,1 \pm 3,8$  балла, у мужчин –  $6,6 \pm 3,8$  балла ( $p < 0,01$ ).

Симптомы тревожности различной степени выраженности имели 52,1% женщин и 34,6% мужчин ( $p < 0,001$ ),

Таблица 2. Возрастные различия психосоциальных ФР развития ССЗ у мужчин и женщин с АГ и/или ИБС

| Характеристики  | Возраст 55–60 лет | Возраст > 60 лет | p      |
|---|-------------------|------------------|--------|
| <b>Женщины</b>  |                   |                  |        |
| Наличие тревожной симптоматики ( $\geq 8$ баллов по подшкале HADS-A), %   | 45,0              | 54,2             | <0,001 |
| Наличие клинически выраженной тревожной симптоматики ( $\geq 11$ баллов по подшкале HADS-A), %                                | 26,4              | 29,5             | нд     |
| Наличие депрессивной симптоматики ( $\geq 8$ баллов по подшкале HADS-D), %  | 38,3              | 45,3             | <0,01  |
| Наличие клинически выраженной депрессивной симптоматики ( $\geq 11$ баллов по подшкале HADS-D), %                             | 13,2              | 18,2             | <0,05  |
| Наличие сочетанной тревожной и депрессивной симптоматики ( $\geq 8$ баллов по обеим подшкалам HADS), %                        | 28,8              | 33,5             | нд     |
| Наличие клинически выраженной сочетанной тревожной и депрессивной симптоматики ( $\geq 11$ баллов по обеим подшкалам HADS), % | 7,1               | 9,2              | нд     |
| <b>Мужчины</b>  |                   |                  |        |
| Наличие тревожной симптоматики ( $\geq 8$ баллов по HADS-A), %  | 36,1              | 34,3             | нд     |
| Наличие клинически выраженной тревожной симптоматики ( $\geq 11$ баллов по HADS-A), %   | 17,1              | 17,3             | нд     |
| Наличие депрессивной симптоматики ( $\geq 8$ баллов по HADS-D), %   | 28,8              | 42,4             | <0,001 |
| Наличие клинически выраженной депрессивной симптоматики ( $\geq 11$ баллов по HADS-D), %                                      | 9,3               | 15,5             | <0,05  |
| Наличие сочетанной тревожной и депрессивной симптоматики ( $\geq 8$ баллов по обеим подшкалам HADS), %                        | 20,0              | 22,5             | нд     |
| Наличие клинически выраженной сочетанной тревожно-депрессивной симптоматики ( $\geq 11$ баллов по обеим подшкалам HADS), %    | 6,3               | 7,2              | нд     |

ФР – факторы риска; ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания; ВАШ – визуальная аналоговая шкала; АГ – артериальная гипертензия; ИБС – ишемическая болезнь сердца.

при этом у 28,7% женщин и 17,3% мужчин они носили клинически значимый характер ( $p < 0,001$ ). В отношении депрессивной симптоматики картина была во многом аналогичной. Депрессивная симптоматика различной степени выраженности отмечалась у 43,8% женщин и 39,1% мужчин с АГ и/или ИБС ( $p < 0,05$ ), клинически значимой она была у 17,2% женщин и 13,8% мужчин ( $p < 0,05$ ). Сочетанная тревожная и депрессивная симптоматика различной выраженности ( $\geq 8$  баллов по обеим подшкалам HADS) достоверно чаще выявлялась у женщин (32,5% против 21,7% у мужчин;  $p < 0,001$ ). Сочетание клинически значимой тревожной и депрессивной симптоматики ( $\geq 11$  баллов по обеим подшкалам HADS) зарегистрировано у 8,3% больных АГ/ИБС, при этом гендерных различий не выявлено.

Показательно, что женский пол увеличивал вероятность наличия тревожной симптоматики более чем в 2 раза (отношение шансов – ОШ 2,2 при 95% доверительном интервале – ДИ от 1,8 до 2,7;  $p < 0,001$ ), а депрессивной симптоматики – на 30% (ОШ 1,3; 95% ДИ от 1,03 до 1,7;  $p < 0,05$ ).

Распространенность клинически выраженной депрессивной симптоматики у больных с АГ и/или ИБС в исследовании КОМЕТА примерно соответствовала результатам других исследований, согласно которым частота ее выявления у пациентов с ССЗ составляет в среднем 15–20% [2, 5, 26]. Распространенность тревожной симптоматики у пациентов с АГ и/или ИБС в исследовании КОМЕТА

оказалась выше средневропейского уровня, в частности, по данным исследования EUROASPIRE IV [27].

У пациентов с АГ и/или ИБС старших возрастных категорий значительно чаще выявлялась как субклиническая, так и клинически значимая депрессивная симптоматика, а у женщин чаще отмечалась также тревожная симптоматика (см. табл. 2). Принадлежность к возрастной группе >60 лет на 70% увеличивала вероятность наличия депрессивной симптоматики (ОШ 1,7 при 95% ДИ от 1,3 до 2,2;  $p < 0,001$ ), но не имела достоверных ассоциаций с наличием тревожной симптоматики (ОШ 1,2 при 95% ДИ от 0,99 до 1,5;  $p = 0,059$ ). В этом отношении результаты исследования КОМЕТА согласуются с данными анализа психосоциальных ФР в исследовании EUROASPIRE IV [27], в котором принадлежность к более старшим возрастным группам ассоциировалась с увеличением распространенности депрессивной симптоматики, а в отношении симптомов тревожности картина была обратной.

Продемонстрированные гендерные различия частоты выявления тревожной и депрессивной симптоматики у больных с АГ и/или ИБС соответствуют известным литературным данным. В большом числе исследований установлена более высокая частота депрессивной симптоматики у женщин [3, 4]. Аналогичные закономерности существуют и в отношении тревожности, которая чаще встречается у женщин, как в общей популяции [28], так и среди пациентов с ССЗ [27].



Вместе с тем нельзя не отметить уменьшение распространенности тревожной и депрессивной симптоматики среди пациентов с АГ и/или ИБС по данным исследования КОМЕТА по сравнению с более ранними российскими работами, в первую очередь, исследованиями КООРДИНАТА и РЕЛИФ [12, 29], которые были наиболее сопоставимы с обсуждаемым исследованием по дизайну и методологии. Обнаруженная позитивная динамика, вероятнее всего, связана с улучшением социально-экономической ситуации в стране за последние годы.

Важно подчеркнуть, что выявленная у больных с АГ/ИБС тревожная и депрессивная симптоматика ранее не была диагностирована, пациенты не имели соответствующего текущего диагноза. Это согласуется с результатами других исследований, как отечественных, так и зарубежных, показавших, что в абсолютном большинстве случаев тревожная и депрессивная симптоматика у больных с ССЗ остается недиагностированной, а пациенты не получают должной помощи [3, 4], что может негативно влиять на результаты лечения и исходы заболевания.

**Психические нарушения в анамнезе и прием психотропных препаратов**

Отдельного внимания заслуживают полученные в программе КОМЕТА данные о психических нарушениях, которые выявлялись у пациентов с АГ и/или ИБС на протяжении жизни, а также о психотропных препаратах, которые они принимали в течение года до включения в исследование.

Необходимо отметить, что участковые врачи/врачи общей практики, участвовавшие в программе, не имели специальной подготовки в области диагностики психических расстройств и опирались на общие знания и субъективную оценку наличия у пациентов тех или иных психических нарушений. Согласно мнению врачей, психические нарушения в анамнезе отмечались у 13,5% пациентов с АГ и/или ИБС, включенных в исследование КОМЕТА, причем у женщин в 2 раза чаще, чем у мужчин (15,5% про-

тив 8,6%;  $p < 0,001$ ; см. табл. 3). Наиболее часто, по оценкам врачей, у пациентов имелись следующие психические нарушения: тревожное состояние – 6,7%; депрессия – 3,1%; далее следовали тревожно-депрессивное состояние – 0,5%, невроз – 0,4%, нарушения сна – 0,2%, агрессивность – 0,2%. Другие категории (фобии, снижение настроения, плаксивость, деменция) отмечались в единичных случаях. У 1,9% пациентов врачи указали на наличие психических нарушений, но затруднились их квалифицировать.

Несмотря на то что деменция, по мнению врачей, имела в единичных случаях, у 30% пациентов с АГ/ИБС выявлены когнитивные нарушения по результатам тестирования часов ( $\leq 3$  баллов). Причем когнитивные нарушения не имели гендерных отличий, в том числе у пациентов разных возрастных категорий (55–60 лет и старше 60 лет).

Согласно сведениям, полученным от пациентов с АГ и/или ИБС, 33,1% из них на протяжении года до включения в исследование КОМЕТА принимали психотропные препараты, причем 27,1% принимали препараты растительного происхождения и различные средства, содержащие барбитураты (корвалол, валокордин и др.); 9,4% пациентов сообщили о приеме противотревожных препаратов. Антидепрессанты и нейролептики использовались крайне редко, независимо от пола пациентов. Важно отметить, что психотропные препараты в целом, а также растительные средства, содержащие барбитураты, и противотревожные препараты существенно чаще использовали женщины (см. табл. 3).

С учетом выявленной в исследовании КОМЕТА высокой распространенности тревожной и депрессивной симптоматики у пациентов с АГ и/или ИБС в условиях территориальных поликлиник, такое редкое назначение антидепрессантов косвенно подтверждает недостаточный охват этой категории пациентов адекватной помощью. Вместе с тем потребность в психотропных препаратах у пациентов, очевидно, имела, и они пытались самостоятельно корректировать свое состояние. По-видимому, с этим связана высокая частота приема

**Таблица 3.** Наличие у пациентов с АГ и/или ИБС психических нарушений в анамнезе, по мнению врачей, и прием пациентами психотропных препаратов в течение года до включения в исследование

| Характеристика   | Все пациенты (n=2775) | Женщины (n=1997) | Мужчины (n=778) | P      |
|--|-----------------------|------------------|-----------------|--------|
| Психические нарушения в анамнезе, по мнению врачей, %                                  | 13,5                  | 15,5             | 8,6             | <0,001 |
| Прием пациентами психотропных препаратов в течение года до включения в исследование, % | 33,1                  | 37,4             | 22,2            | <0,001 |
| Растительные и барбитурат-содержащие препараты, %                                      | 27,1                  | 30,9             | 17,4            | <0,001 |
| Противотревожные препараты, %  | 9,4                   | 10,7             | 6,0             | <0,001 |
| Антидепрессанты, %   | 1,6                   | 1,5              | 1,9             | нд     |
| Нейролептики, %  | 1,3                   | 1,3              | 1,3             | нд     |

АГ – артериальная гипертензия; ИБС – ишемическая болезнь сердца.

пациентами с АГ и/или ИБС психотропных препаратов безрецептурного ряда (каждый третий пациент сообщил о приеме этих средств в течение последнего года).

### Заключение

У пациентов с артериальной гипертензией и/или ишемической болезнью сердца, пришедших на амбулаторный прием в территориальные поликлиники к участковым врачам или врачам общей практики 30 городов России, при целенаправленном скрининге выявлена существенная распространенность психосоциальных факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, в частности типа личности D, тревожной и депрессивной симптоматики. Установлена большая отягощенность психосоциальных факторов риска таких пациен-

ток, а также представителей более старших возрастных групп. Возможно, именно психосоциальные факторы риска ответственны за более низкие показатели качества жизни и выживаемости после перенесенных сердечно-сосудистых осложнений, типичные для женщин, имеющих ишемическую болезнь сердца [3]. Несмотря на то что установлена отчетливая позитивная динамика в отношении распространенности тревожной и депрессивной симптоматики у больных с артериальной гипертензией/ишемической болезнью сердца по сравнению с более ранними отечественными исследованиями, следует учитывать их негативное влияние на приверженность пациентов к лечению, участию в программах реабилитации и вторичной профилактики, а также на прогноз сердечно-сосудистых заболеваний.

### Information about the author:

National Medical Research Center for Preventive Medicine, Moscow, Russia

Yufereva Yulia M. – MD, PhD.

E-mail: Yuufereva@gnicpm.ru

### ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Neylon A., Canniffe C., Anand S. et al. A global perspective on psychosocial risk factors for cardiovascular disease. *Prog Cardiovasc Dis* 2013;55 (6):574–581.
2. Rozanski A. Psychosocial risk factors and cardiovascular disease: epidemiology, screening, and treatment considerations. *Cardiovascular Innovations and Applications* 2016;1 (4):417–431.
3. Piepoli M.F., Hoes A.W., Agewall S. et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J* 2016;37 (29):2315–2381. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw106. Epub 2016 May 23.
4. Boytsov S.A., Pogosova N.V. et al. Editorial a. CARDIOVASCULAR PREVENTION 2017. NATIONAL GUIDELINES. *Russian Journal of Cardiology*. 2018; (6):7–122. Russian (Бойцов С.А., Погосова Н.В. и др. Кардиоваскулярная профилактика. Российские национальные рекомендации. Российский кардиологический журнал 2018;6 (23):7–122.) <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2018-6-7-122>
5. Pogosova N., Saner H., Pedersen S.S. et al. Cardiac Rehabilitation Section of the European Association of Cardiovascular Prevention and Rehabilitation of the European Society of Cardiology. Psychosocial aspects in cardiac rehabilitation: From theory to practice. A position paper from the Cardiac Rehabilitation Section of the European Association of Cardiovascular Prevention and Rehabilitation of the European Society of Cardiology. *Eur J Prev Cardiol* 2015;22 (10):1290–1306.
6. Rosengren A., Hawken S., Ounpuu S. et al., for the INTERHEART investigators. Association of psychosocial risk factors with risk of acute myocardial infarction in 11119 cases and 13648 controls from 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet* 2004;364:953–962.
7. Pogosova N.V., Boytsov S.A., Oganov R.G. et al. on Behalf of Investigators From 30 Centers in Russia. *Clinical-Epidemiological Program of Studying Psychosocial Risk Factors in Cardiological Practice in Patients With Arterial Hypertension and Ischemic Heart Disease: First Results of a Multicenter Study in Russia*. 2018;9 (58):47–58. Russian (Погосова Н.В., С.А. Бойцов, Оганов Р.Г. и др. Клинико-эпидемиологическая программа изучения психосоциальных факторов риска в кардиологической практике у больных артериальной гипертензией и ишемической болезнью сердца (КОМЕТА): первые результаты российского многоцентрового исследования. *Кардиология* 2018;9 (58):47–58.
8. Zigmond A. S., Snaith R. P. Hospital Anxiety and Depression Scale. *Acta Psychiat Scand* 1983;67:361–370.
9. Denollet J. DS14: Standard assessment of negative affectivity, social inhibition, and Type D personality. *Psychosom Med* 2005;67:89–97.
10. Socioeconomic inequalities in health in 22 European countries. *N Engl J Med* 2008;358:2468–2481
11. Gerber Y., Goldbourt U., Drory Y. Interaction between income and education in predicting long-term survival acute myocardial infarction. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2008;15:526–532.
12. Pogosova G.V., Koltunov I.E., Sokolova O.J. Secondary prevention of hypertension and coronary heart disease in clinical practice of the Russian Federation. M: VikasPrint 2009;154. Russian (Погосова Г.В., Колтунов И.Е., Соколова О.Ю. Вторичная профилактика артериальной гипертензии и ишемической болезни сердца в реальной клинической практике Российской Федерации. M: Викас-принт 2009;154).
13. Pogosova N.V., Oganov R.G., Boytsov S.A. et al. Monitoring the Secondary Prevention of Ischemic Heart Disease in Europe and Russia: Results of the Russian Part of the International Multicenter Study EUROASPIRE IV. *Cardiology* 2015;55 (12):99–107. Russian (Погосова Н.В., Оганов Р.Г., Бойцов С.А. и др. Мониторинг вторичной профилактики ишемической болезни в России и Европе: результаты российской части международного многоцентрового исследования EUROASPIRE IV. *Кардиология* 2015;55 (12):99–107).
14. Social Status and Standard of Living of the Russian Population. *Rosstat*. M 2017;332. Russian (Социальное положение и уровень жизни населения России. 2017: Стат. сб. Росстат. M 2017;332).

15. Tucker J., Lowell C. National snapshot: Poverty among women & families, 2015 Retrieved from <https://nwlc.org/wp-content/uploads/2016/09/Poverty-Snapshot-Factsheet-2016.pdf>
16. Barth J., Schneider S., von Kanel R. Lack of social support in the etiology and the prognosis of coronary heart disease: A systematic review and meta-analysis. *Psychosom Med* 2010;72:229–238.
17. Chung M.L., Moser D.K., Lennie T.A. et al. Perceived social support predicted quality of life in patients with heart failure, but the effect is mediated by depressive symptoms. *Qual Life Res* 2013;22:1555–1563.
18. Saito M., Kondo N., Kondo K. et al. Gender differences on the impacts of social exclusion on mortality among older Japanese: AGES cohort study. *Soc Sci Med* 2012;75 (5):940–945. DOI: 10.1016/j.socscimed.2012.04.006. Epub 2012 May 14.
19. Knoll N., Schwarzer R. Gender and Age Differences in Social Support: A Study of East German Migrants. In: Weidner G., Kopp M., Kristenson M., editors. *Heart disease: Environment, stress, and gender*. Amsterdam: IOS Press; 2002. pp. 198–210.
20. Georgiades A., Janszky I., Blom M. et al. Financial strain predicts recurrent events among women with coronary artery disease. *Int J Cardiol* 2009;135:175–183.
21. Berntson J., Patel J.S., Stewart J.C. Number of recent stressful life events and incident cardiovascular disease: Moderation by lifetime depressive disorder. *J Psychosom Res* 2017;99:149–154. DOI: 10.1016/j.jpsychores.2017.06.008. Epub 2017 Jun 12.
22. Oganov R.G., Pogossova G.V., Koltunov I.E. et al. Depressive Symptoms Worsen Cardiovascular Prognosis and Shortens Length of Life in Patients With Arterial Hypertension and Ischemic Heart Disease 2011;51 (2):59–66. Russian (Оганов Р.Г., Погосова Г.В., Колтунов И.Е. и др. Депрессивная симптоматика ухудшает прогноз сердечно-сосудистых заболеваний и снижает продолжительность жизни больных артериальной гипертензией и ишемической болезнью сердца. *Кардиология* 2011;51 (2):59–66.)
23. Sogaro E., Schinina F., Burgisser C. et al. Type D personality impairs quality of life, coping and short-term psychological outcome in patients attending an outpatient intensive program of cardiac rehabilitation. *Monaldi Arch Chest Dis* 2010;74:181–191.
24. Condén E., Leppert J., Ekselius L., Åslund C. Type D personality is a risk factor for psychosomatic symptoms and musculoskeletal pain among adolescents: a cross-sectional study of a large population-based cohort of Swedish adolescents. *BMC Pediatrics* 2013;13:1471–2431.
25. Kupper N., Pedersen S.S., Höfer S. et al. Crosscultural analysis of Type D (distressed) personality in 6222 patients with ischemic heart disease: A study from the International HeartQoL Project. *International Journal of Cardiology* 2013;166:327–333.
26. Zhang Y., Chen Y., Ma L. Depression and cardiovascular disease in elderly: Current understanding. *J Clin Neurosci* 2018;47:1–5. DOI: 10.1016/j.jocn.2017.09.022. Epub 2017 Oct 21.
27. Pogossova N., Kotseva K., De Bacquer D. et al. Psychosocial risk factors in relation to other cardiovascular risk factors in coronary heart disease: Results from the EUROASPIRE IV survey. A registry from the European Society of Cardiology. *Eur J Prev Cardiol* 2017;24 (13):1371–1380. DOI: 10.1177/2047487317711334. Epub 2017 May 23. PMID: 28534422
28. Altemus M., Sarvaiya N., Epperson C.N. Sex differences in anxiety and depression clinical perspectives. *Frontiers in neuroendocrinology*. 2014;35 (3):320–330. DOI:10.1016/j.yfrne.2014.05.004
29. Chazov E.I., Oganov R.G., Pogossova G.V. et al. Clinico-Epidemiological Program of the Study of Depression in Cardiological Practice in Patients With Arterial Hypertension and Ischemic Heart Disease (COORDINATA). *Cardiology* 2007;47 (3):28–37. Russian (Чазов Е.И., Оганов Р.Г., Погосова Г.В. и др. Клинико-эпидемиологическая программа изучения депрессии в кардиологической практике: у больных артериальной гипертензией и ишемической болезнью сердца (КООРДИНАТА): результаты многоцентрового исследования. *Кардиология* 2007;3:28–37).

Поступила 12.05.18 (Received 12.05.18)

Гиляревский С. Р.<sup>1</sup>, Голшмид М. В.<sup>1</sup>, Кузьмина И. М.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия

<sup>2</sup> ГБУЗ «НИИ скорой помощи им. Н. В. Склифосовского» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия

## КЛЮЧЕВЫЕ НЕДОСТАТКИ ВТОРИЧНОЙ ПРОФИЛАКТИКИ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА С ПОМОЩЬЮ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ТЕРАПИИ: РОЛЬ КОМБИНИРОВАННЫХ ПРЕПАРАТОВ С ПОСТОЯННЫМИ ДОЗАМИ В РЕШЕНИИ ПРОБЛЕМЫ

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, профилактика, приверженность к терапии, комбинированные препараты.

Ссылка для цитирования: Гиляревский С. Р., Голшмид М. В., Кузьмина И. М. Ключевые недостатки вторичной профилактики ишемической болезни сердца с помощью лекарственной терапии: роль комбинированных препаратов с постоянными дозами в решении проблемы. Кардиология. 2018;58(11):17–23.

### РЕЗЮМЕ

В статье рассматривается проблема низкой приверженности больных ишемической болезнью сердца (ИБС) к применению медикаментозной терапии, соответствующей действующим рекомендациям, в том числе у больных, которым были выполнены инвазивные вмешательства, направленные на реваскуляризацию миокарда. На основании анализа литературы предпринята попытка ответить на вопрос, какие из компонентов такой терапии реже всего продолжают принимать больные ИБС. Обсуждаются подходы к поиску оптимального состава комбинированного препарата, содержащего постоянные дозы β-адреноблокатора и ингибитора ангиотензинпревращающего фермента. Приводятся данные о роли в лечении больных ИБС бисопролола и периндоприла, которые включены в новый комбинированный препарат престилол.

Gilyarevsky S. R.<sup>1</sup>, Golshmid M. V.<sup>1</sup>, Kuzmina I. M.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Medical Academy of Continuing Education, Moscow, Russia

<sup>2</sup> N. V. Sklifosovsky Research Institute for Critical Care, Moscow, Russia

## KEY DRAWBACKS OF SECONDARY ISCHEMIC HEART DISEASE PREVENTION WITH DRUG THERAPY: THE ROLE OF COMBINATION FIXED DOSE PREPARATIONS IN SOLUTION OF THIS PROBLEM

Keywords: ischemic heart disease; prevention; therapy adherence; combination drugs.

For citation: Gilyarevsky S. R., Golshmid M. V., Kuzmina I. M. Key Drawbacks of Secondary Ischemic Heart Disease Prevention With Drug Therapy: the Role of Combination Fixed Dose Preparations in Solution of This Problem. Kardiologiya. 2018;58(11):17–23.

### SUMMARY

In this article we deal with the problem of low adherence of patients with ischemic heart disease (IHD) to drug therapy congruent to current recommendations including patients who underwent invasive interventions aimed at myocardial revascularization. Based on analysis of literature, we undertake an attempt to answer the question: which of components of this therapy patients with IHD are the least likely to continue taking? We also discuss approaches to the search for optimal composition of a combination preparation with fixed doses of an adreno-blocker and angiotensin converting enzyme inhibitor. Based on analysis of literature we undertook an attempt to answer a question: which of components of this therapy patients with IHD are least likely to continue taking. We also included in this article discussion of approaches to the search of optimal composition of a combination preparation containing fixed doses of a β-adrenoblocker and angiotensin converting enzyme inhibitor, as well as data on the role in the treatment of patients with IHD of bisoprolol and perindopril. Fixed doses of these agents have been included into a novel combination preparation.

### Роль лекарственной терапии в профилактике осложнений ишемической болезни сердца

Основу лечения больных ишемической болезнью сердца (ИБС) и вторичной профилактики ее осложнений во всех странах мира составляет медикаментозная терапия, соответствующая действующим рекомендациям [1].

Несмотря на увеличение доступности инвазивных методов лечения больных ИБС, применение такой терапии относится к тактике первого ряда для лечения большинства больных со стабильным течением ИБС.

Имеются данные о том, что использование медикаментозной терапии, соответствующей действующим реко-

мендациям, с целью вторичной профилактики у больных, перенесших реваскуляризацию миокарда с помощью как чрескожных коронарных вмешательств (ЧКВ), так и коронарного шунтирования (КШ) [2, 3], сопровождается статистически значимым снижением смертности и частоты развития инфаркта миокарда (ИМ) [4]. Более того, результаты вторичного анализа данных об участниках исследования SYNTAX (Synergy Between Percutaneous Coronary Intervention with TAXUS and Cardiac Surgery), включавшего больных с впервые выявленными (ранее не лечеными) поражениями 3 коронарных артерий или ствола левой коронарной артерии (сужение просвета в оцениваемом участке сосуда более 50%) при наличии стабильной/нестабильной стенокардии или атипичных болей в грудной клетке, свидетельствовали, что оптимальная медикаментозная терапия, соответствующая действующим рекомендациям, по сравнению с неоптимальной медикаментозной терапией, соответствующей действующим рекомендациям, в большей степени влияла на прогноз (смертность), чем выбор КШ по сравнению с ЧКВ для реваскуляризации миокарда [5].

О важной роли лекарственной терапии в лечении больного со стабильным течением стенокардии напоминают и результаты недавно выполненного исследования ORBITA (Objective Randomised Blinded Investigation with optimal medical Therapy of Angioplasty in stable angina) [6]. В ходе выполнения этого рандомизированного клинического исследования (РКИ) было установлено, что у больных с выраженным стенозом коронарной артерии и стенокардией, по поводу которой применялась лекарственная терапия, выполнение ЧКВ не приводит к увеличению продолжительности переносимости нагрузки по сравнению с эффектом имитации ЧКВ.

Современная медикаментозная терапия, соответствующая действующим рекомендациям, или оптимальная лекарственная терапия, у больных ИБС включает прием ацетилсалициловой кислоты, ингибитора рецепторов P2Y<sub>12</sub> (при соответствующих показаниях, например, после выполнения ЧКВ или перенесенного острого коронарного синдрома), гиполипидемического препарата (обычно статина), β-адреноблокатора и ингибитора ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) [7].

Несмотря на доказательства эффективности вторичной профилактики с помощью лекарственных средств, в клинических исследованиях по оценке эффективности методов реваскуляризации миокарда роль такой терапии часто недооценивается. Для оценки приверженности к медикаментозной терапии, соответствующей действующим рекомендациям, в ходе выполнения таких исследований, а также ее возможного влияния на результаты сравнительной оценки эффективности ЧКВ и КШ был выполнен систематический обзор и мета-анализ РКИ

[1]. В анализ было включено 5 РКИ. В целом частота медикаментозной терапии, соответствующей действующим рекомендациям, которая включала антиагрегант, β-адреноблокатор и статин, была низкой и снижалась со временем с 67% в течение 1-го года после вмешательства до 53% в течение 5 лет. Частота медикаментозной терапии, соответствующей действующим рекомендациям, которая включала кроме перечисленных препаратов также ингибитор АПФ (или блокатор рецепторов ангиотензина II – БРА), была еще меньше и снижалась с 40% в течение 1-го года до 38% через 5 лет после вмешательства. В целом частота применения медикаментозной терапии, соответствующей действующим рекомендациям, в группе ЧКВ была более высокой, чем в группе КШ. Однако результаты мета-регрессионного анализа позволяли предположить наличие связи между низкой частотой применения медикаментозной терапии, соответствующей действующим рекомендациям, и увеличением риска развития неблагоприятных клинических исходов в группе ЧКВ, но не в группе КШ. Таким образом, при более высокой частоте применения медикаментозной терапии, соответствующей действующим рекомендациям, в группе ЧКВ преимущества КШ по влиянию на прогноз становились менее очевидными.

### Проблема приверженности к терапии при ИБС

Низкая степень соблюдения предписанного режима терапии остается одним из главных препятствий для реализации возможностей современной лекарственной терапии [8].

В ходе ретроспективного популяционного исследования [9], включавшего всех больных (n=7 462), выписанных из стационаров провинции Валенсия (Испания), куда они были госпитализированы по поводу ИБС в течение 2008 г., установили типы приверженности больных к назначенной медикаментозной терапии, соответствующей действующим рекомендациям, антиагрегантом, β-адреноблокатором, ингибитором АПФ (или БРА) и статином в течение 3 мес после выписки из стационара. Было выделено 5 групп больных с определенным типом приверженности к терапии:

1. Почти всегда приверженные к терапии;
2. Первоначально с низкой приверженностью в ранние сроки после выписки с последующим повышением приверженности;
3. С короткими перерывами в приеме препаратов или нерегулярным приемом препаратов;
4. С медленным снижением приверженности;
5. С быстрым снижением приверженности.

Вся когорта была разделена на 4 дополнительных когорты, в которых был назначен препарат, относящийся к одному из указанных 4 классов. Когорта назначения

антиагрегантов включала 6513 больных (87,3% больных, включенных в общую когорту), когорта назначения  $\beta$ -адреноблокаторов – 5020 больных (67,3%), когорта назначения ингибиторов АПФ/БРА – 5243 больных (70,3%) и когорта назначения статинов – 6029 (80,8%) больных. В целом в течение первых 3 мес после госпитализации по поводу ИБС 76,6% больных принимали 3 препарата или более, относящихся к указанным классам. Тенденция к снижению частоты предписанного режима терапии в наибольшей степени отмечалась для  $\beta$ -адреноблокаторов и ингибиторов АПФ/БРА (снижение на 16 и 17% соответственно) по сравнению с приемом антиагрегантов и статинов (снижение на 10 и 8% соответственно). В когорте приема статинов чаще, чем в других когортах, отмечалась почти полная приверженность к терапии (у 74,9% больных) по сравнению с другими когортами, в которых доля больных с почти полной приверженностью составляла от 61 до 66,5%.

Прогностическими факторами неоптимальной приверженности к терапии были основной диагноз нестабильной стенокардии или других форм ИБС по сравнению с диагнозом острого ИМ при первой госпитализации, а также рождение за пределами Испании (что требовало частичного возмещения затрат на лечение) и более пожилой возраст [9]. Таким образом, в ходе выполнения данного исследования было установлено, что основная проблема низкой приверженности к терапии у больных после выписки из стационара с диагнозом ИБС состояла в недостаточно частом применении  $\beta$ -адреноблокаторов и ингибиторов АПФ/БРА: неоптимальная приверженность к приему препаратов, относящихся к таким классам, отмечалась у 39 и 34% больных соответственно.

Данные о прекращении применения назначенной терапии многими больными ИБС в течение первого года после установления диагноза заболевания сердца были получены в крупном обсервационном исследовании PURE (Prospective Urban Rural Epidemiological) [10], в которое в целом были включены 153 996 жителей разных стран (в том числе 3, 7, 3 и 4 стран с высоким, средневысоким, средненизким и низким уровнем доходов на душу населения соответственно). О наличии у них диагностированного ранее осложнения ИБС сообщили 5650 участников (медиана продолжительности периода между развитием такого осложнения и включением в исследование достигала 5 лет при межквартильном диапазоне от 2 до 10 лет), а на перенесенный ранее инсульт указали 2 292 участника (медиана продолжительности периода между развитием инсульта и включением в исследование достигала 4 лет при межквартильном диапазоне от 2 до 8 лет). В этой подгруппе больных с ИБС или инсультом в анамнезе 58,5% не принимали препараты, относящиеся к 4 классам медикаментозной терапии,

соответствующей действующим рекомендациям, и только 3,1% больных принимали все препараты, относящиеся к таким классам. В странах с высоким доходом на душу населения было наименьшее число больных с ИБС или инсультом в анамнезе, которые не принимали ни один из препаратов, относящихся к указанным классам (доля таких больных в странах с высоким доходом составляла 11,2%), в то время как в странах со средневысоким, средненизким и низким уровнем доходов доля таких больных достигала 45,1; 69,3 и 80,2% соответственно. В целом небольшое число больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) принимали  $\beta$ -адреноблокаторы, ингибиторы АПФ/БРА, антиагреганты и статины: частота приема препаратов, относящихся к этим классам, составляла 17,4; 19,5; 25,3 и 14,6% соответственно. Таким образом, несмотря на то что исследование, выполненное в Испании, отличалось от исследования PURE по частоте применения статинов, оба эти исследования совпадали по низкой частоте приема  $\beta$ -адреноблокаторов и ингибиторов АПФ (или БРА).

### Роль комбинированных препаратов с постоянными дозами при лечении больных ССЗ

Применение комбинированных препаратов с постоянными дозами (КППД) считается одним из перспективных подходов к повышению приверженности к терапии. В 2009 г. члены европейской комиссии [11] призвали к проверке эффективности тактики лечения, в которой бы «сочетались безопасность и эффективность при лечении хронических заболеваний при использовании 1 таблетки в день», оговаривая при этом, что цена КППД должна быть низкой, а сами КППД приемлемыми для применения в странах с ограниченными финансовыми ресурсами. Такие условия были необходимыми для решения 2 задач достижения эффективной вторичной профилактики и лечения хронических заболеваний: повышение степени соблюдения предписанного режима терапии и обеспечение доступности терапии в развивающихся странах.

В целях проверки гипотезы о преимуществах применения КППД для вторичной профилактики было выполнено открытое рандомизированное исследование UMPIRE (Use of a Multi-drug Pill in Reducing Cardiovascular Events), в котором применяли слепой метод при оценке клинических исходов [11]. В это исследование были включены 2004 участника с установленным диагнозом ССЗ или высоким риском его развития. Участников распределяли в соотношении 1:1 в группу применения КППД, содержащих ацетилсалициловую кислоту, статин, ингибитор АПФ и  $\beta$ -адреноблокатор (n=1002), или группу стандартной терапии. Результаты

исследования свидетельствовали о более высокой приверженности к терапии в группе КППД по сравнению с группой стандартного лечения в течение 15 мес наблюдения: приверженность составляла 86 и 65% соответственно; относительный риск 1,33 при 95% доверительном интервале (ДИ) от 1,26 до 1,41;  $p < 0,001$ . Причем не отмечалось статистически значимых различий между группами по частоте развития тяжелых нежелательных явлений или частоте развития осложнений ССЗ.

В настоящее время продолжается исследование HOPE-4 (Heart Outcomes Prevention Evaluation) для оценки эффективности применения «полипилаули» с целью вторичной профилактики осложнений ССЗ [12]. Таким образом, сочетание в 1 таблетке нескольких препаратов, необходимых для вторичной профилактики ССЗ (в том числе ингибитора АПФ и  $\beta$ -адреноблокатора), существенно повышает приверженность к терапии.

### Научно обоснованный выбор компонентов комбинированного препарата, содержащего постоянные дозы $\beta$ -адреноблокатора и ингибитора АПФ

Как указывалось ранее, одним из наиболее распространенных недостатков вторичной профилактики ИБС становится низкая приверженность к приему ингибитора АПФ и  $\beta$ -адреноблокатора. В связи с этим представляется обоснованным создание комбинированного препарата, содержащего постоянные дозы  $\beta$ -адреноблокатора и ингибитора АПФ.

Какие можно предложить критерии для выбора компонентов для такого препарата? Во-первых, целесообразно использовать препараты длительного действия, т. е. эффективные при приеме 1 раз в сутки. Во-вторых, лекарственная форма препарата должна допускать его сочетание в одной таблетке или капсуле с другим препаратом. В-третьих, должна быть достаточная доказательная база, свидетельствующая об эффективности влияния каждого из компонентов комбинированного препарата на прогноз, которая основывается на результатах крупных РКИ. И, в-четвертых, дополнительным основанием для выбора определенного компонента комбинированного препарата может быть его изученность в группах больных с определенными характеристиками, например, больных пожилого возраста. Очевидно, что в наибольшей степени таким критериям соответствуют бисопролол и периндоприл.

Как бисопролол, так и периндоприл не только имеют достаточную доказательную базу, которая может быть основанием для широкого их использования с целью вторичной профилактики осложнений ССЗ, но каждый из таких препаратов занимает особое место среди препаратов, относящихся к соответствующему классу.

Так, известно, что прием бисопролола по сравнению с плацебо приводит к снижению смертности больных с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) и сниженной фракцией выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ); об этом свидетельствовали результаты исследования SIBIS II [13]. Более того, в ходе выполнения исследования SIBIS III были получены данные о том, что начальная терапия бисопрололом по сравнению с начальной терапией эналаприлом у таких больных сопровождалась отчетливой тенденцией к снижению риска внезапной смерти в течение года наблюдения на 46% (отношение риска 0,54 при 95% ДИ от 0,29 до 1,00;  $p = 0,049$ ) [14]. Такой защитный эффект может быть важным у широкого круга больных с ИБС. Более того, переносимость бисопролола изучалась в ходе выполнения РКИ SIBIS-ELD [15], в которое были включены больные в возрасте 65 лет и старше (средний возраст 73 года; 38% женщины) с ХСН и сниженной ( $n=626$ ) или сохраненной ( $n=250$ ) ФВ ЛЖ. В ходе выполнения этого исследования переносимость бисопролола сравнивали с переносимостью карведилола, так как в ходе ранее выполненного крупного обсервационного исследования COLA II [16], включавшего 1030 больных с ХСН старше 70 лет, были получены данные о хорошей переносимости карведилола в течение 12 нед терапии при средней достигнутой дозе  $\beta$ -адреноблокатора 31,2 мг/сут. Результаты исследования SIBIS-ELD свидетельствовали о сходной переносимости бисопролола и карведилола и отсутствии статистически значимых различий между группами как по частоте достижения целевой дозы (ее достигли в группе бисопролола и карведилола 24 и 25% больных соответственно), так и по переносимости ( $p = 0,636$ ). Следует отметить, что в подгруппе больных с ХСН и сохраненной ФВ ЛЖ также отмечалась хорошая переносимость бисопролола, которая не отличалась от таковой карведилола [17]. Последнее особенно важно для больных ИБС без систолической дисфункции ЛЖ.

Кроме того, важной характеристикой бисопролола для выбора его при лечении многих больных может быть подтвержденная метаболическая нейтральность, т. е. отсутствие отрицательного влияния на метаболизм глюкозы [18]. Более того, у больных сахарным диабетом, при котором имеется зависимость от инсулинотерапии, бисопролол может быть  $\beta$ -адреноблокатором первого ряда в связи с его высокой селективностью в отношении  $\beta_1$ -адренорецепторов, что позволяет избежать маскирования симптомов гипогликемии в случае ее развития [19].

Очевидно, что одним из критериев эффективности лечения больных ИБС, и особенно больных со стабильным течением стенокардии, остается достаточное снижение частоты сердечных сокращений (ЧСС).



Причем, ввиду того что большая часть побочных эффектов  $\beta$ -адреноблокаторов обусловлена блокадой  $\beta$ -адренорецепторов, риск развития побочных эффектов зависит от дозы [19]. В связи с этим важным свойством  $\beta$ -адреноблокатора можно считать способность при использовании меньших доз приводить к желаемому снижению ЧСС.

Результаты прямого сравнения эффективности бисопролола и метопролола с длительным высвобождением действующего вещества (форма ЗОК), в ходе выполнения РКИ, включавшего 186 участников [20], свидетельствовали о более выраженном снижении ЧСС в течение последних 4 ч до приема очередной дозы препарата: различие между группами по ЧСС достигало  $-3,79$  уд/мин при 97,5% ДИ от  $-7,45$  до  $-0,14$  уд/мин;  $p=0,0202$ ). Кроме того, по данным суточного мониторирования ЭКГ, прием бисопролола по сравнению с метопрололом с длительным высвобождением действующего вещества (форма ЗОК) приводил к статистически значимому более выраженному среднему снижению ЧСС в течение 24 ч, а также в дневное и ночное время.

Эффективность применения периндоприла с целью вторичной профилактики ИБС была подтверждена в исследовании EUROPA (The EUROpean trial On reduction of cardiac events with Perindopril in stable coronary Artery disease) [21]. Кроме того, применение периндоприла в ходе выполнения нескольких РКИ как в качестве дополнительного средства, так и основного исследуемого препарата, сопровождалось статистически значимым улучшением прогноза. Такие данные были получены в ходе выполнения исследований HUYET [22], ASCOT-BPLA [23] и ADVANCE [24].

Следует также отметить результаты нескольких обсервационных исследований, включавших больных

ИБС, которые были рандомизированы в исследование EUROPA. Такие результаты свидетельствовали об улучшении функции эндотелия при использовании периндоприла по сравнению с плацебо у больных ИБС. Так, по данным исследования PERTINENT [25], прием периндоприла приводил к повышению регуляции экспрессии гена NO-синтазы и активности этого фермента на 19 и 27% соответственно, а также к замедлению развития апоптоза на 31% ( $p<0,05$  для всех показателей). Кроме того, у больных, принимавших периндоприл, отмечалось статистически значимое снижение концентрации ангиотензина II и  $\alpha$ -фактора некроза опухоли, а также повышение уровня брадикинина. Такие эффекты играют существенную роль в профилактическом действии периндоприла у больных ИБС и другими ССЗ, обусловленными атеросклерозом.

### Заключение

Таким образом, недостаточно частое применение ингибитора ангиотензинпревращающего фермента и  $\beta$ -адреноблокатора в ходе выполнения нескольких исследований было наиболее частым недостатком терапии, направленной на вторичную профилактику осложнений сердечно-сосудистых заболеваний. В связи с этим представляется важным создание и внедрение в клиническую практику препарата, содержащего постоянные дозы ингибитора ангиотензинпревращающего фермента периндоприла и  $\beta$ -адреноблокатора бисопролола, т.е. препарата престилол. Применение такого препарата позволит сократить число принимаемых таблеток у широкого круга больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями и, соответственно, повысит приверженность к терапии и ее эффективность.

#### Information about the author:

Medical Academy of Continuing Education, Moscow, Russia

Giliarevskii Sergey R. – PhD, professor.

E-mail: sgilarevsky@rambler.ru

#### ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Pinho-Gomes A. C., Azevedo L., Ahn J. M. et al. Compliance With Guideline-Directed Medical Therapy in Contemporary Coronary Revascularization Trials. *J Am Coll Cardiol* 2018;71:591–602.
2. Ukrainec K., Platt R., Pilote L., Eisenberg M. J. Cardiac medical therapy in patients after undergoing coronary artery bypass graft surgery: a review of randomized controlled trials. *J Am Coll Cardiol* 2005;45:177–184.
3. Bradshaw P. J., Jamrozik K., Gilfillan I., Thompson P. L. Preventing recurrent events long term after coronary artery bypass graft: suboptimal use of medications in a population study. *Am Heart J* 2004;147:1047–1053.
4. Goyal A., Alexander J. H., Hafley G. E. et al. Outcomes associated with the use of secondary prevention medications after coronary artery bypass graft surgery. *Ann Thorac Surg* 2007;83:993–1001.
5. Iqbal J., Zhang Y. J., Holmes D. R. et al. Optimal medical therapy improves clinical outcomes in patients undergoing revascularization with percutaneous coronary intervention or coronary artery bypass grafting: insights from the Synergy Between Percutaneous Coronary Intervention with TAXUS and Cardiac Surgery (SYNTAX) trial at the 5-year follow-up. *Circulation* 2015;131:1269–1277.
6. Al-Lamee R., Thompson D., Dehbi H. M. et al. Percutaneous coronary intervention in stable angina (ORBITA): a double-blind, randomised controlled trial. *Lancet* 2018;391:31–40.

7. Iqbal J., Serruys P.W. Optimal medical therapy is vital for patients with coronary artery disease and acute coronary syndromes regardless of revascularization strategy. *Ann Transl Med* 2017;5:140.
8. Bansilal S., Castellano J.M., Fuster V. Global burden of CVD: focus on secondary prevention of cardiovascular disease. *Int J Cardiol* 2015;201 Suppl 1: S1–7. DOI: 10.1016/S0167-5273 (15) 31026–3.
9. Librero J., Sanf elix-Gimeno G., Peir  S. Medication Adherence Patterns after Hospitalization for Coronary Heart Disease. A Population-Based Study Using Electronic Records and Group-Based Trajectory Models. *PLoS One*. 201623;11 (8):e0161381. DOI: 10.1371/journal.pone.0161381.
10. Yusuf S., Islam S., Chow C.K. et al. Use of secondary prevention drugs for cardiovascular disease in the community in high-income, middle-income, and low-income countries (the PURE Study): a prospective epidemiological survey. *Lancet* 2011;378:1231–1243.
11. Thom S., Poulter N., Field J. et al. Effects of a Fixed-Dose Combination Strategy on Adherence and Risk Factors in Patients With or at High Risk of CVD: The UMPIRE Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2013;310 (9):918–929. DOI:10.1001/jama.2013.277064
12. Castellano J.M., Sanz G., Fernandez Ortiz A. et al. A polypill strategy to improve global secondary cardiovascular prevention: from concept to reality. *J Am Coll Cardiol* 2014;64:613–621. DOI: 10.1016/j.jacc.2014.06.009.
13. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomised trial. *Lancet* 1999;353:9–13.
14. Vanoli E., Dei Cas L., Willenheimer R. Sudden death prevention in heart failure: The case of CIBIS III. *Heart Int* 2006;2:73. DOI: 10.4081/hi.2006.73.
15. D ngen H. D., Apostolovic S., Inkrot S. et al. Titration to target dose of bisoprolol vs. carvedilol in elderly patients with heart failure: the CIBIS- ELD trial. *Eur J Heart Fail* 2011;13:670–680.
16. Krum H., Hill J., Fruhwald F. et al. Tolerability of beta-blockers in elderly patients with chronic heart failure: the COLA II study. *Eur J Heart Fail* 2006;8:302–307.
17. Edelmann F., Musial-Bright L., Gelbrich G. et al. Tolerability and Feasibility of Beta-Blocker Titration in HFpEF Versus HFrEF: Insights From the CIBIS-ELD Trial. *JACC Heart Fail* 2016;4:140–149. DOI: 10.1016/j.jchf.2015.10.008.
18. Fonarow G.C. Managing the patient with diabetes mellitus and heart failure: issues and considerations. *Am J Med* 2004;116 (Suppl. 5A): 76S–88S.
19. Erdmann E. Safety and tolerability of beta-blockers: prejudices and reality. *Eur Heart J Suppl* 2009;11 Suppl A: A21–25.
20. Yang T., Jiang Y., Hao Y. Comparison of bisoprolol to a metoprolol CR/ZOK tablet for control of heart rate and blood pressure in mild-to-moderate hypertensive patients: the CREATIVE study. *Hypertens Res* 2017;40:79–86. DOI: 10.1038/hr.2016.101. Epub 2016 Aug 18.
21. The EUROpean trial On reduction of cardiac events with Perindopril in stable coronary Artery Disease Investigators. Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease: randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial (the EUROPA study). *Lancet* 2003;362:782–788.
22. Beckett N.S., Peters R., Fletcher A.E. et al. Treatment of hypertension in patients 80 years of age or older. *N Engl J Med* 2008;358:1887–1898.
23. Dahl f B., Sever P.S., Poulter N.R. et al. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2005;366:895–906.
24. ADVANCE Collaborative Group. Effects of a fixed combination of perindopril and indapamide on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (the ADVANCE trial): a randomised controlled trial. *Lancet* 2007;370:829–840.
25. Ceconi C., Fox K.M., Remme W.J. et al. ACE inhibition with perindopril and endothelial function. Results of a sub-study of the EUROPA study: PERTINENT. *Cardiovasc Res* 200;73:237–246.

Поступила 17.05.18 (Received 17.05.18)

Андреев Е. Ю.<sup>1</sup>, Явелов И. С.<sup>1</sup>, Лукьянов М. М.<sup>1</sup>, Вернохаева А. Н.<sup>1</sup>, Драпкина О. М.<sup>1</sup>, Бойцов С. А.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр профилактической медицины» Минздрава России, Москва, Россия

<sup>2</sup> ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава России, Москва, Россия

## ИШЕМИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ СЕРДЦА У ЛИЦ МОЛОДОГО ВОЗРАСТА: ОСОБЕННОСТИ ЭТИОЛОГИИ, КЛИНИЧЕСКИХ ПРОЯВЛЕНИЙ И ПРОГНОЗА

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, преждевременная ишемическая болезнь сердца, инфаркт миокарда, факторы риска, генетические факторы риска, патогенез, клинические проявления, прогноз.

Ссылка для цитирования: Андреев Е. Ю., Явелов И. С., Лукьянов М. М., Вернохаева А. Н., Драпкина О. М., Бойцов С. А. Ишемическая болезнь сердца у лиц молодого возраста: особенности этиологии, клинических проявлений и прогноза. *Кардиология*. 2018;58(11):24–34.

### РЕЗЮМЕ

У больных молодого возраста с ишемической болезнью сердца (ИБС), помимо традиционных факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, важную роль играет ряд других предрасполагающих факторов, в том числе генетических. Молекулярно-генетическая диагностика используется для обнаружения моногенных заболеваний с высоким риском развития ИБС, таких как семейная гиперхолестеринемия. Для уточнения риска развития ИБС у больных без симптомов заболевания осуществляются попытки учета совокупности однонуклеотидных полиморфизмов, объединенных в шкалы генетического риска. У больных молодого возраста первым проявлением ИБС чаще становится острый коронарный синдром, чаще обнаруживаются неизмененные или малоизмененные коронарные артерии и однососудистые поражения, а примерно в 20% случаев причина ИБС не связана с атеросклерозом. В целом у молодых больных ИБС прогноз лучше, чем у пожилых. При этом существуют гендерные различия в исходах ИБС у больных молодого возраста, причина которых не выяснена.

Andreenko E. Yu.<sup>1</sup>, Yavelov I. S.<sup>1</sup>, Loukianov M. M.<sup>1</sup>, Vernohaeva A. N.<sup>1</sup>, Drapkina O. M.<sup>1</sup>, Boytsov S. A.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> National Medical Research Center for Preventive Medicine, Moscow, Russia

<sup>2</sup> National Medical Research Center for Cardiology, Moscow, Russia

## ISCHEMIC HEART DISEASE IN SUBJECTS OF YOUNG AGE: CURRENT STATE OF THE PROBLEM. FEATURES OF ETIOLOGY, CLINICAL MANIFESTATION AND PROGNOSIS

Keywords: ischemic heart disease; premature coronary artery disease; myocardial infarction; risk factors; genetic risk factors; pathogenesis; clinical manifestation; prognosis.

For citation: Andreenko E. Yu., Yavelov I. S., Loukianov M. M., Vernohaeva A. N., Drapkina O. M., Boytsov S. A. Ischemic Heart Disease in Subjects of Young Age: Current State of the Problem. Features of Etiology, Clinical Manifestation and Prognosis. *Kardiologiia*. 2018;58(11):24–34.

### SUMMARY

In addition to conventional risk factors in young patients with ischemic heart disease (IHD) numerous other risk factors including genetics play an important role in its causation. Molecular genetic testing is recommended for the detection of monogenic diseases with a high risk of developing IHD, such as familial hypercholesterolemia. In majority of young patients, the first manifestation of IHD is an acute coronary syndrome. Young patients with IHD more often have normal coronary arteries or single-vessel coronary disease, and in up to 20% of them cause of myocardial ischemia is not related to atherosclerosis. In general, young patients with IHD have better prognosis. However, there are sex differences in IHD outcomes the prognosis of patients with premature IHD and reason for this is still unclear.

### Ишемическая болезнь сердца (ИБС) у лиц молодого возраста: факторы риска

Среди факторов риска (ФР) раннего развития ИБС выделяют традиционные и дополнительные. Данные о традиционных ФР представлены в предыдущей публикации (*Кардиология*. 2018;58(10):52–56).

### Дополнительные ФР

За последние годы выявлено множество дополнительных факторов, ассоциированных с развитием ИБС в молодом возрасте. В данном обзоре мы остановимся на основных новых потенциальных ФР. Среди них следует выделить генетические, к которым относятся редко встречающиеся

ся моногенные формы ИБС (ST6GALNAC5, CYP27A1, MEF2A, LRP6), и моногенные заболевания с высоким риском развития ИБС (наследственные формы гиперлипидемии) [1]. Для моногенно наследуемых дефектов жирового обмена характерно развитие ИБС с четкими клиническими особенностями: раннее начало, «злокачественное» течение, несмотря на проведение традиционной терапии, приводящее к ранней инвалидизации и ранней смерти [2]. В зависимости от первичной аномалии липидного обмена и ее влияния на развитие ИБС, моногенные дислипидемии могут быть классифицированы как первичное повышение уровня липопротеидов низкой плотности (ЛНП) (рецептор LDL, ApoB-100, PCSK9 и LDLRAP [3–7]), первичное снижение уровня липопротеидов высокой плотности – АВП (ApoA1 при первичной гипоальфа-липопротеинемии, ABCA1 при болезни Танжера и лецитин-холестеринацилтрансфераза (LCAT) при болезни Норума и болезни рыбьего глаза [8–10]), и первичное повышение уровня триглицеридов (LPL, ApoC-II при гиперлипопротеинемии типа Ib и в гене ABCG5/8 при ситостеролемии [11, 12]). Наиболее часто встречающееся моногенное заболевание – семейная гиперхолестеринемия (СГХС) – наследуемое по аутосомно-доминантному типу нарушение метаболизма липопротеинов (мутации в генах рецептора LDL, ApoB-100, PCSK9). СГХС характеризуется высоким содержанием в плазме крови ЛНП, наличием кожных и сухожильных ксантом и высоким риском раннего развития ИБС [13]. Гомозиготная форма СГХС является не только более тяжелой, но и значительно более редкой – 1 случай на 1 млн населения, тогда как гетерозиготная форма считается распространенным наследственным заболеванием человека с частотой 1 на 500 в открытой популяции. Частота и выраженность клинических симптомов и осложнений при гетерозиготной форме СГХС в российской популяции в целом соответствуют аналогичным показателям в популяциях европейских стран [14]. Частота развития СГХС в российской популяции, по данным исследования ЭССЕ-РФ, составляет 0,8% (1:125) [15]. Стандартизованный показатель смертности мужчин и женщин, больных СГХС, в возрастной группе 20–74 года повышен в 4–8 раз [14].

На основании исследований ассоциаций генов-кандидатов и полногеномного анализа ассоциаций (GWAS) выявлено множество однонуклеотидных полиморфизмов (SNP), связанных с ранним развитием ИБС. По данным крупного мета-анализа The CARDIoGRAMplusC4D Consortium, объединивших результаты исследований геномных ассоциаций, включавших в совокупности 63 746 больных с ИБС и 130 681 лицо без ИБС, выявлено 104 SNP в 46 генных локусах, независимо ассоциированных с ИБС [5]. В мета-анализе «The 1000 Genomes Project», проведенном на основании исследований 6,7 млн частых и 2,7 млн редких

SNP, включавших в совокупности 60 801 больного ИБС и 123 504 лиц без ИБС, выявлено 202 SNP в 109 генных локусах, ассоциированных с ИБС [16].

Существуют различные шкалы, позволяющие оценить индивидуальный риск развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), такие как Фрамингемская шкала риска развития ССЗ в США, SCORE в Европе, PROCAM и др. Все эти шкалы опираются на традиционные ФР развития ССЗ и ни одна из них для оценки индивидуального риска не использует молекулярно-генетические маркеры, поскольку каждый SNP, взятый отдельно, вносит незначительный вклад в прогнозирование возникновения ИБС [17]. В настоящее время накапливается все больше исследований по созданию шкал генетического риска (genetic risk score – GRS) с целью улучшения прогностической ценности SNP в оценке риска развития ИБС. Генетический риск рассчитывается либо путем суммирования неблагоприятных аллелей каждого SNP из числа отобранных для данной шкалы (ассоциированных с развитием ИБС: 0 – нет риска ассоциированного аллеля, 1 – гетерозиготный вариант, 2 – гомозиготный вариант), либо с использованием индивидуальных коэффициентов для каждого SNP, рассчитанных по величине эффекта, определенного на основании результатов мета-анализов [18]. Включение шкал генетического риска в алгоритмы оценки риска развития ССЗ может повысить их диагностическую точность. Так, в проспективном исследовании финской популяции, включавшем 24 124 пациента без документированной ИБС (средний возраст 47 лет) со сроком наблюдения 12 лет, оценивали эффективность шкалы генетического риска, состоявшей из 28 SNP, отобранных на основании результатов мета-анализов исследований полногеномного анализа ассоциаций, в повторной классификации степени риска, оцененной по Фрамингемской шкале. Добавление генетической информации к традиционным ФР и семейному анамнезу немного улучшило оценку риска развития ИБС (С-индекс 0,856 против 0,851;  $p=0,0002$ ), инфаркта миокарда (0,859 против 0,855;  $p=0,001$ ) и ССЗ (0,840 против 0,837;  $p=0,0004$ ). Использование шкалы генетического риска в стандартной популяции из 100 тыс. человек при проведении генетического скрининга среди субъектов со средним риском развития ИБС позволило дополнительно выявить 12% пациентов с высоким риском и вовремя назначить профилактическое лечение [19]. В проспективном многоцентровом когортном исследовании GENESIS-PRAXY у 763 больных с острым коронарным синдромом (ОКС), развившимся в возрасте до 55 лет и доказанным гемодинамически значимым поражением по крайней мере одной коронарной артерии (КА), оценивали взаимосвязь тяжести поражения коронарного русла с отягощенной наследственностью и генетическим риском по шкале, состоящей из 30 SNP. Как отягощенная наследственность,

так и высокий генетический риск были независимо ассоциированы с многососудистым поражением коронарного русла (относительный риск – ОР 1,42;  $p=0,005$  для отягощенной наследственности и 1,41;  $p=0,047$  для высоких значений по шкале генетического риска). У пациентов с сочетанием отягощенной наследственности и высокого генетического риска вероятность выявления многососудистого поражения оказалась наиболее высокой (ОР 2,14;  $p=0,0064$ ) [20]. Преимуществами шкал генетического риска являются возможность одновременной оценки большого количества генетических вариантов и раннего выявления лиц, подверженных риску, с ранним началом у них профилактических мероприятий, а наличие специфических аллелей генетического риска потенциально может предоставить информацию о целевых мерах профилактики [2]. Накапливается все больше данных о том, что частота и патогенность мутаций и генетических полиморфизмов в разных популяциях могут различаться. Это может ограничивать применимость шкал генетического риска, созданных на основании результатов мета-анализов исследований, проведенных исключительно в европейской популяции. В целом использование шкал генетического риска наиболее оправдано в тех популяциях, для которых проводился полногеномный анализ ассоциаций [21].

Другие факторы, связанные с развитием и прогрессированием ИБС в молодом возрасте, обусловлены заболеваниями и состояниями, ассоциированными с патологией системы гемостаза, дисфункцией эндотелия, развитием воспалительных реакций. К ним относят следующие:

- Повышенный уровень фибриногена, D-димера, фактора Виллебранда (фВ), VII фактора свертывания крови, антигена тканевого активатора плазминогена (tPA), ингибитора активатора плазминогена 1-го типа (PAI-1), липопротеина (а), снижение уровня тканевого активатора плазминогена. Так, в исследовании с участием 142 пациентов, перенесших ИМ в возрасте моложе 45 лет, J. Pineda и соавт. выявили более высокие уровни липопротеина-а, фибриногена, D-димера и фВ по сравнению с контрольной группой здоровых лиц, сопоставимых по возрасту и наличию традиционных ФР [22]. В проспективном исследовании The Northwick Park Heart Study, включавшем 1 511 больных, высокие уровни VII фактора свертывания или фибриногена в крови ассоциировались с повышенным риском развития коронарных осложнений среди мужчин от 40 до 64 лет [23]. В проспективном многоцентровом исследовании ЕСАТ, включавшем 3 043 пациентов с стабильной стенокардией, изучалась связь показателей системы гемостаза с развитием ИМ и внезапной сердечной смерти в течение 2 лет. Из 106 пациентов, перенесших указанные осложнения, 12% были моложе 45 лет. Повышенные

уровни фибриногена, антигена тканевого активатора плазминогена и фВ в крови оказались независимыми предикторами ИМ и внезапной сердечной смерти [24]. В проспективных исследованиях показано, что снижение фибринолитической активности за счет повышения PAI-1 и/или снижения активности tPA ассоциировано с риском развития ИМ у больных с нестабильной стенокардией и риском развития ИМ в возрасте моложе 45 лет [25].

- Наследственные тромбофилии, такие как лейденская мутация, дефицит протеина S и протеина C. Фактор V Лейден, который менее эффективно инактивируется протеином C, чем V фактор свертывания крови дикого типа, приводит к прокоагулянтному состоянию за счет увеличения синтеза тромбина [26]. В исследовании J. Mansourati и соавт. среди 107 больных с ранним развитием ИМ без гемодинамически значимых стенозов КА (средний возраст 44 года) распространенность носителей фактора V Лейден была существенно выше, чем среди 244 пациентов с ИМ и значительными стенозами и контрольной группой, включавшей 400 здоровых лиц (12% против 4,5 и 5% соответственно;  $p=0,01$ ) [27].
- Использование комбинированных пероральных контрацептивов приводит к увеличению риска развития ИМ и ишемического инсульта (ИИ) у молодых женщин из-за возникновения артериальных тромбозов. По данным Кохрановского систематического обзора и мета-анализа, включавшего 24 исследования по сравнению риска развития фатального или нефатального ИМ или ИИ у женщин в возрасте от 18 до 50 лет, использовавших и не использовавших комбинированные пероральные контрацептивы разных поколений, типов и доз, относительный риск развития ИМ и ИИ увеличивается по мере увеличения дозы эстрогена: на 60% при дозах 20 мкг и более, в 2 раза при использовании доз выше 50 мкг. При этом риск развития ИМ и ИИ не зависел от типа или поколения гестагенов [28].
- В ряде исследований гипергомоцистеинемия являлась независимым ФР раннего развития ИБС [29]. Среди возможных механизмов этой связи – повреждение эндотелия и активация свертывающей системы крови, а также экспрессия тканевого фактора, подавление активности тромбомодулина и сульфата гепарина, что способствует образованию тромбина [30].
- Системная красная волчанка (СКВ) и антифосфолипидный синдром ассоциированы с рядом сердечно-сосудистых осложнений, из которых ускоренный атеросклероз с ИБС являются важной причиной заболеваемости и преждевременной смерти [31]. В исследованиях аутопсий молодых пациентов с СКВ клинически значимый атеросклероз имелся у 50% обследуемых [32]. Систематический обзор, включавший 28 исследований,

- показал, что риск развития ССЗ (включая ИМ, цереброваскулярные заболевания и заболевания периферических сосудов) у пациентов с СКВ удваивается по сравнению с общей популяцией [33]. Чаще всего стенокардия и ИМ в молодом возрасте у пациентов с СКВ связаны с атеросклерозом, однако ИБС у этих больных может быть обусловлена и тромбозом ангиографически не измененных КА или коронарным васкулитом [34].
- Болезнь Kawasaki, которая обычно проявляется у детей младше 5 лет. Наиболее тяжелым осложнением является коронарный васкулит, приводящий к образованию аневризм КА во время острой стадии заболевания у 20–25% нелеченых пациентов. Почти у 50% больных аневризмы регрессируют, но в 20% случаев приводят к развитию стенозов КА, в перспективе проявляющихся ранним развитием стабильной стенокардии и ИМ [35, 36].
  - Употребление кокаина в настоящее время является доказанным ФР развития ИБС и ИМ в молодом возрасте. По результатам национального исследования состояния здоровья и питания, проведенного в США среди 10 085 взрослых в возрасте от 18 до 45 лет, около 25% нефатальных ИМ в молодом возрасте были обусловлены частым употреблением кокаина [37]. Кокаин увеличивает частоту сердечных сокращений и артериальное давление, уменьшает коронарный кровоток вследствие вазоспазма. Этот эффект наряду с повышением агрегации тромбоцитов может способствовать развитию ишемии или ИМ [38].
  - Злоупотребление алкоголем. По данным общенационального когортного исследования внезапной сердечной смерти от ИБС в молодом возрасте (от 18 до 50 лет), проведенного в Дании и включавшего 197 случаев внезапной смерти от ИБС, у 68% выявлены ФР развития ССЗ, наиболее частыми из которых были ожирение (n=97; 57%), курение (n=91; 46%) и злоупотребление алкоголем (n=38; 19%). Злоупотребление алкоголем было более распространено среди лиц в возрасте от 36 до 49 лет, чем от 18 до 35 лет (23% против 11%; p=0,04) [39].
  - Взаимосвязь гипотиреоза с атеросклерозом впервые наблюдалась более века назад [40] и, по данным ряда исследований, гипотиреоз, даже субклинический, ассоциирован с повышенным риском раннего развития ИБС и ее тяжестью [41, 42]. Однако данные о взаимосвязи уровня гормонов щитовидной железы с развитием ИБС противоречивы [43–45]. Последнее наиболее крупное исследование по изучению влияния гипотиреоза на развитие ИБС и ОКС проведено в США с использованием самой большой национальной базы данных стационаров с 2009 по 2011 г. (более 7 млн госпитализаций в год). В исследование вошли 17 250 488 госпитализированных пациентов в возрасте старше 18 лет. По результатам данного исследования выявлена ассоциация гипотиреоза с повышенным риском развития хронической формы ИБС (ОР 1,11; p<0,001), при этом у больных ИБС с гипотиреозом отмечалось снижение риска развития ОКС (ОР 0,71; p<0,001) и смерти от него (ОР 0,86; p<0,001) [46].
  - Наличие открытого овального окна повышает риск развития ИМ у молодых больных из-за парадоксальной эмболии КА [47].
  - ВИЧ-инфекция и высокоактивная антиретровирусная терапия ингибиторами протеазы ассоциирована с ранним развитием атеросклероза [48].
  - Заболевания пародонта. Опубликованы по меньшей мере 9 систематических обзоров и мета-анализов, в которых показана связь патологии пародонта с развитием ИБС [49]. В последнем, самом крупном мета-анализе 15 проспективных когортных исследований, включавших в совокупности 230 406 пациентов, показано, что при заболеваниях пародонта, независимо от других ФР, значительно увеличивается риск развития ИБС (ОР 1,19; p=0,001) [50]. Однако исследований, изучающих связь патологии пародонта с ранним возникновением ИБС, не проводилось. E. Cotti и соавт. исследовали связь заболеваний пародонта с наличием дисфункции эндотелия у лиц в возрасте от 20 до 40 лет (41 пациент с пародонтозом и 40 здоровых лиц). Для выявления дисфункции эндотелия оценивали эндотелиальный резерв кровотока, измеренный с помощью тканевой доплерографии. У пациентов с пародонтозом эндотелиальный резерв кровотока был существенно ниже, чем у здоровых лиц, что свидетельствует в пользу раннего появления дисфункции эндотелия у лиц с заболеваниями пародонта [51].
  - Некоторые психосоциальные факторы являются независимыми ФР раннего развития ИБС, неблагоприятных исходов и преждевременной смерти от ИМ. К ним относятся низкий социально-экономический статус, острый и хронический стресс, низкая социальная поддержка, враждебность, тип личности D, тревожные и депрессивные состояния [52].

### ИБС у лиц молодого возраста: причины

Основная причина развития ИБС в молодом возрасте – атеросклероз КА. Распространенность атеросклероза у лиц молодого возраста была оценена в исследовании аутопсий 760 лиц в возрасте от 15 до 34 лет (жертв несчастных случаев, самоубийств или убийств). Атеросклеротические бляшки КА выявлены у 2% мужчин и отсутствовали у женщин в возрасте от 15 до 19 лет. В возрасте от 30 до 34 лет атеросклеротические бляшки в КА наблюдались у 20% мужчин и 8% женщин, при этом у 19% мужчин и 8% женщин выявлены стенозы более 40% в передней нисходящей

артерии [53]. Одним из первых в изучении этиологии, патогенеза и клинического течения коронарной недостаточности у лиц молодого возраста в нашей стране был Д.М. Аронов. В его работе 1968 г. обследованы 325 больных ИБС моложе 39 лет (34% больных с коронарной недостаточностью без очагового поражения миокарда, 21% с острым ИМ и 45% с постинфарктным кардиосклерозом) со сроком наблюдения до 10 лет. В группу сравнения вошли 186 больных ИБС старше 40 лет и 100 практически здоровых лиц моложе 39 лет. С целью верификации диагноза отдельным пациентам проводилась коронарография (КГ). Исследование показало, что ведущая причина развития ИБС у лиц молодого возраста – коронарный атеросклероз, который был выявлен у 89% больных ИБС [54].

ИМ у лиц молодого возраста в отсутствие атеросклеротического поражения КА составляет примерно 20% случаев [55].

Врожденные аномалии КА служат причиной около 4% случаев ИБС у молодых пациентов [56]. Наиболее значимыми аномалиями для развития ишемии миокарда и внезапной сердечной смерти являются отхождение КА от легочной артерии, отхождение ствола левой КА или передней межжелудочковой ветви от правого синуса Вальсальвы, отхождение правой КА от левого синуса Вальсальвы или передней межжелудочковой ветви, интрамиокардиальный ход КА [57, 58]. Клинически указанные аномалии могут проявляться болями в грудной клетке, синкопальными состояниями, особенно при физической нагрузке. Первым клиническим проявлением может быть внезапная смерть, особенно у молодых спортсменов и военнослужащих. В регистре внезапной смерти у 286 спортсменов моложе 35 лет аномалии КА были выявлены в 13% случаев, являясь второй по частоте причиной внезапной смерти после гипертрофической кардиомиопатии [59]. В исследовании причин внезапной смерти военнослужащих армии США в возрасте 17–35 лет, проводимом с 1977 по 2001 г., аномалии КА были выявлены в 65% случаев, при этом более чем у 50% умерших обнаружена аномалия отхождения КА от аорты. Смерти предшествовали обмороки или ангинозные боли в грудной клетке [60].

Около 5% ИМ в молодом возрасте обусловлены эмболиями КА: тромбоэмболия при некомпактном миокарде левого желудочка (ЛЖ), обусловленная выраженной трабекулярностью и глубокими межтрабекулярными пространствами, которые могут стать причиной застоя кровотока и образования тромбов в полости ЛЖ [61–63]; парадоксальная тромбоэмболия через открытое овальное окно; нетромботические эмболы при эндокардите, опухолях сердца, таких как миксома и папиллярная фиброэластома [55, 64].

Спонтанная диссекция КА является редкой причиной острого ИМ, которая чаще встречается у пациентов моложе 50 лет и у женщин. У молодых женщин спонтанная

диссекция КА может составлять до 25% случаев ИМ [65]. Причины коронарной диссекции до конца не изучены. В одноцентровом когортном исследовании наблюдались 87 больных с ангиографически подтвержденными диссекциями КА. Средний возраст составил 42,6 года, доля женщин – 82%. Чрезмерное физическое напряжение непосредственно перед началом болевого синдрома в грудной клетке чаще встречалось у мужчин (7 из 16 против 2 из 71;  $p < 0,001$ ), послеродовой период отмечен у 13 (18%) женщин из 71. В 8 (50%) из 16 случаев у женщин при проведении ангиографии бедренных артерий была выявлена фибромышечная дисплазия подвздошных артерий. В 49% случаев у пациентов развился ИМ с подъемом сегмента ST. Чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ) оказалось успешным у 28 (65%) из 43 пациентов, при этом у 7 из них ЧКВ осложнились распространением диссекции или интрамуральной гематомы, что потребовало имплантации более 2 стентов. В остальных случаях ЧКВ не удалось провести из-за попадания коронарного проводника в ложный ход КА или дальнейшего распространения диссекции и формирования интрамуральной гематомы, перекрывающей просвет сосуда в ответ на введение коронарного проводника [66]. В двух исследованиях, включавших более 100 беременных женщин, оценивали причины ИМ, используя данные КГ или вскрытия. В одном из этих исследований у 103 пациенток, перенесших ИМ во время беременности, коронарный атеросклероз имелся лишь в 40% случаев, остальные случаи были представлены диссекциями КА (27%), тромбозом неизменной КА (8%), спазмом КА (2%) или ее эмболией (2%). В остальных 13% случаев причина ИМ не выявлена [67]. В другом исследовании из 129 пациенток коронарный атеросклероз был обнаружен у 27%. Остальные случаи включали диссекции КА (43%), тромбоз неизменной КА (17%), спазм КА (2%), кардиомиопатию такоцубо (1,5%). Причина ИМ осталась невыясненной у 9,5% больных [68].

К другим редким причинам ИБС в молодом возрасте относят спазм КА, который может развиваться вследствие гиперреактивности гладкомышечных клеток КА в ответ на действие эндогенных стимулов (при вазоспастической стенокардии) и при воздействии экзогенных вазоспастических агентов (кокаина или метамфетаминов) [69]; неспецифический аортоартериит (болезнь Такаюсу), который встречается в 2–3 случаях на 1000 тыс. населения, преимущественно у женщин моложе 40 лет (соотношение мужчин и женщин 1:9) и при вовлечении в процесс КА протекает крайне тяжело с повторными крупноочаговыми ИМ [70, 71]; травму грудной клетки, вызывающую тромбоз или диссекцию КА [72]; значительное физическое напряжение с очаговым поражением миокарда; интоксикацию (свинцом, алкоголем, светильным газом, антабусом); феохромоцитому; гипотиреоз [54, 70, 73, 74].



## ИБС у лиц молодого возраста: особенности клинического течения

Клиническая картина ИБС у молодых пациентов отличается от таковой у больных старшего возраста. Молодые чаще не имеют стенокардии [75], и в большинстве случаев ОКС – чаще ИМ с подъемом сегмента ST – служит первым проявлением ИБС [76–78]. В исследовании с участием 200 пациентов с ИБС, подтвержденной данными КГ, у больных моложе 45 лет реже встречалась стабильная стенокардия, чем в более старшей возрастной группе (24% против 51%;  $p < 0,001$ ), и первым проявлением ИБС чаще был ОКС (76% против 49%;  $p < 0,001$  [80]. Аналогичные результаты получены в другом исследовании, включавшем 85 больных моложе 40 лет, направленных на КГ. Первым проявлением ИБС у них в 69% случаев был острый ИМ, и  $\frac{2}{3}$  не предъявляли жалоб на боли в грудной клетке до развития ИМ [78]. Среди тех, кто предъявляет жалобы, первые эпизоды болей в грудной клетке обычно возникали только за неделю до развития ИМ [77]. В проспективном многоцентровом когортном исследовании GENESIS-PRAXY среди 1015 больных с ОКС в возрасте моложе 55 лет распространенность безболевого ИМ оказалась выше у женщин, чем у мужчин (19 и 13,7% соответственно;  $p = 0,03$ ). Пациенты без болей в грудной клетке не отличались по типу ОКС, уровню тропонина и степени коронарных стенозов от пациентов с болевым синдромом [80].

Потенциальная диагностическая проблема, с которой приходится наиболее часто сталкиваться у молодых пациентов, заключается в том, что миокардит может имитировать острый ИМ. Миокардит наиболее распространен среди молодых больных с клиническим проявлением ОКС и неизменными КА. Частота развития миокардита среди молодых пациентов с диагнозом ИМ при неизменных КА варьирует от 33 до 70% [80, 81]. Систолическая функция ЛЖ полностью восстанавливается за 1–6 мес у 50–80% пациентов [82].

Поражение КА у больных ИБС молодого возраста имеет особенности. У молодых пациентов неизменные или малоизмененные КА и однососудистые поражения встречаются чаще, чем у больных более старшего возраста [79]. Одним из самых крупных исследований особенностей поражения КА у молодых пациентов с ИБС является международный многоцентровый регистр CASS, в котором сравнивались результаты КГ у 504 молодых мужчин ( $\leq 35$  лет) и женщин ( $\leq 45$  лет), перенесших ИМ, с 8300 больными старшего возраста. Неизменные КА чаще встречались у молодых пациентов: 2% против 5% среди мужчин и 34% против 18% у женщин ( $p < 0,0001$ ); у молодых чаще наблюдалось однососудистое поражение коронарного русла (38% против 24%;  $p < 0,0001$ ), а трехсосудистое – реже (14% против 39%;  $p < 0,0001$ ). В исследовании

J. Cole и соавт. у 823 молодых пациентов с ИБС однососудистое поражение выявлено в 55–60% случаев [83]. Многососудистое поражение КА чаще наблюдается у больных молодого возраста с сахарным диабетом (СД) [77] и многочисленными ФР прогрессирования атеросклероза. Так, G. Berenson и соавт. изучили взаимосвязь выраженности атеросклеротического поражения с количеством ФР (индекс массы тела, систолическое и диастолическое артериальное давление, концентрация общего холестерина, триглицеридов, холестерина липопротеинов низкой и высокой плотности в крови, курение) по данным аутопсии у 204 молодых людей в возрасте от 2 до 39 лет, которые умерли от различных причин (главным образом от травм). По мере увеличения числа ФР развития ССЗ увеличивалась тяжесть атеросклеротического поражения у молодых людей. У лиц с 0, 1, 2 и 3 или 4 ФР жировыми полосками в аорте было покрыто 19,1; 30,3; 37,9 и 35% поверхности интимы соответственно ( $p = 0,04$ ). Для жировых полосок в КА этот показатель составлял 1,3; 2,5; 7,9 и 11% ( $p = 0,01$ ), для атеросклеротических бляшек в КА – 0,6; 0,7; 2,4 и 7,2% соответственно ( $p = 0,003$ ) [84].

## ИБС у лиц молодого возраста: прогноз

ИБС, возникающая в раннем возрасте, настораживает в отношении наличия тяжелого атеросклеротического поражения и неблагоприятного прогноза. Однако, как отмечалось выше, у большинства молодых пациентов нет тяжелой коронарной болезни сердца. В большинстве исследований показан также относительно благоприятный краткосрочный и долгосрочный прогноз ИМ в этой возрастной категории. Так, больничная смертность среди молодых больных, перенесших ИМ, колеблется от 0 до 4%, что ниже, чем в старших возрастных группах (от 8 до 22%) [77, 85, 86]. По данным исследования В. Ноит и соавт., у 2 643 больных с острым ИМ больничная смертность в возрасте  $\leq 45$  лет, от 46 до 70 лет и  $> 70$  лет составляла 2,5, 9 и 21% соответственно [87]. Долгосрочный прогноз после ИМ у молодых пациентов с ИБС также лучше, чем у лиц старшего возраста [88]. Так, в регистре CASS выживаемость через 7 лет после ИМ составила 84% против 75% для мужчин моложе 35 лет и старше 35 лет соответственно, а также 90 и 77% для женщин моложе и старше 45 лет соответственно [89].

Долгосрочный прогноз при ИБС в молодом возрасте во многом зависит от тяжести поражения сердца и наличия ФР развития ССЗ. Так, по данным исследования J. Cole и соавт., включавшего 823 больных ИБС моложе 40 лет, 55% из которых ранее перенесли ИМ и у 10% из которых отмечался СД, смертность после 15 лет наблюдения составила 30% в целом и была значительно выше у лиц с предшествующим ИМ (45%), СД (65%) и фракцией выброса ЛЖ менее 30% (83%) [83].

По результатам другого исследования, включавшего 210 пациентов в возрасте до 40 лет, которым была выполнена КГ, число пораженных КА не влияло на отдаленный прогноз (возможно из-за того, что при более тяжелых поражениях КА чаще проводилась реваскуляризация миокарда), при том, что у пациентов с малоизмененными КА 17-летняя смертность составила всего 9% [88]. Помимо риска смерти в исследовании, проведенном на 108 мужчинах без СД, перенесших ИМ в возрасте моложе 45 лет со сроком наблюдения от 6 до 9 лет, оценивали риск развития повторных коронарных осложнений. Частота комбинированной конечной точки (смерть, повторный ИМ и коронарная реваскуляризация) составила 50% [90]. В многофакторных моделях в качестве предикторов долгосрочной смертности или повторного ИМ в дополнение к перечисленным (ИМ, СД и низкая фракция выброса ЛЖ) выступали фибрилляция предсердий, использование антиаритмических препаратов, продолжение курения и ожирение [83, 88, 90, 91].

Есть указания на гендерные различия прогноза после ИМ, перенесенного в молодом возрасте. Так, в международном многоцентровом наблюдательном исследовании VIRGO, включавшем 3 501 пациента с ИМ в возрасте от 18 до 55 лет, показатели состояния здоровья, оцененные с использованием опросников (Сиэтлский опросник качества жизни при стенокардии и краткая форма оценки здоровья SF-12), исходно, через 1 и 12 мес после ИМ у женщин оказались хуже, чем у мужчин соответствующего возраста [92]. В ряде других исследований показано, что смертность после острого коронарного осложнения в 2 раза выше у женщин, чем у мужчин моложе 50 лет [93]. Худший прогноз у женщин молодого возраста, перенесших ИМ, был подтвержден во многих популяционных исследованиях и регистрах, и отмечался как при ИМ с подъемом сегмента ST, так и ИМ без подъема сегмента ST на ЭКГ. Среди больных, перенесших ИМ в возрасте  $\geq 65$  лет, у женщин прогноз обычно лучше, чем у мужчин [94]. Аналогичная картина неблагоприятных исходов для молодых женщин наблюдается при учете осложнений в восстановительном периоде [95] и смертности после операции коронарного шунтирования [96], а также осложнений и смерти после ЧКВ [97]. Причина повышенной частоты нежелательных явлений у женщин с ИБС молодого и среднего возраста в настоящее время неизвестна. Неучтенные коморбидные состояния и ФР, такие как психологический стресс и социальный статус,

могут быть причиной гендерных различий в прогнозе у молодых пациентов с ИБС. Так, курение ассоциировано с более высоким риском развития ИМ и более высокой смертностью от ИБС у женщин, чем у мужчин [98]. Различия в клинических проявлениях также могут влиять на исходы. Среди больных без болевого синдрома в грудной клетке у молодых женщин отмечается более высокая больничная смертность, чем среди мужчин в той же возрастной группе, и эти гендерные различия уменьшаются и нивелируются с возрастом [99].

## Заключение

У молодых больных ишемической болезнью сердца, помимо традиционных факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, сопряженных с возникновением и прогрессированием атеросклероза, представляется оправданным поиск других предрасполагающих факторов. Молекулярно-генетическая диагностика способна выявить моногенные заболевания с высоким риском развития ишемической болезни сердца, таких как семейная гиперхолестеринемия, а также оказать определенную (пока не слишком большую) помощь в уточнении риска появления ишемической болезни сердца у лиц без симптомов заболевания при учете совокупности SNP. Поскольку около 20% молодых пациентов с ишемической болезнью сердца имеют неатеросклеротическую причину заболевания, следует обратить особое внимание на поиск таких причин, как употребление кокаина или амфетаминов, алкоголя, пероральных контрацептивов, психосоциальные факторы риска, заболевания соединительной ткани, наследственные тромбофилии, кардиомиопатии, аномалии коронарных артерий. Молодой возраст при инфаркте миокарда указывает на относительно благоприятный краткосрочный прогноз. Однако в долгосрочной перспективе в отсутствие контроля факторов риска вероятность повторных коронарных осложнений и смерти может оказаться высокой. Существуют гендерные различия по исходам ишемической болезни сердца у больных молодого возраста, причина которых в настоящее время не выяснена. Перспективным для определения путей улучшения прогноза у больных этой категории представляется уточнение данных об этиологии, особенностях патогенеза, клинического течения и прогнозировании неблагоприятных исходов в условиях современного лечения заболевания, включая оценку роли дополнительных факторов риска и генетических особенностей пациентов.

### Information about the author:

National Medical Research Center for Preventive Medicine, Moscow, Russia

Andreenko Elena Yu. – MD, PhD.

E-mail: Elena.Andreenko@gmail.com

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Meshkov A.N. Shcherbakova N.V. Molecular genetic diagnosis of predisposition to the development of coronary heart disease: modern state of the problem. *Cons Medicum* 2016;12:22–26. Russian (Мешков А.Н., Щербакова Н.В. Молекулярно-генетическая диагностика предрасположенности к развитию ишемической болезни сердца: современное состояние проблемы. *Consilium Medicum* 2016;12:22–26.)
2. Dai X., Wiernek S., Evans J.P., Runge M.S. Genetics of coronary artery disease and myocardial infarction. *World J Cardiol* 2016;8 (1):1–23. DOI:10.4330/wj.c. v8. i1.1
3. British Heart Foundation. LDLR Database. url: [http://www.ucl.ac.uk/ldlr/Current/summary.php?select\\_db=LDLR&show=sum](http://www.ucl.ac.uk/ldlr/Current/summary.php?select_db=LDLR&show=sum).
4. Soria L. F., Ludwig E. H., Clarke H. R. G. et al. Association between a specific apolipoprotein B mutation and familial defective apolipoprotein B-100 (genetic disease/cholesterol metabolism). *Genetics* 1989;86:587–591. DOI:10.1073/pnas. 86.2.587
5. CARDIoGRAMplusC4D Consortium, Deloukas P., Kanoni S. et al. Large-scale association analysis identifies new risk loci for coronary artery disease. *Nat Genet* 2013;45 (1):25–33. DOI:10.1038/ng.2480
6. Abifadel M., Rabès J.P., Devillers M. et al. Mutations and polymorphisms in the proprotein convertase subtilisin kexin 9 (PCSK9) gene in cholesterol metabolism and disease. *Hum Mutat* 2009;30 (4):520–529. DOI:10.1002/humu. 20882
7. Arca M., Zuliani G., Wilund K. et al. Autosomal recessive hypercholesterolaemia in Sardinia, Italy, and mutations in ARH: A clinical and molecular genetic analysis. *Lancet* 2002;359 (9309):841–847. DOI:10.1016/S0140–6736 (02) 07955–2
8. Cenarro A., Artieda M., Castillo S. et al. A common variant in the ABCA1 gene is associated with a lower risk for premature coronary heart disease in familial hypercholesterolaemia. *J Med Genet* 2003;40 (3):163–168. DOI:1141634 [pii]
9. Zargar S., Wakil S., Mobeirek A.F. et al. Involvement of ATP-binding cassette, subfamily A polymorphism with susceptibility to coronary artery disease. *Biomed reports* 2013;1 (6):883–888. DOI:10.3892/br. 2013.163
10. Abd El-Aziz T.A., Mohamed R.H., Hagrass H.A. Increased risk of premature coronary artery disease in Egyptians with abca1 (r219k), cetp (taqib), and lcat (4886c/t) genes polymorphism. *J Clin Lipidol* 2014;8 (4):381–389. DOI:10.1016/j.jacl. 2014.06.001
11. Connelly P.W., Maguire G.F., Little J.A. Apolipoprotein CII (St. Michael). Familial apolipoprotein CII deficiency associated with premature vascular disease. *J Clin Invest* 1987;80 (6):1597–1606. DOI:10.1172/JCI113246
12. Kawano M., Kodama K., Inadera H. et al. A case of apolipoprotein C-II deficiency with coronary artery disease. *Clin Exp Med* 2002;2 (1):29–31. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12049186>.
13. Austin M.A., Hutter C.M., Zimmern R.L., Humphries S.E. Familial hypercholesterolemia and coronary heart disease: a HuGE association review. *Am J Epidemiol* 2004;160 (5):421–429. DOI:10.1093/aje/kwh237
14. Meshkov A. N., Malyshev P.P., Kuharchuk V.V. Familial hypercholesterolemia in Russia: genetic and phenotypic characteristics. *Ter Arkh* 2009;81 (9):23–28. Russian (Мешков А.Н., Малышев П.П., Кухарчук В.В. Семейная гиперхолестеринемия в России: генетические и фенотипические характеристики. *Терапевтический архив* 2009;81 (9):23–28.)
15. Ershova A.I., Meshkov A.N., Bazhan S.S. et al. The prevalence of familial hypercholesterolemia in the West Siberian region of the Russian federation: A substudy of the ESSE-RF. *PLoS One* 2017;12 (7): e0181148. DOI:10.1371/journal. pone. 0181148
16. Nikpay M., Goel A., Won H.H. et al. A comprehensive 1000 Genomes-based genome-wide association meta-analysis of coronary artery disease. *Nat Genet* 2015;47 (10):1121–1130. DOI:10.1038/ng. 3396
17. Humphries S.E., Yiannakouris N., Talmud P.J. Cardiovascular disease risk prediction using genetic information (gene scores): Is it really informative? *Curr Opin Lipidol* 2008;19 (2):128–132. DOI:10.1097/MOL. 0b013e3282f5283e
18. Janssens A.C. J. W., Ioannidis J.P. A., Van Duijn C.M. et al. Strengthening the reporting of Genetic Risk Prediction Studies: The GRIPS statement. *Genet Med* 2011;13 (5):453–456. DOI:10.1097/GIM. 0b013e318212fa82
19. Tikkanen E., Havulinna A.S., Palotie A. et al. Genetic risk prediction and a 2-stage risk screening strategy for coronary heart disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2013;33 (9):2261–2266. DOI:10.1161/ATVBAHA. 112.301120
20. Hindieh W., Pilote L., Cheema A. et al. Association Between Family History, a Genetic Risk Score, and Severity of Coronary Artery Disease in Patients With Premature Acute Coronary Syndromes. *Arter Thromb Vasc Biol* 2016;36 (6):1286–1292. DOI:10.1161/atvbaha. 115.306944
21. Smith J.A., Ware E.B., Middha P. et al. Current Applications of Genetic Risk Scores to Cardiovascular Outcomes and Subclinical Phenotypes. *Curr Epidemiol Reports* 2015;2 (3):180–190. DOI:10.1007/s40471-015-0046-4
22. Pineda J., Marín F., Marco P. et al. Premature coronary artery disease in young (age < 45) subjects: Interactions of lipid profile, thrombophilic and haemostatic markers. *Int J Cardiol* 2009;136 (2). DOI:10.1016/j. ijcard. 2008.04.020
23. Meade T.W., Brozovic M., Chakrabarti R.R. et al. Haemostatic function and ischaemic heart disease: principal results of the northwick park heart study. *Lancet* 1986;328 (8506):533–537. DOI:10.1016/S0140–6736 (86) 90111-X
24. Thompson S.G., Kienast J., Pyke S.D. et al. Hemostatic factors and the risk of myocardial infarction or sudden death in patients with angina pectoris. European Concerted Action on Thrombosis and Disabilities Angina Pectoris Study Group. *N Engl J Med* 1995;332 (10):635–641. DOI:10.1056/NEJM199503093321003
25. Munkvad S., Gram J., Jespersen J. A depression of active tissue plasminogen activator in plasma characterizes patients with unstable angina pectoris who develop myocardial infarction. *Eur Heart J* 1990;11 (6):525–528. DOI:10.1093/oxfordjournals. eurheartj. a059745
26. Torelli E., Kaufman R.J., Dahlbäck B. Cleavage of factor V at Arg 506 by activated protein C and the expression of anticoagulant activity of factor V. *Blood* 1999;93 (8):2552–2558. <http://www.bloodjournal.org/content/93/8/2552.abstract>.
27. Mansourati J., Da Costa A., Munier S. et al. Prevalence of factor V Leiden in patients with myocardial infarction and normal coronary angiography. *Thromb Haemost* 2000;83 (6):822–825. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10896232>.
28. Roach R., Helmerhorst F., Lijfering W. et al. Combined oral contraceptives: the risk of myocardial infarction and ischemic stroke. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; (8):CD011054. DOI:10.1002/14651858. CD011054. pub2
29. Zylberstein D.E., Bengtsson C., Björkelund C. et al. Serum Homocysteine in Relation to Mortality and Morbidity from Coronary Heart Disease: A 24-Year Follow-Up of the Population Study of Women in Gothenburg. *Circulation* 2004;109 (5):601–606. DOI:10.1161/01. CIR. 0000112581.96154. EA
30. Coppola A., Davi G., De Stefano V. et al. Homocysteine, coagulation, platelet function, and thrombosis. *Semin Thromb Hemo* 2000;26 (3):243–254. DOI:10.1055/s-2000–8469
31. Manzi S., Meilahn E.N., Rairie J.E. et al. Age-specific incidence rates of myocardial infarction and angina in women with systemic lupus erythematosus: Comparison with the Framingham study. *Am J Epidemiol* 1997;145 (5):408–415. DOI:10.1093/oxfordjournals. aje. a009122
32. Bulkley B.H., Roberts W.C. The heart in systemic lupus erythematosus and the changes induced in it by corticosteroid therapy. A study of 36 necropsy patients. *Am J Med* 1975;58 (2):243–264. DOI:10.1016/0002–9343 (75) 90575–6
33. Schoenfeld S.R., Kasturi S., Costenbader K.H. The epidemiology of atherosclerotic cardiovascular disease among patients with SLE: a systematic review. *Semin Arthritis Rheum* 2013;43 (1):77–95. DOI:10.1016/j. semarthrit. 2012.12.002

34. Kutom A.H., Gibbs H.R. Myocardial infarction due to intracoronary thrombi without significant coronary artery disease in systemic lupus erythematosus. *Chest* 1991;100 (2):571–572. DOI:10.1378/chest.100.2.571
35. Noto N., Okada T., Yamasuge M. et al. Noninvasive Assessment of the Early Progression of Atherosclerosis in Adolescents With Kawasaki Disease and Coronary Artery Lesions. *Pediatrics* 2001;107 (5):1095–1099. DOI:10.1542/peds.107.5.1095
36. Kato H., Inoue O., Toshima H. et al. Adult coronary artery disease probably due to childhood Kawasaki disease. *Lancet* 1992;340 (8828):1127–1129. DOI:10.1016/0140-6736 (92) 93152-D
37. Qureshi I., Suri M.F., Guterman L.R., Hopkins L.N. Cocaine use and the likelihood of nonfatal myocardial infarction and stroke: data from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Circulation* 2001;103 (Mi): 502–506. DOI:10.1161/01.CIR.103.4.502
38. Kloner R., Hale S., Alker K., Rezkalla S. The effects of acute and chronic cocaine use on the heart. *Circulation* 1992;85:407–419. DOI:10.1161/01.CIR.85.2.407
39. Zachariasdóttir S., Risgaard B., Ågesen F.N. et al. Sudden cardiac death and coronary disease in the young: A nationwide cohort study in Denmark. *Int J Cardiol* 2017;236. DOI:10.1016/j.ijcard.2017.01.118
40. Klein I., Ojamaa K. Thyroid hormone and the cardiovascular system. *N Engl J Med* 2001;344 (7):501–509.
41. Yun K.H., Jeong M.H., Oh S.K. et al. Relationship of thyroid stimulating hormone with coronary atherosclerosis in angina patients. *Int J Cardiol* 2007;122 (1):56–60. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2006.11.039>
42. Ochs N., Auer R., Bauer D.C. et al. Meta-analysis: Subclinical thyroid dysfunction and the risk for coronary heart disease and mortality. *Ann Intern Med* 2008;148 (11):832–845. DOI:10.7326/0003-4819-148-11-200806030-00225
43. Bai M. fu, Gao C. yu, Yang C. et al. Effects of thyroid dysfunction on the severity of coronary artery lesions and its prognosis. *J Cardiol* 2014;64 (6):496–500. DOI:10.1016/j.jjcc.2014.03.009
44. McQuade C., Skugor M., Brennan D.M. et al. Hypothyroidism and Moderate Subclinical Hypothyroidism Are Associated with Increased All-Cause Mortality Independent of Coronary Heart Disease Risk Factors: A PreCIS Database Study. *Thyroid* 2011;21 (8):837–843. DOI:10.1089/thy.2010.0298
45. Jung C. H., Rhee E. J., Shin H. S. et al. Higher Serum Free Thyroxine Levels Are Associated with Coronary Artery Disease. *Endocr J* 2008;55 (5):819–826. DOI: <https://doi.org/10.1507/endocrj.K08E-010>
46. Dhital R., Basnet S., Poudel D.R. Impact of Hypothyroidism on Occurrence and Outcome of Acute Coronary Syndrome from the National Inpatient Sample. *Am J Cardiol* 2017;120 (12):2160–2163. DOI:10.1016/j.amjcard.2017.08.035
47. Kleber F.X., Hauschild T., Schulz A. et al. Epidemiology of Myocardial Infarction Caused by Presumed Paradoxical Embolism via a Patent Foramen Ovale. *Circ J* 2017;81 (10):1484–1489. DOI:10.1253/circj. CJ-16-0995
48. Martin L.D. Saint, Vandhuick O., Guillo P. et al. Premature atherosclerosis in HIV positive patients and cumulated time of exposure to antiretroviral therapy (SHIVA study). *Atherosclerosis* 2006;185 (2):361–367. DOI:10.1016/j.atherosclerosis.2005.06.049
49. Carrizales-Sepúlveda E.F., Ordaz-Farías A., Vera-Pineda R.F.-R.R. Periodontal Disease, Systemic Inflammation and the Risk of Cardiovascular Disease. *Hear Lung Circ* 2018; DOI: <https://doi.org/10.1016/j.hlc.2018.05.102>
50. Leng W.D., Zeng X. T., Kwong J. S. H. X. et al. Periodontal disease and risk of 474 coronary heart disease: an updated meta-analysis of prospective cohort 475 studies. *Int J Cardiol* 2015;201:469–412. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2015.07.087>
51. Cotti E., Zedda A., Deidda M. et al. Endodontic Infection and Endothelial Dysfunction Are Associated with Different Mechanisms in Men and Women. *J Endod* 2015. DOI:10.1016/j.joen.2015.01.037
52. Chang P.P., Ford D.E., Meoni L.A. et al. Anger in Young Men and Subsequent Premature Cardiovascular Disease. *Arch Intern Med* 2002;162 (8):901. DOI:10.1001/archinte.162.8.901
53. McGill H.J., McMahan C., Zieske A. et al. Association of Coronary Heart Disease Risk Factors with microscopic qualities of coronary atherosclerosis in youth. *Circulation* 2000;102 (4):374–379. DOI:10.1161/01.CIR.102.4.374
54. Aronov D.M. Origin of coronary insufficiency in young adults according to clinical and coronarographic studies. *Ter Arkh* 1971; (2):39–45. Russian (Аронов Д.М. О происхождении коронарной недостаточности у лиц молодого возраста по данным клинического и коронарографического исследований. *Тер Арх* 1971; (2):39–45).
55. Choudhury L., Marsh J.D. Myocardial infarction in young patients. *Am J Med* 1999;107 (3):254–261. DOI:10.1016/S0002-9343 (99) 00218-1
56. Warren E., Thompson I., Vieweg W.V. R. Historic and angiographic features of young adults surviving myocardial infarction. *Chest* 1979;75 (6):667–670.
57. Corrado D., Thiene G., Cocco P., Frescura C. Non-atherosclerotic coronary artery disease and sudden death in the young. *Br Heart J* 1992;68 (6):601–607. [http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=1025692&tool=pmcentrez&render\\_type=abstract](http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=1025692&tool=pmcentrez&render_type=abstract).
58. Davis J.A., Cecchin F., Jones T.K., Portman M.A. Major coronary artery anomalies in a pediatric population: Incidence and clinical importance. *J Am Coll Cardiol* 2001;37 (2):593–597. DOI:10.1016/S0735-1097 (00) 01136-0
59. Maron B.J., Carney K.P., Lever H.M. et al. Relationship of race to sudden cardiac death in competitive athletes with hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2003;41 (6):974–980. DOI:10.1016/S0735-1097 (02) 02976-5
60. Eckart R.E., Scoville S.L., Campbell C.L. et al. Sudden death in young adults: A 25-year review of autopsies in military recruits. *Ann Intern Med* 2004;141 (11):829–834. DOI:10.7326/0003-4819-141-11-200412070-00005
61. Myasnikov R.P., Blagova O.V., Kulikova O.V. et al. Manifestation features of non-compaction cardiomyopathy. *Kardiovaskulyarnaya Ter i Profil* 2015;14 (5): 78–82. Russian (Мясников Р.П., Благова О.В., Куликова О.В. и др. Особенности манифестации некомпактной кардиомиопатии. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика* 2015;14 (5): 78–82.)
62. Myasnikov R. P., Kulikova O. V., Shirobokih O. E. et al. Thrombotic complications in patients with left ventricular non-compaction cardiomyopathy. *Profil Med* 2016;19 (2):59–60. Russian (Мясников Р.П., Куликова О.В., Широких О.Е. и др. Тромбоэмболические осложнения у пациентов с некомпактной кардиомиопатией левого желудочка. *Профилактическая медицина* 2016;19 (2):59–60.)
63. Myasnikov R.P., Kulikova O.V., Harlap M.S. et al. Left ventricular noncompaction: secondary prevention of thrombotic complications. *Profil Med* 2016;19:59–60. Russian (Мясников Р.П., Куликова О.В., Харлап М.С. и др. Некомпактный миокард левого желудочка: вторичная профилактика тромбоэмболических осложнений. *Профилактическая медицина* 2016;19:59–60.)
64. Pasupathy S., Air T., Dreyer R. P. et al. Systematic review of patients presenting with suspected myocardial infarction and nonobstructive coronary arteries. *Circulation* 2015;131 (10):861–870. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.114.011201
65. Saw J., Aymong E., Mancini G.B. et al. Nonatherosclerotic coronary artery disease in young women. *Can J Cardiol* 2014;30 (7):814–819. DOI:10.1016/j.cjca.2014.01.011 [doi]
66. Tweet M.S., Hayes S.N., Pitta S.R. et al. Clinical features, management, and prognosis of spontaneous coronary artery dissection. *Circulation* 2012;126 (5):579–588. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.112.105718
67. Roth A., Elkayam U. Acute myocardial infarction associated with pregnancy. *Ann Intern Med* 1996;125 (9):751–762. DOI:10.1016/S0140-6736 (05) 60436-9

68. Elkayam U, Jalnapurkar S., Barakkat M.N. et al. Pregnancy-associated acute myocardial infarction: A review of contemporary experience in 150 cases between 2006 and 2011. *Circulation* 2014;129(16):1695–1702. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.113.002054
69. Kaski J. C., Crea F., Meran D. et al. Local coronary supersensitivity to diverse vasoconstrictive stimuli in patients with variant angina. *Circulation* 1986;74 (6):1255–1265. DOI:10.1161/01. CIR. 74.6.1255
70. Aronov D.M. Coronary insufficiency by facies juvenile age. *Cardiologia* 1968; 11:150–159. DOI: Russian (Аронов Д.М. Коронарная недостаточность у лиц молодого возраста. *Кардиология* 1968; 11:150–159.)
71. Emire Seyahi. Takayasu arteritis: an update. *Curr Opin Rheumatol* 2017;51–56. DOI:10.1097/BOR. 0000000000000343
72. Orbe C.L., Gallego g. L., Sorbino N. et al. Acute myocardial infarction after blunt chest trauma in young people: Need for prompt intervention. *Catheter Cardiovasc Interv* 1991;24 (3):182–185. DOI: <https://doi.org/10.1002/ccd.1810240309>
73. Aronov D.M., Nikolaeva L.F. Peculiarities of the course of myocardial infarct as a function of age. *Clin Med* 1967;11:142–146. Russian (Аронов Д.М., Николаева Л.Ф. Особенности течения инфаркта миокарда в зависимости от возраста. *Клиническая медицина* 1967;11:142–146.)
74. Aronov D.M. Focal lesions of the myocardium in young persons in significant physical overexertion. *Cardiologia* 1968;9:72–76. Russian (Аронов Д.М. Очаговые поражения миокарда у молодых лиц при значительном физическом напряжении. *Кардиология* 1968;9:72–76.)
75. Doughty M., Mehta R., Bruckman D. et al. Acute myocardial infarction in the young – The University of Michigan experience. *Am Heart J* 2002;143 (1):56–62. DOI: <http://dx.doi.org/10.1067/mhj.2002.120300>
76. Chen L., Chester M., Kaski J. C. Clinical factors and angiographic features associated with premature coronary artery disease. *Chest* 1995;108 (2):364–369. DOI:10.1378/chest.108.2.364
77. Fournier J.A., Sanchez A., Quero J. et al. Myocardial Infarction in Men Aged 40 Years or Less: A Prospective Clinical-Angiographic Study. *Clin Cardiol* 1996;19:631–636. DOI:10.1002/clc.4960190809
78. Klein L.W., Agarwal J.B., Herlich M.B. et al. Prognosis of symptomatic coronary artery disease in young adults aged 40 years or less. *Am J Cardiol* 1987;60 (16):1269–1272. DOI: [https://doi.org/10.1016/0002-9149\(87\)90606-0](https://doi.org/10.1016/0002-9149(87)90606-0)
79. Nadia A. Khan, Stella S. Daskalopoulou, Igor Karp et al. Sex Differences in Acute Coronary Syndrome Symptom Presentation in Young Patients. *JAMA Intern Med* 2013;173 (20):1863–1871. DOI:10.1001/jamainternmed.2013.10149
80. Sarda L., Colin P., Boccaro F. et al. Myocarditis in patients with clinical presentation of myocardial infarction and normal coronary angiograms. *J Am Coll Cardiol* 2001;37 (3):786–792. DOI:10.1016/S0735-1097(00)01201-8
81. Tornvall P., Gerbaud E., Behaghel A. et al. A meta-analysis of individual data regarding prevalence and risk markers for myocarditis and infarction determined by cardiac magnetic resonance imaging in myocardial infarction with non-obstructive coronary artery disease. *Atherosclerosis* 2015;241 (1):87–91. DOI:10.1016/j.atherosclerosis.2015.04.816.
82. Caforio A.L. P., Pankuweit S., Arbustini E. et al. Current state of knowledge on aetiology, diagnosis, management, and therapy of myocarditis: A position statement of the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur Heart J* 2013;34 (33):2636–2648. DOI:10.1093/eurheartj/eh210
83. Cole J. H., Miller J. I., Sperling L. S., Weintraub W. S. Long-term follow-up of coronary artery disease presenting in young adults. *J Am Coll Cardiol* 2003;41 (4):521–528. DOI:10.1016/S0735-1097(02)02862-0
84. Berenson G.S., Srinivasan S.R., Bao W. et al. Association between multiple cardiovascular risk factors and atherosclerosis in children and young adults. The Bogalusa Heart Study. *N Engl J Med* 1998;338 (23):1650–1656. DOI:10.1056/NEJM199806043382302
85. Moccetti T., Malacrida R., Pasotti E. et al. Epidemiologic variables and outcome of 1972 young patients with acute myocardial infarction: data from the GISSI-2 database. *Arch Intern Med* 1997;157 (8):865–869. DOI:10.1001/archinte.157.8.865
86. Fullhaas J.U., Rickenbacher P., Pfisterer M., Ritz R. Long-term prognosis of young patients after myocardial infarction in the thrombolytic era. *Clin Cardiol* 1997;20 (UNITED STATES PT-Comparative Study PT-Journal Article LG-English DC-19980203 OVID MEDLINE UP 20151216):993–998.
87. Hoit B.D., Gilpin E.A., Henning H. et al. Myocardial infarction in young patients: An analysis by age subsets. *Circulation* 1986;74 (4):712–721. DOI:10.1161/01. CIR. 74.4.712
88. Porter A., Wurzel M., Ben-Gal T. et al. Long-term prognosis of 210 patients who underwent coronary angiography before 40 years of age. *Am J Cardio* 1998;81 (9):1168–1170. DOI:10.1016/S0002-9149(98)00087-3
89. Zimmerman F.H., Cameron A., Fisher L.D., Ng G. Myocardial infarction in young adults: Angiographic characterization, risk factors and prognosis (Coronary Artery Surgery Study Registry). *J Am Coll Cardiol* 1995;26 (3):654–661. DOI:10.1016/0735-1097(95)00254-2
90. Malmberg K., Båvenholm P., Hamsten A. Clinical and biochemical factors associated with prognosis after myocardial infarction at a young age. *J Am Coll Cardiol* 1994;24 (3):592–599. DOI:0735-1097(94)90002-7 [pii]
91. Konishi H., Miyauchi K., Kasai T. et al. Long-term prognosis and clinical characteristics of young adults (≤40 years old) who underwent percutaneous coronary intervention. *J Cardiol* 2014;64 (3):171–174. DOI:10.1016/j.jcc.2013.12.005
92. Dreyer R.P., Wang Y., Strait K.M. et al. Gender differences in the trajectory of recovery in health status among young patients with acute myocardial infarction: Results from the variation in recovery: Role of gender on outcomes of young AMI patients (VIRGO) study. *Circulation* 2015;131 (22):1971–1980. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.114.014503
93. Vaccarino V., Badimon L., Corti R. et al. Presentation, management, and outcomes of ischaemic heart disease in women. *Nat Rev Cardiol* 2013;10 (9):508–518. DOI:10.1038/nrcardio.2013.93
94. Radovanovic D., Erne P., Urban P. et al. Gender differences in management and outcomes in patients with acute coronary syndromes: results on 20,290 patients from the AMIS Plus Registry. *Heart* 2007;93:1369–1375. DOI:10.1136/hrt.2006.106781
95. Vaccarino V. Sex Differences in Health Status After Coronary Artery Bypass Surgery. *Circulation* 2003;108 (21):2642–2647. DOI:10.1161/01. CIR.0000097117.28614. D8
96. Jneid H., Fonarow G. C., Cannon C.P. et al. Sex differences in medical care and early death after acute myocardial infarction. *Circulation* 2008;118 (25):2803–2810. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.108.789800
97. Abramson J. L., Veledar E., Weintraub W. S., Vaccarino V. Association between gender and in-hospital mortality after percutaneous coronary intervention according to age. *Am J Cardiol* 2003;91 (8):968–971. DOI:10.1016/S0002-9149(03)00114-0
98. Njølstad I., Arnesen E., Lund-Larsen P.G. Smoking, serum lipids, blood pressure, and sex differences in myocardial infarction: A 12-year follow-up of the Finnmark study. *Circulation* 1996;93 (3):450–456. DOI:10.1161/01. CIR. 93.3.450
99. Canto J. G., Rogers W.J., Goldberg R.J. et al. Association of age and sex with myocardial infarction symptom presentation and in-hospital mortality. *JAMA – J Am Med Assoc* 2012;307 (8):813–822. DOI:10.1001/jama.2012.199

Поступила 25.05.18 (Received 25.05.18)

Канорский С. Г.<sup>1</sup>, Мамедов М. Н.<sup>2</sup>, Оганов Р. Г.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Краснодар, Россия

<sup>2</sup> ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр профилактической медицины» Минздрава России, Москва, Россия

## КОНГРЕСС ЕВРОПЕЙСКОГО ОБЩЕСТВА КАРДИОЛОГОВ (БАРСЕЛОНА, 2017 Г.): РЕЗУЛЬТАТЫ ВАЖНЕЙШИХ КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Ключевые слова: кардиология, клинические исследования, сессии Hot Line.

Ссылка для цитирования: Канорский С. Г., Мамедов М. Н., Оганов Р. Г. Конгресс Европейского общества кардиологов (Барселона, 2017): результаты важнейших клинических исследований. Кардиология. 2018;58(11):35–40.

### РЕЗЮМЕ

Представлен отчет о четырех научных сессиях Hot Line: Late-Breaking Clinical Trials Конгресса Европейского общества кардиологов 2017 г., посвященных результатам новых клинических исследований в кардиологии.

Kanorskii S. G.<sup>1</sup>, Mamedov M. N.<sup>2</sup>, Oganov R. G.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia

<sup>2</sup> National Research Center for Preventive Medicine, Moscow, Russia

## CONGRESS OF THE EUROPEAN SOCIETY OF CARDIOLOGY (BARCELONA, 2017): RESULTS OF THE MOST IMPORTANT CLINICAL TRIALS

Keywords: cardiology; clinical trials; Hot Line sessions.

For citation: Kanorskii S. G., Mamedov M. N., Oganov R. G. Congress of the European Society of Cardiology (Barcelona, 2017): Results of the Most Important Clinical Trials. Kardiologiia. 2018;58(11):35–40.

### SUMMARY

A report was presented on all four Hot Line: Late-Breaking Clinical Trials sessions of the European Society of Cardiology Congress 2017 on the results of new clinical research in cardiology.

Очередной ежегодный Конгресс Европейского общества кардиологов проходил с 26 по 30 августа 2017 г. в Барселоне (Испания). В 2017 г. Европейское общество кардиологов представило 4 новых текста клинических рекомендаций по лечению инфаркта миокарда (ИМ) у пациентов со стойкими подъемами сегмента ST, диагностике и лечению заболеваний периферических артерий, лечению заболеваний клапанов сердца, обновлению двухкомпонентной антитромбоцитарной терапии ишемической болезни сердца (ИБС). Полные тексты этих документов доступны на сайте <http://www.escardio.org/Guidelines/Clinical-Practice-Guidelines>.

В проспективное открытое исследование RACE 3 включали пациентов с симптомами недавно персистирующей фибрилляции предсердий (ФП) и/или хронической сердечной недостаточности (ХСН). После рандомизации больным проводили обычное лечение (n=126) или при-

меняли агрессивную коррекцию факторов риска (n=119). Последняя включала кардиологическую реабилитацию (физическая активность, ограничение употребления натрия, энергетической ценности пищи при индексе массы тела  $\geq 27$  кг/м<sup>2</sup>, ограничение жидкости в зависимости от тяжести ХСН, регулярное консультирование по поводу приверженности к этим мероприятиям), антагонисты минералокортикоидных рецепторов, статины, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента и/или блокаторы рецепторов ангиотензина II в максимально переносимых дозах (целевое артериальное давление <120 мм рт. ст.). Через минимум 3 нед лечения выполняли электрическую кардиоверсию, продолжая терапию 12 мес. Первичная конечная точка – регистрация синусового ритма минимум  $\frac{6}{7}$  времени в течение 7-дневного холтеровского мониторирования ЭКГ в конце года наблюдения отмечалась у 63% пациентов в группе обычного лечения и у 75% (p=0,021) больных в группе агрессивной

коррекции факторов риска. Преимущество, достигнутое во второй группе, может быть обусловлено позитивным влиянием терапии на ремоделирование предсердий.

Для участия в исследовании CASTLE AF отбирали больных с симптоматической пароксизмальной или персистирующей ФП и ХСН с фракцией выброса левого желудочка (ЛЖ)  $\leq 35\%$ . Все пациенты имели имплантированный кардиовертер-дефибриллятор, позволявший непрерывно мониторировать ЭКГ. После рандомизации больные подвергались радиочастотной катетерной абляции очага ФП – изоляции легочных вен с дополнительной линейной абляцией по усмотрению оперирующего врача ( $n=153$ ) или получали обычную терапию ( $n=184$ ) с последующим наблюдением от 3 до 60 мес. При медиане наблюдения 37,8 мес частота первичной конечной точки (смерть от любой причины или госпитализация в связи с утяжелением ХСН) оказалась значительно ниже в группе абляции (28,5%) по сравнению с контрольной группой (44,6%, относительный риск – ОР 0,62 при 95% доверительном интервале – ДИ от 0,43 до 0,87;  $p=0,007$ ). Смертность от всех причин составила 13,4% после катетерной абляции против 25% при традиционной терапии (ОР 0,53 при 95% ДИ от 0,32 до 0,86;  $p=0,011$ ). Частота госпитализации по поводу ХСН составляла 20,7% в группе катетерной абляции и 35,9% – обычной терапии (ОР 0,56 при 95% ДИ от 0,37 до 0,83;  $p=0,004$ ). Смертность и частота госпитализаций из-за сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) у пациентов, подвергавшихся абляции, оказались ниже на 51% ( $p=0,008$ ) и 28% ( $p=0,05$ ) соответственно. Ранее отсутствовали доказательства того, что абляция или антиаритмические препараты снижают смертность и частоту госпитализаций больных с ФП. Результаты CASTLE AF обосновывают целесообразность поддержания синусового ритма у пациентов с ФП и ранней стадией ХСН.

В двойном слепом исследовании COMPASS [1] 27395 пациентов со стабильным атеросклеротическим поражением сосудов рандомизировали для приема ривароксабана по 2,5 мг 2 раза в день и АСК по 100 мг 1 раз в день ( $n=9152$ ), ривароксабана по 5 мг 2 раза в день ( $n=9117$ ) или АСК по 100 мг 1 раз в день ( $n=9126$ ). Исследование было прекращено из-за лучших результатов в группе лечения ривароксабаном и АСК после среднего периода наблюдения 23 мес. Первичная конечная точка (смерть от ССЗ, инсульт или ИМ) регистрировалась в 4,1% случаев в группе комбинированной терапии, 4,9% случаев в группе ривароксабана и 5,4% случаев в группе АСК ( $p<0,001$  при сравнении с комбинированной терапией и  $p=0,12$  при сравнении с монотерапией ривароксабаном). Большие кровотечения чаще наблюдались в группе лечения ривароксабаном и АСК – 3,1% против 1,9% ( $p<0,001$ ) в группе АСК и 2,8% в группе ривароксабана

( $p<0,001$  при сравнении с монотерапией АСК). При этом не отмечалось существенных различий между группами по частоте внутричерепных или фатальных кровотечений. Прием ривароксабана в комбинации с АСК сопровождался снижением смертности (3,4%) по сравнению с терапией АСК (4,1%; ОР 0,82 при 95% ДИ от 0,71 до 0,96;  $p=0,01$ ). Результаты этого исследования должны привести к изменениям рекомендаций по лечению больных со стабильной ишемической болезнью сердца.

У участников исследования COMPASS отдельно проанализированы результаты лечения в группе из 7470 пациентов с симптомами атеросклероза периферических артерий (как правило, артерий нижних конечностей) – проект COMPASS-PAD. При медиане наблюдения 21 мес среди получавших АСК по 100 мг/сут ( $n=2504$ ), ривароксабан по 2,5 мг 2 раза в сутки и АСК по 100 мг/сут ( $n=2492$ ) или ривароксабан по 5 мг 2 раза в сутки ( $n=2474$ ) события, отнесенные к первичной конечной точке (смерть от ССЗ, инсульт или ИМ), отмечались в 6,9; 5,1 ( $p=0,005$  при сравнении с монотерапией АСК) и 6% ( $p=0,19$  при сравнении с монотерапией АСК) случаев. Тяжелая ишемия нижних конечностей, включающая их ампутацию, при комбинированном лечении встречалась на 46% ( $p=0,005$ ) реже, чем при монотерапии АСК. Суммарное количество тяжелых осложнений (смерть от ССЗ, инсульт, ИМ, тяжелая ишемия нижних конечностей, ампутация) на фоне приема АСК, ривароксабана и АСК или ривароксабана составляло 9 и 6,3% ( $p=0,0003$ ) и 7,6% ( $p=0,08$ ), а частота больших кровотечений – 1,9 и 3,1% ( $p=0,009$ ) и 3,2% ( $p=0,004$ ). Следовательно, комбинация ривароксабана с АСК является новой альтернативой для лечения больных с атеросклерозом артерий нижних конечностей.

В двойном слепом исследовании CANTOS [2] у 10061 пациента со стабильной ИБС, ИМ в анамнезе и уровнем высокочувствительного С-реактивного белка в плазме  $\geq 2$  мг/л после рандомизации дополнительно применяли плацебо ( $n=3347$ ) или канакинумаб (моноклональные антитела с высоким сродством к интерлейкину-1 $\beta$ ), который вводили подкожно 1 раз в 3 мес по 50 мг ( $n=2170$ ), 150 мг ( $n=2284$ ) или 300 мг ( $n=2263$ ). Через 48 мес медиана снижения уровня высокочувствительного С-реактивного белка по сравнению с исходным составляла 26, 37 и 41% при использовании канакинумаба в дозах 50, 150 и 300 мг соответственно. Канакинумаб не уменьшал уровни липидов в плазме. При медиане наблюдения 3,7 года частота событий первичной конечной точки (нефатальный ИМ, нефатальный инсульт или смерть от ССЗ) составляла 4,50, 4,11 (ОР 0,93 при 95% ДИ от 0,80 до 1,07;  $p=0,30$ ), 3,86 (ОР 0,85 при 95% ДИ от 0,74 до 0,98;  $p=0,021$ ) и 3,90 случая (ОР 0,86 при 95% ДИ от 0,75 до 0,99;  $p=0,031$ ) на 100 человеко-лет в группах плацебо и канакинумаба в дозах 50, 150 и 300 мг соот-

ветственно. Терапия канакинумабом (все дозы) не снижала риск смерти от любой причины по сравнению с плацебо (ОР 0,94 при 95% ДИ от 0,83 до 1,06;  $p=0,31$ ). Специальный анализ показал уменьшение смертности от рака на 51% ( $p=0,0009$ ), фатального рака легкого – на 77% ( $p=0,0002$ ), новых случаев рака легкого – на 67% ( $p=0,00008$ ) в группе применения канакинумаба в дозе 300 мг по сравнению с плацебо. Ингибирование воспаления без влияния на уровень липидов способно снижать риск развития атеротромбоза и потенциально замедлять прогрессирование некоторых видов рака.

В одиночном слепом исследовании SPYRAL HTN-OFF MED [3] участвовали пациенты с АГ, не принимавшие антигипертензивные препараты, и с офисным САД  $\geq 150$ , но  $< 180$  мм рт. ст., ДАД  $\geq 90$  мм рт. ст., средним уровнем САД при 24-часовом амбулаторном мониторинге  $\geq 140$ , но  $< 170$  мм рт. ст. После рандомизации во время почечной ангиографии проводились симпатическая денервация почек новым четырехэлектродным спиральным катетером для абляции ( $n=38$ ) или ее имитация ( $n=42$ ). Через 3 мес только в группе почечной денервации отмечался значительный антигипертензивный эффект по данным 24-часового амбулаторного мониторинга (САД  $-5,5$  мм рт. ст.;  $p=0,0031$  и ДАД  $-4,8$  мм рт. ст.;  $p<0,0001$ ) и офисного измерения (САД  $-10,0$  мм рт. ст.;  $p=0,0004$  и ДАД  $-5,3$  мм рт. ст.;  $p=0,0002$ ). Среднее различие между группами реальной почечной денервации и ее имитации через 3 мес составляло по данным 24-часового мониторинга САД  $-5,0$  мм рт. ст. ( $p=0,0414$ ) и ДАД  $-4,4$  мм рт. ст. ( $p=0,0024$ ), а по данным офисного измерения – САД  $-7,7$  мм рт. ст. ( $p=0,0155$ ) и ДАД  $-4,9$  мм рт. ст. ( $p=0,0077$ ). Результаты работы подтвердили возможность снижения артериального давления путем симпатической денервации почек. Между тем применявшаяся методика не обеспечивала достижения целевого уровня САД, и больные продолжали нуждаться в фармакотерапии.

В исследование EMANATE включили 1500 больных с впервые возникшей неклапанной ФП, которым планировалось проведение кардиоверсии. После рандомизации пациенты получали апиксабан в дозе 5 мг 2 раза в день (или 2,5 мг 2 раза в день при наличии двух из следующих условий: возраст  $\geq 80$  лет, масса тела  $\leq 60$  кг или уровень креатинина в плазме  $\geq 1,5$  мг/дл) ( $n=753$ ) или гепарин и варфарин ( $n=747$ ). Пациенты могли принять начальную дозу апиксабана 10 мг (или 5 мг соответственно), если кардиоверсия была немедленной. В течение 30 дней (90 дней, если кардиоверсия не выполнялась) в группе апиксабана и стандартной антикоагуляции число инсультов составляло 0 против 6 ( $p=0,0164$ ), больших кровотечений – 3 против 6, клинически значимых кровотечений – 11 против 13 соответственно. Системные эмболии

не наблюдались при любой схеме антикоагулянтной терапии. Тромбы в ушке левого предсердия (УЛП) визуализировались у 61 больного, и все они получали антикоагулянты. Повторное исследование в среднем через  $37 \pm 11$  дней обнаруживало разрешение тромбов в группах апиксабана и гепарина/варфарина в 52 и 56% случаев.

В проекте IMPACT-AF [4] участвовал 2281 пациент из с ФП и показаниями к антикоагулянтной терапии (риск развития инсульта по CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc  $\geq 2$  баллов, ревматический клапанный порок). После рандомизации в группе вмешательства ( $n=1184$ ) проводилась образовательная программа, в контрольной группе ( $n=1092$ ) проводилось обычное лечение. Через в среднем 12 мес доля больных, применявших пероральные антикоагулянты, увеличивалась в группе вмешательства с 68 до 80%, в контрольной группе – с 64 до 67%. За период наблюдения зарегистрировано 11 инсультов в группе вмешательства и 21 ( $p=0,043$ ) – в контрольной группе. Вмешательство, включающее многогранные обучающие и информационные мероприятия, направленное на использование пероральной антикоагуляции, привело к значительному увеличению доли приверженных к лечению пациентов, что способно улучшить профилактику инсульта у пациентов с ФП.

Для проведения исследования VIVA [5] мужчин в возрасте 65–74 лет рандомизировали для скрининга аневризмы аорты, атеросклероза периферических артерий и АГ ( $n=25078$ ) или отсутствия такого скрининга ( $n=25078$ ). При медиане наблюдения 4,4 г. первичная конечная точка – смерть от любой причины наблюдалась существенно реже в группе скрининга (ОР 0,93 при 95% ДИ от 0,88 до 0,98;  $p=0,012$ ). В этой же группе чаще выполнялись хирургическое лечение по поводу аневризмы аорты (в 2,5 раза), терапия перемежающейся хромоты и АГ. Стоимость скрининга, лечения (АСК 75 мг/сут, симва-статин 40 мг/сут), консультаций врача общей практики, госпитальных и внегоспитальных контактов составляла 148 евро на человека.

В двойное слепое исследование фазы II ORION 1 [[6] включили 501 пациента с ССЗ, обусловленными атеросклерозом, и уровнем ЛНП  $> 1,8$  ммоль/л или высоким риском их развития (СД, семейная дислипидемия) и уровнем ЛНП  $> 2,6$  ммоль/л на фоне приема максимально переносимых доз статинов. В 8 группах лечения больным вводили инклизирин подкожно однократно в дозах 200, 300, 500 мг или плацебо; а также двукратно с интервалом 90 дней по 100, 200, 300 мг инклизирана или плацебо. Через 1 год после одной инъекции инклизирана 200, 300 или 500 мг уровень ЛНП снижался на 31,6, 38,1 и 39,8% соответственно ( $p<0,0001$  для всех сравнений) при сопоставлении с фоновой терапией только статинами или их комбинацией с эзетимибом, а через 1 год

после двух инъекций инклизирана 100, 200 или 300 мг – на 31, 41,1 и 46,8% соответственно ( $p < 0,0001$  для всех сравнений). После максимального снижения уровня ЛНП он повышался в среднем на 2–3% в месяц и возвращался к исходному через 18–21 мес. Клинически значимые побочные эффекты отмечались у 11% больных, получавших инклизиран, и у 8% пациентов, получавших плацебо. Возможность дозирования инклизирана 2 раза в год, применение низкой дозы, умеренные затраты на производство позволяют обеспечить экономическую эффективность препарата. В ближайшее время начнутся рандомизированные клинические исследования фазы III, в которых будет оцениваться его влияние на риск смерти от ИБС, нефатального ИМ, фатального и нефатального ишемического инсульта.

DETO2X-AMI [7] – рандомизированное клиническое исследование, основанное на данных из общенационального шведского регистра. Пациентам с подозрением на ИМ и насыщением крови кислородом  $\geq 90\%$  случайным образом назначали масочную ингаляцию кислорода ( $n=3\,311$ ) или воздуха ( $n=3\,318$ ) с объемом потока 6 л/мин в течение 6–12 ч. Среднее насыщение крови кислородом в конце ингаляции достигало 99% у вдыхавших кислород и 97% – у вдыхавших воздух, гипоксемия развивалась у 1,9 и 7,7%. Медиана самого высокого уровня тропонина во время госпитализации составляла 946,5 нг/л при применении кислорода и 983,0 нг/л – при вдыхании воздуха. Первичная конечная точка (смерть от любой причины в течение 1 года после рандомизации) наблюдалась у 5% пациентов, получавших ингаляцию кислорода, и у 5,1% – ингаляцию воздуха (ОР 0,97 при 95% ДИ от 0,79 до 1,21;  $p=0,80$ ). Повторная госпитализация с ИМ в течение 1 года отмечалась в 3,8% случаев среди получавших кислород и у 3,3% получавших воздух (ОР 1,13 при 95% ДИ от 0,88 до 1,46;  $p=0,33$ ). Сделан вывод, что дополнительное применение кислорода у больных с подозрением на ИМ без гипоксемии не сопровождается снижением смертности от всех причин в течение 1 года. Воздействие генетических вариантов белков – переносчиков эфиров холестерина (БПЭХ) через мембрану и фермента 3-гидрокси-3-метил-коэнзим А-редуктазы (ГМКАР) оценивалось в отношении их влияния на частоту развития тяжелых сердечно-сосудистых осложнений – ССО (ИМ, инсульт, коронарная реваскуляризация, смерть от ССЗ) у 102 837 человек из 14 когорт, обследованных в период с 1948 по 2012 гг. [8]. Генетические изменения БПЭХ ассоциировались с более высокими уровнями липопротеидов высокой плотности, более низкими уровнями ЛНП и аполипопротеина В, что сопровождалось снижением риска развития ССО (ОР 0,946 при 95% ДИ от 0,921 до 0,972). Генетические особенности ГМКАР приводили к снижению уровней ЛНП и аналогичному уменьшению

частоты ССО. Однако при сочетании генетических изменений БПЭХ и ГМКАР наблюдались сходное снижение уровня ЛНП, но сравнительно меньшее снижение содержания аполипопротеина В и недостоверное снижение риска развития ССО (ОР 0,985 при 95% ДИ от 0,955 до 1,015). Валидизация полученных результатов в когорте 189 539 индивидуумов из 48 исследований, проведенных в период с 2011 по 2015 гг., подтвердила, что риск развития ССО снижается в меньшей степени при генетических изменениях, вызывающих дискордантные изменения уровней ЛНП и аполипопротеина В. Полученные данные показывают, что эффективность влияния снижения ЛНП на частоту развития ССО может зависеть от снижения уровня аполипопротеина В.

В исследование SIOVAC включили 200 больных с давлением в легочной артерии  $\geq 25$  мм рт. ст. после коррекции пороков клапанов сердца (в 91% случаев митрального). После рандомизации проводилось лечение силденафилом по 20 мг 3 раза 7–15 дней, затем по 40 мг 3 раза в день ( $n=104$ ) или плацебо ( $n=96$ ). В течение 6 мес контролируемой терапии события, включенные в первичную конечную точку (смерть от любой причины, госпитализация по поводу СН, снижение толерантности к физической нагрузке и ощущение ухудшения в начале лечения), регистрировались в 33 и 15% случаев ( $p < 0,001$ ) в группах силденафила и плацебо соответственно. Суммарное число летальных исходов и повторных госпитализаций из-за СН оказалось значительно больше при приеме силденафила по сравнению с плацебо (ОР 2,0 при 95% ДИ от 1,0 до 4,0;  $p=0,044$ ), смертельный исход отмечался в 3 и 2 случаях соответственно. Следовательно, необходимо избегать длительного применения силденафила для лечения больных с остаточной ЛГ при патологии клапанов сердца.

В проекте PRECISION-ABPM [9] у 444 пациентов с остеоартритом (92%) или ревматоидным артритом (8%) после рандомизации двойным слепым методом проводили лечение селективным ингибитором циклооксигеназы-2 целекоксибом по 100–200 мг 2 раза в день ( $n=146$ ) или неселективными ингибиторами циклооксигеназы-1 и циклооксигеназы-2 ибупрофеном по 600–800 мг 3 раза в день ( $n=151$ ), а также напроксеном по 375–500 мг 2 раза в день ( $n=147$ ). Через 4 мес терапии, по данным 24-часового амбулаторного мониторинга, среднесуточное САД снижалось на 0,3 мм рт. ст. у принимавших целекоксиб, повышалось на 3,7 ( $p=0,0009$ ) и 1,6 мм рт. ст. у получавших ибупрофен или напроксен соответственно. Среди обследованных с исходно нормальным уровнем артериального давления развитие АГ (среднесуточное САД  $\geq 130$  и/или ДАД  $\geq 80$  мм рт. ст.) отмечалось у 23,2% получавших ибупрофен, у 19% получавших напроксен и у 10,3% принимавших целекоксиб (ОР 0,39 против ибу-

профена;  $p=0,004$  и ОР 0,49 против напроксена;  $p=0,03$ ). Лечение артрита ибупрофеном связано со значительным повышением САД и более частым развитием АГ по сравнению с терапией цефекоксибом.

В исследовании LAACS участвовали 187 пациентов, направленных на шунтирование КА, операцию на клапанах сердца или их сочетание. После рандомизации проводилось ( $n=101$ ) или не проводилось ( $n=86$ ) хирургическое закрытие УЛП. Все пациенты прошли магнитно-резонансную томографию головного мозга до операции, вскоре после выписки и через  $\geq 6$  мес после операции. В течение среднего периода наблюдения 3,65 года первичная конечная точка (инсульт, транзиторная ишемическая атака или бессимптомный инфаркт мозга) реже регистрировалась в группе закрытия УЛП – 5% против 16,3% случаев у пациентов, которым не закрывали УЛП. LAACS – первое рандомизированное исследование хирургического закрытия УЛП, продемонстрировавшее отдаленный защитный эффект процедуры, обосновывающий ее проведение при операции на открытом сердце.

В проспективное контролируемое исследование СААМ включали больных с внезапной внебольничной остановкой сердца, которым после рандомизации проводили реанимационные мероприятия с искусственной вентиляцией легких масочным методом ( $n=1018$ ) или с применением интубации трахеи ( $n=1022$ ). Первичная конечная точка (выживание до 28 дней с хорошим неврологическим исходом) отмечалась в 4,2% случаев при масочной вентиляции легких против 4,3% ( $p=0,11$ ) случаев при интубации трахеи. Между тем вентиляция легких оказалась неэффективной у 6,3% пациентов в группе применения масочного метода и только в 2,5% случаев в группе интубации трахеи ( $p<0,0001$ ), а регургитация/аспирация желудочного содержимого встречалась в 14,9 и 7,7% ( $p<0,0001$ ) случаев соответственно. По мнению авторов работы, несмотря на простоту масочной вентиляции легких, ее не следует рекомендовать в качестве стандартного метода во время сердечно-легочной реанимации при внебольничной остановке сердца.

В проекте HPS3/TIMI55-REVEAL [10] участвовали 30449 пациентов с атеросклеротическим сосудистым заболеванием, получавших интенсивную терапию аторвастатином, на фоне которой средний уровень ЛНП составлял 1,58 ммоль/л, а липопротеидов высокой плотности (ЛВП) – 1,03 ммоль/л. После рандомизации началось лечение БПЭХ анацетрапибом по 100 мг 1 раз в день ( $n=15225$ ) или плацебо ( $n=15224$ ). При медиане периода наблюдения 4,1 года первичная конечная точка (коронарная смерть, ИМ или коронарная реваскуляризация) отмечалась существенно реже в группе анацетрапиба, чем в группе плацебо – у 10,8% против 11,8% пациентов (ОР 0,91 при 95% ДИ от 0,85 до 0,97;  $p=0,004$ ).

Средний уровень ХС ЛВП при лечении анацетрапибом оказался на 1,12 ммоль/л (на 104%) выше, чем в группе плацебо. Не наблюдалось значительных различий по частоте смертельного исхода, развития рака или других клинически значимых осложнений между сравниваемыми группами.

В исследовании EMPATHY участвовали жители Японии с гиперхолестеринемией, страдавшие СД и диабетической ретинопатией, но не имевшие ИБС. После рандомизации пациенты получали интенсивную (целевой уровень ЛНП  $<70$  мг/дл;  $n=2518$ ) или стандартную (целевой уровень ЛНП  $\geq 100$ , но  $<120$  мг/дл;  $n=2524$ ) терапию любым статином. При средней продолжительности наблюдения 37 мес частота регистрации первичной комбинированной конечной точки (сердечно-сосудистая смерть, кардиальные, церебральные, почечные или сосудистые осложнения) существенно не снижалась в группе интенсивной терапии статинами (ОР 0,84 при 95% ДИ от 0,67 до 1,07;  $p=0,15$ ) по сравнению с группой стандартного лечения. Интенсивное лечение статинами сопровождалось уменьшением риска развития церебральных (ОР 0,52 при 95% ДИ от 0,31 до 0,88;  $p=0,01$ ), но не кардиальных (ОР 0,93 при 95% ДИ от 0,65 до 1,33;  $p=0,69$ ) осложнений, что характерно для азиатских популяций. Ретроспективный анализ показал значительное снижение частоты первичной конечной точки при интенсивной терапии статинами в подгруппе пациентов, достигших целевых уровней ЛНП (ОР 0,48 при 95% ДИ от 0,28 до 0,82;  $p=0,007$ ).

В проект CAPTAF включили 155 больных с ФП, у которых с помощью монотерапии антиаритмическими препаратами не удавалось поддерживать синусовый ритм и имелись минимум один симптоматический эпизод пароксизмальной ФП за предыдущие 2 мес или минимум два симптоматических эпизода персистирующей ФП, потребовавших кардиоверсии, в течение предыдущих 12 мес. Все пациенты были снабжены имплантируемым монитором ритма сердца. После рандомизации выполнялась катетерная изоляция легочных вен ( $n=79$ ) или проводилась антиаритмическая лекарственная терапия в соответствии с действующими рекомендациями ( $n=76$ ). Позитивное изменение общего состояния здоровья по Short Form 36 за последующие 12 мес (первичная конечная точка) оказалось значительно большим в группе абляции – 11 баллов против 3,1 балла в группе медикаментозного лечения ( $p=0,0084$ ). Тяжесть симптомов ФП по классификации European Heart Rhythm Association через 12 мес в большей степени уменьшалась после применения абляции (от  $3,0\pm 0,7$  до  $1,6\pm 0,8$  балла), чем антиаритмических препаратов (от  $2,9\pm 0,7$  до  $2,1\pm 1,1$  балла;  $p=0,0079$ ). При этом статистически значимых различий по снижению бремени ФП в сопоставлявшихся группах

не отмечалось. Авторы работы предположили, что лучшее качество жизни в группе абляции могло быть связано с отсутствием побочных эффектов, вызываемых антиаритмическими препаратами. Авторы полагают, что качество жизни, а не количество эпизодов ФП продолжительностью более 30 с, должно являться первичной конечной точкой в будущих исследованиях терапии для сохранения синусового ритма.

В проекте REHEARSE-AF проводили скрининг ФП у пациентов в возрасте  $\geq 65$  лет без этой аритмии с показателем  $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc} \geq 2$  балла, используя после рандомизации кардиомонитор AliveCor Kardia (n=501) или стандартное ведение (n=500). Кардиомонитор регистрировал ЭКГ и передавал ее на iPod с поддержкой WiFi. Такая диагностическая процедура выполнялась 2 раза

в неделю в течение 12 мес, дополнялась регистрацией ЭКГ при появлении симптомов с автоматической ее расшифровкой, консультацией физиолога и/или кардиолога. Первичная конечная точка – обнаружение ФП – регистрировалась у 19 пациентов в группе применения кардиомонитора и 5 в группе стандартного ведения (ОР 3,9 при 95% ДИ от 1,4 до 10,4;  $p=0,007$ ). Зарегистрировано 6 против 10 инсультов/транзиторных ишемических атак/системных эмболий при использовании кардиомонитора и в контрольной группе соответственно (ОР 0,61 при 95% ДИ от 0,22 до 1,69;  $p=0,34$ ). Примененное устройство для необременительной дистанционной интерпретации ЭКГ позволяет чаще выявлять ФП в амбулаторных условиях у пожилых людей с повышенным риском развития инсульта.

**Information about the author:**

**Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia**

*Department of Therapy №2*

Kanorskii Sergey G. – MD, professor.

E-mail: kanorskysg@mail.ru

**ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES**

1. Eikelboom J. W., Connolly S. J., Bosch J. et al. Rivaroxaban with or without Aspirin in Stable Cardiovascular Disease. *N Engl J Med* 2017 Aug 27. [Epub ahead of print].
2. Ridker P. M., Everett B. M., Thuren T. et al. Antiinflammatory Therapy with Canakinumab for Atherosclerotic Disease. *N Engl J Med* 2017;377 (12):1119–1131.
3. Townsend R. R., Mahfoud F, Kandzari D. E. et al. Catheter-based renal denervation in patients with uncontrolled hypertension in the absence of antihypertensive medications (SPYRAL HTN-OFF MED): a randomised, sham-controlled, proof-of-concept trial. *Lancet*. 2017 Aug 25. [Epub ahead of print].
4. Vinereanu D., Lopes R. D., Bahit M. C. et al. A multifaceted intervention to improve treatment with oral anticoagulants in atrial fibrillation (IMPACT-AF): an international, cluster-randomised trial. *Lancet* 2017 Aug 25. [Epub ahead of print].
5. Lindholt J. S., Søgaard R. Population screening and intervention for vascular disease in Danish men (VIVA): a randomised controlled trial. *Lancet* 2017 Aug 25. [Epub ahead of print].
6. Ray K. K., Landmesser U., Leiter L. A. et al. Inclisiran in Patients at High Cardiovascular Risk with Elevated LDL Cholesterol. *N Engl J Med* 2017;376 (15):1430–1440.
7. Hofmann R., James S. K., Jernberg T. et al. Oxygen Therapy in Suspected Acute Myocardial Infarction. *N Engl J Med* 2017;377 (13):1240–1249.
8. Ference B. A., Kastelein J. J. P., Ginsberg H. N. et al. Association of Genetic Variants Related to CETP Inhibitors and Statins With Lipoprotein Levels and Cardiovascular Risk. *JAMA* 2017;318 (10):947–956.
9. Ruschitzka F, Borer J. S., Krum H. et al. Differential Blood Pressure Effects of Ibuprofen, Naproxen, and Celecoxib in Patients With Arthritis *Eur Heart J* 2017 Aug 28. [Epub ahead of print].
10. HPS3/TIMI55-REVEAL Collaborative Group. Effects of Anacetrapib in Patients with Atherosclerotic Vascular Disease. *N Engl J Med* 2017;377 (13):1217–1227.

Поступила 20.11.17 (Received 20.11.17)

Беленков Ю. Н.<sup>1</sup>, Снежицкий В. А.<sup>2</sup>, Гизатулина Т. П.<sup>3</sup>,  
Шпак Н. В.<sup>2</sup>, Кузнецов В. А.<sup>3</sup>, Мартыанова Л. У.<sup>3</sup>, Ардашев А. В.<sup>4</sup>

<sup>1</sup> ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет)

<sup>2</sup> Учреждение образования «Гродненский государственный медицинский университет», Гродно, Беларусь

<sup>3</sup> Тюменский кардиологический научный центр, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, Томск, Россия

<sup>4</sup> Медицинский научно-образовательный центр МГУ им. М. В. Ломоносова, Москва, Россия

## ПЕРЕСМОТР ДИАГНОСТИЧЕСКИХ КРИТЕРИЕВ СИНДРОМОВ J-ВОЛНЫ: НОВЫЕ КОНЦЕПЦИИ И ИХ АКТУАЛЬНОСТЬ ДЛЯ ПРАКТИКИ КАРДИОЛОГА (ПО МАТЕРИАЛАМ ЭКСПЕРТНОГО СОГЛАСИТЕЛЬНОГО ДОКУМЕНТА APHRS/ЕHRA/HRS/SOLAEGE 2016 г.)

Ключевые слова: синдром волны J, синдром Бругада, синдром ранней реполяризации желудочков, каналопатия, внезапная сердечная смерть.

*Ссылка для цитирования: Беленков Ю. Н., Снежицкий В. А., Гизатулина Т. П., Шпак Н. В., Кузнецов В. А., Мартыанова Л. У., Ардашев А. В. Пересмотр диагностических критериев синдромов J-волны: новые концепции и их актуальность для практики кардиолога (по материалам экспертного согласительного документа APHRS/ЕHRA/HRS/SOLAEGE 2016 г.). Кардиология. 2018;58(11):41–52.*

### РЕЗЮМЕ

Обзор включает основные положения по пересмотру диагностических критериев синдромов волны J, изложенные в экспертном согласительном документе по проблеме синдромов волны J, который был принят рабочей группой экспертов APHRS/ЕHRA/HRS/SOLAEGE в 2016 г. В статье, систематизированной по разделам в соответствии с указанным документом, изложены вопросы новой терминологии, новые критерии диагностики синдрома Бругада (сБр) и синдрома ранней реполяризации желудочков (СРРЖ) с включением новых диагностических шкал. Раздел, посвященный СРРЖ, по вопросам новой терминологии и стандартизации измерений дополнен материалами из согласительного документа 2015 г., посвященного паттерну ранней реполяризации. В статье изложены вопросы дифференциальной диагностики при сБр, представлены модулирующие факторы, дано определение фенокопий и приобретенного Бругада-паттерна. В обзоре в сравнительном аспекте представлены сходства и различия между сБр и СРРЖ.

Belenkov Yu. N.<sup>1</sup>, Snezhitskiy V. A.<sup>2</sup>, Gizatulina T. P.<sup>3</sup>,  
Shpak N. V.<sup>2</sup>, Kuznetsov V. A.<sup>3</sup>, Martyanova L. U.<sup>3</sup>, Ardashev A. V.<sup>4</sup>

<sup>1</sup> I. M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University), Moscow, Russia

<sup>2</sup> Educational Institution Grodno State Medical University, Grodno, Belarus

<sup>3</sup> Tyumen Cardiology Research Center, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Science, Tomsk, Russia

<sup>4</sup> Medical Research and Educational Center of Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia

## UPDATE OF THE DIAGNOSTIC CRITERIA OF J-WAVE SYNDROME: NEW CONCEPTS AND THEIR RELEVANCE TO CARDIOLOGY PRACTICE (ACCORDING TO MATERIALS OF J-WAVE SYNDROMES EXPERT CONSENSUS CONFERENCE REPORT: EMERGING CONCEPTS AND GAPS IN KNOWLEDGE (2016)

Keywords: J-wave syndrome; Brugada syndrome; early repolarization syndrome; channelopathy; sudden cardiac death.

*For citation: Belenkov Yu. N., Snezhitskiy V. A., Gizatulina T. P., Shpak N. V., Kuznetsov V. A., Martyanova L. U., Ardashev A. V. Update of the Diagnostic Criteria of J-Wave Syndrome: New Concepts and Their Relevance to Cardiology Practice (According to Materials of J-Wave Syndromes Expert Consensus Conference Report: Emerging Concepts and Gaps in Knowledge (2016). Kardiologiia. 2018;58(11):41–52.*

SUMMARY

This review includes main positions of the revision of diagnostic criteria of “J-wave syndromes in the J-Wave Syndromes Expert Consensus Conference Report: Emerging Concepts and Gaps in Knowledge” (2016). The article, systematized according to the sections of the above-mentioned document, outlines the questions of terminology, new criteria for diagnosis of the Brugada syndrome (BrS) and early repolarization syndrome (ERS). The section devoted to ERS on the issues of new terminology and standardization of measurements, is supplemented with material from the Consensus Paper – The Early Repolarization Pattern (2015). The article also presents the issues of differential diagnosis in BrS, presents modulating factors, defines acquired Brugada-pattern and Brugada phenocopies. The similarities and differences between BrS and ERS are presented in a comparative aspect.

Внезапная сердечная смерть (ВСС) является одной из ведущих причин смертности в экономически развитых странах. Частота ее развития составляет 15–20% от всех ненасильственных случаев смерти [1]. Согласно расчетным данным, в Российской Федерации внезапно от сердечных причин ежегодно умирают 200 000–250 000 человек [2]. Наиболее активно изучаемыми в последнее время являются аритмии, связанные с мутациями в генах, которые отвечают за функционирование ионных каналов, экспрессирующихся в миокарде. Данные генетически детерминированные аритмии относят к группе каналопатий и, учитывая наличие наследственно обусловленного нарушения образования и/или распространения электрического импульса, их также называют первичными электрическими болезнями сердца [1]. Представления о механизмах развития генетически обусловленных аритмий, терминология и объем знаний настолько быстро развиваются, что приходится переоценивать данные, полученные еще несколько лет назад, в соответствии с новыми представлениями [2].

Синдром волны J – термин, включающий два синдрома: синдром Бругада (сБр) и синдром ранней реполяризации желудочков (СРРЖ) [3–5], захватил интерес кардиологического сообщества в последние два десятилетия [6], последовавшие после открытия в 1992 г. братьями Педро и Джозефом Бругада новой нозологии, идентифицированной как синдром Бругада [7]. Значение СРРЖ было объективно оценено только в 2008 г. [8, 9]. Согласительные конференции, посвященные сБр, состоялись в 2000 и 2004 гг. [10, 11]. Специальных конференций по теме СРРЖ не проводилось до уточнения вопросов, связанных с терминологией, и только в 2013 г. приняты рекомендации по обоим синдромам [12]. Появление новых знаний требовало формирования новых концепций и подходов в отношении диагностики, прогноза, клеточных и ионных механизмов, стратификации риска и подходов к терапии. Итогом конференции ведущих экспертов Общества сердечного ритма (HRS), Европейской ассоциации ритма сердца (EHRA), Азиатско-Тихоокеанского общества ритма сердца (APHRS) и Латиноамериканского общества стимуляции сердца и электрофизиологии (SOLAECE), состоявшейся в Шанхае в апреле 2015 г., явилось создание согласи-

тельного документа по проблеме синдромов J-волны, посвященного новым концепциям и пробелам в знаниях в данной области, который был опубликован в 2016 г. [6]. Основные положения данного документа и составляют содержание данного обзора.

Буква «J» относится к точке соединения комплекса QRS и сегмента ST, представляющей переход от конца деполяризации к началу реполяризации желудочков. Волна J представляет собой хорошо выраженную позднюю положительную волну, следующую за комплексом QRS, либо зазубренность на нисходящем колене зубца R, маленький добавочный зубец r (r'), который напоминает по форме «горб верблюда» (camel-hump sign), «крючок для шляпы», «купол», «зарубку» [13] (рис. 1).

Термин «ранняя реполяризация» используется кардиологами уже на протяжении 40 лет [14]. Отсутствие согласованности относительно терминологии, связанной с ранней реполяризацией, приводившее к разночтениям в публикациях (в частности, распространенность ранней реполяризации варьирует, по различным источникам, от 2 до 31%), явилось предпосылкой для создания согласительного документа, который сфокусировал внимание на терминологии паттерна ранней реполяризации и рекомендациях по стандартизации необходимых измерений [14].

Как электрокардиографический феномен волна J впервые описана Ф. Kraus в 1920 г. [15]. Появление отчетливой волны J на электрокардиограмме (ЭКГ) связывали с гипотермией [16–18] (в этом случае она называлась «волна Осборна») и гиперкальциемией [15, 19]. Клиническое и аритмогенное значение волны J в значительной степени игнорировалось до 1999 г. [20],



Рис. 1. Волна J (обозначена стрелкой) на электрокардиограмме.

пока G. X. Yan и С. Antzelevitch не опубликовали работу об ионных и клеточных основах волны J и механизмах аритмогенеза [21], а в 2005 г. была отмечена связь волны J с угрожающими жизни аритмиями [22].

Синдромы волны J получили свое название в связи с тем, что характеризуются акцентуацией волны J на ЭКГ. Основой происхождения волны J является электрофизиологическое различие эпи- и эндокардиальных клеток миокарда по продолжительности потенциала действия (ПА) в ранних фазах (1-й и 2-й). Как известно, форму ПА определяют входящие натриевые ( $I_{Na}$ ) и кальциевые токи ( $I_{Ca}$ ) или выходящий калиевый ток ( $I_{to}$ ) [13]. Экспериментальные исследования показали, что причиной появления волны J является трансмуральный вольтаж-градиент, вызывающий манифестацию «зарубки» ПА в эпикарде (но не в эндокарде) за счет гетерогенного трансмурального распределения  $I_{to}$  [23].

В настоящее время принято считать, что СРРЖ и сБр представляют два варианта проявления синдрома волны J [12]. Кроме характерного ЭКГ-паттерна, оба синдрома ассоциируются с готовностью к развитию полиморфной желудочковой тахикардии (ЖТ) и фибрилляции желудочков (ФЖ), приводящих к ВСС у молодых людей без структурных заболеваний сердца [24], а также к внезапной младенческой смерти [25]. Клеточные механизмы, лежащие в основе синдрома волны J, длительное время были предметом дебатов [26]. В случае сБр выдвинуты 2 принципиальные гипотезы. Первая – гипотеза реполяризации, заключается в том, что сдвиг баланса токов к эпикарду правого желудочка (ПЖ) может привести к аномалиям реполяризации, выражающимся в развитии *re-entry* 2-й фазы, и может вызвать экстрасистолы, способные индуцировать ЖТ/ФЖ. Вторая гипотеза – гипотеза деполяризации, предполагает, что замедленное проведение в выходном отделе правого желудочка (ВОПЖ) вследствие фиброза и снижения коннексина-43 приводит к прерыванию проведения, что играет первичную роль в появлении изменений на ЭКГ и аритмической манифестации синдрома [27].

Несмотря на то что сБр и СРРЖ различаются степенью выраженности и локализацией волны J на ЭКГ, принято считать, что они представляют единый спектр фенотипической экспрессии, называемой синдромом волны J [6, 24].

### Пересмотр критериев диагностики синдрома Бругада

Перед изложением новых критериев для диагностики сБр целесообразно вспомнить прежние критерии, представленные в согласительном документе по врожденным аритмиям сердца от 2013 г. [12] и рекомендациях по лечению желудочковых аритмий и профилактике ВСС от 2015 г. [28]:

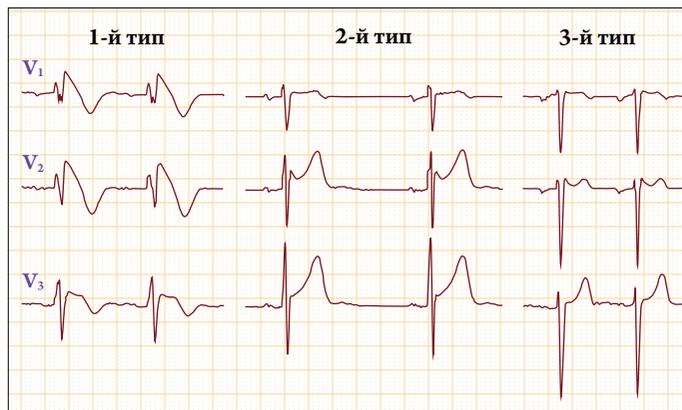


Рис. 2. Три типа ЭКГ, ассоциирующихся с синдромом Бругада.

- Спонтанный или индуцированный введением антиаритмических препаратов (ААП) I класса подъем сегмента ST с морфологией 1-го типа («coved-type»)  $\geq 2$  мм (0,2 мВ), регистрируемый в правых грудных отведениях ( $V_1$ ,  $V_2$ ), расположенных во втором, третьем или четвертом межреберьях;

Таблица 1. Шанхайская шкала для диагностики синдрома Бругада

| Параметр  | Оценка, баллы |
|---|---------------|
| <b>I. ЭКГ (в 12 отведениях/ амбулаторное мониторирование)*</b>  |               |
| А. Спонтанный 1-й тип ЭКГ-паттерна Бругада в номинальных или высоких правых отведениях;                               | 3,5           |
| В. Индуцированный лихорадкой 1-й тип ЭКГ-паттерна Бругада в номинальных или высоких правых отведениях;                | 3             |
| С. 2-й или 3-й тип ЭКГ-паттерна Бругада, который трансформируется в 1-й тип под действием ААП I класса                | 2             |
| <b>II. Анамнез заболевания*</b>   |               |
| А. Необъяснимые остановки сердца или документированная ФЖ/ полиморфная ЖТ;  | 3             |
| В. Ночное агональное дыхание;   | 2             |
| С. Подозрение на аритмическое синкопе;  | 2             |
| Д. Синкопе неясного механизма/ неясной этиологии;   | 1             |
| Е. Трепетание/ фибрилляция предсердий у пациентов <30 лет без альтернативной этиологии                                | 0,5           |
| <b>III. Семейный анамнез*</b>   |               |
| А. Родственники первой или второй линии с определенным диагнозом сБр;   | 2             |
| В. Подозрение на ВСС (лихорадка, ночной характер, провоцирующие сБр препараты) у родственников первой и второй линии; | 1             |
| С. Необъяснимая ВСС у родственников первой или второй линии <45 лет с отрицательной аутопсией                         | 0,5           |
| <b>IV. Результат генетического теста</b>  |               |
| А. Возможная патогенная мутация гена, восприимчивого к сБр  | 0,5           |

Оценка по шкале (требуется по меньшей мере 1 ЭКГ-критерий)

- $\geq 3,5$  баллов: вероятный/ определенный сБр;
- 2–3 балла: возможный сБр;
- <2 баллов: отсутствие диагноза

ФЖ – фибрилляция желудочков; ЖТ – желудочковая тахикардия; сБр – синдром Бругада; \* – учитывается максимальная оценка только за один пункт.

2. Подъем сегмента ST 2-го и 3-го типов в правых грудных отведениях  $V_1$ ,  $V_2$ , расположенных во втором, третьем или четвертом межреберьях, когда провокационный тест с внутривенным введением ААП I класса индуцирует 1-й тип ЭКГ-паттерна Бругада (рис. 2; адаптировано по [6]).

Как указано в согласительном документе от 2016 г. [6], с целью снижения гипердиагностики сБр предложены новые критерии, изложенные в виде так называемой шанхайской шкалы для диагностики сБр (табл. 1; адаптировано по [6]). Как и в указанных рекомендациях от 2013 и 2015 гг., в данной шкале учитывается только 1-й тип подъема сегмента ST  $\geq 2$  мм (0,2 мВ) в правых грудных отведениях ( $V_1$ - $V_3$ ), расположенных во втором, третьем или четвертом межреберьях. Однако в данном документе появилось дополнение: «в случае, если 1-й тип подъема сегмента ST демаскируется под действием блокаторов натриевых каналов, для подтверждения диагноза сБр требуется наличие одного из следующих критериев – документированная ФЖ или полиморфная ЖТ, синкопе вследствие предполагаемой аритмогенной причины, случай ВСС в семейном анамнезе у лиц моложе 45 лет с негативным заключением аутопсии или ночное агональное дыхание. Кроме того, подтверждением диагноза сБр является индуцируемость ЖТ/ФЖ одним или двумя экстрасистолами при стимуляции ПЖ [29].

В документе [6] подчеркивается, что 2-й тип или 3-й тип подъема сегмента ST не могут заменить спонтанный 1-й тип, несмотря на трансформацию в 1-й тип на фоне лихорадки или введения блокаторов натриевых каналов. Индуцируемый под действием лекарств 1-й тип ЭКГ-паттерна может быть использован в диагностике сБр только в случае, если сопровождается одним из критериев, указанных выше. Тип 2-й характеризуется подъемом сегмента ST  $\geq 0,5$  мм (обычно  $\geq 2$  мм в  $V_2$ ) в одном и более правых прекардиальных отведениях ( $V_1$ - $V_3$ ), измеряемым по выпуклой части ST, с последующим положительным зубцом T в  $V_2$  и вариабельной морфологией в  $V_1$ . Тип 3-й характеризуется подъемом сегмента ST седловидной или сводчатой формы  $< 1$  мм. Имеются данные о том, что расположение правых грудных отведений в более краниальной позиции на стандартной ЭКГ в 12 отведениях или с помощью холтеровского мониторирования ЭКГ в 12 отведениях увеличивает чувствительность ЭКГ, поэтому рекомендуется регистрировать ЭКГ в стандартных отведениях  $V_1$  и  $V_2$ , а также при более высоком расположении электродов [30]. С. Veltmann и соавт. показали, что локализация ВОПЖ, определяемая с помощью магнитно-резонансной томографии (МРТ), коррелирует с 1-м типом подъема сегмента ST при сБр, а позиционирование электродов в соответствии с локализацией ВОПЖ улучшает диагностику сБр [31]. Причем в большинстве случаев 1-й тип паттерна сБр был выявлен в тре-

тьем межреберье по стеральной и левой парастеральной линиям [31].

Необходимо отметить, что предлагаемая Шанхайская шкала для диагностики сБр включает переменные, оценка которых базируется на мнении экспертов рабочей группы [6, 12, 32, 33], информированных только на основании результатов когортных исследований. Таким образом, как и другие подобного рода рекомендации, они требуют дальнейшей валидации в будущих исследованиях.

### Фармакологические тесты или другие диагностические средства

Фармакологический тест с блокатором натриевых каналов, как и ранее, остается актуальным при клиническом подозрении на сБр и в отсутствие спонтанного подъема сегмента ST 1-го типа [6]. Список препаратов, используемых с этой целью, представлен в табл. 2. Тест считают положительным только при получении ЭКГ-паттерна 1-го типа; критериями прекращения также служат появление частых желудочковых экстрасистол или других аритмий, или расширение комплекса QRS  $> 130\%$  от исходного значения.

В качестве альтернативы лекарственному тесту для диагностики сБр предлагается «тест с наполненным желудком» [34]. Суть его сводится к записи ЭКГ до и после обильного приема пищи. Использование высоко расположенных электродов увеличивает чувствительность для обнаружения спонтанного 1-го типа подъема сегмента ST ночью или после тяжелой пищи.

Лекарственный тест имеет ограничения. Данный тест не показан пациентам с бессимптомным 1-м типом ЭКГ-паттерна Бругада, так как он не имеет дополнительного диагностического значения. Тест также не рекомендован в случае, если уже документирован ЭКГ-паттерн 1-го типа, индуцированный лихорадкой. Кроме того, в согласительном документе обращается внимание на одну важную деталь: в отсутствие симптомов пациенты с наличием в семейном анамнезе больных с сБр или перенесших ВСС должны быть информированы о возможности проведения такого теста для установления более точного диагноза сБр. Однако при этом необходимо предупредить пациента, что результат теста не повлияет на терапию, так как долгосрочный риск у пациентов с сБр, диагностиро-

**Таблица 2.** Препараты, используемые для провокации ЭКГ-паттерна Бругада (адаптировано по [6])

| Препарат    | Доза                                   | Способ введения              |
|-------------|--|------------------------------|
| Аймалин     | 1 мг/кг в течение 10 мин               | Внутривенно                  |
| Флекаинид   | 2 мг/кг в течение 10 мин<br>200–300 мг | Внутривенно<br>Внутрь (>1 ч) |
| Прокаинамид | 10 мг/кг в течение 10 мин              | Внутривенно                  |
| Пилсикаинид | 1 мг/кг в течение 10 мин               | Внутривенно                  |

ванным с помощью лекарственного теста, значительно ниже, чем у пациентов со спонтанным 1-м типом.

В документе подчеркивается, что проведение лекарственного теста с аймалином у детей возможно, но более проблематично, чем у взрослых. Во-первых, тест менее чувствителен, чем у взрослых. Так, по данным одного исследования, повторное, по достижении возраста половой зрелости, введение аймалина родственникам пациентов с СБр спровоцировало признаки СБР у 23% из них, хотя в детском возрасте у всех тест был отрицательным [35]. Во-вторых, тест связан с большим риском, чем у взрослых. В серии исследований у 10% детей, которым проводился тест с аймалином, включая 3% из подгруппы без симптомов, развилась устойчивая ЖТ [36, 37]. Осторожность также должна быть соблюдена при проведении теста с известной патогенной мутацией натриевых каналов или у пациентов с пролонгированным интервалом PR, что указывает на носительство такой мутации [37].

### Дифференциальный диагноз СБр

До установления диагноза СБр необходимо исключить другие причины подъема сегмента ST [6], в числе которых могут быть: атипичная блокада правой ножки пучка Гиса, гипертрофия желудочков, ранняя реполяризация (особенно у спортсменов), острый перикардит/миокардит, острая ишемия или инфаркт миокарда (особенно ПЖ), тромбоэмболия легочной артерии, стенокардия Принцметала, аритмогенная дисплазия ПЖ, диссекция аневризмы аорты, аномалии центральной и автономной нервной системы, мышечная дистрофия Дюшенна, спинобульбарная мышечная дистрофия, атаксия Фридрейха, миотоническая дистрофия, механическое сдавление ВОПЖ (например, воронкообразная грудная клетка, опухоль средостения, гемоперикард), гипотермия, ЭКГ после дефибрилляции.

Большой интерес вызывает представленный в согласительном документе краткий обзор исследований, посвященный сравнению СБр с аритмогенной дисплазией правого желудочка (АДПЖ), тем более что дифференциальный диагноз между двумя этими патологиями является наиболее проблематичным в клинической практике.

Обсуждаются различия, касающиеся структурных изменений сердца при данных патологиях. Несмотря на то что СБр считается «чистой» каналопатией, продолжаются дебаты относительно структурных изменений сердца при СБр. Так, имеются данные о наличии гистологически выявляемого миокардиального фиброза в ВОПЖ, который не определяется с помощью обычных методов визуализации, но может приводить к развитию замедленного проведения и желудочковых аритмий. МРТ и электронно-лучевые компьютерные исследования позволяют выявить у пациентов с СБр более тонкие изменения, вклю-

чая аномалии и сниженную сократительную функцию ПЖ по сравнению с левым желудочком (ЛЖ), дилатацию ВОПЖ [38, 39]. В исследовании van Hoorn и соавт. [40] не выявлено различий размеров ВОПЖ или фракции выброса ПЖ в зависимости от наличия или отсутствия мутаций гена *SCN5A* у пациентов с СБр, но выявлены статистически значимые различия размеров ПЖ и ЛЖ и фракции выброса по сравнению с таковыми у здоровых лиц, что авторы объяснили возможным наличием в миокарде фиброза и жировой дегенерации. Альтернативное объяснение структурных и иных аномалий при СБр предложил С. Antzelevitch [41]. По его мнению, нашедшему подтверждение в экспериментальной модели на аритмогенном субстрате СБр, «потеря свода» ПД приводит к контрактильным изменениям, вызывающим аномалии движения стенок миокарда. Изменения реполяризации в конце 1-й фазы эпикардиального ПД, ответственные за «потерю свода», заставляют кальциевые каналы быстро инактивироваться после их начальной активации. Это приводит к резкому снижению тока по кальциевым каналам, в результате чего клетка лишается кальция, и сократительная функция в этих клетках прекращается. Это приводит к аномалиям движения стенки ВОПЖ, расширению ВОПЖ и снижению фракции выброса, что и наблюдается у пациентов с СБр. Предполагается, что «потеря свода» ПД формирует состояние, подобное гибернации миокарда, а это может с течением времени приводить к мягким структурным изменениям, включая внутриклеточную аккумуляцию липидов, вакуолизацию и перераспределение коннексина-43 [42]. Эти структурные изменения могут сами вносить вклад в создание аритмогенного субстрата при СБр [43]. При этом структурные изменения при СБр значительно отличаются от тех, что имеются при АДПЖ. В отличие от СБр обычные методы визуализации при АДПЖ четко выявляют структурно-функциональные изменения ПЖ: дилатацию, образование аневризм, аномалии движения стенок. Признано, что АДПЖ – наследственное заболевание, происходящее от генетически дефектных десмосомальных протеинов [44, 45], характеризующееся фиброзно-жировым замещением миокарда, предрасполагающим к обусловленным рубцом желудочковым аритмиям, которые могут привести к ВСС, особенно у молодых людей и спортсменов [46].

Угрожающие жизни аритмии при АДПЖ могут возникать в любой фазе заболевания: от ранней, «скрытой», до развернутой, с явными структурными изменениями [44, 46]. Особый интерес представляют результаты недавних экспериментальных исследований, которые показали, что аритмогенез при АДПЖ может быть сходен с СБр: отсутствие экспрессии десмосомальных протеинов может вызывать при АДПЖ электрическую нестабильность желудочков путем дисфункции натри-

евых каналов, что предрасполагает к зависимым от тока  $Na^+$  летальным аритмиям, сходным с теми, что приводят к ВСС у пациентов с синдромами волны J [45]. Имеются и другие дополнительные доказательства «перекрытия» между фенотипическими манифестациями АДПЖ и сБр:

1. результаты клинико-патологических исследований, демонстрирующие у пациентов с АДПЖ сходные с сБр изменения ЭКГ и паттерны желудочковых аритмий [47];
2. исследования корреляции генотип–фенотип, показавшие, что мутация *RKР2* может вызывать фенотип Бругада в сердце человека путем снижения токов  $Na^+$  [48].

Данные находки подтверждают концепцию о том, что АДПЖ и синдромы волны J, возможно, являются различными вариантами спектра структурных миокардиальных аномалий и недостаточности натриевых токов, у которых в качестве общего источника выступает болезнь коннекса [6, 48].

В отличие от сБр изменения ЭКГ при АДПЖ стабильны и проявляются постоянно инверсией зубца T, «epsilon»-волнами и при прогрессировании заболевания – снижением зубца R. Конечная стадия АДПЖ обычно ассоциируется с мономорфной ЖТ с морфологией полной блокады левой ножки пучка Гиса, провоцируемой катехоламинами [49], в то время как сБр ассоциируется с полиморфной ЖТ преимущественно во время сна или в покое. По данным публикаций, позитивный тест с аймалином встречается примерно у 16% пациентов с АДПЖ [50].

Несомненную пользу для клинициста представляют изложенные в согласительном документе модулирующие факторы при синдроме Бругада [6]. Установлено, что симпатовагальный баланс, гормоны, метаболические факторы и лекарственные препараты могут не только изменять морфологию ЭКГ, но также влиять на развитие желудочковых аритмий [51]. В документе подчеркивается необходимость быстрого устранения и коррекции данных модулирующих факторов.

### Приобретенный паттерн Бругада и фенокопии

Известно, что ЭКГ-паттерны Бругада могут демаскироваться под влиянием широкого спектра лекарственных препаратов и факторов, включая лихорадку, ваготонические препараты и вагусные пробы,  $\alpha$ -адренергические агонисты,  $\beta$ -адреноблокаторы, ААП IC класса, три- и тетрациклические антидепрессанты, гиперкалиемию, гипокалиемию, гиперкальциемию, алкогольную и кокаиновую интоксикацию [52–55]. На сайте [www.brugadadrugs.org](http://www.brugadadrugs.org) представлен полный список препаратов, известных свойством демаскировать ЭКГ-паттерн Бругада, в связи с чем их прием пациентами с сБр должен быть исключен [51].

По определению экспертов, к фенокопиям Бругада относятся случаи, когда внешние факторы приводят

к появлению ЭКГ, сходной или идентичной 1-му типу сБр в отсутствие генетической дисфункции [6, 56]. Черты фенокопий Бругада включают:

1. Бругада-подобный ЭКГ-паттерн;
2. Наличие идентифицируемых условий, которые служат причиной появления ЭКГ-паттерна Бругада;
3. Исчезновение ЭКГ-паттерна Бругада после разрешения этих условий;
4. Отсутствие семейного анамнеза по ВСС у относительно молодых родственников первой линии ( $\leq 45$  лет) или 1-го типа паттерна Бругада;
5. Отсутствие таких симптомов, как синкопальные состояния или ночное агональное дыхание;
6. Отрицательный тест с блокаторами натриевых каналов.

С учетом трудностей в установлении генетической предрасположенности, которая является необходимым условием для обозначения электрокардиографической манифестации как фенокопии, дебаты о правомерности данной терминологии продолжаются. Указывается на сходство разделения на приобретенные формы ЭКГ-паттерна Бругада и сБр с ситуацией, касающейся терминологии синдрома удлиненного интервала QT.

### Пересмотр критериев диагностики СРРЖ

Как отмечалось ранее, следствием путаницы с терминологией, касающейся паттерна ранней реполяризации (ПРР), явилась разработка соответствующего согласительного документа, опубликованного в 2015 г. [14], который не только уточнил терминологию ПРР, но и представил рекомендации по необходимым изменениям. Во-первых, рекомендовано использовать следующие уточняющие термины: пик «зазубрины» в конце комплекса QRS обозначается  $J_p$ ; начало зазубрины на конце комплекса QRS или J-волны обозначается  $J_o$  и окончание –  $J_t$  [14] (рис. 3).

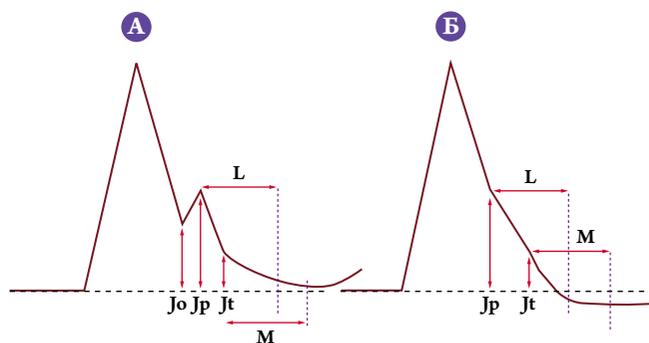


Рис. 3. Схематичное изображение основных точек измерений при различных вариантах ЭКГ-паттерна ранней реполяризации.

А – зазубренность («notching»); Б – сглаженность («slurring»).  
Остальные объяснения в тексте. Адаптировано по [14].

Во-вторых, уточнены признаки ранней реполяризации:

1. Наличие в конечной части комплекса QRS «зазубрины» («notch») или «сглаженности» («slur»); причем «зазубрина» должна располагаться полностью выше изолинии.
2. Точка  $J_r$  должна быть  $\geq 0,1$  мВ в 2 или более последовательных отведениях стандартной ЭКГ в 12 отведениях, кроме отведений  $V_1-V_3$ .
3. Продолжительность комплекса QRS  $< 120$  мс, измеренная в отведениях, в которых «notch» или «slur» отсутствуют.

В-третьих, сделаны уточнения для определения характера сегмента ST (восходящий, горизонтальный или нисходящий), для чего сравнивается положение точки  $J_t$  и точки на сегменте ST, отстоящей от нее на 100 мс (интервал M на рис. 3) [14].

Целесообразно различать понятия ПРР и СРРЖ по аналогии с синдромом и феноменом WPW [57]. Как известно, синдром WPW отличается от феномена WPW тем, что при феномене WPW имеются только ЭКГ-признаки наличия дополнительных атриоventрикулярных соединений, которые являются дополнительными

проводящими путями, в то время как при синдроме WPW имеются характерные для этой врожденной аномалии пароксизмальные нарушения ритма с вовлечением данных дополнительных проводящих путей. Аналогично вышесказанному, под ПРР подразумеваются только характерные ЭКГ-признаки, тогда как для установления диагноза СРРЖ требуются еще дополнительные критерии, доказывающие клиническую или прогностическую значимость выявленной ранней реполяризации. В обсуждаемом согласительном документе для диагностики СРРЖ предлагается использовать так называемую Шанхайскую шкалу (табл. 3), принцип построения которой сходен с тем, что применяется при сБр (адаптировано по [6]).

Из табл. 3 следует, что наиболее значимыми параметрами для диагностики СРРЖ являются клинические проявления в виде прерванной остановки сердца, документированной ФЖ или полиморфной ЖТ, синкопальных состояний предположительно аритмогенной природы. Также существенное место в диагностике СРРЖ занимает отягощенный семейный анамнез по ВСС. При этом генетическое тестирование в диагностике СРРЖ весомой роли не играет. В документе указано, что имеющиеся в представленной шкале параметры нуждаются в дальнейшей валидации [6] и, возможно, будут пересмотрены в процессе будущих исследований.

Таблица 3. Шанхайская шкала для диагностики СРРЖ

| Параметр   | Оценка, баллы |
|--|---------------|
| <b>I. Клиническая картина*</b>   |               |
| А. Необъяснимая остановка сердца, документированная ФЖ или полиморфная ЖТ;                                   | 3             |
| В. Подозрение на аритмическое синкопе;   | 2             |
| С. Синкопе неясного механизма/неясной этиологии  | 1             |
| <b>II. ЭКГ в 12 отведениях*</b>  |               |
| А. РР $\geq 0,2$ мВ в $\geq 2$ нижних и/или боковых отведениях ЭКГ с горизонтальным/нисходящим сегментом ST; | 2             |
| В. Динамические изменения подъема точки J ( $\geq 0,1$ мВ) в $\geq 2$ нижних и/или боковых отведениях ЭКГ;   | 1,5           |
| С. Подъем точки J $\geq 0,1$ мВ по меньшей мере в 2 нижних и/или боковых отведениях ЭКГ                      | 1             |
| <b>III. Амбулаторное мониторирование ЭКГ</b>   |               |
| А. ЖЭС с коротким интервалом сцепления с R на восходящем колене или пике волны T                             | 2             |
| <b>IV. Семейный анамнез</b>  |               |
| А. Родственники с установленным СРРЖ;  | 2             |
| В. $\geq 2$ родственников первой линии с ЭКГ-паттерном П.А.;   | 2             |
| С. Родственник первой линии с ЭКГ-паттерном П.А.;  | 1             |
| Д. Необъяснимая ВСС в возрасте $< 45$ лет у родственников первой или второй линии                            | 0,5           |
| <b>V. Результат генетического тестирования</b>   |               |
| А. Возможная патогенная мутация гена, восприимчивого к СРРЖ  | 0,5           |

Оценка по шкале (требуется по меньшей мере 1 ЭКГ-критерий):

- $\geq 5$  баллов: вероятный/определенный СРРЖ;
- 3–4,5 балла: возможный СРРЖ;
- $< 3$  баллов: отсутствие диагноза

ФЖ – фибрилляция желудочков; ЖТ – желудочковая тахикардия; РР – ранняя реполяризация; ЖЭС – желудочковая экстрасистола; СРРЖ – синдром ранней реполяризации желудочков; ВСС – внезапная сердечная смерть; \* – учитывается максимальная оценка только за один пункт.

### Сходства и различия между сБр и СРРЖ

При сравнении синдромов J-волны в первую очередь обращает на себя внимание их сходство (табл. 4) [6, 58]. Мужчины доминируют при обоих синдромах, составляя 71–80% среди пациентов с сБр европеоидной расы и 94–96% среди японцев [59]. Возникновение ФЖ при исследовании интернациональной когорты с СРРЖ зарегистрировано также главным образом у мужчин (72%) [8], а по данным японских исследователей, процент был существенно выше [60]. При обоих синдромах у пациентов симптомы могут отсутствовать вплоть до остановки сердца, а наиболее частое возникновение ФЖ или ВСС случается в третьей декаде жизни; предполагается, что это связано с уровнем тестостерона у мужчин [61]. При обоих синдромах возникновение отчетливой волны J и подъем сегмента ST обычно ассоциируется с брадикардией [62]. Это может служить объяснением того, что ФЖ при обоих синдромах наиболее часто возникает во время сна или низкого уровня физической активности. Характерен относительно короткий интервал QT у пациентов с СРРЖ [8] и сБр – носителей мутаций генов, отвечающих за кальциевые каналы [63].

СРРЖ и сБр имеют сходство и по ответу на фармакотерапию. При обоих синдромах электрические штормы и ассоциированная с ними манифестация волны J могут быть купированы с помощью агонистов

$\beta$ -адренорецепторов [64]. Известно, что хроническая медикаментозная терапия с использованием хинидина [65], бепридила [66], денопамина [64] и цилостазола [67, 68] подавляет развитие ЖТ/ФЖ как при СРРЖ, так и при сБр, за счет ингибирования  $I_{to}$ , прироста  $I_{Ca}$ , или того и другого.

Различия между двумя синдромами (см. табл. 4) [6]:

1. Затрагиваемая область сердца (ВОПЖ при сБр и нижний отдел ЛЖ при СРРЖ);
2. Наличие структурной аномалии при сБр и ее отсутствие при СРРЖ;
3. Наличие поздних потенциалов на сигнал-усредненной ЭКГ (60% при сБр и 7% при СРРЖ) [60];
4. Более выраженный подъем  $J_o$ ,  $J_p$  или  $J_t$  сегмента ST в ответ на блокаторы натриевых каналов и более высокая распространенность фибрилляции предсердий при сБр по сравнению с СРРЖ [69].

Исследование Н. Kawata и соавт. продемонстрировало различия патофизиологической основы между СРРЖ и сБр на основании наблюдения, что блокаторы натриевых каналов демаскируют или акцентируют появление волны J при сБр, но при этом снижают ее амплитуду при СРРЖ [60].

Тем не менее, недавнее исследование К. Nakagawa и соавт. показало, что волна J, зарегистрированная с помощью униполярного эпикардального левожелудочкового электрода, введенного в левую боковую коронарную вену пациенту с СРРЖ, увеличивается, несмотря на то что волна J, зарегистрированная в боковых прекардиальных отведениях поверхностной ЭКГ, снижается за счет поглощения расширенным комплексом QRS [70]. В пользу тезиса тесной связи между этими ЭКГ-паттернами и синдромами свидетельствуют случаи, когда СРРЖ переходит в СРРЖ в сочетании с сБр [58].

Таблица 4. Сходство и различия между сБр и СРРЖ (адаптировано по [6])

| Параметр   | сБр                                  | СРРЖ                                | Возможные механизмы   |
|--|--------------------------------------|-------------------------------------|---|
| <b>Сходство между сБр и СРРЖ</b>   |                                      |                                     |   |
| Преобладание мужчин  | Да (>75%)                            | Да (>80%)                           | Обусловленные тестостероном модуляции ионных токов, вызывающие «зарубку» эпикардального ПД  |
| Средний возраст первого проявления, годы   | 30–50                                | 30–50                               | –   |
| Ассоциация с мутациями или редкими вариантами в генах <i>KCNJ8</i> , <i>CACNA1C</i> , <i>CACNB2</i> , <i>CACNA2D</i> , <i>SCN5A</i> , <i>ABCC9</i> , <i>SCN10A</i> | Да                                   | Да                                  | Усиление функции исходящих токов ( $I_{K-ATP}$ ) или утрата функции входящих токов ( $I_{Ca}$ или $I_{Na}$ )  |
| Относительно короткий интервал QT у лиц с мутациями кальциевых каналов   | Да                                   | Да                                  | Утрата функции $I_{Ca}$   |
| Динамичность ЭКГ   | Высокая                              | Высокая                             | Автономная модуляция токов через ионные каналы, лежащих в основе ранней фазы эпикардального ПД  |
| ФЖ часто возникает во время сна или при низком уровне физической активности  | Да                                   | Да                                  | Повышенный уровень вагального тонуса и повышенный уровень токов $I_{to}$ на нижней ЧСС  |
| ЖТ/ФЖ триггер  | ЖЭС с коротким интервалом сцепления  | ЖЭС с коротким интервалом сцепления | <i>Re-entry</i> 2-й фазы  |
| Благоприятный ответ на хинидин и бепридил  | Да                                   | Да                                  | Ингибирование тока $I_{to}$ и возможный ваголитический эффект   |
| Благоприятный ответ на изопротеренол, денопамин и милринон   | Да                                   | Да                                  | Увеличение тока $I_{Ca}$ и увеличение ЧСС   |
| Благоприятный ответ на цилостазол  | Да                                   | Да                                  | Увеличение тока $I_{Ca}$ и увеличение ЧСС   |
| Благоприятный ответ на стимуляцию  | Да                                   | Да                                  | Сниженная доступность $I_{to}$ благодаря замедленному восстановлению от инактивации   |
| Вагус-опосредованная акцентуация ЭКГ-паттерна  | Да                                   | Да                                  | Прямой эффект ингибирования $I_{Ca}$ и косвенный эффект увеличения $I_{to}$ (за счет замедления ЧСС)  |
| Эффект блокаторов натриевых каналов на униполярную эпикардальную электрограмму   | Увеличенная J-волна                  | Увеличенная J-волна                 | Смещение баланса тока наружу в раннюю фазу эпикардального ПД  |
| Лихорадка  | Увеличенная J-волна                  | Увеличенная J-волна                 | Ускоренная инактивация $I_{Na}$ и ускоренное восстановление $I_{to}$ от инактивации   |
| Гипотермия   | Увеличенная J-волна, имитирующая сБр | Увеличенная J-волна                 | Замедленная активация $I_{Ca}$ , устранение препятствий для тока $I_{to}$ . Повышение вероятности <i>re-entry</i> 2-й фазы, но при этом снижение вероятности развития полиморфной ЖТ за счет увеличения длительности ПД |

Таблица 4 (продолжение). Сходство и различия между сБр и СРРЖ (адаптировано по [6])

| Параметр   | сБр   | СРРЖ  | Возможные механизмы   |
|--|---|---|---|
| <b>Различия между сБр и СРРЖ</b>   |   |   |   |
| Наиболее вовлеченная область   | Выходной тракт правого желудочка                  | Нижняя стенка левого желудочка                              | Повышение уровня $I_{to}$ и/или различия в проведении импульса  |
| Затрагиваемые отведения  | $V_1-V_3$   | II, III, aVF, $V_4$ , $V_5$ , $V_6$ ; I и aVL; нижнебоковые | –   |
| Региональные различия по распространенности  | –   | –   | Европа: сБр=СРРЖ<br>Азия: сБр>СРРЖ  |
| Наличие поздних потенциалов на сигнал-усредненной ЭКГ  | Высокая вероятность                               | Низкая вероятность  | –   |
| Распространенность возникновения ФП  | Высокая   | Низкая  | –   |
| Влияние блокаторов натриевых каналов на поверхностную ЭКГ  | Увеличение манифестации волны J                   | Уменьшение манифестации волны J                             | Уменьшение волны J при наличии ранней реполяризации предполагается за счет увеличения продолжительности QRS. Акцентуация дефектов реполяризации преобладает при сБр, в то время как при СРРЖ преобладают дефекты деполяризации  |
| Структурные изменения, включающие незначительный фиброз и сниженную экспрессию коннексина-43 в ВОПЖ или фиброзно-жировую инфильтрацию в случаях АДПЖ. Исследования с использованием методов визуализации также выявили аномалии движения стенки и небольшую дилатацию в области ВОПЖ | Высокая вероятность при некоторых формах синдрома | Неизвестно  | Некоторые исследователи предполагают, что эти изменения могут быть результатом, а не субстратом сБр, и могут вызывать состояние, подобное гибернации, за счет снижения сократимости в ВОПЖ, вторично создавая «потерю свода» ПД |

АДПЖ – аритмогенная дисплазия правого желудочка; ЖТ – желудочковая тахикардия, ПД – потенциал действия; ФЖ – фибрилляция желудочков; ЖЭС – желудочковая экстрасистола; ЧСС – частота сердечных сокращений; ВОПЖ – выходной отдел правого желудочка; сБр – синдром Бругада, СРРЖ – синдром ранней реполяризации желудочков.

Принципиальное различие между сБр и СРРЖ связано с локализацией области желудочка, наиболее подверженной воздействию. Исследования с эпикардиальным картированием у пациентов с сБр показали наличие акцентуированной волны J и фрагментированных и/или поздних потенциалов в эпикардиальном отделе ВОПЖ [71, 72], в то время как при СРРЖ наблюдались только акцентуированные волны J, особенно в области нижней стенки ЛЖ [70]. В исследовании с неинвазивным электроанатомическим картированием получен очень выраженный локальный градиент реполяризации на протяжении нижнебоковых отделов ЛЖ у пациентов с СРРЖ с предшествующей нормальной активацией желудочков [73], в то время как при сБр наблюдались как замедленное прерывистое проведение, так и выраженная дисперсия реполяризации в области ВОПЖ [74]. Другое предполагаемое различие – наличие структурных аномалий при сБр, которые до сих пор не описаны при СРРЖ [43].

Хотя волны J акцентируются или индуцируются как гипотермией, так и лихорадкой, развитие аритмий при СРРЖ более чувствительно к гипотермии, в то время как при сБр аритмии провоцируются только лихорадкой [33]. Имеются доказательства того, что гипотермия может уменьшать манифестацию имевшихся ранее признаков сБр на ЭКГ [75].

СРРЖ ассоциируется с повышенным риском развития ФЖ при остром инфаркте миокарда [76]. Сообщается также, что при сБр наличие сопутствующего СРРЖ

в нижнебоковых отведениях ассоциируется с повышенным риском развития аритмических осложнений: в исследовании Н. Kawata и соавт. показано, что признаки ранней

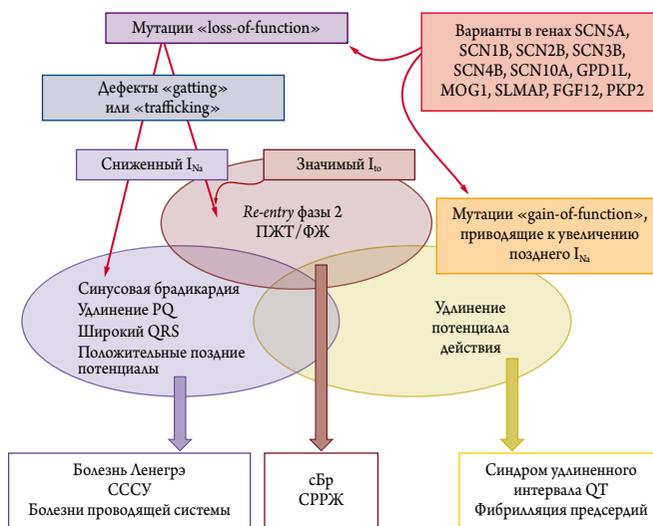


Рис. 4. Схематическое изображение перекрытия синдромов, связанных с генетическими дефектами, приводящими к утрате функции («loss of function»)  $I_{Na}$ , или усилению функции («gain of function») позднего  $I_{Na}$ .

ПЖТ – полиморфная желудочковая тахикардия; ФЖ – фибрилляция желудочков; СССУ – синдром слабости синусового узла; сБр – синдром Бругада; СРРЖ – синдром ранней реполяризации желудочков.

реполяризации в нижнебоковых отведениях встречались у 63% пациентов с сБр и документированной ФЖ [77].

### Генетика

Обсуждая вопрос о сходстве между сБр и СРРЖ, необходимо отметить их ассоциацию с мутациями в ряде совпадающих генов [6]. Если недавно считалось, что сБр является моногенным полилокусным заболеванием, обусловленным мутациями в гене *SCN5A*, кодирующем  $\alpha$ -субъединицу натриевого канала [78], то к настоящему времени известно, что сБр ассоциируется с различными вариантами мутаций в 18 генах. Уже описано более 300 вариантов гена *SCN5A*, связанных с сБр [24, 79]. На рис. 4 (адаптировано по [6]) продемонстрировано перекрытие синдромов, в развитие которых вносят вклад генетические дефекты в *SCN5A*. Мутации потери функции (loss-of-function) в гене *SCN5A* вносят вклад в развитие сБр и СРРЖ, а также различных патологий, связанных с нарушением проводимости, болезни Ленегра и синдрома слабости синусного узла. Имеются доказательства, подтверждающие, что наличие значимого  $I_{to}$  определяет манифестирует мутация потери функции в виде сБр/СРРЖ или болезни проводящей системы сердца [33].

В отсутствие значимого  $I_{to}$  или  $I_{K-ATP}$  мутации «loss-of-function» входящих токов приводят к различным болезням проводящей системы сердца. В присутствии значимых  $I_{to}$  или  $I_{K-ATP}$  мутации «loss-of-function» входящих токов вызывают болезни проводящей системы сердца, а также синдромы волны J (сБр и СРРЖ). Полагают, что СРРЖ и сБр вызваны мутацией утраты функции («loss-of-function») в присутствии значимого  $I_{to}$  в соответствующих регионах ЛЖ, особенно в его нижней стенке. Генетические дефекты, которые вносят вклад в возникновение сБр и СРРЖ, могут также способствовать развитию синдрома удлиненного QT и заболеваний проводящей системы сердца, в некоторых случаях вызывая множественные экспрессии этих перекрестных синдромов. Имеются доказательства, что ЭКГ-паттерн ран-

ней реполяризации носит семейный характер [80]. ПРР и СРРЖ ассоциируются с вариантами мутаций в 7 генах. У пациентов с СРРЖ выявлены мутации в генах *KCNJ8* и *ABCC9*, ответственные за АТФ-чувствительные субъединицы каналов  $I_{K-ATP}$ , а также варианты мутаций «loss-of-function» в субъединицах  $\alpha_1$ ,  $\beta_2$  и  $\alpha_2\delta$  кальциевых каналов L-типа сердца (*CACNA1C*, *CACNB2*, *CACNA2D1*) и  $\alpha_1$ -субъединице  $Na_v1.5$  и  $Na_v1.8$  (*SCN5A*, *SCN10A*) [6].

В согласительном документе отмечено, что при этом лишь незначительная часть идентифицированных генетических вариантов, ассоциированных с сБр и СРРЖ, исследована с изучением функциональной экспрессии для установления причинно-следственной связи и вероятного вклада в патогенез. Совсем малая часть генетических вариантов исследована на созданных с помощью генной инженерии животных моделях, и еще меньше исследовано на нативных клетках миокарда или индуцированных плюрипотентных стволовых клетках кардиомиоцитов, выделенных у пациентов с СРРЖ и сБр [6]. Таким образом, отсутствие функциональной или биологической валидации мутационных эффектов остается самым серьезным ограничением интерпретации генетических тестов [81].

### Заключение

Проблема стратификации риска и выбора тактики лечения у пациентов с синдромами волны J, имеющих высокий риск внезапной сердечной смерти, в первую очередь зависит от точной диагностики. В связи с постоянным обновлением информации по данной проблеме, малым числом подобных пациентов в клинической практике и необходимостью быстрого принятия решения по выбору тактики лечения, применение документов экспертного уровня, обобщающих мировой научный опыт последних лет, является чрезвычайно актуальным в кардиологической практике. Важным также представляется использование данного экспертного согласительного документа для создания регистров пациентов с синдромами волны J.

#### Information about the author:

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

Gizatulina Tatyana P. – MD, PhD.

E-mail: gizatulinatp@cardio.tmn.ru

#### ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Bockeria L. A., Bockeria O. L., Kirtbaya L. N. et al. Brugada syndrome: cellular mechanisms and approaches to treatment. *Annaly aritmologii* 2010;3:16–30. Russian (Бокерия Л. А., Бокерия О. Л., Киртбая Л. Н. и др. Синдром Бругада: клеточные механизмы и подходы к лечению. *Анналы аритмологии* 2010;3:16–30).
2. Shlyakhto E. V., Narutyunov G. P., Belenkov Yu. N., Ardashov A. V. Sudden cardiac death. Publishing House Medpraktika-M 2015;704p. Russian (Шляхто Е. В., Арутюнов Г. П., Беленков Ю. Н., Ардашев А. В. Внезапная сердечная смерть. М: Медпрактика-М 2015;704с).
3. Shinde R., Shinde S., Makhale C. et al. Occurrence of “J waves” in 12-lead ECG as a marker of acute ischemia and their cellular basis. *Pacing Clin Electrophysiol* 2007;30:817–819.
4. Antzelevitch C., Yan G.-X., Viskin S. Rationale for the use of the terms J-wave syndromes and early repolarization. *J Am Coll Cardiol* 2011;57:1587–1590. DOI: 10.1016/j.jacc.2010.11.038
5. Wang D., Yan G. X., Antzelevitch C. The J wave syndromes and their role in sudden cardiac death. *Card Electrophysiol Clin* 2011;3:47–56. DOI: 10.1016/j.ccep.2010.10.014.

6. Antzelevitch C., Gan-Xin Yan., Ackerman M.J. et al. J-Wave syndromes expert consensus conference report: Emerging concepts and gaps in knowledge: endorsed by the Asia Pacific Heart Rhythm Society, the European Heart Rhythm Association, the Heart Rhythm Society, and the Latin American Society of Cardiac Pacing and Electrophysiology (Sociedad Latinoamericana de Estimulación Cardíaca y Electrofisiología [SOLAECE]). *Heart Rhythm* 2016;0:1–30. <https://doi.org/10.1093/europace/euw235>
7. Brugada P., Brugada J. Right bundle branch block, persistent ST segment elevation and sudden cardiac death: a distinct clinical and electrocardiographic syndrome: a multicenter report. *J Am Coll Cardiol* 1992;20:1391–1396.
8. Haissaguerre M., Derval N., Sacher F. et al. Sudden cardiac arrest associated with early repolarization. *N Engl J Med* 2008;358:2016–2023. DOI: 10.1056/NEJMoa071968.
9. Nam G. B., Kim Y. H., Antzelevitch C. Augmentation of J waves and electrical storms in patients with early repolarization. *N Engl J Med* 2008;358:2078–2079.
10. Wilde A. A., Antzelevitch C., Borggrefe M. et al. Proposed diagnostic criteria for the Brugada syndrome: consensus report. *Circulation* 2002;106:2514–2519. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000034169.45752.4A>
11. Antzelevitch C., Brugada P., Borggrefe M. et al. Brugada syndrome: report of the second consensus conference: endorsed by the Heart Rhythm Society and the European Heart Rhythm Association. *Circulation* 2005;111:659–670. DOI: 10.1161/01.CIR.0000152479.54298.51
12. Priori S. G., Wilde A. A., Horie M. et al. Executive summary: HRS/EHRA/APHRS expert consensus statement on the diagnosis and management of patients with inherited primary arrhythmia syndromes. *Heart Rhythm* 2013;15:1389–1406. DOI: 10.1016/j.hrthm.2013.05.014
13. Limankina I. N. Diagnostic value of the J wave. *Journal of arrhythmology* 2012;68:53–60. Russian (Лиманкина И. Н. Диагностическое значение J волны. *Вестник аритмологии* 2012;68:53–60).
14. Macfarlane P., Antzelevitch C., Haissaguerre M. et al. The early repolarization pattern: consensus paper. *J Am Coll Cardiol* 2015;66:470–477. DOI: 10.1016/j.jacc.2015.05.033
15. Kraus F. Ueber die wirkung des kalziums auf den kreislauf I. *Dtsch Med Wochenschr* 1920;46:201–203.
16. Clements S. D., Hurst J. W. Diagnostic value of ECG abnormalities observed in subjects accidentally exposed to cold. *Am J Cardiol* 1972;29:729–734.
17. Thompson R., Rich J., Chmelik F., Nelson W. L. Evolutionary changes in the electrocardiogram of severe progressive hypothermia. *J Electrocardiol* 1977;10:67–70.
18. Eagle K. Images in clinical medicine. Osborn waves of hypothermia. *N Engl J Med* 1994;10:680.
19. Sridharan M. R., Horan L. G. Electrocardiographic J wave of hypercalcemia. *Am J Cardiol* 1984;54:672–673.
20. Mehta M. C., Jain A. C. Early repolarization on scalar electrocardiogram. *Am J Med Sci* 1995;309:305–311.
21. Yan G. X., Antzelevitch C. Cellular basis for the Brugada syndrome and other mechanisms of arrhythmogenesis associated with ST segment elevation. *Circulation* 1999;100:1660–1666.
22. Shu J., Zhu T., Yang L. et al. ST-segment elevation in the early repolarization syndrome, idiopathic ventricular fibrillation, and the Brugada syndrome: cellular and clinical linkage. *J Electrocardiol* 2005;38:26–32.
23. Yan G. X., Antzelevitch C. Cellular basis for the electrocardiographic J wave. *Circulation* 1996;93:372–379.
24. Antzelevitch C., Yan G. X. J wave syndromes. *Heart Rhythm* 2010;7:549–558. DOI: 10.1016/j.hrthm.2009.12.006.
25. Antzelevitch C. Molecular biology and cellular mechanisms of Brugada and long QT syndromes in infants and young children. *J Electrocardiol* 2001;34:177–181. Antzelevitch C. J wave syndromes: molecular and cellular mechanisms. *J Electrocardiol* 2013;46:510–518. DOI: 10.1016/j.jelectrocard.2013.08.006.
26. Wilde A. A., Postema P. G., Di Diego J. M. et al. The pathophysiological mechanism underlying Brugada syndrome: depolarization versus repolarization. *J Mol Cell Cardiol* 2010;49:543–553. DOI: 10.1016/j.yjmcc.2010.07.012.
27. Priori S. G., Blomstrom-Lundqvist C., Mazzanti A. et al. 2015 ESC guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: The Task Force for the Management of Patients with Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC). *Eur Heart J* 2015;36:2757–2759. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv316.
28. Sroubek J., Probst V., Mazzanti A. et al. Programmed Ventricular Stimulation for Risk Stratification in the Brugada Syndrome: A Pooled Analysis. *Circulation* 2016;7:622–630. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.017885.
29. Nagase S., Hiramatsu S., Morita H., et al. Electroanatomical correlation of repolarization abnormalities in Brugada syndrome: detection of type I electrocardiogram in the right ventricular outflow tract. *J Am Coll Cardiol* 2010;56:2143–2145. DOI: 10.1016/j.jacc.2010.06.050
30. Veltmann C., Papavassiliu T., Konrad T. et al. Insights into the location of type I ECG in patients with Brugada syndrome: correlation of ECG and cardiovascular magnetic resonance imaging. *Heart Rhythm* 2012;9:414–421.
31. Brugada P., Brugada J., Roy D. Brugada syndrome 1992–2012: 20 years of scientific excitement, and more. *Eur Heart J* 2013;34:3610–3615.
32. Antzelevitch C., Yan G. X. J-wave syndromes: Brugada and early repolarization syndromes. *Heart Rhythm* 2015;12:1852–1866. DOI: 10.1016/j.hrthm.2015.04.014.
33. Ikeda T., Abe A., Yusa S. et al. The full stomach test as a novel diagnostic technique for identifying patients at risk for Brugada Syndrome. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2006;17:602–607.
34. Conte G., de Asmundis C., Ciconte G. et al. Follow-up from childhood to adulthood of individuals with family history of Brugada syndrome and normal electrocardiograms. *JAMA* 2014;312:2039–2041. DOI: 10.1001/jama.2014.13752
35. Conte G., Dewals W., Sieira J. et al. Drug-induced Brugada syndrome in children: clinical features, device-based management and long-term follow-up. *J Am Coll Cardiol* 2014;63:2272–2279. DOI: 10.1016/j.jacc.2014.02.574.
36. Gandjbakhch E., Fressart V., Duthoit G. et al. Malignant response to ajmaline challenge in SCN5A mutation carriers: experience from a large familial study. *Int J Cardiol* 2014;172:256–258.
37. Papavassiliu T., Wolpert C., Fluchter S. et al. Magnetic resonance imaging findings in patients with Brugada syndrome. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2004;15:1133–1138.
38. Catalano O., Antonaci S., Moro G. et al. Magnetic resonance investigations in Brugada syndrome reveal unexpectedly high rate of structural abnormalities. *Eur Heart J* 2009;30:2241–2248.
39. Van Hoorn F., Campian M. E., Spijkerboer A. et al. SCN5A mutations in Brugada syndrome are associated with increased cardiac dimensions and reduced contractility. *PLoS One*. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0166033> (2 August 2012).
40. Antzelevitch C. Brugada syndrome: historical perspectives and observations. *Eur Heart J* 2002;23:676–678.
41. Slezak J., Tribulova N., Okruhlicova L. et al. Hibernating myocardium: pathophysiology, diagnosis, and treatment. *Can J Physiol Pharmacol* 2009;87:252–265.
42. Nademanee K., Raju H., de Noronha S. V. et al. Fibrosis, Connexin-43, and Conduction Abnormalities in the Brugada Syndrome. *J Am Coll Cardiol* 2015;66:1976–1986. DOI: 10.1016/j.jacc.2015.08.862.
43. Corrado D., Thiene G. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia: clinical impact of molecular genetic studies. *Circulation* 2006;113:1634–1637.

44. Delmar M., McKenna W.J. The cardiac desmosome and arrhythmogenic cardiomyopathies: from gene to disease. *Circ Res* 2010;107:700–714.
45. Thiene G., Nava A., Corrado D. et al. Right ventricular cardiomyopathy and sudden death in young people. *The New England journal of medicine* 1988;318:129–133.
46. Corrado D., Basso C., Buja G. et al. Right bundle branch block, right precordial ST-segment elevation, and sudden death in young people. *Circulation* 2001;103:710–717.
47. Cerrone M., Lin X., Zhang M. et al. Missense mutations in plakophilin-2 cause sodium current deficit and associate with a Brugada syndrome phenotype. *Circulation* 2014;129:1092–1103.
48. Corrado D., Leoni L., Link M.S. et al. Implantable cardioverter-defibrillator therapy for prevention of sudden death in patients with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia. *Circulation* 2003;108:3084–3091. DOI: 10.1161/01.CIR.0000103130.33451.D2
49. Peters S., Trummel M., Denecke S., Koehler B. Results of ajmaline testing in patients with arrhythmogenic right ventricular dysplasia-cardiomyopathy. *Int J Cardiol* 2004;95:207–210.
50. Postema P.G., Wolpert C., Amin A.S. et al. Drugs and Brugada syndrome patients: review of the literature, recommendations, and an up-to-date website. ([www.brugadadrugs.org](http://www.brugadadrugs.org)). *Heart Rhythm* 2009;6:1335–1341.
51. Shimizu W. Acquired forms of the Brugada syndrome. *J Electrocardiol* 2005;38 (Suppl): 22–25.
52. Brugada P., Brugada R. Arrhythmia induction by antiarrhythmic drugs. *Pacing Clin Electrophysiol* 2000;23:291–292.
53. Miyazaki T., Mitamura H., Miyoshi S. et al. Autonomic and antiarrhythmic drug modulation of ST segment elevation in patients with Brugada syndrome. *J Am Coll Cardiol* 1996;27:1061–1070. DOI: 10.1016/0735-1097 (95) 00613-3
54. Goldgran-Toledano D., Sideris G., Kevorkian J.P. Overdose of cyclic antidepressants and the Brugada syndrome. *N Engl J Med* 2002;346:1591–1592.
55. Baranchuk A., Nguyen T., Ryu M.H. et al. Brugada phenocopy: new terminology and proposed classification. *Ann Noninvasive Electrocardiol* 2012;17:299–314.
56. Medvedev M.M., Veleslavova O.E. Early ventricular repolarization syndrome: risk stratification. *Journal of arrhythmology* 2018;91:64–72. Russian (Медведев М.М., Велеславова О.Е. Синдром ранней реполяризации желудочков: стратификация риска. *Вестник аритмологии* 2018;91:64–72.)
57. McIntyre W. F., Perez-Riera A.R., Femenia F., Baranchuk A. Coexisting early repolarization pattern and Brugada syndrome: recognition of potentially overlapping entities. *J Electrocardiol* 2012;45:195–198. DOI: 10.1016/j.jelectrocard.2011.10.008
58. Benito B., Sarkozy A., Mont L. et al. Gender differences in clinical manifestations of Brugada syndrome. *J Am Coll Cardiol* 2008;52:1567–1573. 60. Kawata H., Noda T., Yamada Y. et al. Effect of sodium-channel blockade on early repolarization in inferior/lateral leads in patients with idiopathic ventricular fibrillation and Brugada syndrome. *Heart Rhythm* 2012;9:77–83. DOI: 10.1016/j.hrthm.2011.08.017.
59. Kawata H., Noda T., Yamada Y. et al. Effect of sodium-channel blockade on early repolarization in inferior/lateral leads in patients with idiopathic ventricular fibrillation and Brugada syndrome. *Heart Rhythm* 2012;9:77–83. DOI: 10.1016/j.hrthm.2011.08.017.
60. Matsumoto A.M. Fundamental aspects of hypogonadism in the aging male. *Rev Urol* 2003;5 (Suppl 1):S3–S10.
61. Aizawa Y., Sato A., Watanabe H. et al. Dynamicity of the J-wave in idiopathic ventricular fibrillation with a special reference to pause-dependent augmentation of the J-wave. *J Am Coll Cardiol* 2012;59:1948–1953. DOI: 10.1016/j.jacc.2012.02.028
62. Antzelevitch C., Pollevick G.D., Cordeiro J.M. et al. Loss-of-function mutations in the cardiac calcium channel underlie a new clinical entity characterized by ST segment elevation, short QT intervals, and sudden cardiac death. *Circulation* 2007;115:442–449. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.106.668392
63. Shimizu W., Kamakura S. Catecholamines in children with congenital long QT syndrome and Brugada syndrome. *J Electrocardiol* 2001;34 (Suppl): 173–175.
64. Belhassen B., Glick A., Viskin S. Efficacy of quinidine in high-risk patients with Brugada syndrome. *Circulation* 2004;110:1731–1737.
65. Ohgo T., Okamura H., Noda T. et al. Acute and chronic management in patients with Brugada syndrome associated with electrical storm of ventricular fibrillation. *Heart Rhythm* 2007;4:695–700. DOI: 10.1016/j.hrthm.2007.02.014
66. Iguchi K., Noda T., Kamakura S., Shimizu W. Beneficial effects of cilostazol in a patient with recurrent ventricular fibrillation associated with early repolarization syndrome. *Heart Rhythm* 2013;10:604–606.
67. Agac M.T., Erkan H., Korkmaz L. Conversion of Brugada type I to type III and successful control of recurrent ventricular arrhythmia with cilostazol. *Arch Cardiovasc Dis* 2014;107:476–478.
68. Junttila M.J., Tikkanen J.T., Kentta T. et al. Early repolarization as a predictor of arrhythmic and nonarrhythmic cardiac events in middle-aged subjects. *Heart Rhythm* 2014;11:1701–1706. DOI: 10.1016/j.hrthm.2014.05.024
69. Nakagawa K., Nagase S., Morita H., Ito H. Left ventricular epicardial electrogram recordings in idiopathic ventricular fibrillation with inferior and lateral early repolarization. *Heart Rhythm* 2014;11:314–317.
70. Nademanee K., Veerakul G., Chandanamattha P. et al. Prevention of ventricular fibrillation episodes in Brugada syndrome by catheter ablation over the anterior right ventricular outflow tract epicardium. *Circulation* 2011;123:1270–1279. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.972612
71. Brugada J., Pappone C., Berruezo A. et al. Brugada syndrome phenotype elimination by epicardial substrate ablation. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2015;8:1373–1381.
72. Ghosh S., Cooper D.H., Vijayakumar R. et al. Early repolarization associated with sudden death: insights from noninvasive electrocardiographic imaging. *Heart Rhythm* 2010;7:534–537.
73. Zhang J., Sacher F., Hoffmayer K. et al. Cardiac electrophysiological substrate underlying the ECG phenotype and electrogram abnormalities in Brugada syndrome patients. *Circulation* 2015;131:1950–1959.
74. Kurisu S., Inoue I., Kawagoe T. et al. Therapeutic hypothermia after out-of-hospital cardiac arrest due to Brugada syndrome. *Resuscitation* 2008;79:332–335.
75. Patel R.B., Ng J., Reddy V. et al. Early repolarization associated with ventricular arrhythmias in patients with chronic coronary artery disease. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2010;3:489–495. DOI: 10.1161/CIRCEP.109.921130
76. Kawata H., Morita H., Yamada Y. et al. Prognostic significance of early repolarization in inferolateral leads in Brugada patients with documented ventricular fibrillation: a novel risk factor for Brugada syndrome with ventricular fibrillation. *Heart Rhythm* 2013;10:1161–1168. DOI: 10.1016/j.hrthm.2013.04.009
77. Revishvili A.Sh., Pronicheva I.V., Zaklyaz'minskiy E. V. et al. Molecular genetic and clinical peculiarities of Brugada syndrome and its phenocopies. *Journal of arrhythmology* 2008;54:10–14. Russian (Ревишвили А.Ш., Пронищева И.В., Заключьминская Е.В. и др. Молекулярно-генетические и клинические особенности синдрома Бругада и его фенокопий. *Вестник аритмологии* 2008;54:10–14).
78. Ackerman M.J., Priori S.G., Willems S. et al. HRS/EHRA expert consensus statement on the state of genetic testing for the channelopathies and cardiomyopathies this document was developed as a partnership between the Heart Rhythm Society (HRS) and the European Heart Rhythm Association (EHRA). *Heart Rhythm* 2011;8:1308–1339. DOI: 10.1016/j.hrthm.2011.05.020
79. Reinhard W., Kaess B.M., Debiec R. et al. Heritability of early repolarization: a population-based study. *Circ Cardiovasc Genet* 2011;4:134–138.
80. Schwartz P.J., Ackerman M.J., George A.L. Jr., Wilde A.A. Impact of genetics on the clinical management of channelopathies. *J Am Coll Cardiol* 2013;62:169–180. DOI: 10.1016/j.jacc.2013.04.044.

Поступила 20.05.18 (Received 20.05.18)

Алехин М. Н.

ФГБУ «Центральная клиническая больница с поликлиникой» УД Президента России, Москва, Россия

## ЗНАЧЕНИЕ ЭХОКАРДИОГРАФИИ С КОНТРАСТНЫМ УСИЛЕНИЕМ ЛЕВЫХ КАМЕР СЕРДЦА В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

Ключевые слова: эхокардиография с контрастным усилением, левый желудочек, перфузия миокарда.

Ссылка для цитирования: Алехин М. Н. Значение эхокардиографии с контрастным усилением левых камер сердца в клинической практике. *Кардиология*. 2018;58(11):53–62.

### РЕЗЮМЕ

Обзор литературы посвящен возможностям эхокардиографии (ЭхоКГ) с контрастным усилением (КУ) для оценки структуры и функции левых камер сердца. Обсуждаются основные показания к проведению ЭхоКГ-КУ на основе современных рекомендаций. Анализируются возможности ЭхоКГ-КУ в оценке перфузии миокарда левого желудочка, выявлении ишемии миокарда и жизнеспособности миокарда. Приводятся данные о безопасности ЭхоКГ-КУ и о возможных побочных эффектах при использовании ультразвуковых контрастов.

Alekhin M. N.

Central Clinical Hospital with Polyclinic of the Presidential Administration of the Russian Federation, Moscow, Russia

## VALUE OF CONTRAST-ENHANCED ECHOCARDIOGRAPHY OF LEFT CARDIAC CHAMBERS FOR CLINICAL PRACTICE

Keywords: contrast echocardiography; left ventricle; myocardial perfusion.

For citation: Alekhin M. N. Value of Contrast-Enhanced Echocardiography of Left Cardiac Chambers for Clinical Practice. *Kardiologiia*. 2018;58(11):53–62.

### SUMMARY

This literature review is devoted to the potential of application of contrast-enhanced echocardiography (CEE) for assessment of structure and function of left cardiac chambers. It contains based on current recommendations discussion of main indications for CEE and analysis of its possibilities in evaluation of perfusion of the left ventricular myocardium, detection of myocardial ischemia, and assessment of myocardial viability. Data on CEE safety and possible side effects associated with the use of ultrasound contrasts are also presented.

В настоящее время эхокардиография (ЭхоКГ) является самым распространенным методом неинвазивной диагностики структурных и функциональных изменений сердца. Несмотря на постоянный прогресс технологий ультразвуковой визуализации, неоптимальная акустическая доступность сердца в ряде случаев существенно ограничивает возможности ЭхоКГ. Снижение акустической доступности сердца, затрудняющее адекватное эхокардиографическое обследование, наблюдается у 15% всех пациентов стационаров. Этот процент существенно выше у больных, находящихся на искусственной вентиляции легких [1]. Использование ультразвуковых контрастных препаратов позволяет существенно увеличить диагностическую точность ЭхоКГ. Более того, применение контрастных препаратов для исследования перфузии миокарда открывает новые перспективы в ультразвуковой диагностике и оценке прогноза.

Целью этой статьи является анализ возможностей ЭхоКГ с контрастным усилением (КУ) в клинической практике.

### Средства ультразвукового контрастирования

КУ давно используется в ЭхоКГ. R. Gramiac и P.M. Shah впервые описали облаковидный эхосигнал на кончике катетера в корне аорты в М-режиме во время катетеризации [2]. Введение взболтанного изотонического раствора натрия хлорида для выявления внутрисердечного шунтирования крови справа налево или легочной артериовенозной мальформации остается клинически востребованной процедурой. Однако микропузырьки воздуха быстро растворяются в крови и из-за этого не в состоянии достичь левых камер сердца. Добавление небольшого количества крови к взболтанному изотоническому раствору натрия хлорида увеличивает стабильность микропузырьков из-за того, что сурфактант крови формирует защитную оболочку вокруг микропузырьков [3]. В настоящее время доступны ультразвуковые контрастные препараты второго поколения, состоящие из инертного липофильного газа, который мало растворим в крови, что препятствует быстрой утечке газа и делает микропузырьки более стабильными. При этом оболочка

микропузырьков состоит из тонкой и гибкой мембраны фосфолипидов, выстроенных в один слой с гидрофильной головкой наружу и липофильным концом внутрь. Средний диаметр микропузырьков составляет около 2,5 мкм, и диапазон размеров микропузырьков сопоставим с размерами эритроцитов. Такие характеристики микропузырьков позволяют им беспрепятственно проникать через капиллярное русло и оказываться в левых камерах сердца. Микропузырьки контрастного препарата способны продуцировать очень мощные отраженные и рассеянные сигналы, которые при сравнении с эритроцитами мощнее в 100 миллионов раз.

Контрастные препараты можно вводить повторными болюсами или постоянной инфузией. Преимуществом введения контрастного препарата болюсом является простота использования. Однако из-за быстрого поступления контрастного препарата в значительном количестве сразу после его введения нередко наблюдается артефакт затухания сигнала в дальнем поле из-за экранирования ультразвукового сигнала избыточным количеством контрастного препарата в ближнем поле. Вторым ограничением болюсного введения контрастного препарата является быстрое снижение его концентрации и отсутствие периода стабильной концентрации в крови, что является важным условием для адекватной оценки перфузии миокарда. Постоянная внутривенная инфузия контрастного препарата возможна с помощью специального инфузомата, который не только вводит препарат с постоянной скоростью, но и осуществляет его равномерное перемешивание, что важно для создания постоянной и более воспроизводимой концентрации контрастного препарата. Последнее обстоятельство очень важно для выполнения исследований перфузии миокарда.

### Программы для ЭхоКГ-КУ

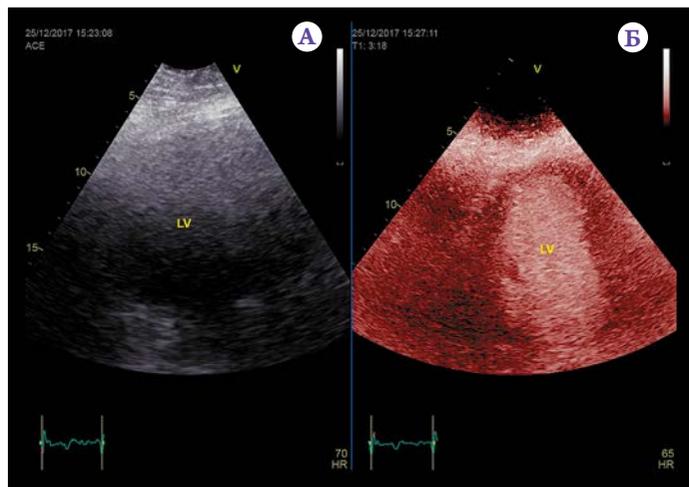
Важной составляющей ЭхоКГ-КУ является специальное программное обеспечение ультразвуковых сканеров, приспособленное для выполнения различных вариантов таких исследований. Микропузырьки контрастного препарата по-разному ведут себя при встрече с ультразвуком различной мощности. Основной величиной, определяющей поведение микропузырьков контрастного препарата, является так называемый механический индекс (МИ), который находится в прямой зависимости от величины максимального отрицательного давления ультразвукового луча и в обратной зависимости от частоты ультразвука. При ЭхоКГ обычно значения МИ составляют  $>0,8$ . При МИ  $>0,5$  наблюдается разрушение микропузырьков контрастного препарата с выходом газа из пузырьков в кровь, сопровождающееся тем, что генерируется очень мощный ответный сигнал, который улавливается ультразвуковым сканером. Однако разрушение микропузырьков контрастного препарата не позволяет использовать традиционную ЭхоКГ-КУ в реальном времени.

Для проведения исследований с КУ в реальном времени необходимо программное обеспечение, использующее ультразвук с существенно меньшими значениями МИ. Программы для проведения исследований с КУ обычно используют ультразвук с промежуточным МИ ( $<0,5$ ) и низким МИ ( $<0,2$ ). Программы с низким МИ обычно используются для оценки перфузии миокарда, но могут быть рекомендованы и для оценки функции ЛЖ.

При МИ от 0,2 до 0,5 микропузырьки контрастного препарата неравномерно сжимаются и расширяются под воздействием ультразвука. Такие колебательные движения микропузырьков контрастного препарата генерируют сигналы с более низкой амплитудой по сравнению с излучаемой датчиком фундаментальной частотой, что представляет собой так называемый нелинейный ответ. При таких значениях МИ обратный сигнал от тканей сердца обычно дает линейный ответ, т.е. обратный сигнал имеет ту же амплитуду, что и излучаемый датчиком сигнал. Современные сканеры способны подавлять сигналы линейного ответа от тканей сердца и визуализировать только отраженные сигналы от микропузырьков контрастного препарата. Как уже отмечалось ранее, при МИ  $>0,8$  происходит немедленное разрушение микропузырьков контрастного препарата с коротким, но чрезвычайно мощным нелинейным отраженным сигналом. Это свойство также используется в ЭхоКГ-КУ в качестве так называемого Flash-сигнала, представляющего собой последовательность ультразвуковых импульсов с МИ  $>0,8$  и позволяющего быстро освободить зону интереса от контрастного препарата.

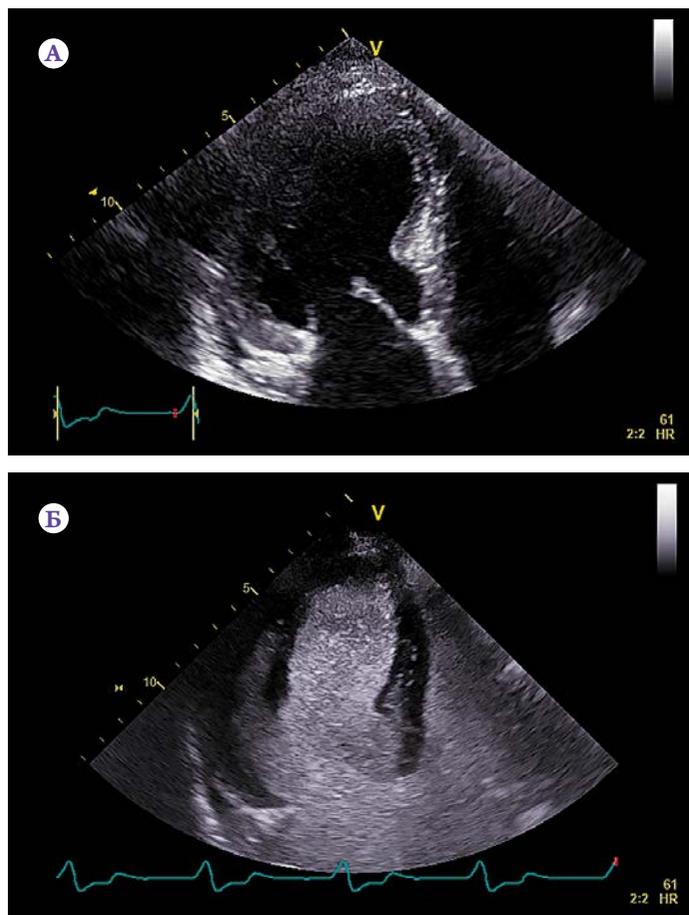
### Оценка функции ЛЖ

Оценка глобальной систолической функции ЛЖ и нарушений его локальной сократимости имеет большое диагностическое и прогностическое значение при различных клинических состояниях, включающих ишемическую болезнь сердца, сердечную недостаточность и ведение онкологических пациентов. В случаях неоптимальной визуализации сердца использование КУ позволяет в большинстве случаев преодолеть это ограничение ЭхоКГ (рис. 1). Рекомендовано использовать КУ для улучшения изображения эндокардиальной поверхности ЛЖ, когда 2 сегмента ЛЖ и более не могут быть отчетливо визуализированы [4] (рис. 2). При использовании КУ до 50% недиагностических исследований могут быть адекватно выполнены и получить определенную трактовку. Особенно высок этот процент у пациентов, находящихся в отделениях интенсивной терапии и реанимации [5, 6]. При проведении ЭхоКГ-КУ доля недиагностических ЭхоКГ может уменьшаться до 5% [1]. В ряде клинических ситуаций расчет ФВ ЛЖ может определять тактику ведения конкретного пациента. Например, ФВ ЛЖ менее 35% является основанием для проведения ресинхронизирующей терапии, а снижение ФВ ЛЖ в дина-



**Рис. 1. ЭхоКГ ЛЖ в диастолу в двухмерном режиме из верхушечного доступа при резко сниженной акустической доступности.**

А – без КУ; Б – с КУ препаратом соновью в дозе 0,8 мл (отчетливо визуализируется граница между кровью и эндокардом ЛЖ). Здесь и на рис. 2, 3: ЭхоКГ – эхокардиография; КУ – контрастное усиление; ЛЖ, LV – левый желудочек.



**Рис. 2. ЭхоКГ ЛЖ в диастолу в двухмерном режиме из верхушечного доступа при умеренно сниженной акустической доступности.**

А – без КУ не визуализируется граница эндокарда среднего и верхушечного боковых сегментов ЛЖ; Б – с КУ препаратом соновью в дозе 0,8 мл (отчетливо визуализируется граница между кровью и эндокардом ЛЖ на всем протяжении).

мике у больных с пороками сердца может быть основанием для выполнения им хирургического лечения. Точная оценка ФВ ЛЖ может быть важной у больных с сердечной недостаточностью для классификации больных с сохранной, умеренно и значительно сниженной ФВ [7]. У больных, находящихся на химиотерапии, требуется очень тщательный анализ изменений ФВ ЛЖ в динамике, и в случаях неоптимальной визуализации ЭхоКГ-КУ может оказаться определяющей в ведении подобных пациентов [8].

При расчете ФВ ЛЖ методом двухмерной ЭхоКГ вариабельность может достигать 14% [9]. В нескольких исследованиях показано, что двухмерная ЭхоКГ-КУ позволяет увеличить точность и воспроизводимость измерений ФВ ЛЖ [4].

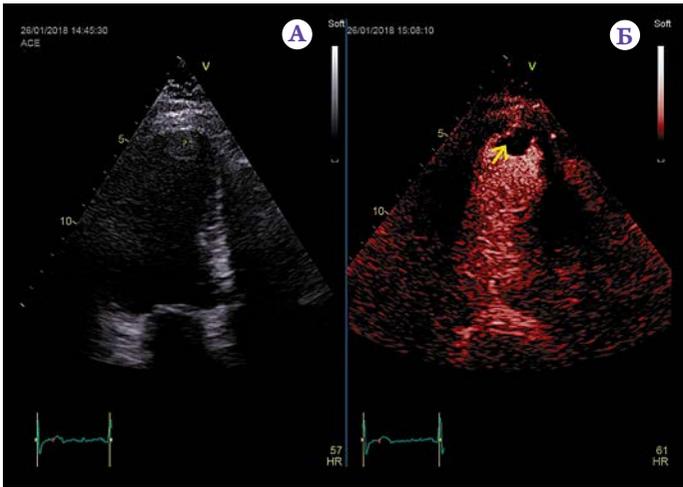
В отдельных работах показана возможность проведения трехмерной ЭхоКГ-КУ и при этом получены наиболее точные результаты по сравнению с магнитно-резонансной томографией (МРТ) сердца в определении объемов ЛЖ [10]. При трехмерной ЭхоКГ-КУ еще больше уменьшается вариабельность и увеличивается точность измерения объемов ЛЖ по сравнению с двухмерной ЭхоКГ-КУ [11].

Вполне очевидно, что у пациентов с неоптимальной визуализацией использование КУ может быть несомненно полезным. А может ли быть оправдано использование КУ при ЭхоКГ у пациентов с адекватной визуализацией сердца? В работе М. Larsson и соавт. у 192 пациентов с адекватной визуализацией было показано, что использование КУ не только повысило воспроизводимость индекса нарушений локальной сократимости ЛЖ, но и позволило выявить нарушения локальной сократимости у 55% пациентов, у которых не было выявлено нарушений при ЭхоКГ без КУ [12]. Данные этой работы открывают перспективы для более широкого использования ЭхоКГ-КУ, хотя это и не нашло пока отражения в современных рекомендациях [4].

В некоторых исследованиях КУ использовалось при трехмерной стресс-ЭхоКГ, однако в современных рекомендациях указывается на недостаточность данных, чтобы рекомендовать выполнение трехмерной стресс-ЭхоКГ-КУ [4].

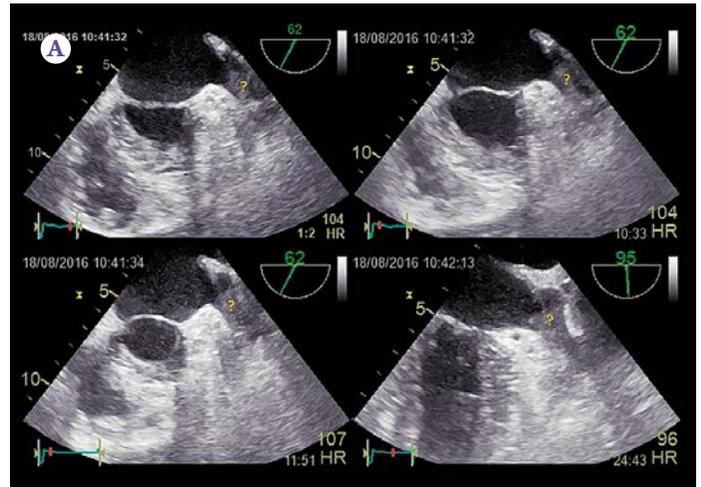
### Оценка структуры левых камер сердца

Трансторакальная ЭхоКГ обладает высокой чувствительностью в выявлении дополнительных эхопозитивных образований в камерах сердца [13]. Самой частой причиной таких дополнительных образований в полости ЛЖ являются тромбы, которые обычно располагаются в его верхушке (рис.3). ЭхоКГ-КУ позволяет отчетливо визуализировать как пристеночные относительно неподвижные тромбы, так и подвижные флотирующие тромбы, у которых нередко не удается выявить место их прикрепления к стенке желудочка. Если при этом использовать технологию разрушения/заполнения (Flash/replenishment) контрастного препарата, позволяющую за счет сигнала



**Рис. 3. ЭхоКГ ЛЖ в двухмерном режиме из верхушечного доступа у больного с инфарктом миокарда верхушки ЛЖ с подозрением на наличие пристеночного тромба.**

А – без КУ в области верхушки неотчетливо визуализируется слабоэхопозитивное округлое образование; Б – с КУ препаратом соновью в дозе 0,5 мл отчетливо визуализируется пристеночный тромб в области верхушки без признаков его васкуляризации (показан стрелкой).



**Рис. 4. Полипозиционное чреспищеводное эхокардиографическое исследование ушка левого предсердия из среднего пищевого доступа.**

А – без КУ нельзя исключить наличие тромбоза ушка левого предсердия; Б – с КУ препаратом соновью в дозе 0,8 мл ушко левого предсердия полностью контрастируется (показано стрелками), что позволяет исключить его тромбоз.

с высоким МИ разрушить микропузырьки контрастного препарата, находящиеся в миокарде, тогда по заполнению миокарда новыми микропузырьками контрастного препарата можно отчетливо отличать васкуляризованную ткань миокарда от собственно тромба, которому будет соответствовать дефект перфузии. Таким образом, ЭхоКГ-КУ в сочетании с технологией разрушения/заполнения контрастного препарата позволяет проводить дифференциальную диагностику между не васкуляризованными тромбами и высоко васкуляризованными опухолями, а также умеренно васкуляризованными стромальными массами [3]. При этом отсутствие перфузии не подтверждает наличие тромба, так как существуют не васкуляризуемые опухоли сердца [4]. ЭхоКГ-КУ может быть использована не только для выявления тромбов, но и для их исключения, особенно у больных с неоптимальной визуализацией сердца, при наличии трабекуляции верхушки, а также при наличии артефактов ультразвукового изображения по типу реверберации в ближнем поле.

ЭхоКГ-КУ может быть успешно использована для выявления или исключения ряда других патологических состояний в области верхушки ЛЖ. Таких, как верхушечная гипертрофическая кардиомиопатия, некомпактный миокард, дивертикул и угрожающие жизни осложнения инфаркта миокарда – ИМ (разрывы миокарда и псевдоаневризмы ЛЖ) [4]. В современных рекомендациях указано, что данные ЭхоКГ-КУ при верхушечной гипертрофии и некомпактном миокарде (выраженные трабекулы ЛЖ и истонченный компактный миокард) весьма специфичны и обычно не требуют дальнейшей оценки с помо-

щью МРТ сердца. При подозрении на разрыв миокарда ЭхоКГ-КУ представляет собой единственный метод диагностики, который может быть использован непосредственно у постели пациента [4].

У больных с подозрением на наличие тромбов в ушке левого предсердия чреспищеводная (ЧП) ЭхоКГ-КУ может быть более информативной, чем ЧП-ЭхоКГ без КУ. Нередко эффект спонтанного эхоконтрастирования ушка левого предсердия или артефакты ультразвукового изображения не позволяют однозначно исключить тромбоз ушка левого предсердия при чреспищеводном исследовании. В таких случаях тромбы могут быть определенно исключены у большего числа пациентов при проведении ЧП-ЭхоКГ-КУ по сравнению с ЧП-ЭхоКГ без КУ (83,3% случаев по сравнению с 66,7%) [14] (рис. 4). Р.Н. Jung и соавт. при обследовании 90 пациентов после кардиоверсии не наблюдали эмболических осложнений в группе

с ЧП-ЭхоКГ-КУ в отличие от группы пациентов, которым ЧП-ЭхоКГ была выполнена без КУ и там наблюдалось 2 эмболических осложнения [15].

### ЭхоКГ-КУ миокарда

Наряду с контрастированием камер сердца происходит проникновение контрастного препарата в коронарный кровоток и капиллярное русло миокарда [16]. ЭхоКГ-КУ миокарда основана на оценке интенсивности возвращаемого ультразвукового сигнала от наполняющего капиллярное русло контрастного вещества и подавления возвращаемого ультразвукового сигнала от тканей миокарда. Такой эффект достигается с помощью специальных технологий излучения и обработки ультразвукового сигнала, которые используются в программах для ЭхоКГ-КУ. Ультразвуковой контрастный препарат располагается только в сосудистом русле, и если только он является источником возвращаемого ультразвукового сигнала, то интенсивность этого сигнала будет пропорциональна объему крови в миокарде. Скорость заполнения зоны сканирования миокарда кровью с контрастным препаратом может быть измерена, и тогда миокардиальный кровоток может быть рассчитан как произведение миокардиального объема крови на скорость его заполнения контрастным препаратом. Возможность количественного анализа является важным преимуществом ЭхоКГ-КУ миокарда. Использование технологии разрушения/заполнения контрастного препарата при исследовании с низким МИ позволяет в реальном времени наблюдать разрушение микропузырьков контрастного препарата в миокарде под воздействием серии ультразвуковых сигналов с высоким МИ с последующим резким снижением интенсивности ультразвукового сигнала от миокарда из-за отсутствия микропузырьков контрастного препарата в миокарде сразу после разрушения (Flash) и далее на протяжении 5 сердечных циклов в норме происходит накопление (replenishment) микропузырьков контрастного препарата с достижением плато интенсивности ультразвукового сигнала от миокарда (рис. 5). При этом из-за высокой концентрации микропузырьков контраста в полости не происходит снижения интенсивности ультразвукового сигнала от полости ЛЖ после Flash. У больных с нарушениями перфузии миокарда при ЭхоКГ-КУ задержка накопления контраста более 5 циклов после разрушения (Flash) может свидетельствовать о наличии дефекта накопления контраста в соответствующей зоне миокарда ЛЖ (рис. 6).

Предпосылкой для выполнения ЭхоКГ-КУ миокарда является то, что зависимость между концентрацией контрастного препарата и интенсивностью возвращаемого сигнала линейная [3]. При болюсном введении при достижении максимальной концентрации контрастного препарата линейная зависимость утрачивается. В связи с этим даже гипоперфузируемые участки миокарда могут выгля-

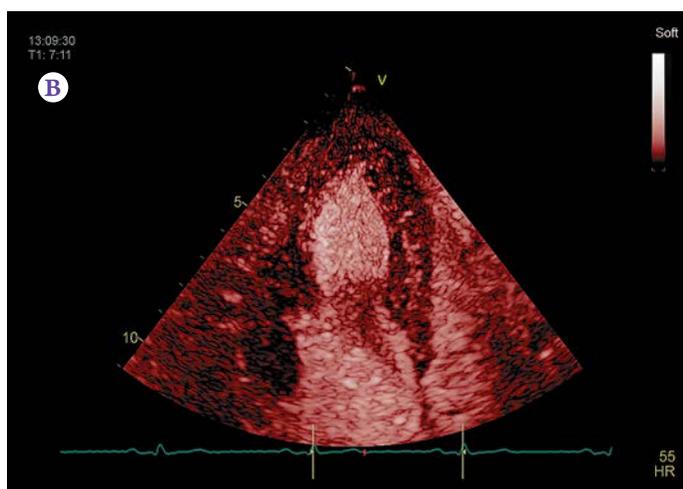
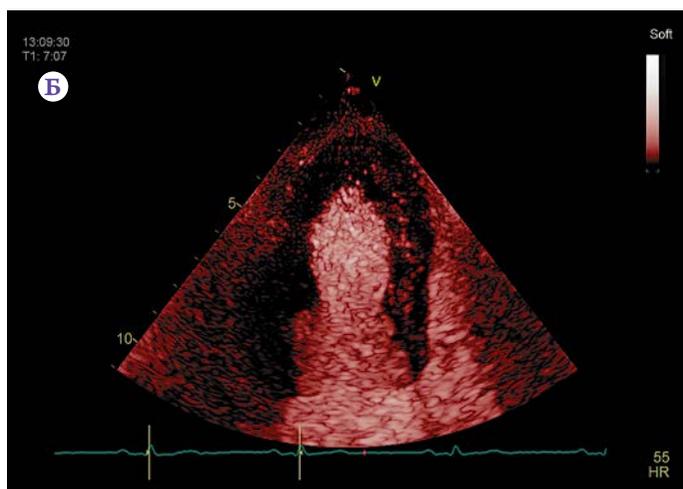
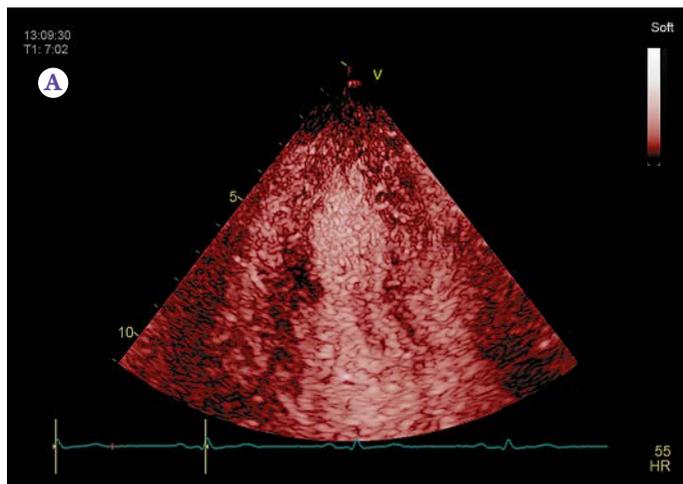
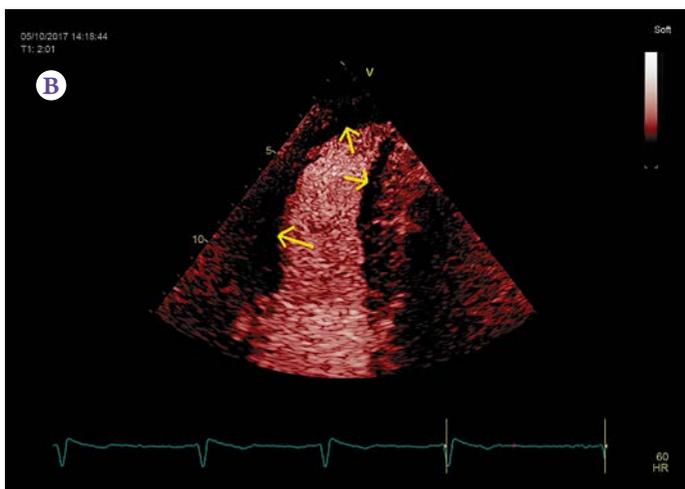
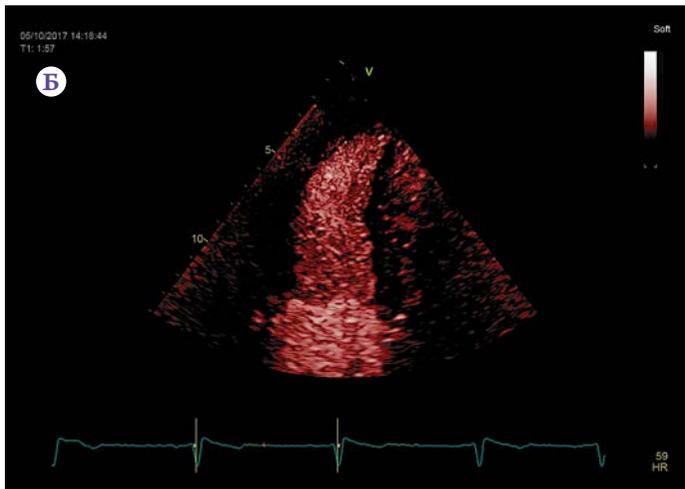
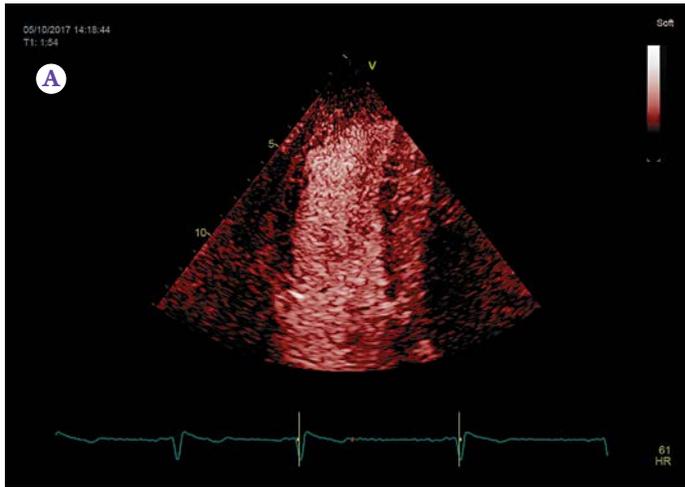


Рис. 5. ЭхоКГ-КУ для оценки перфузии миокарда ЛЖ в двухмерном режиме из верхушечного доступа на 4 камеры в норме.

А – исходно интенсивно контрастируется полость и с меньшей интенсивностью миокард ЛЖ; Б – в первом кадре после разрушения контраста (Flash) наблюдается значительное снижение контрастирования миокарда ЛЖ без уменьшения интенсивности контрастирования полости ЛЖ; В – в пятом кадре после разрушения контраста (Flash) наблюдается существенное равномерное увеличение контрастирования миокарда ЛЖ.



**Рис. 6. ЭхоКГ-КУ для оценки перфузии миокарда ЛЖ в двухмерном режиме из верхушечного доступа на 2 камеры у больного с многососудистым поражением коронарного русла и постинфарктным кардиосклерозом передней стенки ЛЖ и его верхушки.**

А – исходно интенсивно контрастируется полость и с меньшей интенсивностью миокард ЛЖ; Б – в первом кадре после разрушения контраста (Flash) наблюдается значительное снижение контрастирования полости ЛЖ без уменьшения интенсивности контрастирования миокарда ЛЖ; В – в пятом кадре после разрушения контраста (Flash) наблюдаются распространенные дефекты перфузии миокарда передней стенки и верхушки ЛЖ (показано стрелками).

деть ложно нормально перфузируемыми. Поэтому интенсивность ультразвукового отраженного сигнала от контрастного препарата, содержащегося в миокарде и, следовательно, объем крови в миокарде можно оценить только после снижения концентрации контрастного препарата в пределах некоторого промежутка времени (и концентрации контрастного препарата), когда уже нет максимальных значений концентрации контрастного препарата, но еще и не наступил момент значительного снижения его концентрации. Этих недостатков болюсного введения контрастного вещества можно избежать при его постоянной инфузии, что позволяет достичь определенной равновесной концентрации контрастного препарата в крови в виде плато. В связи с этим инфузия контрастного препарата предпочтительнее по сравнению с болюсным введением для выполнения ЭхоКГ-КУ миокарда, что нашло отражение и в современных рекомендациях [3, 4].

### ЭхоКГ-КУ миокарда для оценки жизнеспособного миокарда

ЭхоКГ-КУ миокарда может быть использована для оценки жизнеспособности миокарда. Интактный миокард с неповрежденным капиллярным и микрососудистым кровотоком быстро заполняется контрастным препаратом, в то время как ишемизированный или полностью некротизированный миокард будет характеризоваться замедленным заполнением контрастным препаратом или отсутствием контрастирования. Акустическая интенсивность отраженного от контрастного препарата ультразвукового сигнала имеет обратную зависимость с количеством коллагена в миокарде [17]. ЭхоКГ-КУ миокарда для выявления его жизнеспособности использовалась после острого ИМ и при хронической ИБС. Протяженность и интенсивность дефектов контрастирования при ЭхоКГ-КУ миокарда, а также миокардиальный кровоток в покое позволяют прогнозировать трансмуральное распространение ИМ [18, 19]. Способность ЭхоКГ-КУ в диагностике функционального восстановления миокарда оказалась сопоставимой с МРТ на небольшой группе пациентов [16]. Стресс-ЭхоКГ с добутамином может быть менее чувствительной в выявлении гибернирующего миокарда по сравнению с методиками, которые оценивают состояние микроваккуляризованного русла, как ЭхоКГ-КУ миокарда, так как резерв миокардиального кровотока может быть существенно снижен даже при нормальном состоянии микроваккуляризованного русла [20]. В связи с этим ЭхоКГ-КУ миокарда может быть особенно полезной в оценке жизнеспособности миокарда в тех сегментах, в которых не наблюдалось положительного инотропного ответа при стресс-ЭхоКГ с добутамином [21]. В среднем чувствительность и специфичность ЭхоКГ-КУ миокарда в выявлении жизнеспособного миокарда

# Переход на новую форму

Уважаемые коллеги!

Компания АО «Сервье» сообщает о завершении с января 2018 г. производства формы лекарственного препарата Предуктал МВ 35 мг и полном переходе на новую форму выпуска – Предуктал ОД 80 мг.

**Новая лекарственная форма – Предуктал ОД (МНН триметазидин) – капсулы с пролонгированным высвобождением, дозировка 80 мг, упаковка №30 и №60.**

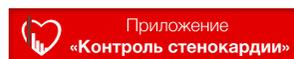
Режим дозирования новой формы Предуктал ОД 80 мг – одна капсула в сутки. Благодаря инновационной технологии при приеме препарата обеспечивается пролонгированное высвобождение триметазидина в ЖКТ с поддержанием его стабильной концентрации в плазме крови в течение 24 часов. Применение новой формы препарата позволит значительно увеличить приверженность пациентов лечению за счет однократного приема, что в свою очередь позволит более эффективно контролировать симптомы стабильной стенокардии.

Фармакокинетическая эквивалентность Предуктала МВ для двукратного приема (35 мг) и новой формы Предуктала ОД 80 мг для однократного приема доказана в сравнительном исследовании, необходимом для регистрации препарата и проведенном согласно европейским требованиям и стандартам.

Предуктал ОД 80 мг сохраняет все свойства Предуктала МВ 35 мг, обеспечивая:

- высокую эффективность по снижению приступов стенокардии;
- улучшение функционального класса ИБС и ХСН;
- уменьшение ремоделирования миокарда и повышение выживаемости больных.

Компания АО «Сервье» направляет максимум своих усилий на удовлетворение потребностей пациентов благодаря вкладу в терапевтический прогресс. Именно это послужило стимулом для создания инновационной, более удобной и эффективной формы выпуска. Использование Предуктала ОД 80 мг позволит повысить приверженность большинства пациентов проводимой терапии на фоне высокой эффективности и переносимости.



Apple, the Apple logo and Iphone are trademarks of Apple Inc., registered in the U.S. and other countries. App Store is a service mark of Apple Inc. Google Play and the Google Play logo are trademarks of Google Inc.

www.onedayhelp.ru



**24 ЧАСА НОВАЯ ФОРМА**

## ОТ ЭНЕРГЕТИЧЕСКОГО КРИЗИСА К КОМФОРТНОЙ ЖИЗНИ

**Базовый антиишемический препарат. Теперь 1 капсула в день**

**СОСТАВ.\*** 1 твердая капсула с пролонгированным высвобождением содержит триметазидина дигидрохлорида 80 мг. **ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ.\*** Длительная терапия ишемической болезни сердца: профилактика приступов стабильной стенокардии в составе моно- или комбинированной терапии. **СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ.\*** Внутрь, по 1 капсуле 1 раз в сутки, утром во время завтрака. Оценка пользы от лечения может быть проведена после трех месяцев приема препарата. Прием препарата следует прекратить, если за это время улучшения не наступило. Пациенты с почечной недостаточностью/пациенты старше 75 лет; у пациентов с почечной недостаточностью умеренной степени тяжести (КК 30-60 мл/мин) рекомендуется снижение дозы, т.е. 1 таблетка, содержащая 35 мг триметазидина, в день. **ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ.\*** Повышенная чувствительность к любому из компонентов препарата. Болезнь Паркинсона, симптомы паркинсонизма, тремор, синдром «беспокойных ног» и другие, связанные с ними двигательные нарушения. Тяжелая почечная недостаточность (КК < 30 мл/мин). Непереносимость фруктозы/сахарозы, наличие синдрома глюкозо-галактозной мальабсорбции, сахарозо-изомальтозной недостаточности и других ферментопатий, связанных с непереносимостью сахарозы, входящей в состав препарата. Из-за отсутствия достаточного количества клинических данных пациентам до 18 лет назначение препарата не рекомендуется. **ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ.\*** Предуктал® ОД не предназначен для купирования приступов стенокардии и не показан для начального курса терапии нестабильной стенокардии или инфаркта миокарда на догоспитальном этапе или в первые дни госпитализации. В случае развития приступа стенокардии следует пересмотреть и адаптировать лечение (лекарственную терапию или проведение процедуры реваскуляризации). Предуктал® ОД может вызывать или ухудшать симптомы паркинсонизма (тремор, акинезию, повышение тонуса), поэтому следует проводить регулярное наблюдение пациентов, особенно пожилого возраста. **ВЛИЯНИЕ НА СПОСОБНОСТЬ УПРАВЛЯТЬ АВТОТРАНСПОРТОМ И ВЫПОЛНЯТЬ РАБОТЫ, ТРЕБУЮЩИЕ ВЫСОКОЙ СКОРОСТИ ПСИХОМОТОРНЫХ РЕАКЦИЙ.\*** Наблюдался случаи головокружения и сонливости, что может повлиять на способность к управлению автотранспортом и выполнению работ, требующих повышенной скорости физической и психической реакций. **ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ.\*** Часто: боль в животе, диарея, диспепсия, тошнота, рвота, астения, головокружение, головная боль, кожная сыпь, зуд, крапивница, астения. **Редко:** ощущение сердцебиения, экстрасистолия, тахикардия, выраженное снижение АД, ортостатическая гипотензия, которая может сопровождаться общей слабостью, головокружением или потерей равновесия, особенно при одновременном приеме гипотензивных препаратов, «приливы» крови к коже лица. **Неуточненной частоты:** запор, симптомы паркинсонизма (тремор, акинезия, повышение тонуса), «шаткость» походки, синдром «беспокойных ног», другие связанные с ними двигательные нарушения, обычно обратимые после прекращения терапии, нарушение сна (бессонница, сонливость), острый генерализованный экзантематозный пустулез, отек Квинке, агранулоцитоз, тромбоцитопения, тромбоцитопеническая пурпура, гепатит. **ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА.\*** Триметазидин предотвращает снижение внутриклеточной концентрации аденозинтрифосфата (АТФ) путем сохранения энергетического метаболизма клеток в состоянии гипоксии. Триметазидин не оказывает прямого воздействия на показатели гемодинамики. **ФОРМА ВЫПУСКА.\*** Капсулы с пролонгированным высвобождением 80 мг. По 10 капсул в блистер из ПА/Ал/ПВХ-пленки и фольги алюминиевой. По 3 или 6 блистеров с инструкцией по медицинскому применению в пачку картонную. По 9 капсул в блистер из ПА/Ал/ПВХ-пленки и фольги алюминиевой. По 3 блистера с инструкцией по медицинскому применению в пачку картонную.

\*Смотрите полную информацию о препарате в инструкции по применению.

АО «Сервье» 125196, Москва, ул. Лесная, д. 7. Тел.: +7 (495) 937-07-00, факс: +7 (495) 937-07-01, www.servier.ru

Материал предназначен для специалистов.



Регистрационное удостоверение: ЛП-003.010 от 13.01.2016.

собного миокарда составляет 85 и 70% соответственно [4]. В нескольких исследованиях показано, что ЭхоКГ-КУ миокарда представляет собой единственный независимый предиктор реперфузии среди клинических, электрокардиографических и ангиографических маркеров реперфузии после острого ИМ [22, 23]. В двух исследованиях у больных с острым ИМ ЭхоКГ-КУ обладала дополнительным прогностическим значением по сравнению с клиническими данными и ФВ ЛЖ в прогнозировании тяжелых осложнений [24, 25]. В мета-анализе у пациентов с ишемической кардиомиопатией чувствительность ЭхоКГ-КУ миокарда в выявлении жизнеспособного миокарда оказалась сопоставимой с соответствующими метаболическими маркерами гибернирующего миокарда [26]. Таким образом, накопление данных о большем прогностическом значении ЭхоКГ-КУ миокарда в оценке жизнеспособного миокарда по сравнению с клиническими данными и с ФВ ЛЖ позволяет характеризовать этот метод как полезный инструмент оценки жизнеспособного миокарда непосредственно у постели больного [4].

### **Стресс-ЭхоКГ-КУ**

Использование КУ особенно перспективно при проведении стресс-ЭхоКГ. Это обусловлено несколькими обстоятельствами. В ряде исследований продемонстрирована возможность КУ улучшить визуализацию нарушений локальной сократимости и увеличить согласие исследователей при интерпретации данных стресс-ЭхоКГ [4]. Программы для КУ с очень низким МИ предоставляют возможность оценивать перфузию миокарда наряду с высококачественной оценкой локальной и глобальной сократимости ЛЖ [27]. Уменьшение степени систолического утолщения миокарда во время стресс-ЭхоКГ, представляющее собой один из основных критериев преходящей ишемии миокарда, особенно отчетливо регистрируется при контрастировании полости ЛЖ, и даже незначительные снижения степени утолщения миокарда могут быть диагностически значимыми при наличии субэндокардиальных дефектов перфузии миокарда в этой же зоне [28].

Прежде всего стресс-ЭхоКГ-КУ оправдана у пациентов со сниженной акустической доступностью сердца. При этом рекомендовано использовать КУ для улучшения изображения эндокардиальной поверхности ЛЖ, когда 2 сегмента ЛЖ и более не могут быть отчетливо визуализированы [4]. Наряду с этим даже у пациентов с адекватной визуализацией сердца в исходном состоянии при стресс-ЭхоКГ за счет усиленного дыхания, тахикардии, узкого ультразвукового окна качество визуализации может ухудшаться, и трудности в интерпретации данных могут возрастать. Улучшение качества визуализации эндокарда и более отчетливая регистрация толщины миокарда позволяют существенно снизить количество неопределенных результатов при стресс-ЭхоКГ

с 30% без КУ до 10% исследований при использовании КУ, с увеличением точности исследования и уменьшением вариабельности при интерпретации данных [3, 29].

Использование КУ для оценки перфузии миокарда при стресс-ЭхоКГ позволяет задействовать еще один маркер ишемии миокарда, который обычно предшествует нарушениям локальной сократимости в ишемическом каскаде. Использование в качестве маркера ишемии нарушений перфузии миокарда позволяет увеличить чувствительность стресс-ЭхоКГ и имеет дополнительное значение в оценке прогноза. Существенно и то, что современное программное обеспечение ультразвуковых сканеров позволяет оценивать перфузию миокарда в реальном времени одновременно с оценкой сократимости ЛЖ. M. S. Dolan и соавт. показали, что наличие дефектов перфузии миокарда во время стресс-ЭхоКГ с добутамином даже в отсутствие нарушений локальной сократимости является независимым прогностическим фактором в отношении летальных исходов и нефатальных ИМ [30].

Наряду с этим КУ позволяет усилить доплеровские сигналы от кровотока и с большей степенью достоверности оценивать коронарный кровоток и коронарный резерв в средних и дистальных отделах коронарных артерий при трансторакальном исследовании. Важно, что для усиления доплеровских сигналов от кровотока достаточно очень небольшого количества микропузырьков контрастного препарата даже после разрушения основного их объема. Столь разнообразные возможности КУ при стресс-ЭхоКГ позволили предложить так называемую мультипараметрическую стресс-ЭхоКГ, позволяющую последовательно за время одной пробы с дипиридамолом в качестве стресс-агента выполнить оценку нескольких показателей: преходящих нарушений локальной сократимости ЛЖ, преходящих дефектов перфузии миокарда ЛЖ и коронарного резерва кровотока в передней нисходящей коронарной артерии [31]. Добавление оценки перфузии миокарда или коронарного резерва кровотока в передней нисходящей коронарной артерии к стандартной оценке нарушений локальной сократимости позволило увеличить частоту выявления менее выраженных поражений коронарного русла при стресс-ЭхоКГ-КУ.

В некоторых исследованиях КУ использовалось при трехмерной стресс-ЭхоКГ, однако в современных рекомендациях указывается на недостаточность данных, чтобы рекомендовать выполнение трехмерной стресс-ЭхоКГ-КУ [4].

### **Безопасность и противопоказания для ЭхоКГ-КУ левых камер сердца**

В настоящее время нет сомнений, что использование КУ в ЭхоКГ безопасно и полезно при наличии показаний к его использованию [4]. В середине 2000-х годов

в США появились сообщения о 4 летальных исходах и примерно 200 случаях других тяжелых сердечно-легочных осложнений во время или в пределах 30 мин после применения контрастного препарата Definity, что привело к пересмотру аннотаций к контрастным препаратам и появлению в октябре 2007 г. документа от Управления по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных препаратов США (FDA), предостерегающего от использования ультразвуковых контрастных препаратов [32]. Ультразвуковые контрастные препараты на основе перфторпропана (Definity и Optison) были запрещены к использованию у больных с острым коронарным синдромом, острым ИМ и декомпенсацией сердечной недостаточности. Несмотря на развитие описанных осложнений во время или сразу после введения ультразвуковых контрастных препаратов, очевидных доказательств причинной связи с ультразвуковыми контрастными препаратами установлено не было, и эти фатальные осложнения, более вероятно, были обусловлены основными заболеваниями. Несмотря на это рекомендовано мониторировать жизненные функции и ЭКГ во время введения ультразвуковых контрастных препаратов и в течение 30 мин после окончания введения. Разумеется, такие меры привели к существенному увеличению нагрузки на эхокардиографические лаборатории [33]. Вслед за этим большие ретроспективные исследования и большие мета-анализы неоднократно публиковали данные об отсутствии статистически значимых различий по смертности в группах пациентов, которым были выполнены ЭхоКГ-КУ и ЭхоКГ без КУ, несмотря на более тяжелое течение основного заболевания и более высокие индексы коморбидности в группе больных, у которых использовали КУ [34–36]. Наряду с этим была подтверждена и безопасность выполнения стресс-ЭхоКГ-

КУ [37]. В июле 2008 г. предостережение (для Definity и Optison) было пересмотрено, и требование 30-минутного мониторинга было ограничено только для пациентов с легочной гипертензией (но без четкого указания ее выраженности) или с нестабильным состоянием сердечно-сосудистой и легочной систем. Риск развития тяжелых побочных реакций сердечно-сосудистой и легочной систем составляет около 1 на 10 000 исследований и обычно является следствием анафилактической или комплемент-связанной псевдоаллергической реакции [38]. В таких случаях необходимы введение антигистаминных препаратов, внутривенное введение жидкости и/или внутримышечное введение адреналина (0,3 мг в разведении 1:1000) в зависимости от выраженности реакции [31]. Наряду с аллергическими реакциями наиболее частыми нежелательными реакциями, однако, не превышающими 1–2%, являются головная боль, тошнота, боль в грудной клетке. Выраженность этих реакций небольшая и позволяет ограничиться симптоматическим лечением при необходимости.

### Заключение

Таким образом, эхокардиография с контрастным усилением является безопасным исследованием, которое предоставляет возможность экспертной оценки в ряде клинических ситуаций, определяющих тактику ведения больных и их прогноз. Контрастирование полости левого желудочка может быть использовано не только для оценки его структуры в покое, но и является единственной технологией с доказанной возможностью увеличить точность стресс-эхокардиографии. Эхокардиография с контрастным усилением представляет собой многообещающую технологию оценки перфузии миокарда в покое и во время нагрузочных проб.

#### Information about the author:

Central Clinical Hospital with Polyclinic of the Presidential Administration of the Russian Federation, Moscow, Russia

Alekhin Michail N. – MD, professor.

E-mail: amn@mail.ru

#### ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Kurt M., Shaikh K. A., Peterson L. et al. Impact of contrast echocardiography on evaluation of ventricular function and clinical management in a large prospective cohort. *J Am Coll Cardiol* 2009;53 (9):802–810. DOI: 10.1016/j.jacc. 2009.01.005.
2. Gramiak R., Shah P.M. Echocardiography of the aortic root. *Invest Radiol* 1968;3 (5):356–366.
3. Eskandari M., Monaghan M. Contrast echocardiography in daily clinical practice. *Herz* 2017;42 (3):271–278. DOI: 10.1007/s00059-017-4533-x.
4. Senior R., Becher H., Monaghan M. et al.; EACVI Scientific Documents Committee for 2014–16 and 2016–18; EACVI Scientific Documents Committee for 2014–16 and 2016–18. Clinical practice of contrast echocardiography: recommendation by the European Association of Cardiovascular Imaging (EACVI) 2017. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2017;18 (11):1205–1205af. DOI: 10.1093/ehjci/jex182.
5. Costa J.M., Tsutsui J.M., Nozawa E. et al. Contrast echocardiography can save nondiagnostic exams in mechanically ventilated patients. *Echocardiography* 2005;22 (5):389–394.
6. Kitzman D.W., Goldman M.E., Gillam L.D. et al. Efficacy and safety of the novel ultrasound contrast agent perflutren (definity) in patients with suboptimal baseline left ventricular echocardiographic images. *Am J Cardiol* 2000;86 (6):669–674.
7. Ponikowski P., Voors A.A., Anker S.D. et al.; Authors/Task Force Members; Document Reviewers. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the

- European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur J Heart Fail* 2016;18 (8):891–975. DOI: 10.1002/ejhf.592.
8. Zamorano J.L., Lancellotti P., Rodriguez Muñoz D. et al.; Authors/Task Force Members; ESC Committee for Practice Guidelines (CPG); Document Reviewers. 2016 ESC Position Paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines: The Task Force for cancer treatments and cardiovascular toxicity of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur J Heart Fail* 2017;19 (1):9–42. DOI: 10.1002/ejhf.654.
  9. Johri A.M., Picard M.H., Newell J. et al. Can a teaching intervention reduce interobserver variability in LVEF assessment: a quality control exercise in the echocardiography lab. *JACC Cardiovasc Imaging* 2011;4 (8):821–829. DOI: 10.1016/j.jcmg.2011.06.004.
  10. Hoffmann R., Barletta G., von Bardeleben S. et al. Analysis of left ventricular volumes and function: a multicenter comparison of cardiac magnetic resonance imaging, cine ventriculography, and unenhanced and contrast-enhanced two-dimensional and three-dimensional echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 2014;27 (3):292–301. DOI: 10.1016/j.echo.2013.12.005.
  11. Saloux E., Labombarda F., Pellissier A. et al. Diagnostic value of three-dimensional contrast-enhanced echocardiography for left ventricular volume and ejection fraction measurement in patients with poor acoustic windows: a comparison of echocardiography and magnetic resonance imaging. *J Am Soc Echocardiogr* 2014;27 (10):1029–1040. DOI: 10.1016/j.echo.2014.06.006.
  12. Larsson M.K., Da Silva C., Gunyeli E. et al. The potential clinical value of contrast-enhanced echocardiography beyond current recommendations. *Cardiovasc Ultrasound* 2016;14:2. DOI: 10.1186/s12947-015-0045-0.
  13. Meng Q., Lai H., Lima J. et al. Echocardiographic and pathologic characteristics of primary cardiac tumors: a study of 149 cases. *Int J Cardiol* 2002;84 (1):69–75.
  14. Bernier M., Abdelmoneim S.S., Stuart Moir W. et al. CUTE-CV: a prospective study of enhanced left atrial appendage visualization with microbubble contrast agent use during transesophageal echocardiography guided cardioversion. *Echocardiography* 2013;30 (9):1091–1097. DOI: 10.1111/echo.12240.
  15. Jung P.H., Mueller M., Schuhmann C. et al. Contrast enhanced transesophageal echocardiography in patients with atrial fibrillation referred to electrical cardioversion improves atrial thrombus detection and may reduce associated thromboembolic events. *Cardiovasc Ultrasound* 2013;11 (1):1. DOI: 10.1186/1476-7120-11-1.
  16. Seol S.H., Lindner J.R. A primer on the methods and applications for contrast echocardiography in clinical imaging. *J Cardiovasc Ultrasound* 2014;22 (3):101–110. DOI: 10.4250/jcu.2014.22.3.101.
  17. Shimoni S., Frangogiannis N.G., Aggeli C.J. et al. Identification of hibernating myocardium with quantitative intravenous myocardial contrast echocardiography: comparison with dobutamine echocardiography and thallium-201 scintigraphy. *Circulation* 2003;107 (4):538–544.
  18. Choi E.Y., Seo H.S., Park S. et al. Prediction of transmural extent of infarction with contrast echocardiographically derived index of myocardial blood flow and myocardial blood volume fraction: comparison with contrast-enhanced magnetic resonance imaging. *J Am Soc Echocardiogr* 2006;19 (10):1211–1219.
  19. Janardhanan R., Moon J.C., Pennell D.J., Senior R. Myocardial contrast echocardiography accurately reflects transmural extent of myocardial necrosis and predicts contractile reserve after acute myocardial infarction. *Am Heart J* 2005;149 (2):355–362.
  20. Hickman M., Chelliah R., Burden L., Senior R. Resting myocardial blood flow, coronary flow reserve, and contractile reserve in hibernating myocardium: implications for using resting myocardial contrast echocardiography vs. dobutamine echocardiography for the detection of hibernating myocardium. *Eur J Echocardiogr* 2010;11 (9):756–762. DOI: 10.1093/ejehocard/jeq062.
  21. Senior R., Swinburn J.M. Incremental value of myocardial contrast echocardiography for the prediction of recovery of function in dobutamine nonresponsive myocardium early after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2003;91 (4):397–402.
  22. Greaves K., Dixon S.R., Fejka M. et al. Myocardial contrast echocardiography is superior to other known modalities for assessing myocardial reperfusion after acute myocardial infarction. *Heart* 2003;89 (2):139–144.
  23. Bolognese L., Carrabba N., Parodi G. et al. Impact of microvascular dysfunction on left ventricular remodeling and long-term clinical outcome after primary coronary angioplasty for acute myocardial infarction. *Circulation* 2004;109 (9):1121–1126.
  24. Khumri T.M., Nayyar S., Idupulapati M. et al. Usefulness of myocardial contrast echocardiography in predicting late mortality in patients with anterior wall acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2006;98 (9):1150–1155.
  25. Dwivedi G., Janardhanan R., Hayat S.A. et al. Prognostic value of myocardial viability detected by myocardial contrast echocardiography early after acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2007;50 (4):327–334.
  26. Shah B.N., Khattar R.S., Senior R. The hibernating myocardium: current concepts, diagnostic dilemmas, and clinical challenges in the post-STICH era. *Eur Heart J* 2013;34 (18):1323–1336. DOI: 10.1093/eurheartj/ehu018.
  27. Porter T.R., Abdelmoneim S., Belcik J.T. et al. Guidelines for the cardiac sonographer in the performance of contrast echocardiography: a focused update from the American Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 2014;27 (8):797–810. DOI: 10.1016/j.echo.2014.05.011.
  28. Dodla S., Xie F., Smith M. et al. Real-time perfusion echocardiography during treadmill exercise and dobutamine stress testing. *Heart* 2010;96 (3):220–225. DOI: 10.1136/hrt.2009.168112.
  29. Plana J.C., Mikati I.A., Dokainish H. et al. A randomized cross-over study for evaluation of the effect of image optimization with contrast on the diagnostic accuracy of dobutamine echocardiography in coronary artery disease The OPTIMIZE Trial. *JACC Cardiovasc Imaging* 2008;1 (2):145–152. DOI: 10.1016/j.jcmg.2007.10.014.
  30. Dolan M.S., Gala S.S., Dodla S. et al. Safety and efficacy of commercially available ultrasound contrast agents for rest and stress echocardiography: a multicenter experience. *J Am Coll Cardiol* 2009;53 (1):32–38. DOI: 10.1016/j.jacc.2008.08.066.
  31. Gaibazzi N., Rigo F., Reverberi C. Detection of coronary artery disease by combined assessment of wall motion, myocardial perfusion and coronary flow reserve: a multiparametric contrast stress-echocardiography study. *J Am Soc Echocardiogr* 2010;23 (12):1242–1250. DOI: 10.1016/j.echo.2010.09.003.
  32. Main M.L., Goldman J.H., Grayburn P.A. Thinking outside the “box” – the ultrasound contrast controversy. *J Am Coll Cardiol* 2007;50 (25):2434–2437.
  33. Chong A., Haluska B., Wahi S. Clinical application and laboratory protocols for performing contrast echocardiography. *Indian Heart J* 2013;65 (3):337–346. DOI: 10.1016/j.ihj.2013.04.002. Epub 2013 Apr 6.
  34. Kusnetzky L.L., Khalid A., Khumri T.M. et al. Acute mortality in hospitalized patients undergoing echocardiography with and without an ultrasound contrast agent: results in 18,671 consecutive studies. *J Am Coll Cardiol* 2008;51 (17):1704–1706. DOI: 10.1016/j.jacc.2008.03.006.
  35. Wei K., Mulvagh S.L., Carson L. et al. The safety of deFinity and Optison for ultrasound image enhancement: a retrospective analysis of 78,383 administered contrast doses. *J Am Soc Echocardiogr* 2008;21 (11):1202–1206. DOI: 10.1016/j.echo.2008.07.019.
  36. Khawaja O.A., Shaikh K.A., Al-Mallah M.H. Meta-analysis of adverse cardiovascular events associated with echocardiographic contrast agents. *Am J Cardiol* 2010;106 (5):742–747. DOI: 10.1016/j.amjcard.2010.04.034.
  37. Timperley J., Mitchell A.R., Thibault H. et al. Safety of contrast dobutamine stress echocardiography: a single center experience. *J Am Soc Echocardiogr* 2005;18 (2):163–167.
  38. Douglas P.S., Weyman A.E., Lindner J.R., Wei K. Contrast echocardiography: past, present, and future? *JACC Cardiovasc Imaging* 2008;1 (1):107–110. DOI: 10.1016/j.jcmg.2007.10.005.

Поступила 12.02.18 (Received 12.02.18)

Привалова Е. В., Лишута А. С.

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

## АНТИГИПЕРТЕНЗИВНАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ТРЕХКОМПОНЕНТНОЙ ФИКСИРОВАННОЙ КОМБИНАЦИИ ПЕРИНДОПРИЛА, ИНДАПАМИДА И АМЛОДИПИНА: КЛИНИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ В АМБУЛАТОРНОЙ ПРАКТИКЕ (ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ РЕТРА)

Ключевые слова: СМАД; показатели метаболизма; неинтервенционное исследование; офисное артериальное давление; трехкомпонентная фиксированная комбинация.

*Ссылка для цитирования: Привалова Е. В., Лишута А. С. Антигипертензивная эффективность трехкомпонентной фиксированной комбинации периндоприла, индапамида и амлодипина: клиническая эффективность в амбулаторной практике (обсуждение результатов исследования РЕТРА). Кардиология. 2018;58(11):63–71.*

### РЕЗЮМЕ

Эффективное лечение больных эссенциальной артериальной гипертензией (АГ) является первоочередной задачей современной кардиологии. Два основных фактора определяют успешность ее решения – достижение целевых уровней артериального давления (АД) и формирование приверженности к проводимой терапии. В связи с этим у большинства пациентов для успешного лечения требуется назначение комбинации антигипертензивных препаратов, воздействующих на разные органы-мишени. Накопленный опыт свидетельствует, что около 30% пациентов нуждаются в комбинированной терапии тремя препаратами из разных фармакологических классов с целью достижения долгосрочного контроля АД. Поэтому обсуждение результатов исследования РЕТРА, в котором дана оценка эффективности контроля АД при использовании назначаемых 1 раз в день различных дозировок периндоприла, индапамида и амлодипина в составе трехкомпонентной фиксированной комбинации, в клинической практике представляет большой интерес. В этом исследовании оценивались результаты измерений офисного АД и данные суточного мониторинга артериального давления (СМАД) у амбулаторных пациентов. В этом 3-месячном проспективном наблюдательном открытом исследовании, которое проводилось в 997 медицинских центрах в Венгрии, получены и проанализированы данные 11209 пациентов с АГ (женщин 47,6%). Среднее офисное АД на исходном этапе составило 156,58±16,10/91,56±9,33 мм рт. ст., а средняя давность АГ составила 9,48±7,19 года. После перехода на трехкомпонентную фиксированную комбинацию периндоприла, индапамида и амлодипина среднее офисное АД снизилось на 24,81±15,47/11,41±9,90 мм рт. ст. (p<0,0001). На заключительном визите дозировка компонентов в составе трехкомпонентной фиксированной комбинации периндоприла, индапамида и амлодипина составила у 45,1% пациентов 5/1,25/5 мг, у 33,5% пациентов – 10/2,5/5 мг, у 21,4% пациентов – 10/2,5/10 мг. СМАД было проведено у 76 человек. Среднее АД за 24 ч снизилось с 155,51±17,43/85,28±11,48 до 134,63±12,51/77,83±8,99 мм рт. ст. (p<0,0001). Через 3 мес исследования было выявлено статистически (p<0,0001) и клинически значимое улучшение целого ряда показателей метаболизма, в частности, уровней общего холестерина (–8,6%), холестерина липопротеинов низкой плотности (–11,4%), триглицеридов (–12,1%) и глюкозы в крови натощак (–6,6%). Таким образом, за 3 мес исследования РЕТРА была подтверждена 24-часовая антигипертензивная эффективность трехкомпонентной фиксированной комбинации периндоприла, индапамида и амлодипина как по результатам измерений офисного АД, так и по данным СМАД. Эта лекарственная комбинация может представлять собой новую возможность в лечении пациентов с АГ, у которых не удалось достичь целевого уровня АД на фоне предшествующей двухкомпонентной комбинированной терапии, и полностью соответствует концепции «одной таблетки» для формирования приверженности к терапии.

Privalova E. V., Lishuta A. S.

Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

## ANTIHYPERTENSIVE EFFICACY OF A TRIPLE FIXED-DOSE COMBINATION OF PERINDOPRIL, INDAPAMIDE, AND AMLODIPINE: CLINICAL EFFECTIVENESS IN AMBULATORY PRACTICE (RESULTS OF THE PETRA STUDY)

Keywords: ambulatory blood pressure monitoring; metabolic parameters; non-interventional study; office blood pressure; triple fixed combination

*For citation: Privalova E. V., Lishuta A. S. Antihypertensive Efficacy of a Triple Fixed-Dose Combination of Perindopril, Indapamide, and Amlodipine: Clinical Effectiveness in Ambulatory Practice (Results of the PETRA Study). Kardiologiya. 2018;58(11):63–71.*

**SUMMARY**

Most patients with arterial hypertension (AH) for successful long-term blood pressure (BP) control require combination of anti-hypertensive drugs acting on various target organs. Accumulated experience shows that about 30% of patients require combination therapy with 3 drugs from different pharmacological classes. Efficacy of BP control in real clinical practice with the use of various doses of perindopril, indapamide, and amlodipine as components of taken once-daily triple fixed combination was assessed in the 3-months prospective observational open-label PETRA study. In this study data of office BP measurements and 24-hour ambulatory BP monitoring (ABPM) were obtained from 11209 ambulatory patients (47.6% women) with AH. Initial mean office BP (BP<sub>mo</sub>) was 156.58±16.10/91.56±9.33 mm Hg, AH duration – 9.48±7.19 years. After switching to triple fixed dose combination of perindopril, indapamide, and amlodipine BP<sub>mo</sub> decreased by 24.81±15.47/11.41±9.90 mm Hg (p<0.0001). Doses of perindopril, indapamide, and amlodipine in combination at the final visit were 5/1.25/5, 10/2.5/5, and 10/2.5/10 mg. 24-hour ambulatory BP monitoring (ABPM) was carried out in 76 patients. Mean 24-hour BP lowered from mean 155.51±17.43/85.28±11.48 down to 134.63±12.51/77.83±8.99 mm Hg (p<0.0001). Clinically relevant improvement of a number of parameters of metabolism occurred after 3 months of the study (in particular, lowering of levels of total and low-density lipoprotein cholesterol [–8.6 and –11.4%, respectively], triglycerides [–12,1%], fasting blood glucose [–6.6%]). Thus, results of the PETRA study confirmed 24-hour long anti-hypertensive efficacy of triple fixed dose combination of perindopril, indapamide, and amlodipine. This drug combination can present novel possibility in treatment of patients with AH who have not achieved target BP values on preceding dual combination therapy and fully corresponds with the single pill concept for formation of adherence to therapy.

Эффективное лечение больных эссенциальной артериальной гипертензией (АГ) является первоочередной задачей современной кардиологии, поскольку два основных фактора определяют успешность ее решения – достижение целевых уровней артериального давления (АД) и формирование приверженности к проводимой терапии. В рекомендациях по лечению АГ, представленных на ESH (2018), определены основные задачи в лечении больных АГ и способы их решения. Так, в решении проблем достижения целевых уровней АД и формирования приверженности к терапии предложена концепция «одной таблетки», а так как для большинства больных необходима комбинированная терапия, то применение фиксированных комбинаций – это путь к успеху.

В развитии эссенциальной АГ участвует множество факторов, таких как увеличение объема циркулирующей крови и повышение общего периферического сопротивления сосудов наряду с патологически высокой активностью ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС).

Крупные международные исследования у пациентов с АГ предоставили доказательства того, что достижение стабильного целевого АД возможно только при одновременном назначении как минимум двух или трех антигипертензивных препаратов [1, 2]. Например, на момент завершения исследования ASCOT большинство пациентов нуждались в комбинированной терапии двумя или тремя антигипертензивными препаратами для достижения желаемого целевого АД [2, 3]. В исследовании ACCOMPLISH около 1/3 участников в дополнение к двухкомпонентной комбинированной терапии получали еще один антигипертензивный препарат [4]. Как минимум 30% пациентов нуждаются в одновременном назначении лекарственных препаратов разных фармакологи-

ческих классов с целью достижения контроля АД на длительном этапе [5].

Доказательства уменьшения риска развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО) были получены в основном в исследованиях, проводившихся с использованием комбинаций ингибитора ангиотензинпревращающего фермента – АПФ (или блокатора рецепторов ангиотензина – БРА) и диуретика, либо ингибитора АПФ и антагониста кальция [6].

Применение трехкомпонентной комбинации ингибитора АПФ, диуретика и антагониста кальция – рациональная и рекомендуемая тактика лечения [6, 7]. Однако имеется значительная неоднородность представителей одного и того же фармакологического класса антигипертензивных препаратов, например, влияние на метаболизм, продолжительность действия или растворимость в жирах. С учетом этого такие препараты, как периндоприл, индапамид и амлодипин выделяются среди других препаратов классов ингибиторов АПФ, диуретиков и антагонистов кальция. В частности, показано, что эти препараты уменьшают сердечно-сосудистую заболеваемость и смертность при применении в виде монотерапии или при сочетании друг с другом.

Исследование EUROPA, проведенное с участием более 12 тыс. пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца (ИБС), которые наблюдались на протяжении менее 4,2 года, подтвердило пользу назначения периндоприла с целью дополнительной «защиты» в дополнение к той, которая обеспечивается на фоне стандартной терапии. В этом исследовании риск достижения комбинированной первичной конечной точки (смерть от сердечно-сосудистых заболеваний, инфаркт миокарда или внезапная смерть) снизился на 20% (p=0,0003) [8]. Результаты клинических исследований и мета-ана-

лизов свидетельствуют, что препараты, действующие на РААС, не эквивалентны по своим кардиопротективным свойствам [9]. В исследовании PROGRESS были включены более 6 тыс. пациентов с АГ или нормальным АД, которые недавно перенесли инсульт или транзиторную ишемическую атаку. К концу периода наблюдения длительностью в среднем 4 года у пациентов, получавших периндоприл в комбинации с индапамидом, риск повторного инсульта снизился по сравнению с таковым в группе плацебо на 43% ( $p < 0,0001$ ) [10]. В исследовании ADVANCE, проведенном с участием 11 тыс. пациентов с сахарным диабетом 2-го типа и АГ или нормальным АД, имевших повышенный риск развития ССО, применение фиксированной комбинации периндоприла и индапамида ассоциировалось с уменьшением общей смертности на 14% ( $p = 0,03$ ) [11]. Результаты исследования HUYET у лиц старше 80 лет с АГ показали, что применение индапамида в виде монотерапии или в комбинации с периндоприлом привело к достоверному снижению риска развития фатального инсульта на 39% ( $p = 0,05$ ) и риска смерти от любой причины на 21% ( $p = 0,02$ ) за почти 2-летний средний период наблюдения [12]. Помимо своего прямого вазодилатирующего действия амлодипин также оказывает благоприятное действие на атеросклеротически пораженные сосуды. Это доказано во многих исследованиях, в частности, в исследовании CAMELOT у пациентов с ИБС, у которых амлодипин замедлил прогрессирование атеросклеротического процесса и снизил риск развития ССО [13]. Применение амлодипина позволило достичь достоверного снижения риска развития основных ССО, как при монотерапии у пациентов с АГ и высоким риском (исследование ALLHAT), так и при его использовании в комбинации с ингибитором АПФ (исследования ASCOT-BPLA и ACCOMPLISH) [4, 14, 15]. Таким образом, трехкомпонентная фиксированная комбинация, представленная в препарате триплексам, является одной из наиболее рациональных и включает лекарственные средства с доказанным положительным влиянием на различные этапы сердечно-сосудистого континуума.

Основной целью 3-месячного многоцентрового проспективного наблюдательного открытого клинического исследования РЕТРА была оценка эффективности контроля АД при помощи трехкомпонентной фиксированной комбинации периндоприла, индапамида и амлодипина в разных дозировках 1 раз в день (препарат Covercard Plus 5/1,25/5; 10/2,5/5; 10/2,5/10 мг) в условиях повседневной клинической практики в Венгрии. Дополнительными целями были переносимость лечения и изменения лабораторных показателей за период наблюдения.

Об эффективности применения трехкомпонентной фиксированной комбинации судили на основании изме-

нений АД от исходных уровней, а также по пропорции пациентов, достигших целевого АД. У всех лиц целевым считали уровень АД менее 140/90 мм рт. ст.

АД и частоту сердечных сокращений (ЧСС) измеряли на приеме у врача на исходном этапе, через 1 и 3 мес. АД измеряли в соответствии с рекомендациями Европейского общества по АГ (ESH), выпущенными в 2013 г., при этом врачи или медицинские сестры использовали валидизированные тонометры с осциллометрическим методом измерения АД.

Суточное мониторирование артериального давления (СМАД) и лабораторные исследования проводили в начале и в конце 3-месячного периода наблюдения. Мониторирование АД осуществляли при помощи устройств Meditech АВРМ-04 или АВРМ-05, которые были валидизированы Британским обществом по АГ и Ассоциацией по совершенствованию медицинских инструментов. Мониторирование АД начинали утром. Измерения проводили каждые 15 мин в дневное время и каждые 30 мин в ночное время. Вычисляли значения систолического и диастолического АД, ЧСС за 24 ч, в дневное и ночное время. В числе расчетных показателей оценивали также процент времени, в течение которого АД превышало норму (140/90 мм рт. ст. в дневное время и 120/80 мм рт. ст. в ночное время).

Для оценки влияния на параметры метаболизма регистрировали уровни глюкозы в крови натощак, гликированного гемоглобина ( $HbA_{1c}$ ), общего холестерина, холестерина липопротеинов высокой плотности, холестерина липопротеинов низкой плотности, триглицеридов, калия в сыворотке, натрия в сыворотке, креатинина в сыворотке и мочевой кислоты, а также скорость клубочковой фильтрации.

Критериями включения в исследование были:

1. амбулаторное лечение пациентов, мужчин и женщин, в возрасте старше 18 лет;
2. использование женщинами репродуктивного возраста безопасного и эффективного метода контрацепции или постменопауза в течение не менее 1 года;
3. проведение у пациентов терапии по поводу легкой, умеренной или тяжелой эссенциальной АГ;
4. нормальное давление у пациентов, если у них антигипертензивное лечение можно упростить путем перехода на трехкомпонентную фиксированную комбинацию.

Критерии исключения: противопоказания к использованию периндоприла, амлодипина или индапамида. Переносимость и безопасность лечения оценивали на основании числа зарегистрированных клинически значимых нежелательных явлений.

Полученные в исследовании данные анализировали при помощи методов описательной статистики в соответствии со стандартами Европейского союза по качествен-

ной клинической практике/Международной конференции по гармонизации. Объединение данных и интерпретацию результатов статистического анализа клинических и лабораторных показателей осуществляло независимое статистическое агентство (Planimeter Ltd). Для оценки непрерывных переменных проводили дисперсионный анализ с повторными измерениями, а для оценки качественных переменных использовали критерии Фридмана или Мак Немара.

Исследование было проведено в период с ноября 2015 г. по июнь 2016 г. в 997 центрах. Данные, полученные от 11 209 пациентов, обрабатывали и анализировали после завершения исследования (47,6% женщин). Средний возраст больных составил возраст 60,74±10,38 года, рост 170,08±8,43 см, масса тела 85,13±16,23 кг, индекс массы тела 29,31±4,97 кг/м<sup>2</sup>. АГ 1, 2 и 3-й степени согласно рекомендациям ESH (2013) была выявлена у 32,9, 44,7 и 11,1% пациентов соответственно (табл. 1).

Распространенность различных факторов риска развития ССО и сопутствующих заболеваний была высокой в исследуемой популяции: дислипидемия имела у 52,5%, ожирение – у 31,7%, сахарный диабет – у 25,6% и стабильная ИБС – у 15,8% участников.

Перед включением в исследование среднее АД в исследуемой популяции составило 156,58±16,1/91,56±9,33 мм рт. ст., а давность АГ – 9,48±7,19 года. Средняя ЧСС достигала 78,54±9,23 уд/мин. К концу 3-го месяца после перехода на трехкомпонентную фиксированную комбинацию периндоприла, индапамида и амлодипина среднее офисное АД снизилось на 24,81±15,47/11,41±9,90 мм рт. ст., а ЧСС – на 5,36±8,32 уд/мин (p<0,0001). Выраженность снижения офисного АД коррелировала с исходным уровнем АД на всех стадиях АГ. В частности, у пациентов с АГ 1, 2 и 3-й степени офисное систолическое/диастолическое АД снизилось соответственно на 17,52±9,49/8,40±7,52, 30,27±9,88/13,49±8,70 и 46,32±14,89/21,66±11,47 мм рт. ст. (p<0,0001; рис. 1).

Целевое АД было достигнуто у 72,8% участников. Для достижения этой цели врачи-исследователи предпочли дозировку трехкомпонентной фиксированной комбинации периндоприл/индапамид/амлодипин 5/1,25/5 мг у 45,1% пациентов (рис. 2).

СМАД было проведено у 76 пациентов. Лечение с применением трехкомпонентной фиксированной комбинации периндоприл/индапамид/амлодипин в течение 3 мес привело к снижению среднего 24-часового АД с 155,51±17,43/85,28±11,48 до 134,63±12,51/77,83±8,99 мм рт. ст. (p<0,0001). Величина изменения АД, зарегистрированного с помощью СМАД, зависела от исходных уровней АД: у пациентов с АГ 1, 2 и 3-й степени среднее 24-часовое АД снизилось соответственно на 16,81±13,39/6,19±8,12, 21,10±15,03/5,94±10,63 и

26,36±17,27/11,50±10,01 мм рт. ст. Средние значения 24-часового дневного и ночного АД достоверно уменьшились (рис. 3).

Процент времени с повышенным АД достоверно уменьшился с 60,17±26,65 до 32,67±29,54, в том числе по систолическому АД – с 60,17±26,65 до 32,67±29,54, по диастолическому АД – с 29,33±15,44 до 9,4±11,53 (p<0,0001).

При анализе метаболического профиля за 3 мес исследования отмечено улучшение целого ряда показателей метаболизма. В частности, наблюдалось статистически и клинически значимое уменьшение уровней общего холестерина на 8,6%, холестерина липопротеинов низкой плотности на 11,4%, триглицеридов на 12,1%, глюкозы крови натощак на 6,6% (p<0,0001). Кроме того, были выявлены достоверные положительные

**Таблица 1. Характеристики обследованных больных на момент включения в исследование**

| Параметр  | Абс. число | %    |
|---|------------|------|
| <b>Пол</b>  |            |      |
| • мужской   | 5868       | 52,4 |
| • женский   | 5341       | 47,6 |
| <b>Возраст, годы</b>                                |            |      |
| • <40   | 381        | 3,4  |
| • 40–49   | 1297       | 11,6 |
| • 50–59   | 2798       | 25,0 |
| • 60–69   | 4288       | 38,3 |
| • 70–79   | 2445       | 21,8 |
| <b>Степень АГ</b>                                   |            |      |
| • лица с нормальным АД (<140/90 мм рт. ст.)         | 1271       | 11,3 |
| • 1-я   | 3685       | 32,9 |
| • 2-я   | 5010       | 44,7 |
| • 3-я   | 1243       | 11,1 |
| <b>Факторы риска</b>                                |            |      |
| • дислипидемия                                      | 5885       | 52,5 |
| • курение   | 3845       | 34,3 |
| • ожирение  | 3558       | 31,7 |
| • гиперурикемия                                     | 2201       | 19,6 |
| • отягощенный семейный анамнез                      | 2123       | 18,9 |
| • нарушение гликемии натощак                        | 1305       | 11,6 |
| • нарушение толерантности к глюкозе                 | 447        | 4,0  |
| <b>Сопутствующие заболевания</b>                    |            |      |
| • сахарный диабет                                   | 2870       | 25,6 |
| • стабильная ИБС                                    | 1770       | 15,8 |
| • метаболический синдром                            | 1054       | 9,4  |
| • заболевание периферических сосудов                | 1032       | 9,2  |
| • транзиторная ишемическая атака/инсульт в анамнезе | 974        | 8,7  |
| • хроническая сердечная недостаточность             | 484        | 4,3  |
| • заболевание почек                                 | 480        | 4,3  |
| • острый инфаркт миокарда                           | 426        | 3,8  |

АД – артериальное давление; АГ – артериальная гипертония; ИБС – ишемическая болезнь сердца.

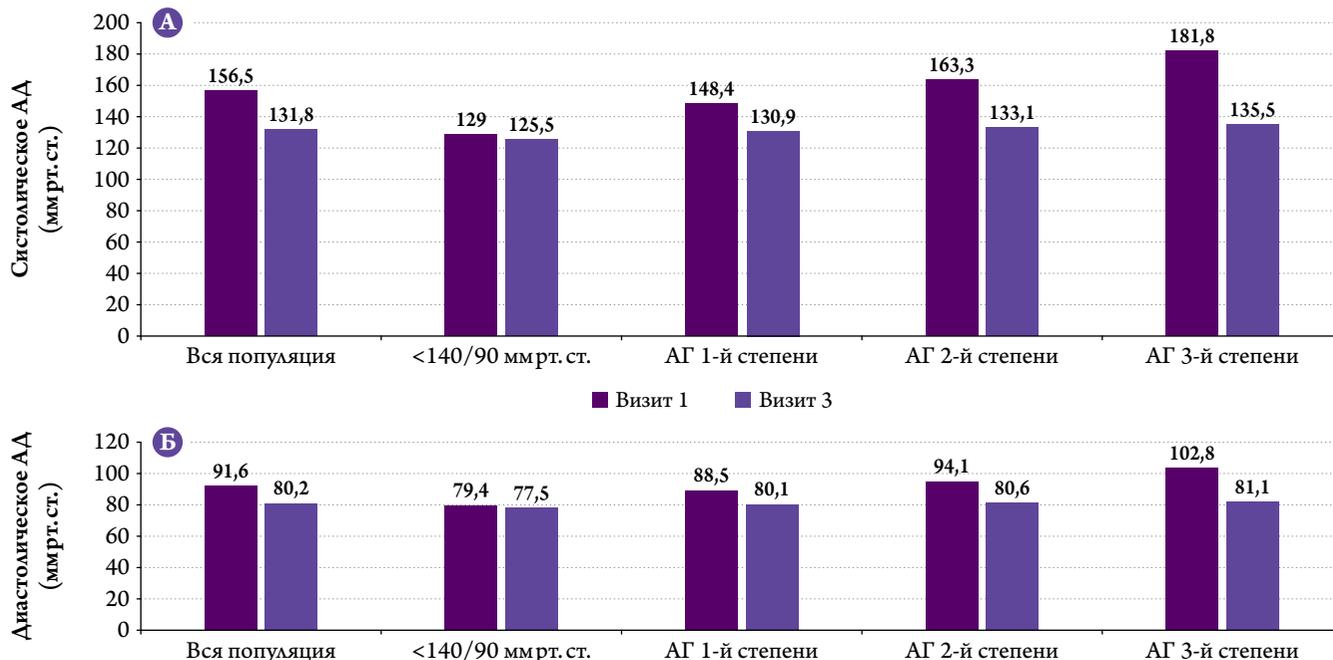


Рис. 1. Динамика среднего офисного систолического (А) и диастолического (Б) АД с 1-го по 3-й визит.

АД – артериальное давление, АГ – артериальная гипертензия.

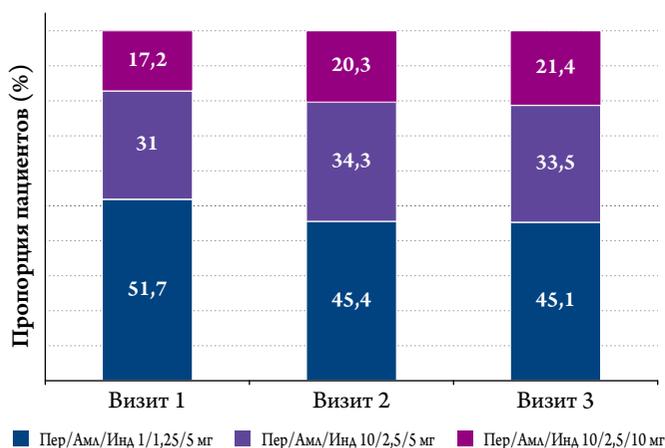


Рис. 2. Частота использования различных дозировок трехкомпонентной фиксированной комбинации периндоприл/индапамид/амлодипин.

Пер – периндоприл; Ам – амлодипин; Инд – индапамид.

ные изменения уровней  $HbA_{1c}$  на 6,5% и мочевой кислоты в сыворотке на 6,1% (табл. 2).

Благоприятные метаболические эффекты трехкомпонентной фиксированной комбинации периндоприла, индапамида и амлодипина подтверждаются положительной динамикой лабораторных показателей, а также отсутствием изменения числа пациентов, получавших гиполлипидемические средства (66,1%) или сахароснижающие средства (39,2%) за 3 мес исследования.

Всего за время исследования зарегистрировано 65 нежелательных явлений у 55 пациентов. Из них 3 были клинически значимыми нежелательными явлениями, однако ни одно из них не было связано с изучаемой лекарственной комбинацией. Нежелательные явления были расценены лечащими врачами как связанные с лечением у 51 пациента. Наиболее частыми побочными эффектами были отеки ног ( $n=11$ ; 0,07%), непродуктивный кашель

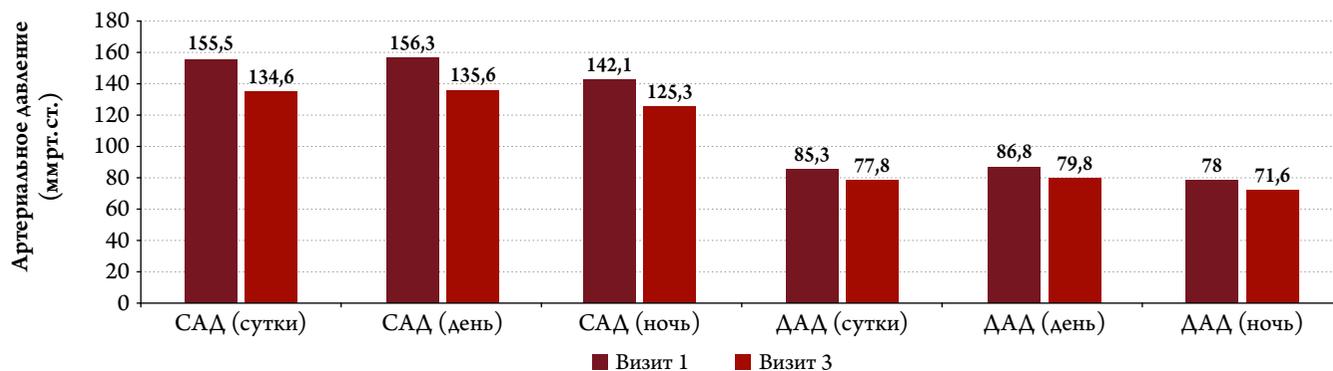


Рис. 3. Изменение дневного и ночного АД по данным СМАД.

САД – систолическое артериальное давление; ДАД – диастолическое артериальное давление; СМАД – суточное мониторирование артериального давления.

**Таблица 2.** Динамика лабораторных показателей на фоне применения трехкомпонентной фиксированной комбинации периндоприл/индапамид/амлодипин

| Показатель                      | Норма | Визит 1      | Визит 3      | Изменение    | %     | p       |
|---------------------------------|-------|--------------|--------------|--------------|-------|---------|
| Общий холестерин, ммоль/л       | 2084  | 5,67±1,17    | 5,17±0,89    | -0,49±0,86   | -8,6  | <0,0001 |
| Холестерин ЛВП, ммоль/л         | 1175  | 1,35±0,44    | 1,38±0,42    | 0,03±0,34    | 2,2   | 0,0001  |
| Холестерин ЛНП, ммоль/л         | 901   | 3,15±0,99    | 2,79±0,87    | -0,36±0,74   | -11,4 | <0,0001 |
| Калий, ммоль/л                  | 1815  | 4,38±0,48    | 4,35±0,47    | -0,03±0,50   | -0,7  | 0,0001  |
| Глюкоза, ммоль/л                | 2151  | 6,35±1,82    | 5,93±1,32    | -0,42±1,25   | -6,6  | <0,0001 |
| HbA <sub>1c</sub> , %           | 920   | 7,41±6,82    | 6,93±6,19    | -0,48±7,84   | -6,5  | <0,0001 |
| Триглицериды, ммоль/л           | 2018  | 2,15±1,14    | 1,89±1,82    | -0,26±1,90   | -12,1 | <0,0001 |
| Мочевая кислота, мкмоль/л       | 1797  | 325,50±80,06 | 305,75±63,78 | -19,75±59,08 | -6,1  | <0,0001 |
| Натрий, ммоль/л                 | 1671  | 140,37±3,97  | 139,77±7,59  | -0,60±7,57   | -0,4  | 0,0115  |
| СКФ, мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> | 1511  | 74,14±15,64  | 74,95±15,18  | 0,81±8,12    | 1,1   | <0,0001 |
| Креатинин сыворотки, ммоль/л    | 1776  | 87,30±23,39  | 86,94±22,54  | -0,37±14,38  | -0,4  | 0,2051  |

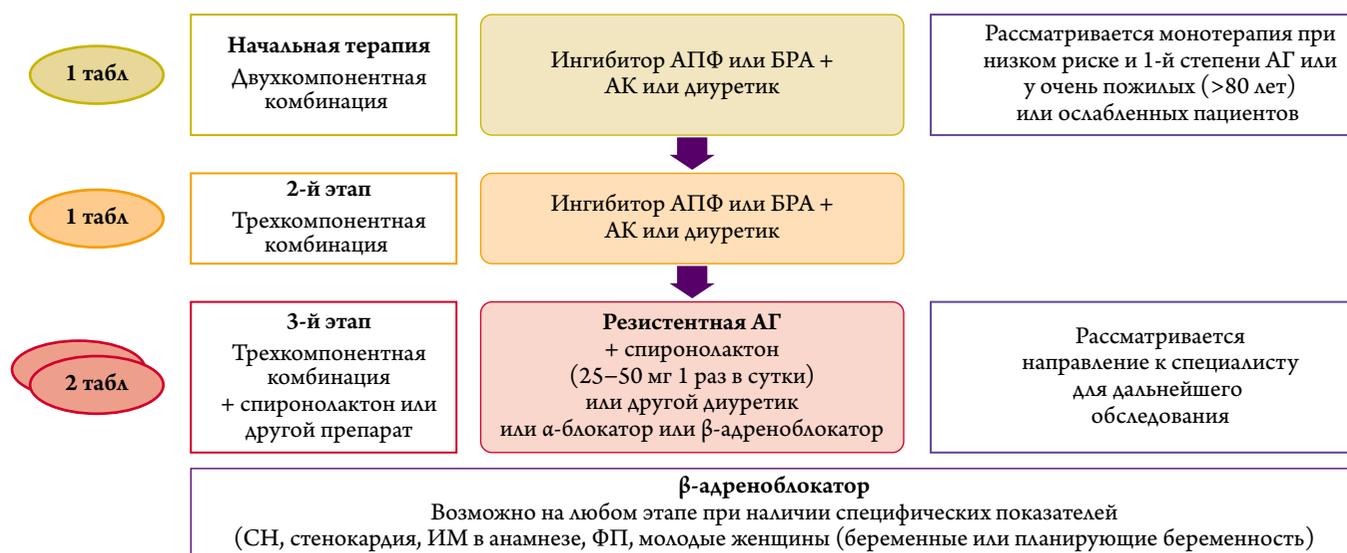
ЛВП – липопротеины высокой плотности; ЛНП – липопротеины низкой плотности; HbA<sub>1c</sub> – гликированный гемоглобин; СКФ – скорость клубочковой фильтрации.

(n=6; 0,04%), тахикардия (n=5; 0,03%), головокружение (n=4; 0,03%) и артериальная гипотензия (n=3; 0,02%).

Результаты исследования PЕТРА дают ценную информацию об эффективности комбинации триплексам. Высокая частота (72,8%) достижения больными в амбулаторной практике целевых уровней АД при использовании технологии «одна таблетка» (трехкомпонентная антигипертензивная терапия), несомненно, может стать реальным путем повышения приверженности больных к лечению. Эти результаты становятся еще более ценными в связи с включением данных по СМАД в дополнение к измерениям офисного АД, хотя выборка лиц с оценкой АД на протяжении 24 ч была небольшой.

Согласно эпидемиологическим данным, представленным на ESH (2018), более 1 млрд человек имеют АГ.

Поскольку население стареет и имеет более сидячий образ жизни, глобальная распространенность АГ будет расти, и число больных АГ достигнет 1,5 млрд к 2025 г. Повышенное АД является лидирующей глобальной причиной преждевременной смерти, достигнув почти 10 млн смертей в 2015 г., 4,9 млн из-за ИБС и 2,5 млн вследствие инсульта. АГ является также главным фактором риска развития сердечной недостаточности, фибрилляции предсердий, хронической болезни почек, заболеваний периферических артерий, снижения когнитивных способностей. Однако достижение целевых уровней АД в европейской популяции остается ниже 50% от леченных больных, а большинство из них нуждаются не в моно-, а в комбинированной терапии. Поэтому в качестве первого шага рекомендуется начальная двухкомпонентная комбинированная тера-



Алгоритм лечения приемлем также для пациентов с АГ-обусловленным поражением органов, цереброваскулярными заболеваниями, сахарным диабетом, заболеваниями периферических артерий

**Рис. 4.** Стратегия фармакотерапии при неосложненной АГ [16].

АГ – артериальная гипертензия; АПФ – ангиотензинпревращающий фермент; БРА – блокатор рецепторов ангиотензина II; АК – антагонист кальция; СН – сердечная недостаточность.

# ТРИПЛИКСАМ®

АМЛОДИПИН+ИНДАПАМИД+ПЕРИНДОПРИЛА АРГИНИН

## 3-ЕДИНСТВО -Х КОМПОНЕНТОВ

Для эффективного  
лечения АГ



### Краткая инструкция по медицинскому применению препарата Триплексам®

**СОСТАВ.** Триплексам 5 мг/0,625 мг/2,5 мг; 5,0 мг амлодипина, 0,625 мг индапамида, 2,5 мг периндоприла аргинина. Триплексам 5 мг/1,25 мг/5 мг; 5,0 мг амлодипина, 1,25 мг индапамида, 5,0 мг периндоприла аргинина. Триплексам 5 мг/2,5 мг/10 мг; 5,0 мг амлодипина, 2,5 мг индапамида, 10,0 мг периндоприла аргинина. Триплексам 10 мг/1,25 мг/5 мг; 10,0 мг амлодипина, 1,25 мг индапамида, 5,0 мг периндоприла аргинина. Триплексам 10 мг/2,5 мг/10 мг; 10,0 мг амлодипина, 2,5 мг индапамида, 10,0 мг периндоприла аргинина. **ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ.** В качестве терапии у пациентов с артериальной гипертензией при снижении АД на фоне приема амлодипина, индапамида и периндоприла в тех же дозах. **СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ.\*** Внутрь, по 1 таблетке 1 раз в сутки предпочтительно утром перед приемом пищи. Доза препарата Триплексам подбирается после ранее проведенного титрования доз отдельных компонентов. Пациенты детского возраста: не следует применять. **ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ.** Повышенная чувствительность к действующим и вспомогательным веществам, входящим в состав препарата, производным сульфонида, производным дигидропиридина, другим ингибиторам АПФ, любым другим веществам, входящим в состав препарата. Пациенты, находящиеся на гемодиализе. Наличие сердечная недостаточность в стадии декомпенсации. Тяжелая почечная недостаточность (КК < 30 мл/мин). Почечная недостаточность умеренной степени (КК < 60 мл/мин/1,73м<sup>2</sup>) для дозировки комбинации периндоприл/индапамид 10 мг/2,5 мг (т.е. Триплексам 5 мг/2,5 мг/10 мг и Триплексам 10 мг/2,5 мг/10 мг). Ангионевротический отек (отек Квинке) на фоне приема ингибиторов АПФ в анамнезе (см. раздел «Особые указания»). Наследственный/идиопатический ангионевротический отек. Беременность (см. раздел «Применение при беременности и в период грудного вскармливания»). Период грудного вскармливания (см. раздел «Применение при беременности и в период грудного вскармливания»). Печеночная недостаточность. Тяжелая почечная недостаточность. Гипокалиемика. Тяжелая артериальная гипотензия. Шок (включая кардиогенный). Обструкция выносящего тракта левого желудочка (например, клинический стеноз аорты). Гемодинамически нестабильная сердечная недостаточность после острого инфаркта миокарда. Одновременное применение с лихрикодепрессантами у пациентов с сахарным диабетом или нарушениями функции почек (СКФ < 60 мл/мин/1,73м<sup>2</sup>) (см. разделы «Взаимодействие с другими лекарственными препаратами» и «Фармакодинамика»). Двусторонний стеноз почечных артерий, стеноз артерии единственной почки. Одновременное применение с препаратами, способными вызвать полиморфную желудочковую тахикардию типа «пируэт». Одновременное применение с препаратами, удлиняющими интервал QT. Одновременное применение с калийсберегающими диуретиками, препаратами калия и лития, у пациентов с повышенным содержанием калия в плазме крови. Возраст до 18 лет. **ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ.\*** Блокада рецепторов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС). Ингибиторы АПФ и АРА II не следует применять одновременно у пациентов с диабетической нефропатией. Нейтропения/гранулоцитоз/тромбоцитопения/анемия. С осторожностью — у пациентов с системными заболеваниями соединительной ткани, на фоне приема иммунодепрессантов, аллопуринола или прокаинамида, или при их сочетании, особенно у пациентов с нарушенной функцией почек. Контроль лейкоцитов в крови. Повышенная чувствительность/ангионевротический отек. Прекратить прием препарата, пациент должен наблюдаться, пока признаки отека не исчезнут полностью. Ангионевротический отек, сопровождающийся отеком гортани, может привести к летальному исходу. Анафилактические реакции при проведении десенсибилизации. С осторожностью — у пациентов со склонностью к аллергическим реакциям, проходящим процедуры десенсибилизации, избегать применения пациентам, получающим иммунотерапию адом перепончатых носовых. Временно отменить ингибитор АПФ не менее чем за 24 часа до начала процедуры десенсибилизации. Анафилактические реакции при проведении афереза ЛПНП. Временно прекратить терапию ингибитором АПФ перед каждой процедурой афереза. Гемодиализ. Желательно использовать мембрану другого типа или применять ангионевротическое средство другой фармакологической группы. Беременность. Прекратить прием и назначить альтернативную гипотензивную терапию. Почечная недостаточность. Прекратить прием. Фотоувеличиваемость. Прекратить прием. С ОСТОРОЖНОСТЬЮ.\* Нарушение функции почек. У некоторых пациентов с артериальной гипертензией без предшествующего очевидного нарушения функции почек могут появиться лабораторные признаки функциональной почечной недостаточности. Лечение прекращать. Возобновить терапию, используя низкие дозы, либо использовать компоненты препарата в режиме монотерапии. Контроль содержания ионов калия и креатинина — через 2 недели после начала терапии, затем каждые 2 месяца. Триплексам не рекомендован пациентам с двусторонним стенозом почечных артерий или стенозом артерии единственной функционирующей почки. Риск артериальной гипотензии и/или почечной недостаточности (при наличии хронической сердечной недостаточности, обезвоживания и снижения концентрации электролитов в плазме крови, у пациентов с исходно низким АД, стенозом почечной артерии или широким диапазоном с отеками и асцитом): терапию начинать с низких доз, постепенно их увеличивать. Артериальная гипотензия и нарушение водно-электролитного баланса. Наличие исходной гипонатриемии связано с риском внезапного развития артериальной гипотензии (особенно у пациентов со стенозом почечной артерии): регулярный контроль содержания электролитов плазмы крови. После восстановления ОЦК и АД возобновить терапию, используя низкие дозы, либо компоненты препарата в режиме монотерапии. Гипонатриемия: более частый контроль содержания ионов натрия у пациентов пожилого возраста и пациентов с широким диапазоном почечной недостаточности. Пациенты с удлиненным интервалом QT. Контроль содержания ионов калия в плазме крови. Возможно развитие полиморфной желудочковой тахикардии типа «пируэт», которая может быть фатальной. Содержание ионов кальция в плазме крови. Гиперкалиемика: отменить прием диуретических средств и провести исследование функции паращитовидных желез. Реноваскулярная гипертензия. У пациентов со стенозом почечной артерии лечение начинать в условиях стационара с низких доз при постоянном контроле состояния почек и уровня калия в крови. Стойкий кашель. Атеросклероз. У пациентов с ишемической болезнью сердца и недостаточностью мозгового кровообращения лечение начинать с низких доз препарата. Гипертонический криз. Хроническая сердечная недостаточность. У пациентов с хронической сердечной недостаточностью — с осторожностью. У пациентов с тяжелой хронической сердечной недостаточностью (IV функциональный класс по классификации NYHA) лечение начинать с более низких доз и под контролем врача. Митральный стеноз/артериальная гипотензия/обструктивная кардиомиопатия. С осторожностью — пациентам с обструкцией выносящего тракта левого желудочка. Пациенты с сахарным диабетом. У пациентов с сахарным диабетом 1 типа лечение

начинать с более низких доз и под медицинским контролем. В течение первого месяца терапии регулярный контроль концентрации глюкозы в плазме крови и/или при наличии гипонатриемии. Этническое различие. Менее выраженное гипотензивное действие у пациентов негроидной расы, более высокая частота ангионевротического отека. Хирургическое вмешательство/общая анестезия. Прекратить прием за одну-две недели до хирургического вмешательства. Печеночная недостаточность. Соблюдать меры предосторожности. Редко на фоне приема ингибиторов АПФ возникает холестатическая желтуха. При прогрессировании синдрома развивается фульминантный некроз печени, иногда с летальным исходом. При появлении желтухи или значительном повышении активности «печеночных» ферментов прекратить прием. Мочевая кислота. При повышенной концентрации мочевой кислоты в плазме крови может увеличиваться частота возникновения приступов подагры. Пациенты пожилого возраста. Перед началом приема препарата оценить функциональную активность почек и содержание ионов калия в плазме крови. Увеличение дозы проводить с осторожностью. **ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ ПРЕПАРАТАМИ.\*** Противоположные сочетания. Амиокситрол у пациентов с сахарным диабетом или почечной недостаточностью. Невероятно редкое сочетание. Препараты лития. Амиокситрол у пациентов, не имеющих сахарного диабета или нарушения функции почек. Совместная терапия с ингибиторами АПФ и блокаторами рецепторов ангиотензина. Эстрамустил. Калийсберегающие диуретики (такие как триамтерен, амилорид), соли калия. Дантролен (внутривенное введение). Грейфрут или грейпфрутовый сок. Сочетания, требующие особого внимания. Баклофен. Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), включая ацетилсалициловую кислоту в дозе  $\geq 3$  г в сутки. Гипогликемические средства (инсулины, гипогликемические средства для приема внутрь). Калийсберегающие диуретики. Калийсберегающие диуретики (спироноктон, спироноктон). Препараты, способные вызвать полиморфную желудочковую тахикардию типа «пируэт». Амфотериол В (в/в), глюко- и минералокортикостероиды (при системном назначении), тетраказидол, сальбуртамол, стимулирующие моторику кишечника. Сердечные гликозиды. Аллопуринол. Индукторы изофермента цитохрома СYP2A4. Ингибиторы изофермента цитохрома СYP2A4. Сочетания препаратов, требующие особого внимания. Трициклические антидепрессанты, нейролептики. Антигипертензивные средства и вазодилаторы. Кортикостероиды, тетраказидол, аллопуринол, цитостатические и иммуносупрессивные средства, кортикостероиды (при системном применении) и прокаинамид. Средства для общей анестезии. Диуретики (тиазидные и «петлевые»). Глицины (глициллитин, саксиглицин, ситалигитин, вилдиглицин). Симпатомиметики. Препараты золота. Метформин. Иодсодержащие контрастные вещества. Соли калия. Циклоспорин. Аторвастатин, дигоксин, варфарин или циклоспорин. Симвастилин. Противоопухолевые средства (ритонавир). Прочие взаимодействия. Силденафил. Циклоспорин. Алюминий/магнийсодержащие антациды. **ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И В ПЕРИОД КОРМЛЕНИЯ ГРУДЬЮ.\*** Применение препарата Триплексам при беременности противопоказано. **ФЕРТИЛЬНОСТЬ.\*** У некоторых пациентов, получающих лечение блокаторами «медленных» кальциевых каналов, было отмечено обратимое снижение подвижности сперматозоидов. **ВЛИЯНИЕ НА СПОСОБНОСТЬ УПРАВЛЯТЬ ТРАНСПОРТНЫМИ СРЕДСТВАМИ, МЕХАНИЗМАМИ.\*** Возможно возникновение слабости, головокружения, особенно в начале лечения. **ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ.\*** Часто: головокружение, головная боль, парестезия, вертиго, сонливость, дисгевзия, нарушение зрения, звон в ушах, ощущение сердцебиения, «приливы» крови к коже лица, артериальная гипотензия и симптомы, связанные с этим, кашель, одышка, боль в животе, диарея, диспепсия, тошнота, рвота, кожный зуд, кожная сыпь, макулопапулезная сыпь, сызвымысли, периферические отеки, астеня, повышенная утомляемость, отеки. Нечасто: ринит, заложенность, реакция повышенной чувствительности, гипогликемия, гиперкалиемия, обратимая после отмены препарата, гипонатриемия, анорексия, бессонница, лабильность настроения (включая тревожность), депрессия, нарушение сна, необычные сновидения, повышенная возбудимость, гипестезия, тремор, обмороч, озноб, диарея, диспепсия, нарушение аккомодации, ксерофтальмия, конъюнктивит, боль в глазах, тахикардия, васкулит, бронхоспазм, носовое кровотечение, сухость слизистой оболочки полости рта, изменение ритма дефекации, метеоризм, крапивница, ангионевротический отек, отек Квинке, алопеция, пурпура, изменение цвета кожи, экзема, повышенное потоотделение, реакция фотоувеличиваемости, пемфигоид, артрит, артралгия, миалгия, боль в спине, нарушение мочеиспускания, никтурия, полиурия, болезненное мочеиспускание, почечная недостаточность, зрительная дисфункция, гинектомия, боль, боль в грудной клетке, недомогание, озноб, жажда, лихорадка, повышение концентрации мочевины в крови, повышение концентрации креатинина в крови, повышение/снижение массы тела, падение. Редко: повышение аппетита, спутанность сознания, дерматит, миастения, повышение активности печеночных трансаминаз, гипербилирубинемия. Очень редко: аргулоцитоз, апластическая анемия, панцитопения, лейкопения, нейтропения, гемолитическая анемия, тромбоцитопения, тромбоцитопеническая пурпура, гипергликемия, гиперкалиемия, паросмия, гипонатриемия, периферическая нейропатия, инсульт, возможно, вследствие чрезмерного снижения АД у пациентов из группы высокого риска, мигрень, Алатия, ажитация, атаксия, стенокардия, нарушения ритма сердца (в том числе брадикардия, желудочковая тахикардия и фибрилляция предсердий), инфаркт миокарда, возможно, вследствие избыточного снижения АД у пациентов из группы высокого риска, развитие или усугубление течения хронической сердечной недостаточности, ортостатическая гипотензия, эозинофильная пневмония, гипертонический криз, панкреатит, гастрит, ангионевротический отек кишечника, гепатит, холестатическая желтуха, нарушение функции печени, мультиформная эритема, синдром Стивенса-Джонсона, экзfolиативный дерматит, токсический эпидермальный некролиз, керодермия, холодный пот, острая почечная недостаточность, снижение гемоглобина и гематокрита. Неучтенной частоты: гипонатриемия, снижение содержания калия и развитие гипокалиемии, особенно значимое для пациентов, относящихся к группе риска, обмороч, экстрапирамидные нарушения, миопия, нечеткость зрения, полиморфная желудочковая тахикардия типа «пируэт» (возможно, со смертельным исходом), возможно развитие почечной недостаточности/цифалопатии в случае почечной недостаточности, возможно обострение уже имеющейся системной красной волчанки, удлинение интервала QT на ЭКГ, повышение концентрации мочевой кислоты в крови. **ПЕРЕДОЗИРОВКА.\*** **ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА.\*** Периндоприл — ингибитор фермента, превращающего ангиотензин I в ангиотензин II (ингибитор ангиотензинпревращающего фермента (АПФ)). Индапамид относится к производным сульфонида с идиольным кольцом и по фармакологическим свойствам близок к тиазидным диуретикам. Амлодипин — БМКК, производное дигидропиридина. Амлодипин ингибирует трансмембранный переход ионов кальция в кардиомиоцитах и гладкомышечных клетках сосудов стенки. **ФОРМА ВЫПУСКА.\*** Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 5 мг + 0,625 мг + 2,5 мг; 5 мг + 1,25 мг + 5 мг; 5 мг + 2,5 мг + 10 мг; 10 мг + 1,25 мг + 5 мг; 10 мг + 2,5 мг + 10 мг; 10 мг + 5 мг + 10 мг. По 29 или 30 таблеток во флажон из полипропилена, снабженный дозатором и пробкой, содержащий влаготонизирующий гель (силикагель). По 1 флажону с инструкцией по медицинскому применению в вакуумной картонной упаковке.

\*Для получения полной информации, пожалуйста, обратитесь к инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата.

пия в «одной таблетке», которая обеспечивает быстрый и эффективный контроль АД (рис. 4). Следующий шаг – трехкомпонентная комбинация, которая также должна быть в «одной таблетке». Это дает возможность для прагматичного и упрощенного подхода к лечению, улучшению значений АД для всех пациентов, с уменьшением «бремени таблеток», так как низкая приверженность с «многотаблеточным» лечением также являются главными факторами плохого контроля АД.

Реальная потребность в трехкомпонентной терапии достаточно велика. По результатам международного опроса i-SEARCH среди пациентов, получавших лечение по поводу АГ, 30% лиц были на монотерапии, тогда как 40% получали двухкомпонентную и еще 30% – трехкомпонентную комбинацию антигипертензивных препаратов [17]. На момент завершения исследования SCOPE 49% пожилых лиц с АГ получали как минимум 3 антигипертензивных препарата с целью улучшения контроля АД [18]. Эти факты и клинический опыт демонстрируют, что значительное число пациентов с АГ нуждаются в комбинированной терапии с назначением нескольких препаратов, и это обосновывает разработку и использование трехкомпонентных (фиксированных) комбинаций предпочтительных антигипертензивных средств [5].

Антигипертензивная эффективность, благоприятные метаболические эффекты и превосходная переносимость трехкомпонентной комбинации периндоприл/индапамид/амлодипин, выявленные в исследовании PETRA, были также получены в ряде неинтервенционных исследований (например, PAINT и PIANIST) [19, 20]. Вдобавок к усиленному антигипертензивному действию от этой комбинации также можно ожидать более существенного уменьшения риска развития ССО. В пользу этого свидетельствуют результаты исследования ADVANCE, в котором уменьшение риска смерти было более выраженным (на 28%), чем в группе плацебо у пациентов, получавших антагонист кальция в виде дополнения к базовой терапии периндоприлом и индапамидом [21].

Таким образом, ознакомившись с результатами исследования PETRA, включившего более 11 тыс. пациентов с АГ, можно констатировать, что врач, получив в свое распоряжение трехкомпонентную фиксированную комбинацию периндоприла, индапамида и амлодипина, способен решить проблемы лечения АГ на самом современном уровне, используя высокие технологии создания приверженности к терапии у этих больных.

#### Information about the author:

Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

Department of Hospital Therapy № 1

Privalova Elena V. – MD, PhD, professor,

E-mail: ev\_privalova@mail.ru

#### ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Ábrahám G., Dézsi C. A. The Antihypertensive Efficacy of the Triple Fixed Combination of Perindopril, Indapamide, and Amlodipine: The Results of the PETRA Study. *Adv Ther* 2017;34 (7):1753–1763. DOI: 10.1007/s12325-017-0572-1.
2. Bakris GL. The importance of blood pressure control in the patient with diabetes. *Am J Med* 2004;116 (5A): 30S – 38S.
3. Dahlöf B., Sever P. S., Poulter N. R. et al. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicenter randomised controlled trial. *Lancet* 2005;366:895–906.
4. Jamerson K., Weber M. A., Bakris G. L. et al. Benazepril plus amlodipine or hydrochlorothiazide for hypertension in high-risk patients. *N Engl J Med* 2008;359:2417–2428.
5. Gradman A. H. Rationale for triple-combination therapy for management of high blood pressure. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2010;12:869–878.
6. Mancia G., Robert Fagard R., Narkiewicz K. et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension. The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2013;34:2159–2219.
7. NICE. Clinical guideline 127. Hypertension in adults: diagnosis and management. <http://www.nice.org.uk/guidance/CG127/NICEGuidance>. Доступ: ноябрь 2016 г.
8. Fox KM; EUROpean trial On reduction of cardiac events with Perindopril in stable coronary Artery disease Investigators. Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease: randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial (the EUROPA study). *Lancet* 2003;362:782–788.
9. Dézsi C. A. Differences in the clinical effects of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers: a critical review of the evidence. *Am J Cardiovasc Drugs* 2014;14 (3):167–173.
10. PROGRESS Collaborative Group. Randomised trial of a perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. *Lancet* 2001;358:1033–1041.
11. ADVANCE Collaborative Group. Effects of a fixed combination of perindopril and indapamide on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (the ADVANCE trial): a randomised controlled trial. *Lancet* 2007;370:829–840.
12. Beckett N. S., Peters R., Fletcher A. E. et al. (HYVET): Treatment of hypertension in patients 80 years of age or older. *N Engl J Med* 2008;358:1887–1898. DOI: 10.1056/NEJMoa0801369.

13. Nissen S.E., Tuzcu E.M., Libby P. et al. Effect of antihypertensive agents on cardiovascular events in patients with coronary disease and normal blood pressure: the CAMELOT study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004;292 (18):2217–2226.
14. ALLHAT. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: the Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA* 2002;288 (23):2981–2997.
15. Dahlöf B., Sever P.S., Poulter N.R. et al. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2005;366:895–906.
16. Williams B., Mancia G., Spiering W. et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J* 2018;39 (33):3021–3104. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy339.
17. Thoenes M., Neuberger H.R., Volpe M. et al. Antihypertensive drug therapy and blood pressure control in men and women: an international perspective. *J Hum Hypertens* 2010;24:336–344.
18. Lithell H., Hansson L., Skoog I. et al. The Study on Cognition and Prognosis in the Elderly (SCOPE): principal results of a randomized double-blind intervention trial. *J Hypertens* 2003;21:875–886.
19. Páll D., Szántó I., Szabó Z. Triple combination therapy in hypertension: the antihypertensive efficacy of treatment with perindopril, amlodipine, and indapamide SR. *Clin Drug Investig* 2014;34:701–708.
20. Tóth K. Antihypertensive efficacy of triple combination perindopril/indapamide plus amlodipine in high-risk hypertensives: results of the PIANIST Study (Perindopril-Indapamide plus Amlodipine in high risk hypertensive patients). *Am J Cardiovasc Drugs* 2014;14 (2):137–145.
21. Chalmers J., Arima H., Woodward M. et al. Effects of combination of perindopril, indapamide, and calcium channel blockers in patients with type 2 diabetes mellitus: results from the Action In Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicron Controlled Evaluation (ADVANCE) trial. *Hypertension* 2014;63 (2):259–264.

Поступила 27.07.18 (Received 27.07.18)

Остроумова О. Д.<sup>1,2</sup>, Кочетков А. И.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова» Минздрава России – ОСП «Российский геронтологический научно-клинический центр», Москва, Россия

<sup>2</sup> ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А. И. Евдокимова» Минздрава России, Москва, Россия

## УПРУГО-ЭЛАСТИЧЕСКИЕ И ДЕФОРМАЦИОННЫЕ СВОЙСТВА МИОКАРДА – НОВАЯ МИШЕНЬ АНТИГИПЕРТЕНЗИВНОЙ ТЕРАПИИ

Ключевые слова: артериальная гипертония, эхокардиография, жесткость миокарда, стрейн, прогноз, сердечно-сосудистые осложнения, бисопролол.

Ссылка для цитирования: Остроумова О. Д., Кочетков А. И. Упруго-эластические и деформационные свойства миокарда – новая мишень антигипертензивной терапии. *Кардиология*. 2018;58(11):72–81.

### РЕЗЮМЕ

В обзоре рассматривается клиническая значимость нарушения упруго-эластических и деформационных свойств миокарда у пациентов с артериальной гипертонией. Представлены механизмы повышения жесткости миокарда при развитии «гипертонического сердца». Особое внимание уделено роли активации симпатической части вегетативной нервной системы (С-ВНС) как одного из триггеров, запускающих соединительнотканную перестройку кардиального интерстиция. Обсуждаются возможности эхокардиографии в ранней неинвазивной диагностике нарушений деформационных свойств миокарда. Приведены новые ультразвуковые показатели и индексы, характеризующие упруго-эластические параметры ткани сердца. С позиций доказательной медицины рассматривается прогностическая значимость повышения жесткости миокарда как фактора риска развития сердечно-сосудистых осложнений, а также возможности ее уменьшения с помощью различных классов антигипертензивных препаратов. Представлены результаты клинических исследований, свидетельствующие о высоком потенциале в вопросе коррекции нарушенных упруго-эластических свойств сердечной мышцы высокоселективного  $\beta_1$ -адреноблокатора бисопролола.

Ostroumova O. D.<sup>1,2</sup>, Kochetkov A. I.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Pirogov Russian National Research Medical University, Russian Gerontology Clinical Research Center, Moscow, Russia

<sup>2</sup> A. I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia

## MYOCARDIAL STRAIN AND STIFFNESS PARAMETERS AS A NOVEL TARGET OF ANTIHYPERTENSIVE TREATMENT

Keywords: arterial hypertension, echocardiography, myocardial stiffness, strain, prognosis, cardiovascular events, bisoprolol.

For citation: Ostroumova O. D., Kochetkov A. I. Myocardial strain and stiffness parameters as a novel target of antihypertensive treatment. *Kardiologiya*. 2018;58(11):72–81.

### SUMMARY

In the review, the clinical significance of increased myocardial stiffness and strain impairment in the settings of arterial hypertension is considered. The mechanisms of increasing myocardial stiffness as a part of hypertensive heart disease are presented. Particular attention is paid to the role of the sympathetic nervous system activation as one of the triggers that induce the connective tissue alteration of cardiac interstitium. The possibilities of echocardiography in the early noninvasive detection of myocardial strain abnormalities are discussed. New ultrasound parameters for describing stiffness properties of the heart are presented. From the evidence-based medicine point of view, the prognostic significance of increasing myocardial stiffness as a risk factor of the adverse cardiovascular events, as well as the possibility of its management with different antihypertensive drugs, is considered. Finally, there are presented clinical trials data, indicating high potential of the highly selective  $\beta_1$ -adrenoblocker bisoprolol for of correction myocardial stiffness and strain impairment.

**П**овышенное артериальное давление (АД) представляет собой один из важнейших модифицируемых факторов, увеличивающих сердечно-сосудистую заболеваемость и смертность среди населения как экономиче-

ски развитых, так и развивающихся стран [1]. Помимо этого, артериальная гипертония (АГ) является одной из наиболее частых причин диастолической дисфункции и вносит существенный вклад в возникновение новых

случаев хронической сердечной недостаточности (ХСН) на популяционном уровне [1]. АГ приводит к ремоделированию миокарда и кардиального интерстиция и формированию в сердце ряда патологических изменений, в числе которых гипертрофия миокарда левого желудочка (ГЛЖ), фиброз миокарда, потенцирование ишемии, структурная перестройка и апоптоз кардиомиоцитов. Еще одним последствием повышения АД являются дисфункция эндотелия и увеличение жесткости магистральных артерий, что также негативно влияет на состояние миокарда, приводя к его ишемии и росту посленагрузки на сердце. Весь комплекс данных нарушений нередко образует порочный круг и отражает суть состояния, часто именуемого в литературе термином «гипертоническое сердце» [1].

Формирование «гипертонического сердца» представляет собой ранний и клинически важный признак, являющийся опорным патофизиологическим связующим звеном в континууме событий от повышения АД до сердечно-сосудистой смерти [2]. В то время как гипертрофия кардиомиоцитов служит, по крайней мере, на начальных своих этапах адаптивным процессом, необходимым для нормализации систолического стресса миокарда, возникающие параллельно с этим нарушения в экстрацеллюлярном компартменте сердечной мышцы (в частности, активация и пролиферация фибробластов, дифференцировка фибробластов в миофибробласты) способствуют кардиальному фиброзу, который ускоряет манифестацию ХСН и потенцирует прочие нарушения в сердце (в первую очередь, снижение коронарного резерва и повышение электрической нестабильности миокарда) [3]. В силу важной роли увеличения жесткости сердечной мышцы в патогенезе «гипертонического сердца» и ее существенной прогностической значимости как предиктора неблагоприятных исходов у пациентов с АГ, ниже мы хотели представить современные данные о патофизиологических механизмах нарушения упруго-эластических свойств миокарда, эхокардиографических методах их диагностики и возможностях медикаментозной коррекции с помощью антигипертензивных препаратов.

Структурной основой повышения жесткости миокарда на фоне АГ служит избыточное накопление коллагена I и III типов в кардиальном интерстиции, что опосредуется множеством патофизиологических звеньев, в числе которых механическое растяжение ткани сердца при повышенном АД, влияние ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), катехоламинов, эндотелина, факторов роста, а также дефицит оксида азота [1].

Накапливается все больше данных о роли симпатической части вегетативной нервной системы (С-ВНС) и ее медиаторов в процессах фиброза миокарда. Структурная перестройка миокарда на фоне адренергической стиму-

ляции заключается в увеличении размеров кардиомиоцитов и наряду с этим в возникновении их фокальных некрозов; одновременно развивается периваскулярный и интерстициальный фиброз миокарда вследствие стимуляции продукции коллагена и накопления во внеклеточном пространстве таких белков, как фибронектин и ламинин [4]. В целом развитие фиброза в сердечной мышце, ассоциированное с адренергическими влияниями, может опосредоваться прямой активацией фибробластов в миокарде (реактивный фиброз) и/или происходить как компенсаторная реакция в ответ на гибель и повреждение кардиомиоцитов (репаративный фиброз).

В экспериментальных работах показано, что норадреналин, являясь медиатором С-ВНС, оказывает существенное влияние на структуру внеклеточного вещества [5, 6]. Данный гормон стимулирует пролиферацию фибробластов и запускает в них процессы синтеза белка. Введение в организм лабораторных грызунов симпатомиметиков сопровождалось развитием интерстициального фиброза, гипертрофии миокарда и повышенной экспрессией матричной РНК для фибронектина и трансформирующего  $\beta$ -фактора роста [4].

Доказано, что формирование в миокарде соединительнотканых волокон опосредуется также провоспалительными хемо- и цитокинами и активными формами кислорода [7]. Как показано в исследованиях [8, 9], гиперсимпатикотония играет ключевую роль в индукции провоспалительных цитокинов в миокарде и оказывает кардиотоксические эффекты. В связи с этим заслуживают внимания данные Н. Хяо и соавт. [10], продемонстрировавших в лабораторных условиях взаимосвязь активации инфламмосом в миокарде на фоне  $\beta$ -адренергической стимуляции посредством изопротеренола. Инфламмосомы представляют собой мультимерные цитозольные белковые комплексы, представленные в основном в макрофагах и нейтрофилах, которые способствуют трансформации прокаспазы-1 в каспазу-1, которая в свою очередь активирует интерлейкин-18 и интерлейкин-1 $\beta$ , что ведет к запуску процессов воспаления в организме и секреции эффекторных цитокинов [11]. Н. Хяо и соавт. [10] было установлено, что при  $\beta$ -адренергической стимуляции в миокарде происходят активация NLRP3-инфламмосом, секреция интерлейкина-18, образование активных форм кислорода и инфильтрация миокарда макрофагами. Одновременно с данными процессами авторы отмечали увеличение выраженности фиброза миокарда и повышение его жесткости.

Следует также отметить, что в экспериментальных работах в самый ранний период после фармакологической стимуляции  $\beta$ -адренорецепторов (в течение 12–24 ч) отмечался островоспалительный ответ миокарда, выражавшийся диффузным интерстициальным

отеком вследствие повышения проницаемости сосудистой стенки, инфильтрацией лейкоцитами и утолщением стенок сосудов [4]. Кроме того, на фоне индукции изопротеренолом С-ВНС наиболее выраженная гибель кардиомиоцитов и, как результат, репаративный фиброз имелись в субэндокардиальных слоях сердечной мышцы и преимущественно в апикальных сегментах, в которых, как известно,  $\beta$ -адренорецепторы, с одной стороны, экспонированы в наибольшем количестве, а с другой, обладают одним из самых высоких уровней родства.

Другим механизмом, посредством которого активация С-ВНС потенцирует развитие фиброза миокарда, является стимуляция образования ангиотензина II, причем не только через юктагломерулярный аппарат почек, иннервируемый ветвями симпатических нервов, но и через локальную тканевую РААС, функционирующую на уровне миокарда у млекопитающих, в том числе у человека [4]. Ангиотензин II стимулирует биосинтез белка в кардиомиоцитах и соответственно увеличение их размеров; кроме того, он приводит к изменению структуры внеклеточного матрикса, поскольку активирует фибробласты, которые начинают в возрастающих количествах образовывать коллаген и фибронектин, тем самым способствуя повышению жесткости миокарда [4].

Оценить выраженность фиброза сердечной мышцы и степень нарушения ее упруго-эластических свойств возможно различными методиками. Одним из таких методов является эхокардиография (ЭхоКГ).

ЭхоКГ позволяет провести непрямую оценку выраженности фиброза миокарда и тем самым косвенно оценить жесткость ткани сердца путем расчета ряда параметров, в первую очередь, деформации миокарда, или его стрейна [12]. Подчеркивая клиническую значимость определения этого показателя, следует отметить, что, как установлено, снижение сократимости и деформационных свойств левого желудочка (ЛЖ) на фоне его ремоделирования и гипертрофии при АГ ассоциируется с повышением риска развития неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов, в частности внезапной сердечно-сосудистой смерти, инсульта, впервые возникшей стенокардии и застойной ХСН [13–15].

Обширная научная доказательная база накоплена в отношении 2D-стрейна, который рассчитывается по технологии отслеживания движения пятен серой шкалы (Speckle Tracking). Суть метода заключается в отслеживании программным алгоритмом кадр за кадром смещения уникальной картины пятен серошкального изображения, образованных отражением, преломлением и рассеиванием ультразвука в тканях.

Наибольший интерес представляет глобальный продольный систолический 2D-стрейн ЛЖ (ГПС ЛЖ), поскольку, как показано ранее [16–20], при тех или иных

сердечно-сосудистых заболеваниях, в том числе при АГ, нарушение сократимости миокарда изначально возникает именно в продольном направлении за счет субэндокардиально расположенных и продольно ориентированных мышечных волокон, которые вследствие особенностей кровоснабжения первыми реагируют на влияние различных негативных факторов. При этом значение расчета 2D-стрейна ЛЖ именно в продольном направлении обусловлено тем, что, согласно данным клинических и экспериментальных исследований [21–23], этот показатель достоверно взаимосвязан с выраженностью фиброза в субэндокардиальных слоях миокарда, а также с уровнем в сыворотке крови тканевого ингибитора металлопротеиназы 1-го типа – маркера фиброза миокарда.

Помимо 2D-стрейна для косвенной характеристики упруго-эластических свойств миокарда ЛЖ возможно использовать и ряд других параметров, основанных на физико-математических допущениях и оперирующих параметрами АД, объемами ЛЖ, а также скоростью трансмитрального кровотока и скоростью движения митрального кольца. К ним относятся конечная систолическая эластичность (КСЭ), диастолическая эластичность (ДЭ) и конечная диастолическая жесткость (КДЖ) [24, 25].

Недавние исследования [17, 18] показали, что дисфункция субэндокардиально расположенных волокон миокарда левого предсердия (ЛП) во многом сходна с дисфункцией аналогичных слоев миокарда ЛЖ и, возможно, связана с теми же процессами, которые негативно влияют на миокард ЛЖ, а также с повышенным давлением в полости ЛЖ, наблюдающимся, к примеру, у пациентов с ХСН. В дополнение к этому предполагается, что снижение эластичности миокарда ЛП может быть следствием диастолической дисфункции ЛЖ. Для миокарда ЛП также возможно рассчитать параметры деформации, в частности одномерный продольный стрейн, основанный на доплеровской визуализации движения тканей относительно датчика в каждом пикселе изображения. Доплеровская визуализация по своей сути одномерна и позволяет рассчитать деформацию из скорости движения миокарда только в направлении ультразвукового луча [26]. Иным показателем ригидности миокарда ЛП, который позволяет определить ЭхоКГ, является индекс жесткости ЛП. Он рассчитывается исходя из стрейна ЛП, скорости трансмитрального кровотока, а также скорости движения митрального кольца [27].

Следует подчеркнуть, что параметры, характеризующие жесткость миокарда и деформационные свойства (в первую очередь ГПС ЛЖ), представляют собой более ранние маркеры субклинического поражения сердца при АГ и изменяются еще до развития ГЛЖ [2, 28, 29]. Здесь необходимо привести результаты работы V. Di Bello

и соавт. [30], которые оценивали ГПС ЛЖ у лиц с предгипертензией (n=41; среднесуточное АД по данным суточного мониторирования 122,5±6,7/76,2±5,2 мм рт. ст.) и у пациентов с АГ «легкой» степени, ранее не получавших антигипертензивную терапию (n=33; среднесуточное АД 138,3±7,3/87,6±7,1 мм рт. ст.). Контрольную группу составили 33 здоровых человека с нормальным уровнем среднесуточного АД (114,8±6,3/73,1±6,1 мм рт. ст.). Было обнаружено, что ГПС ЛЖ по абсолютным своим значениям был статистически значимо (p<0,002) ниже по сравнению с контрольной группой (-23,9±3%) как у пациентов с предгипертензией (-18,9±3,4%), так и у больных с АГ (-18±3,3%). Сходные результаты были получены при анализе ГПС ЛЖ в подгруппах лиц с предгипертензией и АГ с нормальным индексом массы миокарда ЛЖ – значения 2D-стрейна ЛЖ составили в этом случае, соответственно, -18,8±3,2 и -17,5±3,3% (p=0,002 по сравнению с контрольной группой).

К аналогичному выводу пришли S. S. Monaster и соавт. [31], изучавшие ГПС ЛЖ и скорость стрейна в подгруппах пациентов с АГ с ГЛЖ и без таковой. Критерием ГЛЖ служило значение массы миокарда ЛЖ (для мужчин более 224 г, для женщин более 162 г). У пациентом с АГ с нормальной массой миокарда ГПС ЛЖ (-18,7%±2,6) был статистически значимо (p<0,001) ниже по модулю в сравнении с контрольной группой (-21,9%±1,5). Сходные закономерности выявили E. Imbalzano и соавт. [32], анализирувавшие систолическую и диастолическую функцию и 2D-стрейн ЛЖ у пациентов с АГ с ГЛЖ и в ее отсутствие (всего 51 пациент, средний возраст 56,5±14 года) в сравнении с контрольной группой (n=51). При проведении рутинной трансторакальной ЭхоКГ была обнаружена диастолическая дисфункция ЛЖ и сохранная фракция выброса (ФВ) у всех больных с АГ. Оценка систолической функции ЛЖ с помощью тканевой доплерографии выявила нарушение сократительной функции миокарда только в подгруппе пациентов с АГ и ГЛЖ, в то время как анализ Speckle Tracking показал статистически значимое снижение ГПС ЛЖ также у лиц с АГ в отсутствие ГЛЖ. На основании этого авторы пришли к выводу, что оценка 2D-стрейна ЛЖ позволяет более точно оценить состояние миокарда по сравнению с традиционной трансторакальной ЭхоКГ и доплеровским анализом движения тканей, поскольку ГПС ЛЖ выявляет нарушение систолической функции ЛЖ у пациентов с АГ еще до развития ГЛЖ, а это позволяет уже на ранних этапах ведения больного скорректировать лечение и улучшить прогноз.

С точки клинической значимости диастолической эластичности, КСЭ и КДЖ ЛЖ заслуживает внимания работа В.А. Vorlaug и соавт. [15], которые изучали КСЭ ЛЖ, эффективную эластичность артериальной стенки, параме-

тры сократимости ЛЖ в трех когортах людей: у пациентов с АГ без ХСН (n=719, средний возраст 66 лет [разброс от 46 лет до 91 года]), у пациентов с ХСН с сохранной ФВ (n=244, из них 96% больные с АГ, средний возраст 66 лет [разброс от 22 до 99 лет]) и здоровых лиц (n=617, средний возраст 57 лет [разброс от 45 до 96 лет]). Было обнаружено, что КСЭ ЛЖ и эффективная эластичность артериальной стенки были выше у пациентов с АГ, сочетающейся с ХСН с сохранной ФВ или без таковой. В группе пациентов с АГ увеличенная КСЭ была ассоциирована с усиленной сократимостью на уровне миокарда и на уровне камер сердца. В то же время в группе больных с ХСН сократимость на уровне миокарда и на уровне камер сердца была снижена по сравнению как с группой пациентов с АГ без ХСН, так и с контрольной группой. У больных с ХСН сниженная сократимость миокарда коррелировала со смертностью, стандартизованной по возрасту.

Указанные расчетные эхокардиографические параметры, помимо косвенной характеристики упруго-эластических и деформационных свойств миокарда, обладают также важной предиктивной ценностью в отношении развития различных сердечно-сосудистых осложнений (ССО) у пациентов с АГ.

В исследовании The Copenhagen City Heart Study [29] изучалась долгосрочная прогностическая значимость ГПС ЛЖ в отношении сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности в общей популяции. Первичная составная конечная точка включала дебют ХСН, острый инфаркт миокарда и/или сердечно-сосудистую смерть. В работу вошли 1 296 человек в возрасте 23–93 лет, средний период наблюдения составил 11 лет. Критериями исключения являлось наличие в анамнезе ХСН и/или фибрилляции предсердий (ФП). Авторы пришли к выводу, что сниженный ГПС ЛЖ ассоциируется с повышенным риском наступления составной конечной точки (отношение рисков [ОР] 1,12 [1,08–1,17]; p<0,001), и данная взаимосвязь оставалась значимой после поправок на пол, возраст, частоту сердечных сокращений, наличие АГ, величину ФВ ЛЖ, индекс массы миокарда ЛЖ и размеры сердца (ОР 1,05 [1,00–1,11]; p=0,045). Кроме того, включение ГПС ЛЖ в модель оценки риска развития ССО по данным Фрамингемского исследования, шкале SCORE и методике Американского колледжа кардиологов/Американской ассоциации сердца (Pooled Cohort Equations) увеличивает их предиктивную ценность в отношении сердечно-сосудистых исходов и риска развития ХСН.

В другой работе [33] изучалась прогностическая значимость ультразвуковых маркеров продольной механики ЛЖ (скорость движения миокарда по данным доплеровской визуализации, ГПС ЛЖ и скорость стрейна) у пациентов с ХСН (n=125, средний возраст 63±16 лет, 77% муж-

чины, среднее значение ФВ ЛЖ  $31 \pm 10\%$ ). Период наблюдения равнялся  $266 \pm 177$  дней, за это время ССО возникли у 38% пациентов (15 смертей, 29 эпизодов декомпенсации ХСН, 4 случая трансплантации сердца). При однофакторном анализе с применением модели Кокса было установлено, что ГПС ЛЖ, скорость стрейна и ФВ ЛЖ взаимосвязаны с развитием ССО у больных с ХСН.

Прогностическую ценность ГПС ЛЖ у пациентов с ишемической болезнью и перенесенным инфарктом миокарда в анамнезе изучали М. Bertini и соавт. [34]. В исследование вошли 1060 пациентов (средний возраст 66,9 года, 70% мужчины, средний период наблюдения 31 мес). Критериями исключения служили недавний срок возникновения инфаркта миокарда (менее 90 дней назад), наличие ФП и низкое качество ультразвукового окна. За период наблюдения умерли 270 больных и 309 достигли комбинированной конечной точки, объединяющей общую смертность и случаи госпитализации по поводу симптомов ХСН. В группе умерших пациентов в числе прочего имелось статистически значимо ( $p < 0,001$ ) более выраженное снижение по абсолютному значению ГПС ЛЖ. После разделения обследованных лиц на две подгруппы на основании медианного значения ГПС ЛЖ ( $-11,5\%$ ) авторы установили, что пациенты с ГПС ЛЖ, превышающим 11,5 по модулю (менее выраженное нарушение стрейна), имели более благоприятные исходы по сравнению с теми, у кого этот показатель был ниже 11,5 (более выраженное снижение стрейна). При многофакторном анализе ГПС ЛЖ был независимо взаимосвязан с общей смертностью (ОР на каждые 5% увеличения общей смертности составляло 1,69 при 95% доверительном интервале [ДИ] от 1,33 до 2,15;  $p < 0,001$ ) и комбинированной конечной точкой (ОР 1,64 при 95% ДИ от 1,32 до 2,04;  $p < 0,001$ ).

В другой работе [35] прогностическая значимость продольного 2D-стрейна ЛЖ оценивалась у пациентов с АГ, получавших ранее антигипертензивную терапию минимум в течение года. Период наблюдения составил  $7,3 \pm 2,0$  года. В качестве конечных точек рассматривались сердечно-сосудистая смерть, госпитализация в связи с инсультом, острым коронарным синдромом и симптомами ХСН. С помощью многофакторного регрессионного анализа Кокса было продемонстрировано, что субэпикардальный ГПС ЛЖ представляет собой независимый прогностический фактор риска (ОР 1,449 при 95% ДИ от 1,027 до 2,045;  $p = 0,035$ ) в отношении вышеуказанных осложнений, и его значение  $-17,57\%$  является статистически значимым ( $p = 0,016$ ) показателем, ассоциированным с неблагоприятными сердечно-сосудистыми исходами у больных с АГ.

Что касается упруго-эластических характеристик миокарда ЛП и их прогностической значимости, то сле-

дует указать роль уменьшения систолического стрейна миокарда ЛП как фактора риска развития диастолической сердечной недостаточности [27] и его взаимосвязь с повышением конечного диастолического давления в полости ЛЖ [36]. Необходимо отметить, что нарушения процесса расслабления миокарда ЛП и ЛЖ служат ранними признаками дезорганизации предсердно-желудочкового сопряжения и взаимосвязаны с увеличением жесткости артерий [37]. Тем не менее влияние повышенного АД на структуру и функцию ЛП изучено не полностью и требует дальнейших исследований.

Следует также представить результаты работы Н. Miyoshi и соавт. [38], изучавших взаимосвязь между особенностями работы ЛП, в частности его резервуарной функцией и структурным ремоделированием ЛП, а также их корреляцию с дисфункцией ЛЖ у пациентов с АГ в отсутствие симптомов ассоциированных клинических состояний. В исследование было включено две группы лиц – 50 здоровых и 140 пациентов с АГ (из них у 75 больных индекс объема ЛП составил  $< 29$  мл/м<sup>2</sup>, у остальных  $65 - > 29$  мл/м<sup>2</sup>). В данной работе рассчитывался индекс жесткости ЛП как показатель диастолической жесткости его миокарда. Авторы установили, что диастолическая жесткость ЛП, масса миокарда ЛЖ, относительная толщина стенок ЛЖ, объемные показатели ЛП были выше, а ГПС и циркулярный стрейн ЛЖ – ниже в подгруппе пациентов с АГ с увеличенным индексом объема ЛП. В работе также показано, что АГ достоверно нарушает нормальную работу ЛП, в результате чего происходит увеличение объема ЛП и повышение жесткости его миокарда, и это взаимосвязано с систолической и диастолической дисфункцией ЛЖ. Вероятно, такие изменения связаны со сходной субэндокардиальной перестройкой соединительнотканых элементов, которая происходит в ЛЖ. Данная гипотеза соотносится с результатами Y. Oishi и соавт. [17], свидетельствующими, что жесткость ЛП возрастает на фоне фиброзных изменений в субэндокардиальном слое миокарда ЛП, которые, кроме того, протекают одновременно с аналогичными процессами в миокарде ЛЖ. Как отмечают авторы, данные нарушения возникают рано вследствие таких сочетанных заболеваний, как дислипидемия, ожирение и курение.

Значимыми с клинико-прогностической точки зрения являются данные Н. А. Rahman и соавт. [39], демонстрирующие, что у пациентов с пароксизмальной и персистирующей формой ФП повышена жесткость ЛП в сравнении с лицами из контрольной группы, а также показывающие четкую взаимосвязь между наличием ФП и измененным профилем давления наполнения в полости ЛЖ. Таким образом, возрастание жесткости миокарда ЛП можно рассматривать как дополнительный фактор риска развития ФП.



КОНГРЕСС  
**СЕРДЕЧНАЯ  
НЕДОСТАТОЧНОСТЬ  
2018**



**МОСКВА 14-15.12.2018**

МВЦ «Крокус Конгресс Холл». Москва, метро «Мякинино».

В проспективном исследовании M. Cameli и соавт. [40] проводился сравнительный анализ предиктивной ценности в отношении развития ССО 2D-стрейна миокарда ЛП и общепринятых эхокардиографических показателей, характеризующих работу ЛП, таких как объем и ФВ ЛП. В работу вошли 312 пациентов (56% мужчины) старше 50 лет с синусовым ритмом, проходивших обследование в рамках общего медицинского осмотра. Критериями исключения служили суправентрикулярные нарушения ритма и врожденные пороки сердца, имплантированный искусственный водитель ритма, кардиохирургические вмешательства в анамнезе, а также низкое качество ультразвукового окна. Период наблюдения равнялся  $3,1 \pm 1,4$  года. В качестве конечных точек рассматривались новые случаи ФП, застойной ХСН, инсульт, транзиторная ишемическая атака, инфаркт миокарда, проведение реваскуляризации миокарда и сердечно-сосудистая смерть. Наибольшая предиктивная ценность отмечена у стрейна ЛП (площадь по ROC-кривой для стрейна ЛП 0,83; для индексированного объема ЛП – 0,71; для ФВ ЛП – 0,69; для планиметрической площади сечения ЛП – 0,64; для диаметра ЛП – 0,59). После поправок на возраст, пол и прочие ковариаты снижение стрейна ЛП и увеличение индекса объема ЛП ассоциировались с более выраженным риском развития ССО. В результате авторы пришли к выводу, что ГПС ЛП – сильный и независимый предиктор ССО, и его значимость выше, чем у общепринятых эхокардиографических показателей, характеризующих работу ЛП.

Установлено, что стрейн ЛП служит предиктором возникновения ФП после шунтирования коронарных артерий [41], на фоне перенесенного ишемического инсульта [42] и катетерной абляции [43], а у пациентов с ФП коррелирует с риском, рассчитанным по шкале CHADS<sub>2</sub>, и обладает прогностической значимостью с точки зрения развития у них инсульта и других ССО [44]. Кроме того, данный показатель имеет предиктивную ценность в отношении результатов электрической кардиоверсии и риска тромбообразования в ЛП у пациентов с ФП и трепетанием предсердий [45], а также поражения сердца при хронической почечной недостаточности [46].

Имеются данные, указывающие на улучшение упруго-эластических свойств миокарда на фоне применения различных классов антигипертензивных препаратов. В предшествующих работах были получены данные о положительном влиянии на показатели растяжимости ЛП, регресс интерстициального фиброза миокарда и электрофизиологические процессы в сердечной мышце ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента [47–50], блокаторов рецепторов ангиотензина II [51] и антагонистов кальциевых каналов [52].

С точки зрения активации С-ВНС как значимого фактора в патогенезе повышения жесткости сердечной

мышцы, потенциально эффективными в данной ситуации могут являться препараты, уменьшающие выраженность гиперсимпатикотонии, в первую очередь  $\beta$ -адреноблокаторы.

$\beta$ -Адреноблокаторы классифицируются в соответствии со своими фармакологическими свойствами и способностью блокировать те или иные подтипы  $\beta$ -адренорецепторов. Выделяют неселективные  $\beta$ -адреноблокаторы, которые блокируют и  $\beta_1$ , и  $\beta_2$ -адренорецепторы, и селективные, избирательно блокирующие  $\beta_1$ -адренорецепторы. Поскольку ткань миокарда содержит в основном  $\beta_1$ -адренорецепторы,  $\beta_1$ -адреноблокаторы являются кардиоселективными препаратами и дают меньшее количество побочных эффектов, обусловленных блокадой  $\beta_2$ -адренорецепторов в легких и в периферических тканях. Эталонным представителем высокоселективных  $\beta_1$ -адреноблокаторов является бисопролол [53, 54]. В исследованиях, сравнивающих сродство  $\beta$ -адреноблокаторов, было установлено, что бисопролол обладает максимальной селективностью в отношении  $\beta_1$ -адренорецепторов [55, 56], тем самым обеспечивая наибольшую степень защиты от разрушительных последствий симпатической гиперактивации. Бисопролол сочетает в себе оптимальные характеристики с точки зрения гидро- и липофильности, объединяя преимущества как липофильных  $\beta$ -адреноблокаторов (например, высокую скорость абсорбции), так и гидрофильных  $\beta$ -адреноблокаторов (например, длительный период полувыведения из плазмы, небольшой эффект первого прохождения) без соответствующих фармакокинетических недостатков. Считается, что именно эта фармакокинетическая особенность бисопролола лежит в основе его кардиопротективных эффектов.

Следует отметить, что в литературе имеются данные, указывающие на способность  $\beta$ -адреноблокаторов, в частности высокоселективных, снижать жесткость миокарда посредством влияния на метаболизм коллагена [57]. В частности, S. Xiang и соавт. [58] на модели грызунов с индуцированной ГЛЖ показал, что бисопролол интенсифицирует деградацию коллагеновых волокон в миокарде и угнетает их синтез. Кроме того, авторами обнаружена способность бисопролола ингибировать образование тканевого фактора роста  $\beta_1$  – одного из главных медиаторов активации фибробластов миокарда [59], который рассматривается как профиброгенный цитокин, потенцирующий различные типы избыточной соединительнотканной перестройки в тканях, в том числе кардиальный фиброз, ассоциированный с ХСН [60]. Кроме того, в этой работе бисопролол снижал образование коллагена 1a типа и фактора роста соединительной ткани – субстанций, занимающих центральное положение в процессах синтеза белков внеклеточного вещества

и активации пролиферации фибробластов в миокарде. Сходные результаты получены М. Fukui и соавт. [57], которые изучали влияние биспролола на обмен коллагена у 62 пациентов с ХСН со сниженной ФВ. Авторы пришли к выводу, что функциональное восстановление ЛЖ на фоне лечения данным  $\beta$ -адреноблокатором, помимо снижения частоты сердечных сокращений, тесно связано со способностью биспролола изменять метаболизм коллагена в сердце.

Нами также изучалось влияние биспролола на параметры жесткости миокарда ЛП и ЛЖ [61]. По нашим данным, у пациентов в возрасте 45–65 лет с АГ 1–2-й степени, ранее не получавших медикаментозную антигипертензивную терапию, 12-недельная терапия, основанная на биспрололе в разных дозах (2,5, 5 и 10 мг), привела к статистически значимому улучшению упруго-эластических параметров сердечной мышцы: выявлено увеличение стрейна ЛП ( $p < 0,001$ ) с  $47,9 \pm 1,7$  до  $52,5 \pm 1,8\%$ ; индекса растяжимости ЛП с  $1,2 \pm 0,1$  до  $1,4 \pm 0,1$ ;  $p < 0,01$ ; ГПС ЛЖ с  $-17,1 \pm 0,5$  до  $-17,4 \pm 0,5\%$ ;  $p < 0,05$ ; а также статистически значимое уменьшение КСЭ ЛЖ с  $3,8 \pm 0,2$  до  $3,4 \pm 0,2$  мм рт. ст./мл;  $p < 0,001$ ; и КДЖ ЛЖ с  $0,15 \pm 0,01$  до  $0,14 \pm 0,01$  мм рт. ст./мл;  $p < 0,01$ .

#### Information about the author:

**A. I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry Moscow, Russia**

Ostroumova Olga D. – MD, professor.

E-mail: ostroumova.olga@mail.ru

#### ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Pavlopoulos H., Nihoyannopoulos P. The constellation of hypertensive heart disease. *Hellenic J Cardiol* 2008;49 (2):92–99.
- Kahan T. The importance of myocardial fibrosis in hypertensive heart disease. *Journal of Hypertension* 2012;30 (4):685–687. DOI: 10.1097/HJH.0b013e328350e5db.
- Díez J. Diagnosis and treatment of myocardial fibrosis in hypertensive heart disease. *Circ J* 2008;72 Suppl A: A8–12. DOI: 10.1253/circj. CJ-07–1067.
- Osadchii O. E. Cardiac hypertrophy induced by sustained beta-adrenoreceptor activation: pathophysiological aspects. *Heart Fail Rev* 2007;12 (1):66–86. DOI: 10.1007/s10741-007-9007-4.
- Briest W., Homagk L., Rassler B. et al. Norepinephrine-induced changes in cardiac transforming growth factor-beta isoform expression pattern of female and male rats. *Hypertension* 2004;44 (4):410–418. DOI: 10.1161/01. HYP. 0000141414.87026.4d.
- Masson S., Arosio B., Luvàrà G. et al. Remodelling of cardiac extracellular matrix during beta-adrenergic stimulation: upregulation of SPARC in the myocardium of adult rats. *J Mol Cell Cardiol* 1998;30 (8):1505–1514. DOI: 10.1006/jmcc.1998.0714.
- Heymans S., González A., Pizard A. et al. Searching for new mechanisms of myocardial fibrosis with diagnostic and/or therapeutic potential. *Eur J Heart Fail* 2015;17 (8):764–771. DOI: 10.1002/ejhf. 312.
- El-Armouche A., Eschenhagen T.  $\beta$ -Adrenergic stimulation and myocardial function in the failing heart. *Heart Fail Rev* 2009;14:225–241. DOI: 10.1007/s10741-008-9132-8.
- Karakas M., Haase T., Zeller T. Linking the sympathetic nervous system to the inflammasome: towards new therapeutics for atherosclerotic cardiovascular disease. *European heart journal*. *Eur Heart J* 2018;39 (1):70–72. DOI: 10.1093/eurheartj/ehx374.
- Xiao H., Li H., Wang J.J. et al. IL-18 cleavage triggers cardiac inflammation and fibrosis upon  $\beta$ -adrenergic insult. *Eur Heart J* 2018;39:60–69. DOI: 10.1093/eurheartj/ehx261.
- Leavy O. Inflammasome: NAIPs: pathogen-sensing proteins. *Nat Rev Immunol* 2011;11:644. DOI: 10.1038/nri3069.
- Maceira A. M., Mohiaddin R. H. Cardiovascular magnetic resonance in systemic hypertension. *J Cardiovasc Magn Reson* 2012;14:28. DOI: 10.1186/1532-429X-14-28.
- de Simone G., Devereux R. B., Koren M. J. et al. Midwall left ventricular mechanics. An independent predictor of cardiovascular risk in arterial hypertension. *Circulation* 1996;93:259–265.
- Melenovsky V., Borlaug B. A., Rosen B. et al. Cardiovascular features of heart failure with preserved ejection fraction versus nonfailing hypertensive left ventricular hypertrophy in the urban Baltimore community: the role of atrial remodeling/dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 2007;49:198–207. DOI: 10.1016/j.jacc. 2006.08.050
- Borlaug B. A., Lam C. S., Roger V. L. et al. Contractility and ventricular systolic stiffening in hypertensive heart disease. Insights into the pathogenesis of heart failure with preserved ejection fraction. *J Am Coll Cardiol* 2009;54:410–418. DOI: 10.1016/j.jacc. 2009.05.013.
- Mizuguchi Y., Oishi Y., Miyoshi H. et al. The functional role of longitudinal, circumferential, and radial myocardial deformation for

- regulating the early impairment of left ventricular contraction and relaxation in patients with cardiovascular risk factors: a study with two-dimensional strain imaging. *J Am Soc Echocardiogr* 2008;21:1138–1144. DOI: 10.1016/j.echo.2008.07.016.
17. Oishi Y., Miyoshi H., Iuchi A. et al. Negative impact of cardiovascular risk factors on left atrial and left ventricular function related to aortic stiffness—new application of 2-dimensional speckle-tracking echocardiography. *Circ J* 2013;77:1490–1498. DOI: 10.1253/circj. CJ-12–1260.
  18. Morris D.A., Gailani M., Vaz Pérez A. et al. Left atrial systolic and diastolic dysfunction in heart failure with normal left ventricular ejection fraction. *J Am Soc Echocardiogr* 2011;24:651–662. DOI: 10.1016/j.echo.2011.02.004.
  19. Mondillo S., Cameli M., Caputo M.L. et al. Early detection of left atrial strain abnormalities by speckle-tracking in hypertensive and diabetic patients with normal left atrial size. *J Am Soc Echocardiogr* 2011;24:898–908. DOI: 10.1016/j.echo.2011.04.014.
  20. Manaka M., Tanaka N., Takei Y. et al. Assessment of regional myocardial systolic function in hypertensive left ventricular hypertrophy using harmonic myocardial strain imaging. *J Cardiol* 2005;45:53–60.
  21. Kang S.J., Lim H.S., Choi B.J. et al. Longitudinal strain and torsion assessed by two-dimensional speckle tracking correlate with the serum level of tissue inhibitor of matrix metalloproteinase-1, a marker of myocardial fibrosis, in patients with hypertension. *J Am Soc Echocardiogr* 2008;21 (8):907–911. DOI: 10.1016/j.echo.2008.01.015.
  22. Krämer J., Niemann M., Liu D. et al. Two-dimensional speckle tracking as a non-invasive tool for identification of myocardial fibrosis in Fabry disease. *Eur Heart J* 2013;34 (21):1587–1596. DOI: 10.1093/eurheartj/eh098.
  23. Ishizu T., Seo Y., Kameda Y. et al. Left ventricular strain and transmural distribution of structural remodeling in hypertensive heart disease. *Hypertension* 2014;63 (3):500–506. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.113.02149.
  24. Shang Q., Tam L.S., Sanderson J.E. et al. Increase in ventricular-arterial stiffness in patients with psoriatic arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2012;51:2215–2223. DOI: 10.1093/rheumatology/kes213
  25. Borlaug B.A., Redfield M.M., Melenovsky V. et al. Longitudinal changes in left ventricular stiffness: a community-based study. *Circ Heart Fail* 2013;6:944–952. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.113.000383.
  26. Alekhin M.N. Ultrasonic methods of assessment of myocardial strain and their clinical significance. M: Viadar 2012, 88 pp. Russian (Алехин М.Н. Ультразвуковые методы оценки деформации миокарда и их клиническое значение. М: Виадар, 2012, 88 с).
  27. Boyd A.C., Lo Q., Devine K. et al. Left atrial enlargement and reduced atrial compliance occurs early in Fabry cardiomyopathy. *J Am Soc Echocardiogr* 2013;26:1415–1423. DOI: 10.1016/j.echo.2013.08.024
  28. Jellis C., Martin J., Narula J., Marwick T.H. Assessment of nonischemic myocardial fibrosis. *J Am Coll Cardiol* 2010;56 (2):89–97. DOI: 10.1016/j.jacc.2010.02.047.
  29. Biering-Sørensen T., Biering-Sørensen S.R., Olsen F.J. et al. Global Longitudinal Strain by Echocardiography Predicts Long-Term Risk of Cardiovascular Morbidity and Mortality in a Low-Risk General Population: The Copenhagen City Heart Study. *Circ Cardiovasc Imaging* 2017;10 (3). pii: e005521. DOI: 10.1161/CIRCIMAGING.116.005521.
  30. Di Bello V., Talini E., Dell’Omo G. et al. Early left ventricular mechanics abnormalities in prehypertension: a two-dimensional strain echocardiography study. *Am J Hypertens* 2010;23 (4):405–412. DOI: 10.1038/ajh.2009.258.
  31. Monaster S., Ahmad M., Braik A. Comparison between strain and strain rate in hypertensive patients with and without left ventricular hypertrophy: a speckle-tracking study. *Menoufia Medical Journal* 2014;27 (2):322–322.
  32. Imbalzano E., Zito C., Carerj S. et al. Left ventricular function in hypertension: new insight by speckle tracking echocardiography. *Echocardiography*. 2011;28 (6):649–657. DOI: 10.1111/j.1540-8175.2011.01410.x.
  33. Nahum J., Bensaïd A., Dussault C. et al. Impact of longitudinal myocardial deformation on the prognosis of chronic heart failure patients. *Circ Cardiovasc Imaging* 2010;3 (3):249–256. DOI: 10.1161/CIRCIMAGING.109.910893.
  34. Bertini M., Ng A.C., Antoni M.L. et al. Global longitudinal strain predicts long-term survival in patients with chronic ischemic cardiomyopathy. *Circ Cardiovasc Imaging* 2012;5 (3):383–391. DOI: 10.1161/CIRCIMAGING.111.970434.
  35. Lee W.H., Liu Y.W., Yang L.T., Tsai W.C. Prognostic value of longitudinal strain of subepicardial myocardium in patients with hypertension. *J Hypertens* 2016 Jun;34 (6):1195–200. DOI: 10.1097/HJH.0000000000000903.
  36. Wakami K., Ohte N., Asada K. et al. Correlation between left ventricular end-diastolic pressure and peak left atrial wall strain during left ventricular systole. *J Am Soc Echocardiogr* 2009;22 (7):847–851. DOI: 10.1016/j.echo.2009.04.026.
  37. Miyoshi H., Mizuguchi Y., Oishi Y. et al. Early detection of abnormal left atrial-left ventricular-arterial coupling in preclinical patients with cardiovascular risk factors: evaluation by two-dimensional speckle-tracking echocardiography. *Eur J Echocardiogr* 2011;12 (6):431–439. DOI: 10.1093/ejehocard/jer052.
  38. Miyoshi H., Oishi Y., Mizuguchi Y. et al. Association of left atrial reservoir function with left atrial structural remodeling related to left ventricular dysfunction in asymptomatic patients with hypertension: evaluation by two-dimensional speckle-tracking echocardiography. *Clin Exp Hypertens* 2015;37 (2):155–165. DOI: 10.3109/10641963.2014.933962.
  39. Abdel Rahman H., Hassan A.K., Abosetta A.H., Kishk Y.T. Increased left atrial stiffness in patients with atrial fibrillation detected by left atrial speckle tracking echocardiography. *The Egyptian Heart Journal* 2015;3 (67):217–223.
  40. Cameli M., Lisi M., Focardi M. et al. Left atrial deformation analysis by speckle tracking echocardiography for prediction of cardiovascular outcomes. *Am J Cardiol* 2012;110 (2):264–269. DOI: 10.1016/j.amjcard.2012.03.022.
  41. Her A.Y., Kim J.Y., Kim Y.H. et al. Left atrial strain assessed by speckle tracking imaging is related to new-onset atrial fibrillation after coronary artery bypass grafting. *Can J Cardiol* 2013;29 (3):377–383. DOI: 10.1016/j.cjca.2012.06.006.
  42. Kim D., Shim C.Y., Cho I.J. et al. Incremental Value of Left Atrial Global Longitudinal Strain for Prediction of Post Stroke Atrial Fibrillation in Patients with Acute Ischemic Stroke. *J Cardiovasc Ultrasound* 2016;24 (1):20–27. DOI: 10.4250/jcu.2016.24.1.20.
  43. Hwang H.J., Choi E.Y., Rhee S.J. et al. Left atrial strain as predictor of successful outcomes in catheter ablation for atrial fibrillation: a two-dimensional myocardial imaging study. *J Interv Card Electrophysiol* 2009;26 (2):127–132. DOI: 10.1007/s10840-009-9410-y.
  44. Saha S.K., Anderson P.L., Caracciolo G. et al. Global left atrial strain correlates with CHADS2 risk score in patients with atrial fibrillation. *J Am Soc Echocardiogr* 2011;24 (5):506–512. DOI: 10.1016/j.echo.2011.02.012.
  45. Costa C., González-Alujas T., Valente F. et al. Left atrial strain: a new predictor of thrombotic risk and successful electrical cardioversion. *Echo Res Pract* 2016;3 (2):45–52. DOI: 10.1530/ERP-16-0009.
  46. Kadappu K.K., Abhayaratna K., Boyd A. et al. Independent Echocardiographic Markers of Cardiovascular Involvement in Chronic Kidney Disease: The Value of Left Atrial Function and Volume. *J Am Soc Echocardiogr* 2016;29 (4):359–367. DOI: 10.1016/j.echo.2015.11.019.
  47. Teplova N.V. Clinical efficacy of angiotensin-converting enzyme inhibitors in the treatment of arterial hypertension. *Rossiyskiy meditsinskiy zhurnal* 2004;9:523–528. Russian (Теплова Н.В. Клиническая эффективность ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента в лечении артериальной гипертензии. *Российский медицинский журнал* 2004;9:523–528).

48. Brilla C. G., Funck R. C., Rupp H. Lisinopril-mediated regression of myocardial fibrosis in patients with hypertensive heart disease. *Circulation* 2000;102 (12):1388–1393. DOI: 10.1161/01. CIR. 102.12.1388.
49. Tsang T. S., Barnes M. E., Abhayaratna W. P. et al. Effects of quinapril on left atrial structural remodeling and arterial stiffness. *Am J Cardiol* 2006;97 (6):916–920. DOI: 10.1016/j.amjcard. 2005.09.143.
50. Diez J., Laviades C., Mayor G. et al. Arterial Disease/hypertension/angiotensin System: Increased Serum Concentrations of Procollagen Peptides in Essential Hypertension. *Circulation* 1995;91 (5):1450–1456.
51. Ageev F. T., Ovchinnikov A. G., Serbul V. M., Belenkov Ju. N. Left ventricle hypertrophy: the role of the renin-angiotensin system. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika* 2008;7 (2):98–108. Russian (Агеев Ф.Т., Овчинников А.Г., Сербул В.М., Беленков Ю.Н. Гипертрофия левого желудочка: роль ренин-ангиотензиновой системы. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2008;7 (2):98–108).
52. Xing S. S., Tan H. W., Bi X. P. et al. Felodipine reduces cardiac expression of IL-18 and perivascular fibrosis in fructose-fed rats. *Mol Med* 2008;14 (7–8):395–402. DOI: 10.2119/2008–00024.
53. Lukina Yu. V., Martsevich S. Yu. The bisoprolol – a high selective beta-blocker according to evidence based medicine. *Rational Pharmacother Cardiol* 2010;6 (1):103–107. Russian (Лукина Ю.В., Марцевич С.Ю. Бисопролол – высокоселективный бета-адреноблокатор с позиции доказательной медицины. Рациональная фармакотерапия в кардиологии 2010;6 (1):103–107).
54. Oganezova L. G. Bisoprolol – optimal beta-blocker for the treatment of cardiovascular diseases. *Russkij medicinskij zhurnal* 2012;11:560–562. Russian (Оганезова Л.Г. Бисопролол – оптимальный бета-адреноблокатор для лечения сердечно – сосудистых заболеваний. Русский медицинский журнал 2012;11:560–562.)
55. Wellstein A., Palm D., Belz G. G. Affinity and selectivity of beta-adrenoceptor antagonists in vitro. *J Cardiovasc Pharmacol* 1986;8 Suppl 11: S36–40.
56. Wellstein A., Palm D., Belz G. G. et al. Reduction of exercise tachycardia in man after propranolol, atenolol and bisoprolol in comparison to beta-adrenoceptor occupancy. *Eur Heart J* 1987;8 Suppl M:3–8.
57. Fukui M., Goda A., Komamura K. et al. Changes in collagen metabolism account for ventricular functional recovery following beta-blocker therapy in patients with chronic heart failure. *Heart Vessels* 2016;31 (2):173–182. DOI: 10.1007/s00380-014-0597-1.
58. Xiang S., Zhang N., Yang Z. et al. Achievement of a target dose of bisoprolol may not be a preferred option for attenuating pressure overload-induced cardiac hypertrophy and fibrosis. *Exp Ther Med* 2016;12 (4):2027–2038. DOI: 10.3892/etm. 2016.3570.
59. Porter K. E., Turner N. A. Cardiac fibroblasts: at the heart of myocardial remodeling. *Pharmacol Ther* 2009;123 (2):255–278. DOI: 10.1016/j.pharmthera. 2009.05.002.
60. Bujak M., Frangogiannis N. G. The role of TGF-beta signaling in myocardial infarction and cardiac remodeling. *Cardiovasc Res* 2007;74 (2):184–195. DOI: 10.1016/j.cardiores. 2006.10.002.
61. Ostroumova O. D., Kochetkov A. I., Lopukhina M. V. Comparative Analysis of the Efficacy of Fixed-Dose Combinations of Amlodipine/Lisinopril and Bisoprolol/Hydrochlorothiazide in Patients with Essential Arterial Hypertension Combined with Obesity and Overweight. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2017;13 (4):443–453. Russian (Остроумова О.Д., Кочетков А.И., Лопухина М.В. Сравнительный анализ эффективности фиксированных комбинаций аmlодипин/лизиноприл и бисопролол/гидрохлоротиазид у пациентов с гипертонической болезнью в сочетании с ожирением и избыточной массой тела. Рациональная фармакотерапия в кардиологии 2017;13 (4):443–453. DOI: 10.20996/1819-6446-2017-13-4-443-453.)

Поступила 04.06.18 (Received 04.06.18)

Ушкалова Е. А.<sup>1</sup>, Зырянов С. К.<sup>1,2</sup>, Затолочина К. Э.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет дружбы народов» (РУДН) Москва, Россия

<sup>2</sup> ГБУЗ «Городская клиническая больница № 24» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия

## МЕТОДЫ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ТЕРАПИИ ХРОНИЧЕСКОЙ ТРОМБОЭМБОЛИЧЕСКОЙ ЛЕГОЧНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ: СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ВЕДЕНИЮ ПАЦИЕНТОВ

Ключевые слова: хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия, таргетная фармакотерапия, риоцигуат.

Ссылка для цитирования: Ушкалова Е. А., Зырянов С. К., Затолочина К. Э. Методы лекарственной терапии хронической тромбоэмболической легочной гипертензии: современные подходы к ведению пациентов. Кардиология. 2018;58(11):82–93.

### РЕЗЮМЕ

В статье обсуждаются эпидемиология, патогенез и подходы к лечению хронической тромбоэмболической легочной гипертензии (ХТЭЛГ). Подчеркивается, что ХТЭЛГ является уникальной потенциально излечимой формой легочной гипертензии. «Золотым стандартом» лечения ХТЭЛГ является легочная тромбэндартерэктомия. Однако около 40% больных с ХТЭЛГ являются неоперабельными в связи с дистальными поражениями легочного сосудистого русла, недоступными для хирургического вмешательства, тяжестью гемодинамических нарушений или наличием других противопоказаний. Кроме того, почти у 50% больных с ХТЭЛГ после хирургического вмешательства отмечается персистирующая или рецидивирующая легочная гипертензия, требующая дальнейшего лечения. Этим пациентам в соответствии с современными рекомендациями показана лекарственная терапия. В статье приведены результаты основных клинических исследований препаратов таргетной терапии (антагонисты рецепторов эндотелина, простаноиды, ингибиторы фосфодиэстеразы-5, стимуляторы растворимой гуанилатциклазы). Единственным препаратом, который продемонстрировал выраженную клиническую эффективность с точки зрения улучшения гемодинамики, переносимости физической нагрузки и улучшения качества жизни пациентов, является стимулятор растворимой гуанилатциклазы риоцигуат. Эффективность и безопасность риоцигуата изучена в краткосрочных и длительных исследованиях с периодом наблюдения, достигающим 6 лет. Результаты этих исследований явились основанием для его одобрения регуляторными органами более 50 стран для лечения неоперабельной ХТЭЛГ и персистирующей или рецидивирующей ХТЭЛГ после перенесенной легочной тромбэндартерэктомии. В Евросоюзе, США и многих других странах риоцигуат – единственный препарат, одобренный для применения по данным показаниям.

Ushkalova E. A.<sup>1</sup>, Zyryanov S. K.<sup>1,2</sup>, Zatolochina K. E.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Peoples Friendship University of Russia (RUDN University), Moscow, Russia

<sup>2</sup> City Clinical Hospital № 24, Moscow, Russia

## METHODS OF PHARMACOLOGICAL TREATMENT OF CHRONIC THROMBOEMBOLIC PULMONARY HYPERTENSION. CURRENT APPROACHES TO THE PATIENTS MANAGEMENT

Keywords: chronic thromboembolic pulmonary hypertension; targeted pharmacotherapy; riociguat.

For citation: Ushkalova E. A., Zyryanov S. K., Zatolochina K. E. Methods of Pharmacological Treatment of Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension. Current Approaches to the Patients Management. Kardiologiia. 2018;58(11):82–93.

### SUMMARY

In this paper we have discussed epidemiology, pathogenesis, and approaches to treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH). CTEPH is a unique potentially curable form of pulmonary hypertension. The gold standard of CTEPH treatment is pulmonary thromboendarterectomy. However, about 40% of patients with CTEPH are inoperable due to distal surgically inaccessible lesions of the pulmonary vasculature, severe hemodynamic impairments, or other contraindications. In addition, nearly half of patients have persistent or recurrent pulmonary hypertension following surgery. Current guidelines support the use of pharmacotherapy in these patients. In the article we have presented results of main clinical studies of targeted drugs therapy (endothelin receptor antagonists, prostanoids, phosphodiesterase type 5 inhibitors, soluble guanylate cyclase stimulators) of patients with CTEPH. The only drug that has demonstrated robust clinical efficacy in terms of improvement hemodynamic parameters, exercise capacity and patients' quality of life is the stimulator of the soluble guanylate cyclase riociguat. The efficacy and safety of riociguat have been investigated in short-term and long-term studies with follow-up up to 6 years. Results of these studies have constituted the basis for

its approval by the regulatory authorities of more than 50 countries for the treatment of inoperable СТЕРН and persistent or recurrent СТЕРН after pulmonary thromboendarterectomy. In the European Union, USA and many other countries, riociguat is the only pharmacological agent approved for these indications.

**П**од термином «легочная гипертензия» (ЛГ) объединяют группу состояний, характеризующихся прогрессирующим повышением легочного сосудистого сопротивления (ЛСС) и приводящих к развитию правожелудочковой недостаточности и преждевременной смерти [1]. С момента первого описания заболевания Э. Ромбергом в 1891 г. взгляды на этиологию, патогенез и подходы к лечению ЛГ подверглись значительной эволюции. Первая международная классификация ЛГ, разработанная в 1960 г., включала хроническую постэмболическую ЛГ, легочную веноокклюзионную болезнь и первичную плексиформную артериопатию [2]. С тех пор классификация ЛГ неоднократно (в 1998, 2003 и 2008 гг.) пересматривалась. Согласно последней классификации, принятой в 2015 г., выделяют 5 основных категорий ЛГ:

1. легочная артериальная гипертензия (ЛАГ);
2. ЛГ вследствие патологии левых отделов сердца;
3. ЛГ вследствие заболеваний легких и/или гипоксии;
4. хроническая тромбоэмболическая ЛГ (ХТЭЛГ) и другие обструкции легочной артерии;
5. ЛГ с неясными или многофакторными механизмами [3].

В зависимости от тяжести заболевания в соответствии с классификацией, предложенной ВОЗ в 1998 г., выделяют 4 функциональных класса (ФК).

Несмотря на часто сходную клиническую картину, в основе развития разных категорий ЛГ лежат различные патогенетические звенья, что требует различных подходов к их лечению [1, 3–6]. В настоящее время единственной потенциально излечимой формой заболевания при своевременном установлении диагноза является ХТЭЛГ.

### **Определение и эпидемиология ХТЭЛГ**

ХТЭЛГ – прекапиллярная форма ЛГ, при которой хроническая обструкция крупных и средних ветвей легочных артерий, а также вторичные изменения микроциркуляторного русла легких приводят к прогрессирующему повышению ЛСС и давления в легочной артерии (ДЛА) с развитием тяжелой дисфункции правых отделов сердца и сердечной недостаточности [1].

В настоящее время ХТЭЛГ рассматривается как редкое осложнение острой тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА). Однако истинная частота развития ХТЭЛГ остается неизвестной и, по-видимому, недооцененной, так как в большинстве исследований она оценивалась в течение первых 12–24 мес после перенесенной ТЭЛА, хотя дебют заболевания может быть отсрочен на многие годы вследствие постепенного развития дистальной васкулопатии [1, 3]. Определение истинной частоты

ХТЭЛГ также затрудняет недостаточная изученность ее патогенеза, поскольку эпизод острой ТЭЛА имеется в анамнезе лишь у 25–75% пациентов с верифицированным диагнозом [5–7].

Согласно данным 8 исследований, проведенных в Европе и США, частота развития ХТЭЛГ у пациентов, перенесших ТЭЛА, составляет 0,1–9,1% (в среднем 4%), по данным японских исследований – 10% [8]. Результаты систематических обзоров и мета-анализов, проведенных в последние годы, предполагают, что ХТЭЛГ развивается примерно у 3–4% пациентов, выживших после ТЭЛА [8, 9], что соответствует 3–5 случаям на 100 тыс. населения в год [8]. Рассчитанная ежегодная частота ХТЭЛГ по состоянию на 2015 г. во Франции, Германии, Италии, Испании, Великобритании, США и Японии составила 43 случаев на 1 млн населения [8]. В то же время заболеваемость ХТЭЛГ Германии в 2016 г. составила 5,7 на 1 млн [10], что, в свою очередь, значительно превышало ранее полученные данные в Великобритании (1,75 на 1 млн в 2005 г.) [11] и Испании (0,9 на 1 млн в 2007–2008 гг.) [12]. В более позднем исследовании, проведенном во всех центрах ЛГ Великобритании в 2010–2011 гг., распространенность ХТЭЛГ составила в Англии 16,6 на 1 млн, в Шотландии – 14,3 на 1 млн, в Уэльсе – 12,3 на 1 млн, а доля ХТЭЛГ в структуре вновь диагностированных за этот период случаев ЛГ – 14% [5]. По данным Самарского центра ЛГ, доля ХТЭЛГ в структуре ЛГ достигает 24,7% [13].

Полученные данные позволяют предположить, что повышение частоты развития и распространенности ХТЭЛГ, которое регистрируется в исследованиях последних лет, связано с улучшением ее диагностики, особенно в специализированных центрах ЛГ с большим опытом. Тем не менее, согласно результатам систематического обзора, в 2013 г. в Европе и США в среднем диагностировалось лишь 14,2% случаев ХТЭЛГ, что позволяет прогнозировать значительное повышение частоты данной формы ЛГ в ближайшее десятилетие в связи с улучшением диагностики, постарением населения и расширением знаний в области патогенеза заболевания [8].

### **Патогенез, факторы риска развития ХТЭЛГ, прогноз**

Согласно современным представлениям, ХТЭЛГ является поздним осложнением одного или множественных эпизодов ТЭЛА в случае, когда тромбы не подвергаются полному лизису после антикоагулянтной терапии в течение не менее 3 мес [14]. Не подвергшиеся лизису организованные тромботические массы вызывают

обструкцию крупных и средних ветвей легочных артерий, что приводит к повышению сосудистого сопротивления и развитию ЛГ [15]. Высвобождение из тромбоцитов и эндотелия сосудосуживающих веществ (в частности, эндотелина-1) и нарушение продукции вазодилататоров (оксид азота, простациклин) способствуют дальнейшему повышению сосудистого тонуса, повреждению микровазкулярного русла и ремоделированию сосудов в неокклюзированных сегментах легких [14–16].

Особое значение в патогенезе ЛГ придают сигнальному пути оксида азота (NO). NO, являющийся ключевым регулятором индуцированной кровотоком вазодилатации в легких [17, 18], продуцируется в сосудистом эндотелии, дыхательных путях и альвеолярных эпителиальных клетках и диффундирует в мышечный слой сосудов, где связывается с простетической группой гема растворимой гуанилатциклазы (pGC), которая при соединении с NO начинает продуцировать вторичный мессенджер – циклический гуанозина монофосфат (цГМФ) [19]. Это приводит к активации цГМФ-зависимой протеинкиназы, снижению концентрации внутриклеточного кальция и угнетению сокращений гладкой мускулатуры сосудов [18]. Снижение уровней эндогенного NO и нарушения в сигнальном пути NO – pGC – цГМФ, продемонстрированные у пациентов с ЛАГ, ХТЭЛГ и некоторыми другими состояниями [17, 20], вызывают развитие дисфункции эндотелия в легочном русле, пролиферацию гладкомышечных клеток легочной артерии, вазоконстрикцию, агрегацию тромбоцитов, фиброз, мобилизацию лейкоцитов и развитие воспаления, гипертрофию сердечной мышцы и ремоделирование легочных сосудов [18].

В последние годы показано, что сигнальный путь NO – pGC – цГМФ регулирует значительно больше функций тромбоцитов, чем предполагали ранее, что представляет интерес с точки зрения объяснения благоприятных эффектов стимуляторов pGC при ЛГ [21].

Таким образом, ХТЭЛГ является «двойным» поражением легочного сосудистого русла с вовлечением как макро-, так и микровазкулярного компонентов [15, 22]. Неполное рассасывание тромбоемболических масс может быть следствием нарушения коагуляции на фоне воспаления, инфекции, иммунных изменений и/или генетической предрасположенности, а также нарушений процесса ремоделирования сосудов, включающего дефектный ангиогенез и отложенное начало фибринолиза, связанное с дисфункцией эндотелия [15, 22].

Существенную ассоциацию между ХТЭЛГ и традиционными факторами риска тромбоемболии (дефицит антитромбина, протеина С, протеина S, плазминогена, V фактора свертывания) в большинстве исследований продемонстрировать не удалось [15, 23]. Однако у боль-

ных ХТЭЛГ чаще, чем у населения в целом, выявляются волчаночный антикоагулянт (10% больных), антифосфолипидные антитела и/или волчаночный антикоагулянт (20%) [1, 6]. Примерно у 40% больных обнаруживают повышенную активность VIII фактора свертывания крови, ассоциирующегося с развитием венозных тромбозов. Кроме того, для пациентов с ХТЭЛГ характерны группы крови (II, III или IV), ассоциирующиеся с повышенным уровнем фактора Виллебранда, играющего важную роль в адгезии и агрегации тромбоцитов [1, 24]. У этих больных также часто обнаруживают повышенные уровни липопротеина (а), способного угнетать фибринолиз путем конкуренции с плазминогеном [1, 15]. В тромбоцитах у пациентов с ХТЭЛГ найдены повышенные уровни одного из наиболее важных ингибиторов фибринолиза – активируемого тромбином ингибитора фибринолиза (ТАФИ) [15]. Патология тромбоцитов, дисфункция эндотелия и другие прокоагуляционные факторы, способствующие развитию ТЭЛА, могут также приводить к образованию локальных тромбов [1, 15], а индуцированная гипоксией активация эндотелиальных, мезенхимальных и иммунных клеток – к развитию фиброза [25].

Независимые факторы риска развития ХТЭЛГ включают спленэктомия в анамнезе, инфицированные вентрикуло-атриальные шунты, центральные внутривенные катетеры или электроды электрокардиостимуляторов, миелодиспластический синдром, заместительную терапию гормонами щитовидной железы, онкологические и хронические воспалительные заболевания, в частности, воспалительные заболевания кишечника и остеомиелит [1, 16, 22]. Наличие коморбидных состояний ассоциируется с ухудшением прогноза при ХТЭЛГ [26].

В целом прогноз у больных с ХТЭЛГ в отсутствие своевременного лечения неблагоприятный. У пациентов без гемодинамических признаков правожелудочковой недостаточности, по данным небольшого исследования (n=76), средняя выживаемость составляет 4,3 года, с правожелудочковой недостаточностью – 1,7 года [27]. У пациентов с ДЛА >50 мм рт. ст. 2-летняя выживаемость, по результатам этого исследования, составила 20%, 5-летняя – 14% [27]. В другом исследовании у 53 пациентов со средним ДЛА >30 мм рт. ст. 3-летняя выживаемость не превышала 10% [28]. Прогноз значительно улучшается при специфическом лечении.

### *Лечение больных с ХТЭЛГ*

Терапию больных с ХТЭЛГ подразделяют на специфическую и поддерживающую. Первая включает легочную тромбэндартерэктомию (ТЭЭ), таргетную фармакотерапию и баллонную ангиопластику легочных артерий, последняя – применение антикоагулянтов, диуретиков, сердечных гликозидов и оксигенотерапию [1].

## Хирургическое лечение

«Золотым стандартом» специфической терапии является хирургическое лечение – легочная ТЭЭ, позволяющая полностью излечить ХТЭЛГ у значительного числа пациентов [29, 30]. При правильном отборе пациентов ТЭЭ, выполненная специалистами центров ЛГ с большим опытом подобных операций, может приводить почти к полной нормализации легочной гемодинамики со значительным и практически немедленным снижением ЛСС и среднего ДЛА и увеличению сердечного индекса [29, 30]. Больничная смертность в специализированных центрах ЛГ в настоящее время находится на уровне около 5% [31, 32], а в центрах с наибольшим опытом – 2,2% [32]. По данным Европейского регистра (n=679), 3-летняя выживаемость оперированных пациентов составляет 89% (по сравнению с 70% не подвергшихся хирургическому вмешательству) [33], а 10-летняя выживаемость после выписки из больницы, по данным исследования, проведенного в Великобритании, – 72%, причем 49% смертей этих больных не связаны с ХТЭЛГ [34]. В других эпидемиологических исследованиях средняя годовичная выживаемость пациентов после легочной ТЭЭ достигала >90%, 5-летняя – >80%, 6–10-летняя – >70% [29].

Результаты хирургического вмешательства зависят от многих факторов, включая тип и степень нарушения перфузии различных отделов легких, параметры центральной гемодинамики, характер и распространенность поражения легочных артерий [1]. Операционная смертность в значительной степени зависит от ЛСС: в случае, если оно превышает в предоперационном периоде 1200 дин·с·см<sup>-5</sup>, смертность может возрастать в 5–10 раз [35]. Другими факторами, влияющими на прогноз у пациентов, перенесших ТЭЭ, являются ФК по ВОЗ, риск персистирующей или рецидивирующей ХТЭЛГ, а также рецидив ТЭЛА [1].

Значительная часть (около 40%) больных с ХТЭЛГ являются неоперабельными в связи с дистальными поражениями легочного сосудистого русла, труднодоступными для хирургического вмешательства, тяжестью гемодинамических нарушений (например, ЛСС >2000 дин·с·см<sup>-5</sup>) или наличием других противопоказаний [1, 7, 31, 36]. Среди неоперабельных пациентов примерно у 50% наблюдаются дистальные поражения сосудистого русла, у 13% – коморбидность, у 10% – высокое ЛСС [7]. Кроме того, почти у половины больных с ХТЭЛГ, перенесших тромбэндартерэктомию, отмечается персистирующая или рецидивирующая ХТЭЛГ, требующая дальнейшего лечения [34, 37].

Еще одним методом хирургического лечения, который может приводить к улучшению гемодинамических показателей у больных с ХТЭЛГ, является баллонная ангиопластика, однако, согласно современным рекомен-

дациям, этот метод не может быть рекомендован в связи с недостаточной изученностью [3]. В настоящее время нет общепризнанной стандартной техники баллонной ангиопластики, отсутствуют четкие критерии отбора пациентов, а недостаточность данных доказательной медицины не позволяет в полной мере оценить ее эффективность, безопасность и отдаленные исходы [4, 38].

Пациентам, не подлежащим ТЭЭ или отказывающимся от нее, а также больным с персистирующей или рецидивирующей формой ХТЭЛГ после легочной эндартерэктомии, согласно современным рекомендациям, показана специфическая лекарственная терапия [3, 37, 39].

## Лекарственная терапия

Целью специфической фармакотерапии являются улучшение и стабилизация клинического состояния, улучшение переносимости физических нагрузок и гемодинамических показателей, замедление темпов прогрессирования заболевания, снижение потребности в госпитализациях, повышение качества жизни пациентов и улучшение прогноза [40].

Исходя из роли сосудисто-активных веществ в патогенезе заболевания, мишенями для действия лекарственных средств могут быть избыточная активация системы эндотелина, дефицит эндогенного простагландина и оксида азота (табл. 1), что послужило основанием для роста в последние годы числа случаев назначений больным ХТЭЛГ не по показаниям («off-label») лекарственных средств из группы антагонистов рецепторов эндотелина (бозентан, амбризентан, мацитентан) и ингибиторов фосфоэстеразы-5 – ФДЭ-5 (силденафил, тадалафил) [41]. По данным международного регистра (n=679), фармакотерапия препаратами этих групп назначается 38% пациентов в момент установления диагноза ХТЭЛГ, при этом частота назначений в разных странах колеблется от 2,2 до 88,9% [7]. В 6 европейских странах в период между 2006 и 2009 г. примерно 60% пациентов получали антагонисты эндотелина, 34% – ингибиторы ФДЭ-5 и 6% – простаноиды [42]. Доля пациентов с ХТЭЛГ, получающих эти препараты, растет: в США в период с 2005 по 2007 г. она увеличилась с 20 до 37% [43], а в Великобритании в период с 2001 по 2006 г. – с 29 до 67% у пациентов, перенесших легочную ТЭЭ, и с 70 до 90% – у неоперабельных больных [11].

Препараты этих групп изучались в плацебо-контролируемых рандомизированных клинических исследованиях (РКИ), однако убедительных доказательств эффективности большинства из них у пациентов с ХТЭЛГ получить не удалось (табл. 2). Помимо исследований, включенных в табл. 2, к настоящему времени досрочно остановлено многоцентровое двойное слепое плацебо-контролируемое РКИ амбризентана у пациентов с неоперабельной ХТЭЛГ AMBER-1 [52], однако его результаты не опу-

Таблица 1. Характеристика основных групп лекарственных средств, применяемых при легочной гипертензии [44–47]

| Сигнальный путь                   | Фармакологическая группа (лекарственных средств)                    | Механизм действия   | Примечание   |
|-----------------------------------|---|---|--|
| Активация системы эндотелина-1    | Блокаторы рецепторов эндотелина (амбризентан, бозентан, мацитентан) | Устраняют сосудосуживающее и митогенное действие эндотелина-1 посредством связывания с рецепторами типа А (гладкая мускулатура легочных сосудов) и В (гладкая мускулатура и эндотелий сосудов)  | <p>Все препараты обычно хорошо переносятся, наиболее частые НЯ: боль в животе, покраснение кожи, головная боль, периферические отеки, гипотензия и заложенность в носу.</p> <p>Могут вызывать дозозависимое повышение уровня печеночных аминотрансфераз, анемию, атрофию семенных канальцев.</p> <p>Бозентан может снижать эффективность пероральных контрацептивов, снижать концентрации субстратов СYP3A4 и усиливать метаболизм варфарина, а также изменять концентрации в плазме силденафила.</p> <p>Следует избегать одновременного применения мацитентана с сильными индукторами или ингибиторами СYP3A4.</p> <p>В связи с тератогенностью все препараты противопоказаны во время беременности</p>   |
| Дефицит эндогенного простациклина | Простаноиды (илопрост ингаляционный)                                | Синтетический аналог простациклина. Вызывает вазодилатацию преимущественно легочных артериальных сосудов, снижает агрегацию, адгезию и активацию тромбоцитов  | <p>При ингаляционном введении вызывает меньше системных НЯ, в том числе снижается риск развития системной гипотензии и вентиляционно-перфузионного дисбаланса, но может вызывать реактивный бронхоспазм.</p> <p>Наиболее частые НЯ: кашель, головная боль, тошнота, боль в нижней челюсти/тризм и др.</p> <p>В России ингаляционный илопрост одобрен для лечения среднетяжелой и тяжелой форм ЛАГ (некоторые формы) и неоперабельных форм ХТЭЛГ [1, 48]</p>  |
|                                   | Ингибиторы ФДЭ-5 (силденафил)                                       | Ингибируя фосфодиэстеразу-5 – фермент, катализирующий гидролиз цГМФ, увеличивают содержание цГМФ в гладкомышечных клетках легочных сосудов и вызывают их расширение   | <p><b>Наиболее частые НЯ:</b><br/>головная боль, диспепсия, покраснение кожи, носовое кровотечение, транзиторные нарушения цветового зрения.</p> <p>Может снижать системное АД и вызывать эрекцию.</p> <p>Риск развития НЯ повышается при применении в дозе &gt;60 мг/сут.</p> <p>Противопоказано одновременное применение с нитратами, риоцигуатом и другими ингибиторами фосфодиэстеразы. При одновременном применении с антигипертензивными препаратами следует мониторировать АД.</p> <p>Не рекомендуется одновременное применение с сильными ингибиторами СYP3A4</p>  |
| Дефицит оксида азота              | Стимуляторы гуанилатциклазы (риоцигуат)                             | <p>Риоцигуат стимулирует рГЦ – ключевой внутриклеточный фермент в NO-сигнальном пути, принимающий участие в синтезе цГМФ. Увеличение концентрации цГМФ приводит к вазодилатационным, антипролиферативным, антифибротическим и противовоспалительным эффектам.</p> <p>Риоцигуат имеет двойной механизм действия. Он sensibilizes рГЦ к эндогенному NO путем стабилизации связи NO-рГЦ. Риоцигуат также напрямую стимулирует рГЦ через другой участок связи, независимо от NO. Способность риоцигуата увеличивать синтез цГМФ независимо от оксида азота представляется весьма важной особенностью механизма действия препарата, поскольку легочная гипертензия ассоциируется с эндотелиальной дисфункцией и нарушением синтеза оксида азота.</p> <p>Риоцигуат повышает активность рГЦ в 73 раза путем прямой стимуляции и в 122 раза в присутствии NO [12, 49]</p> | <p>Является единственным представителем данного класса лекарственных средств. Преимуществом риоцигуата перед ингибиторами фосфодиэстеразы-5 является его способность стимулировать синтез цГМФ в условиях дефицита оксида азота, который наблюдается у пациентов с ЛГ и продолжает нарастать по мере прогрессирования заболевания [50]. Хорошо переносится. Наиболее частые НЯ: периферические отеки, головная боль, головокружение, диспепсия, тошнота, рвота, диарея.</p> <p>Противопоказан во время беременности и в период грудного вскармливания.</p> <p>Не вступает во взаимодействие с варфарином, при одновременном применении коррекции дозы не требуется.</p> <p>Противопоказано одновременное применение с нитратами, донаторами NO и ингибиторами фосфодиэстеразы [49, 51]</p> |

ЛАГ – легочная артериальная гипертензия; ХТЭЛГ – хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия; НЯ – нежелательные явления; АД – артериальное давление; ФДЭ-5 – фосфодиэстераза-5; цГМФ – циклический гуанозинмонофосфат; рГЦ – растворимая гуанилатциклаза.

Таблица 2. Рандомизированные плацебо-контролируемые клинические исследования ЛАГ-специфических препаратов, применяемых для лечения больных с ХТЭЛГ

| ЛС         | Исследование   | Участники   | Режим терапии  | Первичная конечная точка   | Исходы  | Автор (-ы)                                      |
|------------|--|---|--|--|---|---|
| Риоцигуат  | Международное многоцентровое двойное слепое ПК РКИ CHEST-1 | 261 пациент с неоперабельной ХТЭЛГ или персистирующей, или рецидивирующей ЛГ после легочной ТЭЭ (173 получали риоцигуат)        | Таблетки внутрь до 2,5 мг 3 раза в сутки 16 нед  | Изменение рБМХ к концу 16-й недели по сравнению с исходной   | ↑ рБМХ на 46 м (p<0,001); ↓ ЛСС (-246 дин·с·см <sup>-5</sup> , p<0,001); ↓ уровня NT-proBNP – 444 пг/мл (p<0,001); ↓ ФК у 33% пациентов (p=0,0023); ↓ индекса одышки по Боргу (p=0,004); ↑ качества жизни по опроснику EQ5D (p<0,001)   | H. Ghofrani и соавт. [56], N. Kim и соавт. [57] |
| Силденафил | Двойное слепое ПК пилотное РКИ                             | 19 пациентов с неоперабельной и резидуальной ХТЭЛГ (9 получали силденафил)  | Внутрь 40 мг 3 раза в сутки 12 нед   | Изменение рБМХ к концу 12-й недели по сравнению с исходной   | Первичная конечная точка не достигнута (+17,5 м; НЗ); улучшение ФК у 44% пациентов и ЛСС (-197 дин·с·см <sup>-5</sup> ; p=0,044); ↓ ср. ДЛАср. (-6,2; нд); отсутствие статистически значимых различий по шкале одышки Борга, СВ, NT-proBNP, качеству жизни по CAMPHOR                           | J. Suntharalingam и соавт. [53]                 |
| Илопрост   | Двойное слепое ПК РКИ AIR-1                                | 203 пациента с тяжелой ЛАГ (III–IV ФК по NYHA) или неоперабельной ХТЭЛГ (n=57), 101 из которых получали илопрост                | Ингаляционно 2,5–5 мкг 6–9 раз в сутки (медиана суточной дозы 30 мкг). Продолжительность исследования 12 нед | Комбинированная конечная точка: улучшение к концу 12 недель ФК по NYHA и ΔБМХ (не менее чем на 10%) при отсутствии клинического ухудшения и смерти | Комбинированная конечная точка достигнута у 16,8% в группе илопроста по сравнению с 4,9% в группе плацебо (p=0,007). ↑ рБМХ на 36,4 м (p=0,004). Улучшение ФК по NYHA (p=0,03). Наблюдалось также улучшение по показателю ЛСС перед ингаляцией (<0,01), а также по некоторым другим показателям | H. Olschewski и соавт. [54]                     |
| Бозентан   | Многоцентровое двойное слепое ПК РКИ BENEFIT               | 157 пациентов с неоперабельной ХТЭЛГ или персистирующей/рецидивирующей ЛГ после легочной эндартерэктомии (77 получали бозентан) | Внутрь до 125 мг 3 раза в сутки. Продолжительность исследования 16 нед                                       | 2 независимые первичные конечные точки:<br>1. Изменение ЛСС (% от исходного),<br>2. Изменение рБМХ к концу 16-й недели по сравнению с исходной     | Снижение ЛСС на 24,1% (p<0,0001); отсутствие улучшения рБМХ (+2,2 м; НЗ); наблюдались некоторые улучшения по вторичным конечным точкам  | X. Jaïs и соавт. [55]                           |
| Мацитентан | Международное многоцентровое двойное слепое ПК РКИ MERIT-1 | 80 пациентов с неоперабельной ХТЭЛГ (40 получали мацитентан)  | 10 мг внутрь 1 раз в сутки, 16 нед   | ЛСС к концу 16-й недели (% от исходного)   | ↓ ЛСС (p=0,041); ↑ рБМХ (+34 м; p=0,033); ↓ NT-proBNP (p=0,040) Также наблюдались некоторые другие улучшения  | H. Ghofrani и соавт. [60]                       |

ЛС – лекарственное средство; ПК – плацебо-контролируемое; РКИ – рандомизированное контролируемое исследование; ЛГ – легочная гипертензия; ТЭЭ – тромбэндартерэктомия; рБМХ – расстояние, пройденное в тесте с 6-минутной ходьбой; ФК – функциональный класс; ЛАГ – легочная артериальная гипертензия; ЛСС – легочное сосудистое сопротивление; НЗ – незначимо статистически; СИ – сердечный индекс; СВ – сердечный выброс; Ср. ДЛА – среднее давление в легочной артерии; NT-proBNP – N-концевой фрагмент предшественника мозгового натрийуретического пептида.

бликованы. Вместо предполагаемых 160 пациентов, в том числе 72, которые должны были получать активный препарат, в исследование были включены в общей сложности 33 пациента, что не позволило обеспечить его необходимую статистическую мощность. Некоторые РКИ других препаратов, например силденафила [53], также включали крайне ограниченное число пациентов (n=19). Исследования ЛАГ-специфических препаратов для лечения ХТЭЛГ в большинстве своем продемонстрировали неоднозначные результаты.

Единственным лекарственным средством, при применении которого в рамках большого хорошо спланированного исследования CHEST-1 была продемонстрирована клиническая эффективность с точки зрения улучшения гемодинамических параметров (в частности ЛСС), переносимости физической нагрузки (расстояние, пройденное в тесте с 6-минутной ходьбой – рБМХ), уменьшения уровней NT-proBNP, ФК по ВОЗ, уменьшения индекса одышки по Боргу и улучшения качества жизни пациентов, является стимулятор растворимой гуанилатциклазы риоцигуат [56, 57]. Риоцигуат хорошо переносится пациентами, преимущественно вызывая нетяжелые нежелательные явления (НЯ), среди которых наиболее часто встречались головная боль, головокружение, периферические отеки, диспепсия, диарея и некоторые другие НЯ [49, 58]. Наиболее частыми серьезными НЯ в исследовании CHEST-1 были правожелудочковая недостаточность, которая наблюдалась у 3% пациентов как в основной, так и в контрольной группе; синкопе (2% в группе риоцигуата и 3% в группе плацебо) и кровохарканье (2% в группе риоцигуата). Благоприятное соотношение пользы и риска у риоцигуата стало основанием для его одобрения регуляторными органами разных стран, включая Российскую Федерацию, для применения, в том числе у неоперабельных больных с ХТЭЛГ и пациентов с персистирующей или рецидивирующей ХТЭЛГ после хирургического лечения (перенесенной ТЭЭ). В настоящее время он остается единственным пероральным лекарственным средством, одобренным по данному показанию более чем в 50 странах мира [59]. Стоит также отметить, что ингаляционный илопрост в России также имеет показание для лечения неоперабельных пациентов с ХТЭЛГ, во многом благодаря успешным результатам исследования AIR-1 [54].

Эффективность и безопасность риоцигуата у больных с ХТЭЛГ подтверждены в краткосрочном (16 нед), характерном для ЛГ формате РКИ, CHEST-1. Примечательно, что долгосрочные исходы, включая оценку безопасности и переносимости, были изучены в открытом исследовании CHEST-2. В него были включены 237 участников исследования CHEST-1. Пациенты получали индивидуально подобранную дозу риоцигуата (преимущественно

2,5 мг 3 раза в сутки). Большинство участников наблюдались на протяжении 2 лет. При наблюдении за пациентами в течение 1 года улучшения показателей рБМХ, ФК по ВОЗ и др., которые наблюдались в конце исследования CHEST-1, в целом сохранялись, что может свидетельствовать о стабильном терапевтическом эффекте препарата. Профиль нежелательных явлений риоцигуата был схож с таковым в CHEST-1. Более того, в CHEST-2 большинство пациентов получали максимальную дозировку риоцигуата через 1 год, при этом изменение дозировки наблюдалось нечасто, что свидетельствует в пользу переносимости препарата при длительном применении. Важно отметить также, через 2 года данного продолжительного исследования общая выживаемость пациентов составила 93%; выживаемость без клинического ухудшения составила 82%. НЯ стали причиной выбывания из исследования лишь у 6% пациентов [51, 61]. Кроме того, исследование CHEST-2 продемонстрировало значительную ассоциацию между общей выживаемостью и рБМХ, а также концентрацией NT-proBNP, как исходными, так и при последующем наблюдении. ФК не ассоциировался с выживаемостью в целом, но ассоциировался с выживанием без клинического ухудшения. Полученные данные позволили авторам прийти к заключению, что риоцигуат можно применять у больных с ХТЭЛГ в течение длительного времени, а рБМХ и концентрация NT-proBNP являются надежными прогностическими маркерами [51].

Основной целью исследования СТЕРН EAS (n=300), медиана продолжительности которого составила 47 нед, явилась оценка безопасности и переносимости риоцигуата у пациентов с неоперабельной или персистирующей/рецидивирующей ХТЭЛГ после перенесенной ТЭЭ, которые не получали адекватное лечение и не могли принять участие в других исследованиях по изучению ХТЭЛГ. Следует отметить, что препарат изучался как у ранее не получавших, так и у пациентов, которые ранее получали терапию ингибиторами ФДЭ-5, простаноидами, антагонистами рецепторов эндотелина [62]. Среди ранее получавших терапию пациентов 19% принимали ингибиторы ФДЭ-5 (наиболее часто силденафил – 14%), 15% – блокаторы рецепторов эндотелина (наиболее часто бозентан – 12%) и 8% – комбинированную терапию (наиболее часто ингибитор ФДЭ-5 + блокатор рецепторов эндотелина), в том числе 1 пациент – комбинацию 3 препаратов. Результаты данного исследования продемонстрировали хорошую переносимость пациентами с ХТЭЛГ, что согласуется с данными исследований III фазы CHEST-1, CHEST-2. Профиль безопасности и переносимость риоцигуата у пациентов, у которых происходила смена терапии, и пациентов, ранее не получавших таковую, были схожими (независимо от их предшествующего режима лечения ЛАГ-специфической терапией). В исследовании

Один для ЛАГ и ХТЭЛГ



# Стимулятор



Научный прогресс для возвращения  
к полноценной жизни

 **Адемпас®**  
риоцигуат

**АДЕМПАС®.** Международное непатентованное наименование: риоцигуат. Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой. Одна таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит 0,50; 1,00; 1,50; 2,00 или 2,50 мг риоцигуата микронизированного. **Показания к применению:** хроническая тромбоемболическая легочная гипертензия (ХТЭЛГ), группа 4 по классификации ВОЗ; неоперабельная ХТЭЛГ, персистирующая или рецидивирующая ХТЭЛГ после оперативного лечения; легочная артериальная гипертензия (ЛАГ), группа 1 по классификации ВОЗ, II–III ФК по классификации ВОЗ (в монотерапии либо в комбинации с антагонистами рецепторов эндотелина или простаноидами): идиопатическая ЛАГ, наследственная ЛАГ, ЛАГ, ассоциированная с болезнями соединительной ткани. **Противопоказания:** одновременное применение с ингибиторами ФДЭ-5 (такими как силденафил, тадалафил, варденафил); тяжелые нарушения функции печени (более 9 баллов по шкале Чайлд-Пью, класс С, опыт клинического применения отсутствует); повышенная чувствительность к риоцигуату или любому другому компоненту, входящему в состав препарата; беременность и период грудного вскармливания; одновременный прием с нитратами или донаторами оксида азота (такими как амилнитрит) в любой лекарственной форме; легочная гипертензия,

ассоциированная с идиопатическими интерстициальными пневмониями (ЛГ-ИИП); возраст до 18 лет; врожденный дефицит лактазы, непереносимость лактозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция (в связи с наличием в составе лактозы); тяжелая артериальная гипотензия на момент начала терапии (систолическое артериальное давление менее 95 мм рт.ст., опыт клинического применения отсутствует); тяжелые нарушения функции почек (клиренс креатинина менее 15 мл/мин) и применение у пациентов, находящихся на гемодиализе (опыт клинического применения отсутствует). **С осторожностью:** необходимо соблюдать дополнительную осторожность при назначении препарата в следующих ситуациях: у пациентов с легочной гипертензией, имеющих дополнительные факторы риска кровотечения из дыхательных путей, особенно у тех, кто получает антикоагулянтную терапию; у пациентов, получающих гипотензивную терапию или имеющих исходную артериальную гипотензию, гиповолемию, либо тяжелую обструкцию путей оттока из левого желудочка или вегетативную дисфункцию; при одновременном применении с сильными ингибиторами изоферментов CYP и P-gp/BCRP, такими как азоловые противогрибковые средства (например, кетоконазол, итраконазол) или ингибиторами протезазы ВИЧ (например, ритонавир), в связи с выраженным увеличением

экспозиции риоцигуата; при одновременном применении с сильными ингибиторами изофермента CYP1A1, такими как ингибитор тирозинкиназы эрлотиниб, и сильными ингибиторами P-gp/BCRP, такими как иммуносупрессивный препарат циклоспорин А, может увеличиваться экспозиция риоцигуата; у пациентов с нарушениями функции почек (клиренс креатинина менее 80 мл/мин, но более 15 мл/мин); у пациентов с умеренным нарушением функции печени (7-9 баллов по шкале Чайлд-Пью, класс В); у пациентов пожилого возраста (65 лет и старше). **Побочное действие:** очень часто – головокружение, головная боль, диспепсия, диарея, тошнота, рвота, периферические отеки, часто – гастроэнтерит, анемия (включая соответствующие лабораторные показатели), учащенное сердцебиение, снижение артериального давления, кровохарканье, носовое кровотечение, заложенность носа, гастрит, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, дисфагия, боль в разных отделах ЖКТ, запор, вздутие живота. **Регистрационный номер:** ЛП-002639. Актуальная версия инструкции от 05.10.2017. **Производитель:** Байер АГ, Германия. Отпускается по рецепту врача. Подробная информация (включая информацию о способе применения и дозе) содержится в инструкции по применению.

СТЕРН EAS не обнаружено новых сигналов безопасности риоцигуата; наблюдались улучшения рБМХ и ФК по ВОЗ. Важно отметить, что во время «отмывочного» периода был продемонстрирован допустимый профиль безопасности [62]. Исследование СТЕРН EAS предоставляет врачу важную информацию, а именно свидетельствует о безопасности и определенной эффективности не только лечения риоцигуатом пациентов, ранее не получавших ЛАГ-специфическую терапию, но и тех, которые переводятся на терапию риоцигуатом с терапии, назначенной не по показаниям.

Недавно проведенное открытое многоцентровое исследование, проведенное в 13 центрах ЛГ в Германии, показало, что улучшение рБМХ и ФК, достигнутое при краткосрочном (12 нед) применении риоцигуата у больных с неоперабельной ХТЭЛГ (n=41) и ЛАГ (n=27), сохраняется в течение не менее 4 лет. Через 48 мес терапии рБМХ увеличилось на 69 м по сравнению с исходным, а улучшение/стабилизация/ухудшение ФК отмечено соответственно у 50/45/5% пациентов. Трехлетняя выживаемость составила 91%, а выживаемость без клинического ухудшения – 49%. Особо следует отметить высокую 6-летнюю выживаемость пациентов с ЛАГ и ХТЭЛГ в данном исследовании – 81%. Новых сигналов безопасности при длительном лечении риоцигуатом (медиана >6 лет) не выявлено [63].

Еще одно международное многоцентровое исследование риоцигуата, выполненное в ретроспективном формате, CAPTURE, изучало причины и методы перевода пациентов с ЛАГ или неоперабельной либо персистирующей/рецидивирующей ХТЭЛГ с других препаратов на риоцигуат в медицинской практике [64]. В исследовании были проанализированы медицинские записи 125 пациентов (68% с ХТЭЛГ) в течение 12 мес до перевода и 5 мес после перевода на риоцигуат. Среди пациентов с ХТЭЛГ 52% до перевода получали ингибиторы ФДЭ-5 и 23% – блокаторы рецепторов эндотелина и ингибиторы ФДЭ-5. С ингибиторов ФДЭ-5 переводили на лечение риоцигуатом 78% пациентов с ХТЭЛГ. Средняя продолжительность лечения силденафилом до перевода на риоцигуат составила 43 мес, тадалафилом – 23 мес. Причиной перевода пациентов с ХТЭЛГ на риоцигуат в 85% случаев были неэффективность предшествующей терапии, а также ее плохая переносимость (4%), цена/возмещение расходов на препараты (4%), решение врача (2%), доступность терапии (2%). Медиана свободного от лечения периода в период переключения с силденафила на риоцигуат составила 0 дней (т.е. прием риоцигуата начинался через день после приема последней дозы силденафила).

У большинства пациентов (65%) начальная доза риоцигуата составляла 1 мг 3 раза в сутки (медиана началь-

ной дозы – 3,3 мг/сут), в дальнейшем в отсутствие гипотензии доза повышалась каждые 2 нед до максимальной 7,5 мг/сут. Риоцигуат в целом хорошо переносился. В период, свободный от лечения, НЯ развивались очень редко. Лишь у 2 (2%) пациентов с ХТЭЛГ наблюдались НЯ во время периода без лечения (нарушение функции печени и гиперлипидемия). Полученные результаты согласуются с результатами других ретроспективных и проспективных исследований и серий случаев, изучавших переключение на риоцигуат с других препаратов (чаще с ингибиторов ФДЭ-5) у пациентов с ХТЭЛГ и другими формами ЛГ [50, 65–70, 71].

Результаты исследования CAPTURE показали, что большинство врачей при переводе пациентов на риоцигуат придерживаются инструкции по применению препарата с точки зрения начальной дозы и ее титрования, а также соблюдения рекомендуемого интервала между последней дозой силденафила и первой дозой риоцигуата 24 ч (что особенно важно, учитывая что риоцигуат противопоказано применять совместно с ингибиторами ФДЭ-5) [49, 64, 72]. Данные исследования CAPTURE свидетельствуют также о том, что смена терапии на риоцигуат (с иной терапии по поводу ЛГ) продемонстрировала допустимый профиль безопасности и хорошо переносилась пациентами с ЛАГ или ХТЭЛГ. Новых сигналов безопасности риоцигуата обнаружено не было.

Отдельно следует отметить, что риоцигуат не вступает во взаимодействие с варфарином, что крайне важно для пациентов с ХТЭЛГ, большинство из которых получают поддерживающую антикоагулянтную терапию [73].

Изучение риоцигуата у пациентов с ХТЭЛГ продолжается [59]. В настоящее время проводится его сравнительное исследование с баллонной ангиопластикой у неоперабельных больных с ХТЭЛГ [74], а также исследование по оценке эффективности риоцигуата в качестве препарата для переходной терапии (3-месячный курс) перед операцией легочной ТЭЭ [75]. Изучение безопасности длительного применения риоцигуата у больных с ХТЭЛГ проводится в большом постмаркетинговом исследовании, начавшемся в 2014 г. [76].

## **Заключение**

В последние годы в терапии хронической тромбоэмболической легочной гипертензии достигнуты значительные успехи. «Золотым стандартом», потенциально позволяющим излечить заболевание у значительной части пациентов, остается легочная тромбэндартерэктомия, однако примерно у 40% пациентов она не может быть выполнена вследствие труднодоступных дистальных поражений сосудов или наличия противопоказаний, а примерно у 50% оперированных пациентов может наблюдаться персистирующая или рецидивирующая хроническая тромбоэмбо-

лическая легочная гипертензия, требующая лекарственной терапии. Единственным пероральным лекарственным средством, эффективность и безопасность которого в лечении больных с неоперабельной хронической тромбоэмболической легочной гипертензией или персистирующей/рецидивирующей хронической тромбоэмболической легочной гипертензией после легочной эндартерэктомии доказаны в хорошо спланированных, в том числе длительных исследованиях, является стимулятор растворимой гуанилатциклазы риоцигуат, разрешенный для применения по данному показанию регуляторными органами более чем 50 стран, включая Российскую

Федерацию. В России для медикаментозной терапии неоперабельных форм хронической тромбоэмболической легочной гипертензии может быть также назначен ингаляционный илопрост (показание зарегистрировано). Пациентов, получающих не по назначению препараты других фармакологических групп, зарегистрированных только для лечения легочной артериальной гипертензии, с целью повышения эффективности терапии и улучшения отдаленных исходов следует переводить на риоцигуат. В случае перевода с ингибиторов фосфодиэстеразы-5 для профилактики гипотензии необходимо соблюдать отмывочный период – 24 ч в случае силденафила.

#### Information about the author:

Peoples Friendship University of Russia (RUDN University), Moscow, Russia

Department of General and Clinical Pharmacology

Ushkalova Elena A. – MD, professor.

E-mail: eushk@yandex.ru

#### ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Clinical guidelines for the diagnosis and treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eurasian Heart Journal* 2016;2:7–27. Russian (Клинические рекомендации по диагностике и лечению хронической тромбоэмболической легочной гипертензии. *Евразийский кардиологический журнал* 2016;2:7–27).
2. Alpert J.S., Irwin R.S., Dalen J.E. Pulmonary hypertension. *Curr Probl Cardiol* 1981;5 (10):1–39.
3. Galiè N., Humbert M., Vachiery J.L. et al.; ESC Scientific Document Group. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS): Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPCC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Heart J* 2016;37 (1):67–119. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv317.
4. Mahmud E., Madani M.M., Kim N.H. et al. Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension: Evolving Therapeutic Approaches for Operable and Inoperable Disease. *J Am Coll Cardiol* 2018;71 (21):2468–2486. DOI: 10.1016/j.jacc.2018.04.009.
5. Pepke-Zaba J., Jansa P., Kim N.H. et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension: role of medical therapy. *Eur Respir J* 2013;41 (4):985–990. DOI: 10.1183/09031936.00201612.
6. Tanabe N., Sugiura T., Tatsumi K. Recent progress in the diagnosis and management of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Respir Investig* 2013;51 (3):134–146. DOI: 10.1016/j.resinv.2013.02.005.
7. Pepke-Zaba J., Delcroix M., Lang I. et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH): results from an international prospective registry. *Circulation* 2011;124:1973–1981. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.015008.
8. Gall H., Hoepfer M.M., Richter M.J. et al. An epidemiological analysis of the burden of chronic thromboembolic pulmonary hypertension in the USA, Europe and Japan. *Eur Respir Rev* 2017;26 (143). DOI: 10.1183/16000617.0121–2016.
9. Ende-Verhaar Y.M., Cannegieter S.C., Vonk Noordegraaf A. et al. Incidence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after acute pulmonary embolism: a contemporary view of the published literature. *ur Respir J* 2017;49 (2). pii: 1601792. DOI: 10.1183/13993003.01792–2016.
10. Kramm T., Wilkens H., Fuge J. et al. Incidence and characteristics of chronic thromboembolic pulmonary hypertension in Germany. *Clin Res Cardiol* 2018;107 (7):548–553. DOI: 10.1007/s00392-018-1215-5.
11. Condliffe R., Kiely D.G., Gibbs J.S. et al. Improved outcomes in medically and surgically treated chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;177 (10):1122–1127. DOI: 10.1164/rccm.200712-1841OC.
12. Escribano-Subias P., Blanco I., Lopez-Meseguer M. et al. Investigators R Survival in pulmonary hypertension in Spain: insights from the Spanish registry. *Eur Respir J* 2012;40 (3):596–603. DOI: 10.1183/09031936.00101211.
13. Cherepanova N.A., Duplyakov D.V., Kuzmin V.P. et al. Experience of outpatient center for pulmonary hypertension in the Samara region. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases* 2018;7 (1):108–113. Russian (Черепанова Н.А., Дупляков Д.В., Кузьмин В.П., и др. Опыт амбулаторной работы центра легочной гипертензии в Самарской области. *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний* 2018;7 (1):108–113).
14. Simonneau G., Torbicki A., Dorfmueller P., Kim N. The pathophysiology of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir Rev* 2017;26 (143). DOI: 10.1183/16000617.0112–2016.
15. Sharma S., Lang I.M. Current understanding of the pathophysiology of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Thromb Res* 2018;164:136–144. DOI: 10.1016/j.thromres.2017.06.011.
16. Olsson K.M., Meyer B., Hinrichs J. et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Dtsch Arztebl Int* 2014;111 (50):856–862. DOI: 10.3238/arztebl.2014.0856.
17. Stasch J.P., Evgenov O.V. Soluble guanylate cyclase stimulators in pulmonary hypertension. *Handb Exp Pharmacol* 2013;218:279–313. DOI: 10.1007/978-3-642-38664-0\_12.
18. Ghofrani H.A., Humbert M., Langleben D. et al. Riociguat: Mode of Action and Clinical Development in Pulmonary Hypertension. *Chest* 2017;151 (2):468–480. DOI: 10.1016/j.chest.2016.05.024.
19. Derbyshire E.R., Marletta M.A. Structure and regulation of soluble guanylate cyclase. *Annu Rev Biochem* 2012;81:533–559. DOI: 10.1146/annurev-biochem-050410–100030.
20. Benza R., Mathai S., Nathan S.D. sGC stimulators: Evidence for riociguat beyond groups 1 and 4 pulmonary hypertension.

- Respir Med 2017;122 Suppl 1: S28–S34. DOI: 10.1016/j.rmed.2016.11.01.
21. Makhoul S., Walter E., Pagel O. et al. Effects of the NO/soluble guanylate cyclase/cGMP system on the functions of human platelets. *Nitric Oxide* 2018;76:71–80. DOI: 10.1016/j.niox.2018.03.008.
  22. Lang I. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a distinct disease entity. *Eur Respir Rev* 2015;24 (136):246–252. DOI: 10.1183/16000617.00001115.
  23. Wilkens H., Lang I., Behr J. et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH): updated Recommendations of the Cologne Consensus Conference 2011. *Int J Cardiol* 2011;154 Suppl 1: S54–60. DOI: 10.1016/S0167-5273 (11) 70493–4.
  24. Jenkins D., Mayer E., Screaton N., Madani M. State-of-the-art chronic thromboembolic pulmonary hypertension diagnosis and management. *Eur Respir Rev* 2012;21 (123):32–39. DOI: 10.1183/09059180.00009211.
  25. Bochenek M.L., Rosinus N.S., Lankeit M. et al. From thrombosis to fibrosis in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Thromb Haemost* 2017;117 (4):769–783. DOI: 10.1160/TH16-10-0790.
  26. Bonderman D., Skoro-Sajer N., Jakowitsch J. et al. Predictors of outcome in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circulation* 2007;115:2153–2158.
  27. Riedel M., Stanek V., Widimsky J. et al. Longterm follow-up of patients with pulmonary thromboembolism. Late prognosis and evolution of hemodynamic and respiratory data. *Chest* 1982;81:151–158.
  28. Lewczuk J., Piszko P., Jagas J. et al. Prognostic factors in medically treated patients with chronic pulmonary embolism. *Chest* 2001;119:818–82.
  29. Jenkins D. Pulmonary endarterectomy: the potentially curative treatment for patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir Rev* 2015;24 (136):263–271. DOI: 10.1183/16000617.00000815.
  30. Taboada D., Pepke-Zaba J., Jenkins D.P. et al. Outcome of pulmonary endarterectomy in symptomatic chronic thromboembolic disease. *Eur Respir J* 2014;44 (6):1635–1645. DOI: 10.1183/09031936.0005011.
  31. Mayer E., Jenkins D., Lindner J. et al. Surgical management and outcome of patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension: results from an international prospective registry. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2011;141 702–710. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2010.11.024.
  32. Madani M.M., Auger W.R., Pretorius V. et al. Pulmonary endarterectomy: recent changes in a single institution's experience of more than 2,700 patients. *Ann Thorac Surg* 2012;94:97–103. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2012.04.004.
  33. Delcroix M., Lang I., Pepke-Zaba J. et al. Long-term outcome of patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension: results from an international prospective registry. *Circulation* 2016;133:859–871. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.016522.
  34. Cannon J.E., Su L., Kiely D.G. et al. Dynamic risk stratification of patient long-term outcome after pulmonary endarterectomy: results from the United Kingdom National cohort. *Circulation* 2016;133:1761–1771. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.019470.
  35. Darteville P., Fadel E., Mussot S. et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2004;23:637–648.
  36. Banks D.A., Pretorius G.V., Kerr K.M., Manecke G.R. Pulmonary endarterectomy: part I. Pathophysiology, clinical manifestations, and diagnostic evaluation of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Semin Cardiothorac Vasc Anesth* 2014;18:319–330. DOI: 10.1177/1089253214537688.
  37. Hoepfer M.M. Pharmacological therapy for patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir Rev* 2015;24:272–282. DOI: 10.1183/16000617.00001015.
  38. Lang I., Meyer B.C., Ogo T. et al. Balloon pulmonary angioplasty in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir Rev* 2017;26 (143). pii: 160119. DOI: 10.1183/16000617.0119–2016.
  39. Barberà J.A., Román A., Gómez-Sánchez M.Á. et al. Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension: Summary of Recommendations. *Arch Bronconeumol* 2018;54 (4):205–215. DOI: 10.1016/j.arbres.2017.11.014.
  40. Martynyuk T.V., Dadacheva Z.K., Chazova I.E. Options for medication treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Atherothrombosis Journal* 2015;1:87–98. Russian (Мартынюк Т.В., Дадачева З.Х., Чазова И.Е. Возможности медикаментозного лечения хронической тромбоемболической легочной гипертензии. *Атеротромбоз* 2015;1:87–98). <https://doi.org/10.21518/2307-1109-2015-1-30-40>.
  41. Kim N.H., Mayer E. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension: the evolving treatment landscape. *Eur Respir Rev* 2015;24 (136):173–177. DOI: 10.1183/16000617.00001515.
  42. Schweikert B., Pittrow D., Vizza C.D. et al. Demographics, clinical characteristics, health resource utilization and cost of chronic thromboembolic pulmonary hypertension patients: retrospective results from six European countries. *BMC Health Serv Res* 2014;14:246. DOI: 10.1186/1472-6963-14-246.
  43. Jensen K.W., Kerr K.M., Fedullo P.F. et al. Pulmonary hypertensive medical therapy in chronic thromboembolic pulmonary hypertension before pulmonary thromboendarterectomy. *Circulation* 2009;120:1248–1254. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.865881.
  44. Montani D., Chaumais M.C., Guignabert C. et al. Targeted therapies in pulmonary arterial hypertension. *Pharmacol Ther* 2014;141 (2):172–191. DOI: 10.1016/j.pharmthera.2013.10.002.
  45. Ataya A., Cope J., Alnuaimat H. A Review of Targeted Pulmonary Arterial Hypertension-Specific Pharmacotherapy. *J Clin Med* 2016;5:12. DOI: 10.3390/jcm5120114
  46. Patel B.B., Feng Y., Cheng-Lai A. Pulmonary arterial hypertension: a review in pharmacotherapy. *Cardiol Rev* 2015;23 (1):33–51. DOI: 10.1097/CRD.000000000000004.
  47. Abraham T., Wu G., Vastey F. et al. Role of combination therapy in the treatment of pulmonary arterial hypertension. *Pharmacotherapy* 2010;30 (4):390–404. DOI: 10.1592/phco.30.4.390.
  48. He B., Zhang F., Li X. et al. Meta-analysis of randomized controlled trials on treatment of pulmonary arterial hypertension. *Circ J* 2010;74 (7):1458–1464.
  49. Dasgupta A., Bowman L., D'Arsigny C.L., Archer S.L. Soluble guanylate cyclase: a new therapeutic target for pulmonary arterial hypertension and chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Clin Pharmacol Ther* 2015;97 (1):88–102. DOI: 10.1002/cpt.10.
  50. Raina A., Benza R.L., Farber H.W. Replacing a phosphodiesterase-5 inhibitor with riociguat in patients with connective tissue disease-associated pulmonary arterial hypertension: a case series. *Pulm Circ* 2017;7 (3):741–746. DOI: 10.1177/2045893217721694.
  51. Simonneau G., D'Armini A.M., Ghofrani H.A. et al. Predictors of long-term outcomes in patients treated with riociguat for chronic thromboembolic pulmonary hypertension: data from the CHEST-2 open-label, randomised, long-term extension trial. *Lancet Respir Med* 2016;4 (5):372–80. DOI: 10.1016/S2213-2600 (16) 30022–4.
  52. Ambrisentan for Inoperable Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension. (AMBER I) <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01884675?sect=X70156>;
  53. Suntharalingam J., Treacy C.M., Doughty N.J. et al. Long-term use of sildenafil in inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Chest* 2008;134 (2):229–236. DOI: 10.1378/chest.07-2681.
  54. Olschewski H., Simonneau G., Galiè N. et al. Aerosolized Iloprost Randomized Study Group. Inhaled iloprost for severe pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 2002;347 (5):322–329. DOI: 10.1056/NEJMoa020204
  55. Jaïs X., D'Armini A.M., Jansa P. et al.; Bosentan Effects in iNoperable Forms of chronic Thromboembolic pulmonary hypertension Study Group. Bosentan for treatment of inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension: BENEFiT (Bosentan Effects in iNoperable Forms of chronic Thromboembolic pulmo-

- nary hypertension), a randomized, placebo-controlled trial. *J Am Coll Cardiol* 2008;52 (25):2127–2134. DOI: 10.1016/j.jacc.2008.08.059.
56. Ghofrani H.A., D'Armini A.M., Grimminger F. et al.; CHEST-1 Study Group. Riociguat for the treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 2013;369 (4):319–329. DOI: 10.1056/NEJMoa1209657.
  57. Kim N.H., D'Armini A.M., Grimminger F. et al. Haemodynamic effects of riociguat in inoperable/recurrent chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Heart* 2017;103 (8):599–606. DOI: 10.1136/heartjnl-2016–309621.
  58. Lian T.Y., Jiang X., Jing Z.C. Riociguat: a soluble guanylate cyclase stimulator for the treatment of pulmonary hypertension. *Drug Des Devel Ther* 2017;11:1195–1207. DOI: 10.2147/DDDT.S117277.
  59. Jenkins D. New interventions to treat chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Heart* 2018 Apr 10. [heartjnl-2017–312110](https://doi.org/10.1136/heartjnl-2017-312110). DOI: 10.1136/heartjnl-2017–312110.
  60. Ghofrani H.A., Simonneau G., D'Armini A.M. et al.; MERIT study investigators. Macitentan for the treatment of inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension (MERIT-1): results from the multicentre, phase 2, randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Lancet Respir Med* 2017;5 (10):785–794. DOI: 10.1016/S2213–2600 (17) 30305–3.
  61. Simonneau G., D'Armini A.M., Ghofrani H.A. et al. Riociguat for the treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a long-term extension study (CHEST-2). *Eur Respir J* 2015;45 (5):1293–1302. DOI: 10.1183/09031936.00087114.
  62. McLaughlin V.V., Jansa P., Nielsen-Kudsk J.E. et al. Riociguat in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension: results from an early access study. *BMC Pulm Med* 2017;17 (1):216. DOI: 10.1186/s12890-017-0563-7.
  63. Halank M., Hoepfer M.M., Ghofrani H.A. et al. Riociguat for pulmonary arterial hypertension and chronic thromboembolic pulmonary hypertension: Results from a phase II long-term extension study. *Respir Med* 2017;128:50–56. DOI: 10.1016/j.rmed.2017.05.008.
  64. Gall H., Vachiéry J.L., Tanabe N. et al. Real-World Switching to Riociguat: Management and Practicalities in Patients with PAH and CTEPH. *Lung* 2018;196 (3):305–312. DOI: 10.1007/s00408-018-0100-3.
  65. Andersen A., Korsholm K., Mellekjaer S., Nielsen-Kudsk J.E. Switching from sildenafil to riociguat for the treatment of PAH and inoperable CTEPH: real-life experiences. *Respir Med Case Rep* 2017;22:39–43. DOI: 10.1016/j.rmcr.2017.06.005.
  66. Yamamoto K., Tanabe N., Suda R. et al. Riociguat for patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension: usefulness of transitioning from phosphodiesterase type 5 inhibitor. *Respir Invest* 2017;55 (4):270–275. DOI: 10.1016/j.resinv.2017.04.004.
  67. Poch D.S. Case report: a patient with pulmonary arterial hypertension transitioning from a PDE-5 inhibitor to Riociguat. *BMC Pulm Med* 2016;16 (1):82. DOI: 10.1186/s12890-016-0229-x.
  68. Sulica R., Fenton R., Cefali F. Early observations on the use of riociguat in a large, metropolitan pulmonary arterial hypertension/chronic thromboembolic pulmonary hypertension treatment center. *Cardiol Ther* 2015;4 (2):209–218. DOI: 10.1007/s40119-015-0046-y.
  69. Weir N., Brown A.W., DelaSantine J. et al. Transition from PDE-5 inhibitors to riociguat in pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2017;195: A2282. [https://www.atsjournals.org/doi/pdf/10.1164/ajrccm-conference.2017.195.1\\_MeetingAbstracts.A2282](https://www.atsjournals.org/doi/pdf/10.1164/ajrccm-conference.2017.195.1_MeetingAbstracts.A2282)
  70. Darocha S., Banaszkiwicz M., Pietrasik A. et al. Sequential treatment with sildenafil and riociguat in patients with persistent or inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension improves functional class and pulmonary hemodynamics. *Int J Cardiol* 2018 Jul 3. DOI: 10.1016/j.ijcard.2018.07.015.
  71. Hoepfer M.M., Simonneau G., Corris P.A. et al. RESPITE: switching to riociguat in pulmonary arterial hypertension patients with inadequate response to phosphodiesterase-5 inhibitors. *Eur Respir J* 2017;50 (3). DOI: 10.1183/13993003.02425–2016.
  72. Galiè N., Müller K., Scalise A.V., Grünig E. PATENT PLUS: a blinded, randomised and extension study of riociguat plus sildenafil in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2015;45 (5):1314–1322. DOI: 10.1183/09031936.00105914.
  73. Frey R., Mück W., Kirschbaum N. et al. Riociguat (BAY 63–2521) and warfarin: a pharmacodynamic and pharmacokinetic interaction study. *J Clin Pharmacol* 2011;51 (7):1051–1060. DOI: 10.1177/0091270010378119.
  74. Riociguat Versus Balloon Pulmonary Angioplasty in Non-operable Chronic thromboembolic Pulmonary Hypertension (RACE) <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02634203>
  75. Riociguat in Patients With Operable CTEPH Prior to Pulmonary Endarterectomy (PEA Bridging Study). Other potential uses of medical therapy in CTEPH <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03273257>.
  76. Prospective, Non-interventional, Multi-center Post-authorization Safety Study of Riociguat for Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension (CTEPH) (JPMS-CTEPH) <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02117791>.

Поступила 18.06.18 (Received 18.06.18)

Миронов Н. Ю., Голицын С. П.

Институт клинической кардиологии им. А. Л. Мясникова ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава России, Москва, Россия

## НОВЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ АМЕРИКАНСКОЙ АССОЦИАЦИИ СЕРДЦА/АМЕРИКАНСКОЙ КОЛЛЕГИИ КАРДИОЛОГОВ/ОБЩЕСТВА СПЕЦИАЛИСТОВ ПО НАРУШЕНИЯМ РИТМА СЕРДЦА (АНА/АСС/НРС) ПО ЛЕЧЕНИЮ БОЛЬНЫХ С ЖЕЛУДОЧКОВЫМИ АРИТМИЯМИ И ПРЕДОТВРАЩЕНИЮ ВНЕЗАПНОЙ СЕРДЕЧНОЙ СМЕРТИ ОТ 2017 г.

Ключевые слова: желудочковые аритмии, внезапная смерть, оптимальная медикаментозная терапия, катетерная абляция, кардиовертер-дефибриллятор

Ссылка для цитирования: Миронов Н. Ю., Голицын С. П. Новые клинические рекомендации Американской ассоциации сердца/Американской коллегии кардиологов/Общества специалистов по нарушениям ритма сердца (АНА/АСС/НРС) по лечению больных с желудочковыми аритмиями и предотвращению внезапной сердечной смерти от 2017 г. *Кардиология*. 2018;58(11):94–100.

### РЕЗЮМЕ

В обзоре представлены ключевые позиции и основные изменения, внесенные в новые клинические рекомендации Американской ассоциации сердца/Американской коллегии кардиологов/Общества специалистов по нарушениям ритма сердца (АНА/АСС/НРС) по лечению больных с желудочковыми аритмиями и предотвращению внезапной сердечной смерти от 2017 г.

Mironov N. Yu., Golitsyn S. P.

Russian Cardiology Research Center, Moscow, Russia

## REVIEW OF NEW AMERICAN HEART ASSOCIATION/AMERICAN COLLEGE OF CARDIOLOGY/HEART RHYTHM SOCIETY GUIDELINE FOR MANAGEMENT OF PATIENTS WITH VENTRICULAR ARRHYTHMIAS AND THE PREVENTION OF SUDDEN CARDIAC DEATH

Keywords: ventricular arrhythmias; sudden death; optimal medical treatment; catheter ablation; cardioverter-defibrillator

For citation: Mironov N. Yu., Golitsyn S. P. Review of New American Heart Association/American College of Cardiology/Heart Rhythm Society Guideline for Management of Patients With Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death. *Kardiologiya*. 2018;58(11):94–100.

### SUMMARY

In this brief review we focus on major updates and key points of 2017 American Heart Association/American College of Cardiology/Heart Rhythm Society (AHA/ACC/HRS) guideline for management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death.

Новые клинические рекомендации [1] являются обновлением предыдущей версии клинических рекомендаций Американской ассоциации сердца, Американской коллегии кардиологов и Европейского общества кардиологов (ЕОК) от 2006 г. [2]. Следует отметить, что обновленная версия рекомендаций ЕОК была опубликована в 2015 г. [3].

В рекомендациях представлена информация по ведению пациентов с документированными желудочковыми аритмиями (ЖА), а также лиц, у которых предполагается

наличие ЖА. Описаны различные формы ЖА – как доброкачественные, представленные различными формами желудочковой эктопической активности, преимущественно желудочковой экстрасистолией (ЖЭ), у лиц без признаков структурного заболевания сердца (так называемые идиопатические ЖА), так и ЖА, сопряженные с высоким риском внезапной сердечной смерти (ВСС). Рассмотрены различные варианты медикаментозного и немедикаментозного лечения этих аритмий. Представлена информа-

ция по оказанию неотложной помощи. Освещены вопросы профилактики ВСС у пациентов особых популяций, в числе которых представлены больные с генетически детерминированными желудочковыми нарушениями ритма сердца, больные с врожденным структурным заболеванием сердца, беременные, профессиональные спортсмены, пациенты старческого возраста, пациенты с сопутствующими несердечными заболеваниями и др.

Из немедикаментозных методов лечения ЖА в центре внимания находятся имплантируемые кардиовертеры-дефибрилляторы (ИКД), являющиеся в большинстве случаев единственным способом предупреждения ВСС, эффективность которого доказана. В рекомендации вошли и новые устройства – кардиовертеры-дефибрилляторы, имплантируемые подкожно (subcutaneous implantable cardioverter-defibrillator), а также наружные носимые кардиовертеры-дефибрилляторы (wearable cardioverter-defibrillator). Большое внимание уделено радиочастотной катетерной абляции (РЧА) – эффективному методу лечения многих форм ЖА. В ряде разделов данных рекомендаций также упомянуты устройства ресинхронизирующей терапии (CRT – cardiac resynchronisation therapy), однако показания к имплантации устройств CRT, а также вопросы оптимизации параметров работы этих имплантируемых устройств (программирование режима работы и настройка дополнительных опций) детально рассмотрены в опубликованном ранее экспертном согласительном документе [4].

Вся информация, представленная в рекомендациях (АНА/ACC/HRS от 2017 г.) по лечению больных с ЖА и предотвращению ВСС, относится к популяции взрослого населения (в возрасте 18 лет и старше). Оказание медицинской помощи пациентам детского и подросткового возраста в данных клинических рекомендациях не рассматривается.

Целевой аудиторией новых клинических рекомендаций являются кардиологи, специализирующиеся в лечении нарушений ритма сердца, врачи общей практики, а также врачи скорой медицинской помощи и блоков интенсивной терапии, которым приходится часто сталкиваться с ЖА и с пациентами, пережившими внезапную остановку сердца.

### **Классы рекомендаций и уровни доказательности**

По сравнению с прошлой версией документа система классов рекомендаций и уровней доказательности данных претерпела некоторые изменения. Рекомендации I класса показаны, II класса – целесообразны (IIa) или могут быть применены (IIb), а III класса – противопоказаны/не должны применяться, при этом их подразделяют на не имеющие смысла/не приносящие пользы и причиняющие вред.

Уровень доказательности А оставлен без изменений (данные получены из 2 и более рандомизированных кон-

тролируемых испытаний высокого методологического качества). Уровень доказательности В подразделен на В-R (Randomized – данные как минимум одного рандомизированного контролируемого испытания среднего методологического качества или данные мета-анализа) и В-NR (Nonrandomized – данные нерандомизированных исследований, регистров/мета-анализа нерандомизированных исследований или регистров). Уровень доказательности С подразделен на С-LD (Limited data – имеются данные клинических исследований, имеющих серьезные ограничения по своему дизайну или технике выполнения/мета-анализа таких исследований) и С-EO (Expert opinion – клинических исследований, подтверждающих данную рекомендацию, не было, и рекомендация основана на мнении экспертов).

Отдельно подчеркивается, что уровень доказательности С не должен быть рассмотрен как повод не следовать рекомендациям, поскольку во многих аспектах оказания медицинской помощи пациентам с опасными для жизни ЖА важнейшие рекомендации основаны на предшествующем многолетнем опыте, а проведение рандомизированных исследований является невозможным по этическим причинам или противоречит здравому смыслу.

Далее рассмотрены ключевые положения и изменения новых клинических рекомендаций.

### **1. Оптимальная медикаментозная терапия и ее важнейшее значение для профилактики ВСС у больных с хронической сердечной недостаточностью (ХСН)**

У больных со сниженной фракцией выброса левого желудочка – ФВ ЛЖ (<40%) и симптомами ХСН назначение β-адреноблокаторов в сочетании с блокатором рецепторов альдостерона и либо ингибитором ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), либо блокатором рецепторов ангиотензина (БРА), либо БРА в сочетании с ингибитором неприлизина (валсартан + сакубитрил) позволяет снизить риск ВСС и общую смертность (класс рекомендаций I, уровень доказательности А). Перед тем как направить больного с ХСН II–III функционального класса (ФК) по классификации NYHA и с ФВ ЛЖ ≤35% на имплантацию ИКД, необходимо убедиться в том, что этот пациент получает необходимую медикаментозную терапию в полном объеме.

### **2. Все пациенты, пережившие внезапную остановку сердца, должны быть обследованы для выявления ишемической болезни сердца (ИБС)**

Всем больным, пережившим внезапную остановку сердца, необходимо обследование для исключения или подтверждения диагноза ИБС, являющейся наиболее частой причиной ВСС (класс I, уровень доказательно-

сти С-ЕО). При выявлении гемодинамически значимого поражения сосудов сердца рекомендована реваскуляризация миокарда (класс I, уровень доказательности В-NR). Современные мультиспиральные компьютерные томографы позволяют получить достоверные данные об анатомическом строении и наличии гемодинамически значимых стенозов коронарных артерий. Принимая решение о проведении такого исследования, следует учитывать, что на информативность томографического исследования оказывают влияние частота сердечных сокращений и регулярность ритма, а также выраженность кальциноза коронарных артерий.

### **3. У больных ИБС с эпизодами устойчивой желудочковой тахикардии (ЖТ) одна лишь реваскуляризация миокарда не устраняет риск ВСС**

В новых клинических рекомендациях отдельно подчеркивается, что хотя ишемия миокарда может быть фактором, способствующим возникновению ЖА, у больных ИБС и мономорфной ЖТ одной лишь реваскуляризации миокарда недостаточно для предотвращения рецидивов ЖТ (класс рекомендаций III: не имеет смысла; уровень доказательности С-LD). Это объясняется тем, что в большинстве случаев ЖТ возникает по механизму *re-entry* вокруг очагов фиброза, т. е. рубцовых зон. Таким образом, проведение ангиопластики со стентированием или операции аортокоронарного шунтирования не избавляет от необходимости имплантации ИКД, назначения медикаментозной антиаритмической терапии и/или катетерной абляции субстрата ЖА.

### **4. Переоценка роли внутрисердечного электрофизиологического исследования (ЭФИ)**

Внутрисердечное ЭФИ с целью индукции ЖА (ЖТ или фибрилляции желудочков – ФЖ) имеет смысл для верификации диагноза и стратификации риска ВСС. Например, для подтверждения того, что причиной синкопальных состояний у пациента с постинфарктным кардиосклерозом является ЖТ, в отсутствие документированных спонтанных ЖА (класс IIa; уровень доказательности В-R). Другим примером может быть проведение ЭФИ больному с синдромом Бругада без спонтанных клинических проявлений заболевания (класс IIb; уровень доказательности В-NR). Проведение внутрисердечного ЭФИ больным, имеющим показания к имплантации ИКД с целью первичной или вторичной профилактики ВСС, не имеет смысла (класс III: не имеет смысла; уровень доказательности В-R). Внутрисердечное ЭФИ не рекомендовано для стратификации риска ВСС у больных с гипертрофической

кардиомиопатией, синдромами удлинённого и укороченного интервала QT и катехоламинергической полиморфной желудочковой тахикардией (класс III: не имеет смысла; уровень доказательности В-NR).

### **5. Генетические исследования целесообразны для постановки диагноза и определения прогноза**

Развитие методов ДНК-диагностики и открытие новых мутаций способствовали широкому внедрению генетических исследований в новые клинические рекомендации. Генетические исследования могут быть целесообразны для постановки диагноза, стратификации риска ВСС и определения прогноза, а также для того, чтобы инициировать каскадный скрининг близких родственников больного.

У больных моложе 40 лет без ИБС и других структурных заболеваний сердца, переживших внезапную остановку сердца или имеющих рецидивирующие синкопальные состояния, развивающиеся во время нагрузки, рекомендовано проведение детального обследования для исключения генетически детерминированных ЖА. Кроме того, тщательное обследование у кардиолога, медико-генетическое консультирование и (по их результатам) ДНК-диагностика рекомендуются ближайшим родственникам лиц, умерших внезапно в возрасте до 40 лет.

### **6. Имплантация кардиовертера-дефибриллятора для первичной профилактики ВСС рекомендована больным с ХСН неишемической этиологии**

Результаты исследования DANISH поставили под сомнение целесообразность имплантации ИКД с целью первичной профилактики ВСС у больных с кардиомиопатией неишемической этиологии. Тем не менее, проведя тщательный анализ доказательной базы по данному вопросу, основываясь на данных мета-анализа [5, 6], комитет экспертов сохранил класс I для рекомендации имплантации ИКД пациентам с кардиомиопатией неишемической этиологии со сниженной ФВ ЛЖ ( $\leq 35\%$ ), имеющим клинические проявления сердечной недостаточности (II–III ФК NYHA), получающим оптимальную медикаментозную терапию, при условии, что предполагаемая продолжительность жизни больного превышает 1 год.

### **7. Клинико-экономические аспекты имплантации кардиовертера-дефибриллятора**

ИКД являются дорогостоящими аппаратами, в связи с чем клинико-экономические аспекты имплантации этих устройств имеют существенное значение. В част-

ности, одним из условий имплантации ИКД с целью первичной профилактики ВСС, независимо от основных показаний, является ожидаемая продолжительность жизни больного более года. Поскольку с течением времени состояние пациента может как улучшаться (например, увеличение ФВ ЛЖ на фоне лечения ингибиторами АПФ), так и ухудшаться (например, прогрессирование сердечной недостаточности, появление тяжелых сопутствующих заболеваний), в случае необходимости замены ранее имплантированного ИКД (истощение источника питания и др.) рекомендована повторная оценка показаний к имплантации устройства на данный момент времени.

Подчеркивается, что имплантация ИКД больным с непрерывно рецидивирующим течением ЖТ/ФЖ противопоказана до тех пор, пока клиническое течение ЖА не будет взято под контроль во избежание частых разрядов имплантированного устройства (класс III: вред; уровень доказательности C-LD). Кроме того, имплантация ИКД не рекомендована больным с сердечной недостаточностью IV ФК по классификации NYHA, рефрактерной к медикаментозной терапии, в случае, если этим больным не планируется проведение CRT, применение устройств вспомогательного кровообращения или ожидается трансплантация сердца (класс III: не имеет смысла; уровень доказательности C-EO).

Кроме того, экспертами рабочей группы впервые был проведен анализ экономической целесообразности имплантации ИКД на основании показателя отношения затраты/эффективность, который был рассчитан в соответствии с рекомендованной методикой [7]. В соответствии с результатами экспертной оценки, экономически наиболее целесообразна имплантация ИКД с целью первичной профилактики ВСС, особенно в случае, если риск ВСС у пациентов высокий, а вероятность смерти от других причин низкая. При имплантации ИКД с целью вторичной профилактики ВСС показатель отношения затраты/эффективность имеет промежуточное значение.

## **8. РЧА – эффективный метод лечения ЖА**

В новых клинических рекомендациях большое внимание уделено интервенционному лечению ЖА (табл. 1). Существенно расширен перечень показаний класса I. В частности, отмечено, что у пациентов с идиопатическими ЖА (например, мономорфной ЖЭ или ЖТ, исходящих из выносящего тракта правого желудочка, или фасцикулярной левожелудочковой тахикардией), РЧА в значительной части случаев позволяет добиться полного излечения пациента.

У пациентов с рецидивирующей идиопатической полиморфной ЖТ или идиопатической ФЖ в дополне-

ние к имплантации ИКД рекомендована РЧА источника ранней желудочковой эктопической активности в волокнах Пуркинье, являющегося пусковым фактором этих форм желудочковых тахикардий.

РЧА ножки пучка Гиса (чаще правой) рекомендуется больным с фасцикулярными тахикардиями, обусловленными циркуляцией импульса между ножками пучка Гиса (Bundle branch re-entry). Такой выбор лечения наиболее предпочтителен, поскольку для данной формы ЖТ характерны частые рецидивы, тяжелые клинические проявления и рефрактерность к медикаментозной антиаритмической терапии.

У больных с ИКД проведение РЧА рекомендовано с целью уменьшения количества рецидивов ЖТ/ФЖ и наносимых имплантированным устройством разрядов. В случае неэффективности эндоваскулярной процедуры целесообразна попытка абляции аритмогенной зоны в ходе открытого хирургического вмешательства.

Авторы рекомендаций подчеркивают, что эндокардиальные катетерные вмешательства и хирургические вмешательства по поводу ЖА должны выполняться в специализированных медицинских центрах, и что выполняющий процедуру врач должен иметь достаточный опыт проведения подобных вмешательств.

## **Кардиовертеры-дефибрилляторы, имплантируемые подкожно, и наружные носимые кардиовертеры-дефибрилляторы – новые устройства в арсенале врача**

Кардиовертеры-дефибрилляторы, имплантируемые подкожно, разработаны для уменьшения риска развития интра- и послеоперационных осложнений (инфицирование ложа стимулятора, гемоторакс, перфорация сердца и др.), связанных с пункцией магистральных вен и размещением электродов в сердце. Возможность подкожной имплантации дефибриллятора имеет особое значение в случаях, если венозный доступ ограничен или невозможен (например, у больных, имеющих врожденные аномалии строения магистральных вен, или пациентов, имеющих артериовенозную фистулу для гемодиализа). Существенным ограничением использования данных аппаратов является невозможность обеспечения постоянной электрической стимуляции сердца (аппараты могут обеспечивать только кратковременную стимуляцию сердца после нанесения разряда). Показания к применению кардиовертера-дефибриллятора, имплантируемого подкожно, представлены в табл. 2.

Наружный носимый кардиовертер-дефибриллятор представляет собой жилет, который пациент надевает на голое тело под обычную одежду. С помощью контактирующих с поверхностью грудной клетки

электродов аппарат осуществляет регистрацию электрической активности сердца, идентифицирует желудочковую тахикардию (ЖТ/ФЖ) и наносит купирующий разряд. Для обеспечения адекватной защиты от фатальных ЖА пациент должен постоянно носить

жилет (за исключением времени гигиенических процедур). Наружные носимые кардиовертеры-дефибрилляторы рекомендованы к использованию в случае, если пациенту необходим ИКД, но он временно не может быть использован (необходимость удаления

**Таблица 1. Показания к РЧА у больных с ЖА**

| Показания  | Класс рекомендации | Уровень доказательности  |
|--|--------------------|--|
| РЧА рекомендуется больным с идиопатическими желудочковыми нарушениями ритма (частой ЖЭ/ЖТ, исходящими из выносящего тракта правого или левого желудочков), не имеющим структурного заболевания сердца, в случае если нарушения ритма сердца сопровождаются выраженными клиническими проявлениями, при неэффективности, непереносимости или нежелании приема медикаментозной антиаритмической терапии | I                  | B-NR   |
| РЧА рекомендуется больным с частыми ЖЭ/ЖТ, исходящими из папиллярных мышц правого или левого желудочков, в случаях, если нарушения ритма сопровождаются выраженными клиническими проявлениями, при неэффективности, непереносимости или нежелании приема медикаментозной антиаритмической терапии  | I                  | B-NR   |
| РЧА рекомендуется больным с фасцикулярной левожелудочковой тахикардией (верапамил-чувствительная ЖТ) в случаях, если нарушения ритма сердца сопровождаются выраженными клиническими проявлениями, при неэффективности, непереносимости или нежелании приема медикаментозной антиаритмической терапии   | I                  | B-NR   |
| Больным рецидивирующей идиопатической ФЖ рекомендуется РЧА пускового фактора, которым является источник ранней желудочковой эктопической активности, локализующийся в волокнах Пуркинье  | I                  | B-NR   |
| У больных со сниженной ФВ ЛЖ вследствие частой ЖЭ, проведение РЧА источника эктопической активности рекомендуется при неэффективности, непереносимости или нежелании приема медикаментозной антиаритмической терапии   | I                  | B-NR   |
| Проведение РЧА рекомендовано больным постинфарктным кардиосклерозом, имеющим рецидивирующие пароксизмы ЖТ/ФЖ, при неэффективности или непереносимости амиодарона или других антиаритмических препаратов  | I                  | B-R (в отношении амиодарона);<br>B-NR (в отношении других антиаритмических препаратов) |
| У больных ИБС с имплантированными ИКД, у которых отмечаются рецидивирующие пароксизмы ЖТ, требующие нанесения разрядов для их купирования или сопровождающиеся клиническими проявлениями, попытка РЧА аритмогенной зоны может быть предпринята до назначения поддерживающей антиаритмической терапии   | IIb                | C-LD   |
| Больным неишемической кардиомиопатией, имеющим рецидивирующие пароксизмы ЖТ при неэффективности или непереносимости медикаментозной антиаритмической терапии, целесообразна РЧА аритмогенной зоны  | IIa                | B-NR   |
| Больным аритмогенной кардиомиопатией правого желудочка, имеющим рецидивирующие пароксизмы ЖТ при неэффективности или непереносимости терапии β-адреноблокаторами, целесообразна попытка РЧА аритмогенной зоны. Вмешательство должно выполняться в специализированном центре, имеющем возможности для проведения РЧА как эндокардиальным, так и эпикардиальным доступом                               | IIa                | B-NR   |
| Больным с синдромом Бругада с имплантированными ИКД, имеющим рецидивирующие пароксизмы полиморфной ЖТ, рекомендуется назначение антиаритмической терапии хинидином (в настоящее время в РФ препарат не зарегистрирован) или проведение РЧА аритмогенных зон  | I                  | B-NR   |
| Больным с синдромом Бругада, имеющим спонтанные электрокардиографические проявления I-го типа и рецидивирующие ЖА, имеющим противопоказания к имплантации ИКД или отказывающимся от имплантации прибора, рекомендуется назначение антиаритмической терапии хинидином или проведение РЧА аритмогенных зон   | I                  | B-NR   |
| У больных с фасцикулярными тахикардиями, обусловленными циркуляцией импульса между ножками пучка Гиса (Bundle branch re-entry), РЧА одной из ножек пучка Гиса (чаще всего, правой) рекомендована для предупреждения рецидивов ЖТ   | I                  | C-LD   |
| В случае неэффективности РЧА эндокардиальным доступом у больных структурным заболеванием сердца и мономорфной ЖТ целесообразна попытка РЧА эпикардиальным доступом   | IIa                | B-NR   |
| Больным с пароксизмами мономорфной ЖТ, рецидивирующими на фоне медикаментозной антиаритмической терапии, при неэффективности предшествовавших попыток РЧА может быть целесообразна попытка устранения аритмии в ходе хирургического вмешательства на открытом сердце   | IIb                | C-LD   |

Таблица 2. Показания к применению кардиовертера-дефибриллятора, имплантируемого подкожно

| Показания  | Класс рекомендации | Уровень доказательности |
|--|--------------------|-------------------------|
| Кардиовертер-дефибриллятор, имплантируемый подкожно, рекомендован больным, имеющим показания к имплантации ИКД, которым данный прибор не может быть имплантирован в связи с невозможностью венозного доступа или высоким риском инфекционного процесса, при условии, что этим больным не требуется электрическая стимуляция сердца в связи с сопутствующими брадиаритмиями, для обеспечения CRT и/или для купирования ЖТ | I                  | B-NR                    |
| Кардиовертер-дефибриллятор, имплантируемый подкожно, может быть целесообразен для больных, имеющих показания к имплантации ИКД, при условии, что этим больным не требуется электрическая стимуляция сердца в связи с сопутствующими брадиаритмиями, для обеспечения CRT и/или для купирования ЖТ   | IIa                | B-NR                    |
| Кардиовертер-дефибриллятор, имплантируемый подкожно, не рекомендован больным, имеющим показания к постоянной электрической стимуляции сердца в связи с брадиаритмиями и/или для обеспечения CRT, а также больным, которым электрическая стимуляция сердца может быть необходима для купирования ЖТ   | III: вред          | B-NR                    |

CRT – ресинхронизирующая терапия.

Таблица 3. Показания к применению наружного носимого кардиовертера-дефибриллятора

| Показания  | Класс рекомендации | Уровень доказательности |
|--|--------------------|-------------------------|
| Использование наружного носимого кардиовертера-дефибриллятора целесообразно у больных с имплантированными ИКД, переживших внезапную остановку сердца или имеющих документированные пароксизмы ЖТ/ФЖ, при необходимости удаления имплантированного ранее устройства (например, в связи с инфекционным процессом)  | IIa                | B-NR                    |
| Использование наружного носимого кардиовертера-дефибриллятора может быть рекомендовано больным с высоким риском ВСС, не подходящим под критерии рекомендаций имплантации ИКД в связи с возможным улучшением состояния в дальнейшем (например, больные, имеющие ФВ ЛЖ $\leq 35\%$ в течение первых 40 дней после острого инфаркта миокарда, на фоне острого миокардита или до назначения оптимальной медикаментозной терапии) | IIb                | B-NR                    |

ВСС – внезапная сердечная смерть; ФЖ – фибрилляция желудочков.

прибора в связи с воспалительным процессом и др.). Применение данных аппаратов может быть целесообразным в случаях, если у пациента имеется высокий риск ВСС, но этот риск обусловлен потенциально обратимыми факторами, и есть веские основания ожидать, что в течение относительно короткого времени состояние больного может улучшиться, и риск ВСС у него снизится (например, ФВ ЛЖ  $\leq 35\%$  в течение 45 дней после острого инфаркта миокарда, впервые выявленная кардиомиопатия неишемической этиологии с ФВ ЛЖ  $\leq 35\%$  до назначения оптимальной медикаментозной терапии, послеродовая кардиомиопатия, острый миокардит). Показания к применению наружного носимого кардиовертера-дефибриллятора представлены в табл. 3.

Во многих ситуациях решение лучше принимать совместно с пациентом.

Нередко приоритеты и жизненная позиция пациента не принимаются курирующими врачами во внимание. В настоящее время во многих ситуациях клинические рекомендации не могут дать однозначного ответа, что может помочь больному. Один из основных методов предупреждения ВСС – имплантация ИКД – вносит в жизнь больного существенные ограничения. Кроме того, наносимые аппаратом разряды

причиняют боль, и многие больные боятся их повторения. Наконец, в ряде случаев больные с тяжелой рефрактерной сердечной недостаточностью, устойчивыми эпизодами рефрактерных ЖА, с тяжелыми сопутствующими заболеваниями могут склоняться к отключению имплантированного ИКД с тем, чтобы ограничить время своего страдания. Новые клинические рекомендации призывают к более активному взаимодействию с больным, совместному принятию важных решений в его лечении, способствующих выбору наиболее подходящей тактики в каждом конкретном случае.

### Всегда есть к чему стремиться

Несмотря на определенный прогресс в лечении ЖА и профилактики ВСС, достигнувший за последнее десятилетие, стратификация риска ВСС, особенно ее первичная профилактика, по-прежнему далека от совершенства. В настоящее время в большинстве случаев ВСС происходит у лиц, не имевших показаний ни к вторичной, ни к первичной ее профилактике. Необходимы клинические исследования, позволяющие выявить как новые факторы риска ВСС, так и предикторы индивидуальной эффективности применения ИКД.

**Information about authors:**

**Russian Cardiology Research Center, Moscow, Russia**

*Department of clinical electrophysiology*

Mironov Nicolay Yu. – PhD.

Golitsyn Sergey P. – MD, professor.

E-mail: nikmir.7ko@gmail.com; golitsyn@umail.ru

**ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES**

1. Al-Khatib S.M., Stevenson W.G., Ackerman M.J. et al. 2017 AHA/ACC/HRS Guideline for Management of Patients With Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *J Am Coll Cardiol* 2017; pii: S0735-1097 (17) 41305-2.
2. Zipes D.P., Camm A.J., Borggrefe M. et al. ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Develop Guidelines for Management of Patients With Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death). *J Am Coll Cardiol* 2006;48 (5):e247-346.
3. Priori S.G., Blomström-Lundqvist C., Mazzanti A. et al. 2015 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: The Task Force for the Management of Patients with Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC). *Eur Heart J* 2015;36 (41):2793-2867.
4. Wilkoff B.L., Fauchier L., Stiles M.K. et al. 2015 HRS/EHRA/APHRS/SOLAECE expert consensus statement on optimal implantable cardioverter-defibrillator programming and testing. *J Arrhythm* 2016;32:1-28.
5. Køber L., Thune J.J., Nielsen J.C. et al. Defibrillator implantation in patients with nonischemic systolic heart failure. *N Engl J Med* 2016;375:1221-1230.
6. Golwala H., Bajaj N.S., Arora G. et al. Implantable cardioverter-defibrillator for nonischemic cardiomyopathy: an updated meta-analysis. *Circulation* 2017;135:201-203.
7. Anderson J.L., Heidenreich P.A., Barnett P.G. et al. ACC/AHA statement on cost/value methodology in clinical practice guidelines and performance measures: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Performance Measures and Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2014;63:2304-2322.

Поступила 12.03.18 (Received 12.03.18)

## Итоги Европейского конгресса кардиологов (Мюнхен, Германия 2018 г.)

Очередной ежегодный конгресс Европейского общества кардиологов (ЕОК) прошел 25–29 августа 2018 г. в Мюнхене (Германия). Конгресс в работе Конгресса принимали участие более 31 тысяч делегатов из 150 стран и 5 континентов.

В рамках церемонии открытия Конгресса президент ЕОК профессор Е. Бакс вручил президенту Российского кардиологического общества, академику РАН Е. В. Шляхто золотую медаль – высшую награду ЕОК

Научная программа конгресса ЕОК была обширной, включала более 500 симпозиумов и сессий с участием, как признанных международных экспертов, так и клиницистов, молодых ученых из разных государств. Конгресс освещал 400 тем по кардиологии и сопутствующим состояниям.

Наиболее посещаемыми научными заседаниями Конгресса были сессии Hot Line, которые традиционно проходят в основном зале конгресса (зал Мюнхен). В этом году состоялись 5 сессий Hot Line и Late-Breaking Clinical Trials, на которых представлялись результаты новых крупных исследований по различным направлениям кардиологии. Были представлены результаты долгожданных исследований ARRIVE (Aspirin to Reduce Risk of Initial Vascular Events), ASCEND (A randomized trial of aspirin versus placebo for primary cardiovascular prevention in 15,480 people with diabetes), ASCEND (A randomized trial of omega-3 fatty acids (fish oil) versus placebo for primary cardiovascular prevention in 15,480 people with diabetes), COMMANDER HF (Randomized Study Comparing Rivaroxaban with Placebo in Subjects with Heart Failure and Significant Coronary Artery Disease Following an Episode of Decompensated Heart Failure), GLOBAL LEADERS TRIAL (A randomized comparison of 24 month ticagrelor and 1 month aspirin versus 12 month dual antiplatelet therapy followed by aspirin monotherapy), PURE (Association of dietary quality and risk of cardiovascular disease and mortality in more than 218,000 people from over 50 countries).

Большой интерес вызвало динамично развивающееся направление «Цифровая медицина», по которому суммарно было проведено 16 симпозиумов.

В научной программе было представлено большое количество совместных симпозиумов. Так, были проведены 32 совместных симпозиума с международными и национальными обществами стран Северной, Южной Африки, Азии, а также Европейскими обществами других профилей. Всемирно известные кардиологические журналы (European Heart Journal, Circulation, The New England Journal of Medicine, JAMA, The Journal of the American College Cardiology) организовали 10 симпозиумов.

Примечательно, что для молодых кардиологов будущих ученых были организованы 10 образовательных сессий по общим вопросам кардиологии, неотложной помо-

щи, по интервенционной кардиологии, электрофизиологии/аблации, медицинской статистике, клиническим исследованиям и алгоритмам установления клинического диагноза.

В рамках научной программы была организована трансляция в режиме реального времени процедур интервенционных вмешательств из международных образовательных центров Италии, Англии, Германии и Испании.

В научную программу были включены спутниковые симпозиумы с участием международных производителей лекарственных средств и медицинского оборудования.

Стендовые доклады являются важной составной частью научной программы. Они проводились по 9 направлениям в двух форматах: традиционные постерные сессии и электронные постеры.

В сборник научных трудов вошли более 4500 тезисов, часть которых была отобрана для устных докладов.

Согласно сложившейся традиции, на Конгрессе были представлены обновленные клинические рекомендации:

- Рекомендации по лечению артериальной гипертензии
- Рекомендации по реваскуляризации миокарда
- Консенсус – четвертое универсальное определение инфаркта миокарда
- Рекомендации по лечению сердечно-сосудистых заболеваний во время беременности
- Рекомендации по диагностике и лечению синкопальных состояний.

На выставке с участием 200 производителей лекарственных препаратов и медицинского оборудования были представлены новые достижения в диагностике и лечении сердечно-сосудистых заболеваний.

В работе Конгресса принимала участие большая делегация из Российской Федерации. Ведущие российские ученые выступили в качестве устных и постерных докладчиков и сопредседателей симпозиумов. Работы молодых российских ученых были удостоены призов и наград. Российское кардиологическое общество принимало участие в выставке национальных кардиологических обществ.

Более подробная информация о конгрессе Европейского общества кардиологов представлена на его официальном сайте [www.escardio.org](http://www.escardio.org).

Обзор новых европейских клинических рекомендаций и результатов крупных международных исследований, представлявшихся на Конгрессе ЕОК, планируется опубликовать в октябре 2018 г. на официальном сайте Фонда Кардиопрогресс [www.cardioprogres.ru](http://www.cardioprogres.ru).

Следующий конгресс Европейского общества кардиологов запланирован к проведению в Париже (Франция) с 31 августа по 4 сентября 2019 г.

*Проф. Мамедов М. Н., проф. Канорский С. Г.*

Цветкова О. А., Воронкова О. О., Абдуллаева Г. Б.

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

## ОСТРОЕ ЛЕКАРСТВЕННОЕ ПОРАЖЕНИЕ ЛЕГКИХ НА ФОНЕ ПРИЕМА АМИОДАРОНА

Ключевые слова: амиодарон, лекарственное поражение легких.

Ссылка для цитирования: Цветкова О. А., Воронкова О. О., Абдуллаева Г. Б. Острое лекарственное поражение легких на фоне приема амиодарона. *Кардиология*. 2018;58(11):102–108.

### РЕЗЮМЕ

Представлен клинический случай быстрого выздоровления и восстановления функции легких после отмены приема амиодарона у пациента с лекарственно-индуцированным острым поражением легких.

Tsvetkova O. A., Voronkova O. O., Abdullaeva G. B.

Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

## DRUG-ASSOCIATED ACUTE LUNG INJURY DURING AMIODARONE UPTAKE

Keywords: amiodarone; drug-associated lung injury; acute amiodarone pneumonitis; amiodarone-induced pneumopathy.

For citation: Tsvetkova O. A., Voronkova O. O., Abdullaeva G. B. Drug-Associated Acute Lung Injury During Amiodarone Uptake. *Kardiologiya*. 2018;58(11):102–108.

### SUMMARY

In this article we present a clinical case of a quick recovery and restoration of pulmonary function after withdrawal of amiodarone in a patient with drug-associated acute lung injury induced by intake of amiodarone for two months.

Одной из актуальных проблем современной медицины являются побочные эффекты лекарственных средств, частота которых по мере расширения спектра медикаментозных препаратов в последние десятилетия существенно возрастает. Лекарственные поражения легких – разнородная группа клинико-морфологических вариантов повреждения бронхолегочной системы, причиной которых стало лекарственное средство. Около 10% всех ятрогений связаны с поражением легких, а число препаратов, способных вызвать лекарственные поражения легких, превысило 500. Главное условие развития лекарственного поражения легких – способность потенциально пневмотоксичных лекарств накапливаться в легочной ткани. Выделяют 9 типов лекарственных поражений легких с различными механизмами повреждения, а наиболее частый вариант у детей – повреждение интерстициальной ткани и альвеол. Диагностика лекарственных поражений легких затруднительна в силу недооценки врачами лекарственной патологии и сходства симптоматики лекарственных поражений легких с заболеваниями вирусно-бактериальной природы. Наиболее убедительными аргументами в пользу лекарственных поражений

легких являются обратное развитие симптоматики после отмены подозреваемого препарата и ее возобновление при повторном назначении. Стандартом лечения лекарственно индуцированного поражения легких считается назначение кортикостероидов – как системных, так и топических. Профилактика лекарственных поражений легких предполагает выбор наименее пневмотоксичных препаратов в минимальных терапевтических дозах с тщательным отслеживанием легочной симптоматики (одышка, непродуктивный кашель).

Следует подчеркнуть, что представление о лекарственно индуцированных поражениях разных органов и систем, как правило, не включает патологические процессы, связанные с передозировкой или их ошибочным применением. При этом легкие являются одной из наиболее частых мишеней лекарственных поражений, уступая по частоте лишь коже и пищеварительной системе. По данным ряда исследований, частота лекарственных поражений легких составляет в структуре заболеваемости около 5%, достигая среди госпитализированных больных 15–25%. Однако точно оценить распространенность лекарственно индуцированных поражений легких

весьма затруднительно; более того, имеются все основания констатировать их гиподиагностику. Это связано с несколькими обстоятельствами: назначением пневмотоксичных лекарственных средств врачами разных специальностей, часто недооценивающими сопутствующие или вновь появившиеся респираторные симптомы; недостаточной чувствительностью рентгенографии легких по сравнению с компьютерной томографией высокого разрешения; невозможностью выполнить инвазивные диагностические процедуры в связи с тяжелым состоянием больных и недостаточным уровнем регистрации осложнений фармакотерапии.

Высокая восприимчивость легких к лекарственному воздействию определяется их морфофизиологическими особенностями и высоким уровнем метаболизма, в процессе которого происходит активное образование и высвобождение свободных радикалов. Среди механизмов лекарственного повреждения легких важное значение придается окислительному стрессу, непосредственному токсическому действию лекарственных средств на альвеолокапиллярный барьер, отложению липидных соединений в клетках (фосфолипидозу), образованию легочных антител и иммунных комплексов.

Лекарственное поражение легких может протекать по типу острых, подострых или хронических патологических процессов. Клиническая картина характеризуется лихорадкой, кашлем, одышкой, возможно развитие гипоксемической острой дыхательной недостаточности. На компьютерной томограмме легких при ранних стадиях заболевания выявляются линейные тени, утолщение междолькового и внутридолькового интерстиция, симптом «матового стекла» или милиарный рисунок теней. Острые формы лекарственного поражения необходимо дифференцировать от инфекционных поражений легких, имеющих сходную клиническую картину. В диагностике гиперчувствительного пневмонита и эозинофильной пневмонии помогает анализ жидкости бронхоальвеолярного лаважа, в которой отмечается увеличение уровня лимфоцитов, эозинофилов и альвеолоцитов 2-го типа. Кроме того, бронхоальвеолярный лаваж позволяет исключить инфекционный процесс в легких у пациентов, принимающих иммуносупрессивную терапию [1].

Обычно отмена «виновного» препарата и назначение системных кортикостероидов сопровождаются обратным развитием патологического процесса, в связи с чем необходимость биопсии легкого для верификации лекарственного поражения легких возникает редко.

Поражение интерстициальной ткани – наиболее частое проявление лекарственно индуцированной патологии легких, что требует того же диагностического подхода, как и все интерстициальные заболевания легких другого генеза. Однако лекарственное поражение

в структуре всех интерстициальных заболеваний легких занимает примерно 3%.

Описание гистологических препаратов амиодаронового легкого может включать различные варианты патоморфологии и даже их сочетания: скопление пенистых макрофагов в альвеолах, признаки неспецифической интерстициальной пневмонии, интерстициальный легочный фиброз, диффузное альвеолярное повреждение. Другими примерами разных сочетаний морфологических признаков лекарственного поражения легких могут быть эозинофильная пневмония, отек легких и/или альвеолярные геморрагии, десквамативная интерстициальная пневмония, лимфоцитарная интерстициальная пневмония, легочные васкулиты. Полиморфизм проявлений лекарственного поражения легких может крайне затруднить определение доминирующего поражения, особенно в условиях трудности получения достаточного количества материала легочной паренхимы, получаемого при трансбронхиальной биопсии. В связи с этим при необходимости предпочтение отдается видеоторакоскопической биопсии [1].

По данным Н. Rotmensch и соавт., риск токсического эффекта возрастает с увеличением концентрации препарата в плазме крови. Легочная токсичность данного препарата обусловлена нарушением нормального метаболизма эндогенных фосфолипидов, которые на фоне длительного приема амиодарона накапливаются в легочной ткани [2, 3]. Хотя острое повреждение легких при приеме амиодарона в целом нехарактерно, тем не менее оно может развиваться через несколько дней после внутривенного введения высоких доз препарата [4]. Случаи острого амиодаронового легкого описаны после оперативных вмешательств на сердце или легких. Наркоз, оксигенотерапия и механическая вентиляция являются дополнительными факторами риска развития острого амиодаронового легкого. Оно манифестирует одышкой, тяжелой гипоксемией, картиной острого респираторного дистресс-синдрома, диффузными альвеолярными и интерстициальными затемнениями. Смертность при остром амиодароновом легком достигает 40–50%, несмотря на отмену препарата и кортикостероидную терапию [3].

Большинство авторов считают необходимым назначение системных кортикостероидов, которые позитивно влияют на разрешение амиодаронового легкого, поскольку только отмена препарата в большинстве случаев не сопровождается положительной динамикой легочных изменений [5, 6]. В силу длительного выведения амиодарона продолжительность курса кортикостероидов должна быть не менее 3 мес, а затем срок может быть удлинен до 6 мес и более с последующим постепенным снижением их дозы. Рецидив амиодаронового легкого при быстрой отмене кортикостероидов может иметь более тяжелое

течение и плохой ответ на повторную терапию кортикостероидами. В целом летальность при амиодароновом легком составляет менее 10% у амбулаторных пациентов и бывает значительно выше (20–23%) у госпитализированных больных с поздним диагнозом [7].

С целью профилактики и ранней диагностики лекарственного поражения легких у больных, получающих амиодарон, рентгенография органов грудной клетки должна быть выполнена до назначения препарата и регулярно проводится каждые 3 мес, а затем срок увеличивается до 6 мес [8, 9]. Кроме того, необходимо проводить контроль функции внешнего дыхания с исходными зна-

чениями, полученными также до начала назначения нового препарата. При выявлении патологии респираторной системы необходимо проводить оценку диффузионной способности легких, особенно в первые месяцы приема препарата. Снижение диффузионной способности легких с нарастающей выраженностью за короткий период является самым ранним функциональным признаком амиодаронового легкого.

В качестве демонстрации роли амиодарона в развитии поражения легочной ткани приводим клиническое наблюдение острого интерстициального поражения легких у пациента, которому был назначен этот препарат. Пациент К., 74 лет, госпитализирован в отделение пульмонологии УКБ № 1 Первого МГМУ им. И. М. Сеченова с жалобами на экспираторную одышку при физической нагрузке (подъем на 3-й этаж, ускоренная ходьба), снижение массы тела, общую слабость, быструю утомляемость.

Считает себя больным с марта 2017 г., когда стал отмечать одышку при повышенных физических нагрузках, перебои в работе сердца. Участковым терапевтом по поводу выявленной желудочковой экстрасистолии рекомендовано лечение биспрололом, но в связи с сохраняющейся экстрасистолией проведена смена антиаритмической терапии на амиодарон 400 мг/сут. 12 мая отметил повышение температуры тела до 38,5 °С без катаральных явлений, усиление одышки, состояние расценивалось как острая респираторная вирусная инфекция, проводилась противовирусная и жаропонижающая терапия без эффекта. 17.05.17 была выполнена флюорография, при которой выявлена картина двусторонней пневмонии. 18.05.17 госпитализирован

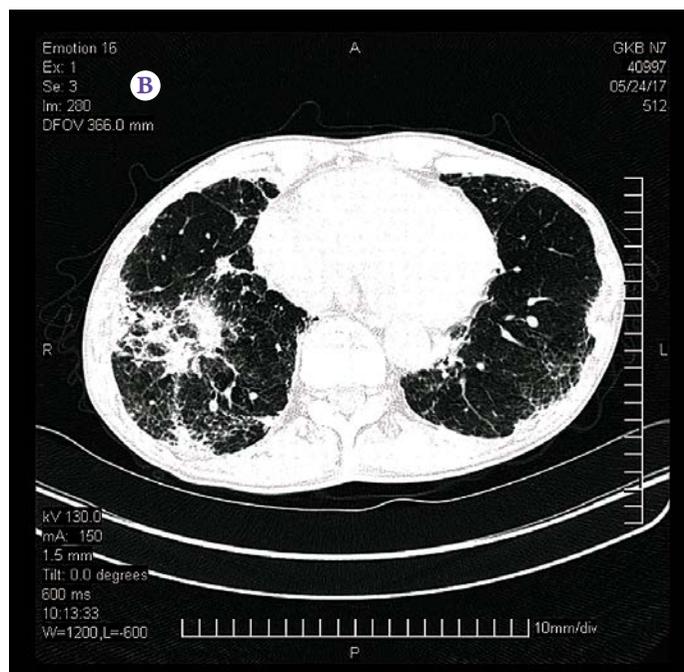
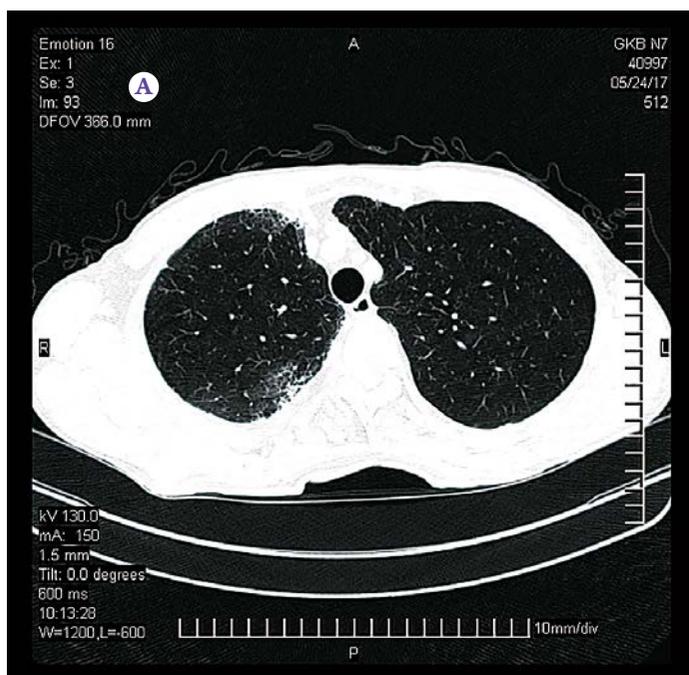


Рис. 1. Данные мультиспиральной компьютерной томографии от 24.05.2017 г.

в стационар Москвы. При обследовании в клиническом анализе крови отмечался лейкоцитоз до  $12 \cdot 10^9/\text{л}$  со сдвигом лейкоцитарной формулы влево (миелоциты 1%, палочкоядерные 9%, сегментоядерные 67%, лимфоциты 14%, эозинофилы 2%, моноциты 7%), повышение уровня С-реактивного протеина (СРБ) до 134 г/л (норма 0–5 г/л), прокальцитонин в норме (0,2 нг/мл). В общем анализе мокроты лейкоцитов 4–5 в поле зрения, эритроциты покрывали все поля зрения, эозинофилов 4–5 в поле зрения. По данным эхокардиографии (ЭхоКГ) отмечалась дилатация правого предсердия до 4,1×4,5 см, правого желудочка – 2,9 см, повышение уровня систолического давления в легочной артерии до 45–50 мм рт. ст. При спирографии определялся рестриктивный тип вентиляционных нарушений: форсированная жизненная емкость легких – 57% от нормы, объем форсированного выдоха за 1-ю секунду ( $\text{ОФВ}_1$ ) – 70%. Состояние расценено как внебольничная полисегментарная двусторонняя пневмония, проводилась антибактериальная терапия (сультасин, азитромицин), в связи с неэффективностью проведена смена на левофлоксацин, а также бронхорасширяющая терапия, амиодарон 400 мг/сут, верошпирон 25 мг. Несмотря на лечение, сохранялись фебрильная лихорадка, прогрессирующая одышка, выраженная слабость, снижение аппетита. 24.05.17 выполнена компьютерная томография (КТ) органов грудной клетки, при которой выявлена картина интерстициального поражения легких: в субплевральных отделах обоих легких выраженное утолщение меж- и внутридолькового интерстиция, значительно более выраженное в базальных отделах.

Единичные вздутые дольки и участки внутридольковой эмфиземы. В базальных отделах, больше справа, определялись небольшие зоны консолидации неправильной формы (рис. 1).

После получения результатов КТ диагноз пересмотрен в пользу лекарственного поражения легких (амиодароновое легкое). Проведена смена антиаритмической терапии на бисопролол, назначен преднизолон 90 мг внутривенно. На фоне введения преднизолона пациент отметил улучшение самочувствия, нормализовалась температура тела, стала регрессировать одышка. Тем не менее при контрольной КТ легких от 01.06.17

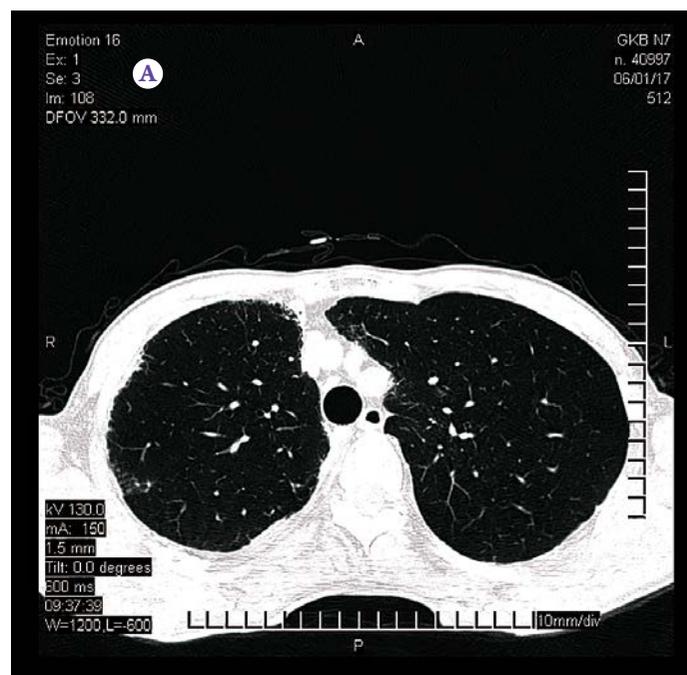


Рис. 2. Результаты мультиспиральной компьютерной томографии от 01.06.2017 г.

отмечалась отрицательная динамика в виде увеличения размеров и распространенности зон консолидации легочной паренхимы в нижних отделах. При этом выраженность и распространенность утолщения интерстиция уменьшились (рис. 2).

Пациент был выписан из стационара 05.06.17 с рекомендацией обратиться на консультацию к пульмонологу. Спустя 5 дней возобновилась лихорадка до 38,5°C, появились торакоалгии справа, усилилась одышка. Вновь госпитализирован в городской стационар 13.06.17. При обследовании в клиническом анализе крови лейкоцитов  $8,18 \cdot 10^9/\text{л}$  (нейтрофилы – 86,7%,

лимфоциты – 10%, эозинофилы – 4%, моноциты – 2,5%), повышение уровня СРБ – 135 г/л. По данным эхокардиографии выявлены умеренная гипертрофия миокарда левого желудочка (ЛЖ), расширение правого предсердия, значительная легочная гипертензия. При рентгенографии органов грудной клетки отмечались усиление и деформация легочного рисунка, двусторонний гидроторакс. Состояние расценивалось как неспецифическая двусторонняя пневмония. Двусторонний плеврит. Проводилась комплексная терапия аквапеномом внутривенно, дексаметазоном, эуфилином. Состояние улучшилось, нормализовалась температура тела, торакоалгия не рецидивировала, но одышка сохранялась. С учетом возраста пациента и данных КТ был предположен идиопатический легочный фиброз, в связи с чем пациент 01.09.17 госпитализирован в клинику госпитальной терапии Первого МГМУ им. И. М. Сеченова.

При осмотре отмечен долихоморфный тип телосложения, арахнодактилия, сколиоз грудного отдела позвоночника, сглажен лордоз поясничного отдела. Ладьевидная форма грудной клетки. Рост 189 см, масса тела 66 кг, индекс массы тела 18,4 кг/м<sup>2</sup>. Периферических отеков не было. Перкуторный звук легочный с коробочным оттенком. Аускультативно над легкими дыхание везикулярное, хрипы и крепитация не выслушивались. SaO<sub>2</sub> в покое 98%. Частота сердечных сокращений (ЧСС) 80 уд/мин, артериальное давление 120/80 мм рт. ст. Печень нормальных размеров. В клиническом анализе крови от 04.09.17: гемоглобин 130 г/л, эритроциты  $4,19 \cdot 10^{12}/\text{л}$ , тромбоциты

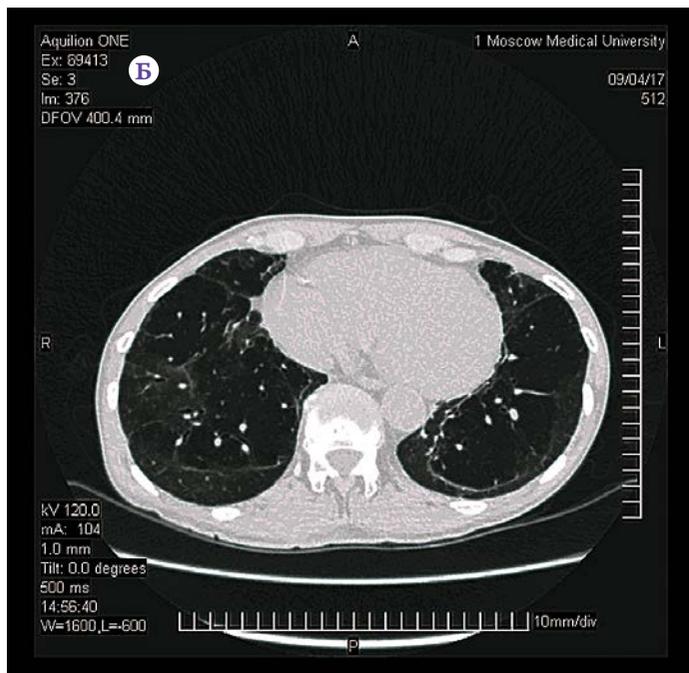
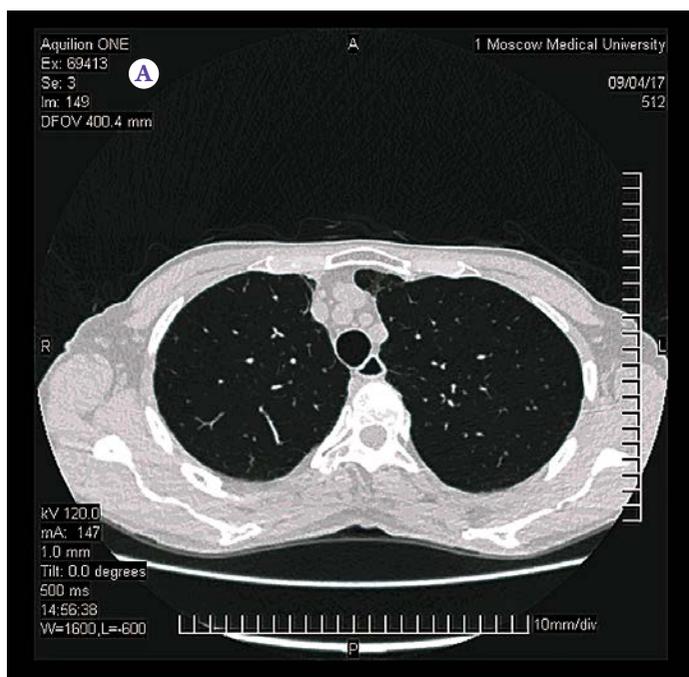


Рис. 3. Данные мультиспиральной компьютерной томографии от 09.09.2017 г.

159·10<sup>9</sup>/л, лейкоциты 5,3·10<sup>9</sup>/л, лейкоцитарная формула не изменена, СОЭ 5 мм/ч. Биохимический анализ крови от 04.09.17: общий белок, альбумин, креатинин, глюкоза, мочевая кислота, общий холестерин, триглицериды, общий и прямой билирубин, щелочная фосфатаза, аминотрансферазы, калий, натрий, кальций – в пределах нормы. Уровень тиреоидных гормонов в норме. Иммунологические показатели от 04.09.17 не изменены: СРБ – 0,250 мг/дл, ревматоидный фактор отрицательный, IgE 10,46 МЕ/мл (норма 0–100 МЕ/мл). Антитела к двуспиральной ДНК – 2,60 МЕ/мл (норма 0–20). Исследование мокроты: слизистая, лейкоциты 8–12, эритроциты 2–4 в поле зрения, альвеолярные макрофаги – много, спирали Куршмана, кристаллы Шарко-Лейдена, эластичные волокна, атипичные клетки, бактерии Коха не найдены. Электрокардиограмма от 01.09.17: ритм синусовый, правильный с ЧСС 62 уд/мин. Блокада передней ветки левой ножки пучка Гиса. Полная блокада правой ножки пучка Гиса. Нарушения процессов реполяризации диффузного характера. Функция внешнего дыхания от 04.09.17: жизненная емкость легких 4,81 л (89,9%), ОФВ<sub>1</sub> 3,49 л (86,6%), индекс Тиффно 73,9%. Нарушение вентиляции легких по обструктивному типу. Обструктивные нарушения легкой степени тяжести. Снижение скорости воздушного потока в дистальном отделе. Положительной пробы с салбутамолом 400 мкг не выявлено.

При КТ органов грудной клетки от 09.09.17 отмечалась выраженная положительная динамика при сравнении с исследованием от 01.06.17. В субплевральных отделах, преимущественно в нижних долях, сохранялись небольшое утолщение интерстиция, участки фиброза. В базальных отделах участки повышения плотности по типу «матового стекла» (рис. 3).

По данным ЭхоКГ от 05.09.17, размеры камер сердца не увеличены. Глобальная сократительная функция ЛЖ не нарушена, фракция выброса 63%. Систолическое давление в легочной артерии 29 мм рт. ст. Умеренное снижение диастолической функции ЛЖ.

При суточном мониторингировании ЭКГ регистрировали синусовый ритм со среднесуточной ЧСС 66 уд/мин, 195 наджелудочковых экстрасистол, 3 035 желудочковых (максимум 365 в час, полиморфные, преимущественно в ночное время). Ишемической динамики конечной части желудочкового комплекса не зафиксировано.

Таким образом, проведенное обследование позволило исключить у больного идиопатический легочный фиброз. Выраженный регресс интерстициальных изменений на фоне отмены амиодарона и применения преднизолона позволяет констатировать поражение легких, индуцированное амиодароном, что подтверждают данные КТ органов грудной клетки, проведенной спустя 5 мес: объемных образований и участков патологической плотности в паренхиме легких не выявлено. В субплевральных отделах обоих легких, преимущественно в базальных отделах, сохраняются небольшие участки фиброза и незначительное уплотнение интерстиция.

Особенностью данного случая является развитие тяжелого токсического лекарственного поражения легких, встречающееся нечасто. По данным литературы, токсическое интерстициальное поражение легких при приеме амиодарона отмечается в 5–15% случаев и имеет дозозависимый эффект, коррелирует с возрастом и наличием сопутствующей патологии легких [9].

Необходимо отметить, что обоснованность назначения амиодарона на первом этапе, без количественной оценки нарушений ритма, представляется сомнительной. Отличительной чертой представленного случая является наличие у пациента недифференцированного синдрома соединительнотканной недостаточности. Генез нарушений ритма у этого пациента представляется неясным. Вероятнее всего, это атеросклеротическое поражение коронарных артерий с наличием патологических изменений в проводящей системе сердца.

Данное наблюдение представляет интерес вследствие трудности диагностики заболевания, индуцированного амиодароном, из-за отсутствия специфических клинических и морфологических проявлений. С целью профилактики и ранней диагностики лекарственной патологии легких у больных, получающих амиодарон, рентгенография органов грудной клетки должна быть выполнена до назначения препарата и регулярно проводится каждые 4–12 мес в зависимости от дозы препарата. Кроме того, необходимо проводить мониторинг функции внешнего дыхания, включая оценку диффузионной способности легких, особенно в первые месяцы приема препарата, как наиболее чувствительный метод выявления поражения до развития клинически выраженных жалоб.

**Information about the author:**

Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia  
University Hospital 1

Tsvetkova Olga A. – MD, PhD, professor.

E-mail: oatsvetkova@mail.ru

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Barlamov P.N., Mokrushina Yu.S., Shchekotov V.V. Amiodarone-induced pneumonia. *Clinical medicine* 2013;8:64–66. Russian (Барламов П. Н., Мокрушина Ю. С., Щекотов В. В. Пневмопатия, индуцированная приемом амиодарона. *Клиническая медицина* 2013;8:64–66).
2. Vassallo P., Trohman R. G. Prescribing amiodarone. An evidence based review of clinical indications. *JAMA* 2007;298:1312–1322.
3. Ernawati D. K., Stafford L., Hughes J. D. Amiodarone-induced pulmonary toxicity. *Br J Clin Pharmacol* 2008;66 (1):82–87.
4. Kharabshen S., Abendroth C. S., Kozak V. Fatal pulmonary toxicity occurring within two weeks of initiation of amiodarone. *Am J Cardiol* 2002;89:896–898.
5. Karoli N. A., Rebrov A. P., Arhangelskaya E. E. et al. Medicinal lung injury: clinical observation. *Clinicist* 2011;2:68–71. Russian (Кароли Н. А., Ребров А. П., Архангельская Е. Е. и др. Лекарственное поражение легких: клиническое наблюдение. *Клиницист* 2011;2:68–71).
6. Kosarev V. V., Babanov S. A. Drug-induced lung injury. *Emergency medicine. Ukraina* 2015;4(67):63–72. Russian (Косарев В. В., Бабанов С. А. Поражения легких, обусловленные воздействием лекарственных средств. *Медицина неотложных состояний. Украина* 2015;4 (67):63–72).
7. Sweidan A. J., Singh N. K., Dang N. et al. Amiodarone-Induced Pulmonary Toxicity – A Frequently Missed Complication. *Clinical Medicine Insights: Case Reports* 2016; 9:91–94.
8. Kozlov E. V., Petrova M. M., Polikarpov L. S., Derevyannykh E. V. Interstitial lung disease associated with taking of amiodarone. *Siberian medical review* 2013;3:67–71. Russian (Козлов Е. В., Петрова М. М., Поликарпов Л. С., Деревянных Е. В. Интерстициальное поражение легких, ассоциированное приемом амиодарона. *Сибирское медицинское обозрение* 2013;3:67–71.)
9. Murray and Nadel's Textbook of Respiratory Medicine. 6<sup>th</sup> Edition. 2016:251–260.

Поступила 19.04.18 (Received 19.04.18)

ДЕЛАЙ ПРОЩЕ  
ДЕЛАЙ ЛУЧШЕ



# Импликор®

1 таблетка 2 раза в сутки

Ивабрадин + Метопролол

Больше возможностей в одной таблетке для пациентов со стабильной стенокардией!

В 6 раз меньше приступов стенокардии<sup>1</sup>

Лучше переносимость физической нагрузки<sup>1</sup>

Выше качество жизни пациента<sup>1</sup>

Отличная переносимость лечения<sup>1</sup>

## ИНСТРУКЦИЯ ПО ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА ИМПЛИКОР®

**СОСТАВ\*** Импликор® 5мг/25мг: 5 мг ивабрадина/25 мг метопролола; Импликор® 7,5мг/25мг: 7,5 мг ивабрадина/25 мг метопролола; Импликор® 5мг/50мг: 5 мг ивабрадина/50 мг метопролола; Импликор® 7,5 мг/50 мг: 7,5 мг ивабрадина/50 мг метопролола. Показания к применению\*. Симптоматическое лечение стабильной стенокардии у взрослых пациентов с нормальным синусовым ритмом, состояние которых адекватно контролировалось применением комбинации монопрепаратов ивабрадина и метопролола в тех же дозах. **СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ\*** 1 таблетка 2 раза в сутки, утром и вечером, во время еды, запивая достаточным количеством жидкости. Концентрация метопролола в плазме крови повышается при одновременном приеме с пищей. Этот факт должен учитываться при лечении пациентов, которые принимали метопролол натощак перед назначением препарата Импликор®. При необходимости коррекцию дозы следует проводить монопрепаратами ивабрадина и метопролола. При почечной недостаточности: при величине клиренса креатинина выше 15 мл/мин не требуется изменения дозы. При снижении клиренса креатинина ниже 15 мл/мин применять с осторожностью. При печеночной недостаточности у пациентов с печеночной недостаточностью средней степени тяжести применять с осторожностью, пациентам с печеночной недостаточностью тяжелой степени препарат противопоказан. Пациенты пожилого возраста: с осторожностью. Применение у детей и подростков: противопоказан (эффективность и безопасность применения у данной возрастной группы не установлена). Противопоказан\*. Повышенная чувствительность к ивабрадину, метопрололу (и другим препаратам группы бета-адреноблокаторов ввиду возможной перекрестной чувствительности), а также к вспомогательным веществам; выраженная или симптоматическая брадикардия; кардиогенный шок; острый инфаркт миокарда (ОИМ) или подозрение на ОИМ, осложненный выраженной брадикардией, атриовентрикулярной блокадой I степени, артериальной гипотензией (АГ) (систолическое артериальное давление (АД) менее 100 мм рт.ст.) или тяжелой сердечной недостаточностью; синдром слабости синусового узла (включая, синоатриальную блокаду); атриовентрикулярная блокада (АВ) II и III степени; тяжелая артериальная гипотензия (АД менее 90/50 мм рт.ст.) или симптоматическая артериальная гипотензия; нестабильная или острая сердечная недостаточность; у пациентов, периодически получающих кратковременное лечение бета-адреноблокаторами; пациенты, зависящие от кардиостимулятора (у которых сердечный ритм обеспечивается только постоянной кардиостимуляцией); нестабильная стенокардия; тяжелое заболевание периферических сосудов; нелеченная феохромоцитома; тяжелая печеночная недостаточность; метаболический ацидоз; одновременное применение с мощными ингибиторами изоферментов СYP3A4, такими как противогрибковые средства группы азолов (кетоконазол, итраконазол), антибиотиков группы макролидов (кларитромицин, эритромицин для приема внутрь, джозамицин, телитромицин), ингибиторов ВИЧ протеазы (нефинавир, ритонавир) и нефазодол; одновременное применение с верапамилом или дилтиаземом; беременность, грудное вскармливание и применение женщинам с сохраненным детородным потенциалом, не использующим надежные методы контрацепции; возраст до 18 лет (эффективность и безопасность применения в данной возрастной группе не изучалась). **ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ\*** Пациенты с умеренно выраженной печеночной недостаточностью (менее 9 баллов по шкале Чайлд-Пью): с осторожностью. Недостаточность положительного эффекта в отношении клинических исходов у пациентов с симптоматической стабильной стенокардией: в качестве симптоматической терапии стабильной стенокардии, поскольку ивабрадин не оказывает положительного эффекта на частоту сердечно-сосудистых событий (например, инфаркт миокарда или смерть вследствие сердечно-сосудистых причин) у таких пациентов. Контроль ЧСС: определение ЧСС в покое у пациентов, принимающих ивабрадин, при принятии решения о коррекции дозы должно быть выполнено одним из указанных способов: серийное измерение ЧСС, ЭКГ или 24-часовое амбулаторное мониторирование ЭКГ. Нарушения сердечного ритма: Импликор® не рекомендуется пациентам с фибрилляцией предсердий или другими типами аритмий, связанными с функцией синусового узла. Повышен риск развития фибрилляции предсердий. Необходимо регулярное наблюдение за пациентами для своевременного выявления фибрилляции предсердий. Если в период лечения возникла фибрилляция предсердий, соотношение ожидаемой пользы к возможному риску при дальнейшем применении ивабрадина должно быть еще раз тщательно образом проанализировано. Пациенты с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) и нарушениями внутрисердечной проводимости (блокада левой или правой ножки пучка Гиса) и нарушениями внутрисердечной проводимости (блокада левой или правой ножки пучка Гиса) в покое менее 50 уд/мин, или у пациента возникают симптомы, связанные с брадикардией, необходимо уменьшить дозу препарата, перейти на прием препаратов на основе монокомпонентов, до достижения оптимальной дозы метопролола, или отменить лечение. Комбинированное применение с блокаторами «медленных» кальциевых каналов (БМКК): противопоказано. ХСН у пациентов с ХСН IV ФК по классификации NYHA применять с осторожностью. Инсульт: не рекомендуется назначать препарат сразу после перенесенного инсульта. AV I степени: с осторожностью. Тяжелые нарушения функции почек (клиренс креатинина менее 15 мл/мин): с осторожностью. Функция зрительного восприятия: применять с осторожностью у пациентов с пигментной дегенерацией сетчатки. Отмена терапии: нельзя резко отменять бета-адреноблокаторы. Прекращение приема должно сопровождаться одновременным приемом метопролола в виде монокомпонентного препарата в оптимальной для пациента дозе. Если необходимо, применение ивабрадина можно прекратить резко. Дозу метопролола следует снижать постепенно, желательно, в течение не менее 2 недель, одновременно начиная заместительную терапию, если необходимо. В случае появления у пациента любых симптомов отмены, снижение дозы должно быть более постепенным. Артериальная гипотензия: с осторожностью, при тяжелой артериальной гипотензии (АД менее 90/50 мм рт.ст.) применение противопоказано. Фибрилляция предсердий – сердечные аритмии: плановую электрическую кардиоверсию следует проводить не ранее, чем через 24 часа после приема последней дозы ивабрадина. Применение у пациентов с врожденным синдромом удлиненного интервала QT или у пациентов, принимающих препараты, удлиняющие интервал QT, не следует назначать. Применение у пациентов с артериальной гипертензией, которым требуется изменение антигипертензивной терапии: терапия должна сопровождаться регулярным контролем АД. Применение у пациентов с бронхиальной астмой и ХОБЛ: с осторожностью и при необходимости назначать бронходилатирующие средства. Тяжелые поражения периферических сосудов: следует отменить препарат и подобрать индивидуальные дозы монокомпонентных препаратов. Феохромоцитома: при подтвержденном или предположительном диагнозе феохромоцитомы применять бета-адреноблокаторы следует в комбинации с альфа-адреноблокаторами. Пациенты с сахарным диабетом: следует применять с осторожностью (бета-адреноблокаторы могут маскировать некоторые симптомы гипогликемии, в том числе, тахикардию). Стенокардия Принцметала: применение бета-адреноблокаторов может увеличить продолжительность и частоту приступов стенокардии Принцметала. Применение кардиоселективных бета1-адреноблокаторов возможно в случае минимальных и ассоциированных форм заболевания и только в сочетании с вазодилаторами. Псориаз: можно применять только после тщательной оценки соотношения пользы и риска. Тиреотоксикоз: симптомы тиреотоксикоза могут маскироваться при приеме бета-адреноблокаторов. Общая анестезия: необходимо предупредить врача-анестезиолога о проводимом лечении. Если необходима отмена бета-блокатора, применение препарата прекращать постепенно. Полностью прием препарата должен быть прекращен за 48 часов до общей анестезии. Пациенты пожилого возраста: необходимо тщательно контролировать клиническое состояние пожилых пациентов, поскольку чрезмерное снижение АД или ЧСС может привести к недостаточному кровоснабжению жизненно важных органов. Аллергические реакции: с осторожностью, так как метопролол может повышать чувствительность к аллергенам и усиливать тяжесть анафилактических реакций. У спортсменов: следует принимать во внимание возможность получения положительных результатов допинг-теста. **ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ\*** Противопоказанные сочетания: мощные ингибиторы изофермента СYP3A4; умеренные ингибиторы изофермента СYP3A4 (дилтиазем или верапамил); бета-адреноблокаторы. Нежелательные сочетания: лекарственные средства, удлиняющие интервал QT, грейпфрутовый сок, барбитураты, гипотензивные лекарственные препараты центрального действия, антиаритмические препараты I класса. Сопутствующее применение с осторожностью: калийсберегающие диуретики (тиазидные и «петлевые» диуретики), другие умеренные ингибиторы изофермента СYP3A4, индукторы изофермента СYP3A4, индукторы изофермента СYP2D6, ингибиторы изофермента СYP2D6, лидокаин, ингаляционные анестетики, нитраты, сердечные гликозиды, бета-адреноблокаторы и ингибиторы моноаминоксидазы, адреналин, парасимпатомиметики, нестероидные противовоспалительные препараты, инсулин и пероральные сахароснижающие препараты. Комбинации, которые нужно принимать во внимание: трициклические антидепрессанты, нейролептики, мелфloxин, дилтиазем (в/в), альфа-адреноблокаторы, применяемые в урологии, эрготамин, курареподобные миорелаксанты, флоксафин, антациды. **БЕЗОПАСНОСТЬ И ПЕРИОД ЛАКТАЦИИ\*** Противопоказан. Влияние на способность управлять транспортными средствами и выполнять работы, требующие высокой скорости психомоторных реакций\*. Пациентов следует предупредить о возможных нежелательных симптомах (таких как головная боль, головокружение, повышенная утомляемость), которые могут усиливаться на фоне приема алкоголя или изменения терапии. **ТОРОПНОЕ ДЕЙСТВИЕ\*** Очень часто: изменения световосприимчивости (фосфены), повышенная утомляемость. Часто: ночные кошмары, патологические сновидения, головная боль, бессонница, сонливость, головокружение, нечеткость зрения, брадикардия, AV блокада I степени (удлинение интервала PQ на ЭКГ); желудочковая экстрасистолия, ощущение сердцебиения, неконтролируемое АД, фибрилляция предсердий, ощущение полодания конечностей, болезнь Рейно, ортостатическая гипотензия, одышка при физической нагрузке, тошнота, диарей боли в животе, нарушение либидо. Нечасто: зозниофилия, обострение псориаза, гипертрихизм, гипогликемия, депрессия, спутанность сознания, галлюцинации, замедление скорости психических и двигательных реакций, поминания, эпизоды потери сознания, парестезии, ступор, нарушение зрения, синдром «сухого глаза», раздражение конъюнктивы, диплопия, вертиго, атриовентрикулярная блокада I степени, ощущение сердцебиения, суправентрикулярные экстрасистолы, сердечная недостаточность, кардиогенный шок, боль в грудной клетке, артериальная гипотензия, перемежающаяся хромота, снижение АД, одышка, бронхоспазм, ангионевротический отек, кожная сыпь, дистрофические изменения кожи, крапивница, гипергидроз, псориаз, мышечные судороги, мышечные спазмы, астеня, отек, увеличение массы тела, повышение концентрации креатинина в плазме крови, удлинение интервала QT на ЭКГ. Редко: тромбоцитопения, повышенная возбудимость, тревога, снижение продукции слезы, конъюнктивит, шум в ушах, нарушение ритма сердца, нарушение проводимости миокарда, ринит, сухость слизистой оболочки полости рта, дисгевзия, атония показателя функции печени, нарушения функции печени, эритема, кожный зуд, алоpecia, мышечная слабость, недомогание, повышение активности «печеночных» трансаминаз, половая дисфункция/импотенция. Очень редко: лейкопения, депрессорная анкилозия, амнезия, кератопатия, нарушение слуха, снижение слуха, глухота, AV блокада II и III степени, синдром слабости синусового узла, учащение и угнетение приступов у пациентов со стенокардией, сухая гангрена, ретроперитонеальный фиброз, гепатит, реакции фотосенсибилизации, артралгия, болезнь Пейрони. **ПЕРЕДОЗИРОВКА\*** Фармакологическое действие: Ивабрадин – препарат, замедляющий ритм сердца, механизм действия которого заключается в селективном и специфическом ингибировании If каналов синусового узла, контролирующего спонтанную диастолическую деполаризацию в синусовом узле и регулирующих ЧСС. Ивабрадин дозозависимо снижает ЧСС. Метопролол – кардиоселективный бета1-адреноблокатор, блокирующий бета1-адренорецепторы (расположенные преимущественно в сердце) в дозах значительно меньших, чем дозы, требующиеся для блокирования бета2-адренорецепторов (локализованные, главным образом, в периферических сосудах и бронхах). Метопролол не обладает мембраностабилизирующей и внутренней симпатомиметической активностью. **ФОРМА ВЫПУСКА\*** Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 5 мг + 25 мг, 7,5 мг + 25 мг, 5 мг + 50 мг, 7,5 мг + 50 мг. По 14 таблеток в блистер (ПВХ/Ал). По 1, 2, 4 и 6 блистеров с инструкцией по медицинскому применению в пачку картонную. \*Для получения полной информации, пожалуйста, обратитесь к инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата.



Реклама.

# ЛЁГочная артериальная гипертензия — это прогрессирующее заболевание

## НАЧНИТЕ ЛЕЧЕНИЕ С ОПСАМИТА

60%

Снижение риска прогрессирования ЛАГ при раннем\* назначении Опсамита в монотерапии<sup>1</sup>

38%

Снижение риска прогрессирования ЛАГ при добавлении Опсамита к терапии иФДЭ-5<sup>2</sup>

77%

Снижение риска госпитализаций, связанных с ЛАГ, при раннем\* назначении Опсамита в монотерапии<sup>1</sup>

37%

Снижение риска госпитализаций, связанных с ЛАГ, при добавлении Опсамита к терапии иФДЭ-5<sup>2</sup>



РАННИЙ  
СТАРТ

**ОПСАМИТ**  
мацитентан

\* Пациенты, у которых диагноз установлен ≤6 мес.  
иФДЭ-5 = ингибиторы фосфодиэстеразы 5-го типа  
ЛАГ = лёгочная артериальная гипертензия

### КРАТКАЯ ИНФОРМАЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА ОПСАМИТ<sup>®3</sup>

Антагонист эндотелиновых рецепторов. **Показания:** Лёгочная артериальная гипертензия (ЛАГ) II–III функциональных классов (ФК) по классификации Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ). Для длительного лечения в монотерапии или в составе комбинации у взрослых пациентов с: первичной (идиопатической и наследственной) ЛАГ; ЛАГ и компенсированным врождённым неосложнённым пороком сердца; ЛАГ и заболеваниями соединительной ткани. **Противопоказания:** повышенная чувствительность к мацитентану и/или любому из компонентов препарата; редко встречающаяся врождённая непереносимость галактозы, дефицит лактазы и синдром глюкозо-галактозной мальабсорбции или повышенная чувствительность к белку сои; беременность; грудное вскармливание; применение препарата у женщин с сохранённым детородным потенциалом, не пользующихся надёжными методами контрацепции; тяжёлая степень печёночной недостаточности (10 баллов и выше по шкале Чайлд–Пью); исходное повышение активности «печёночных» трансаминаз более чем в 3 раза по сравнению с верхней границей нормы; почечная недостаточность тяжёлой степени (клиренс креатинина <30 мл/мин), в том числе и при необходимости диализа; возраст до 18 лет. **С осторожностью:** анемия тяжёлой степени перед началом лечения препаратом Опсамит<sup>®</sup>; у пациентов с ЛАГ I ФК по классификации ВОЗ; у пациентов старше 75 лет; нарушение функции печени умеренной степени (7–9 баллов по шкале Чайлд–Пью); у пациентов с ЛАГ, ассоциированной с ВИЧ-инфекцией, применением лекарств и токсинов; при совместном применении с мощными ингибиторами изофермента СYP3A4 (например, итраконазол, кетоконазол, вориконазол, кларитромицин, телитромицин, нефазодон, ритонавир и саквинавир); при совместном применении с мощными индукторами изофермента СYP3A4 (например, рифампицин, Зверобой продырявленный, карбамазепин, фенитоин). **Побочное действие:** наиболее часто встречались назофарингит, бронхит, головная боль, периферические отёки, анемия. ПОЖАЛУЙСТА, ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ПОЛНОЙ ИНСТРУКЦИЕЙ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА.

1. Simonneau G et al. Eur Respir J 2015; 46(6): 1711–1720. 2. Jansa P, Pulido T. Am J Cardiovasc Drugs 2018; 18: 1–11. 3. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Опсамит<sup>®</sup>. Регистрационный номер ЛП-003310.

 **ACTELION**

A JANSSEN PHARMACEUTICAL COMPANY  
OF 

ООО «Актелион Фармасьютикал РУС»  
127055, г. Москва, ул. Новослободская, д. 23, этаж 7, офис 750  
Эл. почта: [drugsafetyru@actelion.com](mailto:drugsafetyru@actelion.com); Тел.: +7 495 2583594

RU.06.OP5.2018.04