

ISSN 0022-9040

ISSN 2412-5660 (Moskva. Online)

ИЗДАЕТСЯ С 1961 ГОДА

КАРДИОЛОГИЯ

ИЗУЧЕНИЕ. ВНЕДРЕНИЕ. ПРАКТИКА.



ОЦЕНКА ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ
ДИСФУНКЦИИ И ВОЗМОЖНОСТИ
ЕЕ КОРРЕКЦИИ У БОЛЬНЫХ СЕРДЕЧНО-
СОСУДИСТЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ

ВОЗМОЖНОСТИ ОЦЕНКИ
КАРДИОТОКСИЧНОСТИ ТАРГЕТНОЙ
ТЕРАПИИ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

ВЛИЯНИЕ САХАРНОГО
ДИАБЕТА И УРОВНЯ ГЛИКЕМИИ
НА РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ
С ОИМ С ПОДЪЕМОМ СЕГМЕНТА ST,
ПОДВЕРГШИХСЯ ЧКВ

ЦИРКАДНЫЕ РИТМЫ
ТИРЕОИДНЫХ ГОРМОНОВ
У ПАЦИЕНТОВ С ИСБ, АГ И ФП

РАСПОЗНАВАНИЕ ЖЕЛУДОЧКОВЫХ
И СУПРАВЕНТРИКУЛЯРНЫХ АРИТМИЙ
С ШИРОКИМИ QRS С ПОМОЩЬЮ
АВТОМАТИЧЕСКОГО АНАЛИЗА

БЕЗОПАСНОСТЬ И ЭФФЕКТИВНОСТЬ
ПРИМЕНЕНИЯ РАЗЛИЧНЫХ ФОРМ
АСК У БОЛЬНЫХ СТАБИЛЬНОЙ ИБС
И ВЫСОКИМ РИСКОМ РАЗВИТИЯ
ГАСТРОПАТИЙ ПО ДАННЫМ
6-МЕСЯЧНОГО ПРОСПЕКТИВНОГО
ИССЛЕДОВАНИЯ

ПРЕДИКТОРЫ РАЗВИТИЯ БОЛЬШИХ
КАРДИОВАСКУЛЯРНЫХ СОБЫТИЙ
У БОЛЬНЫХ ХОБЛ В СОЧЕТАНИИ
С РАННИМИ СТАДИЯМИ ХБП

KARDIOLOGIJA

3S'2019

Том 59

Один из основных препаратов для
лечения ХСН согласно
национальным рекомендациям¹

**Превосходит иАПФ* в снижении
риска смерти и госпитализации^{2, 3}**

Повышает фракцию выброса ЛЖ^{4, 5}

для пациентов с ХСН
с систолической дисфункцией ЛЖ

Юперิโอ® – основа жизнеспасающей терапии



**Оптимальный результат
на целевой дозе
200 мг 2 р/сутки⁶**

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ЮПЕРИО®

[illegible]

ЗА БОЛЕЕ ПОДРОБНОЙ ИНФОРМАЦИЕЙ О ПРЕПАРАТЕ ОБРАТИТЕСЬ К ИНСТРУКЦИИ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА ЮПЕРИО, ТАБЛЕТКИ, ПОКРЫТЫЕ ПЛЕНОЧНОЙ ОБОЛОЧКОЙ, 50 мг, 100 мг, 200 мг, 200 мг. ООО «НОВАРТИС ФАРМА».

ХСН – хроническая сердечная недостаточность, ЛЖ – левый желудочек, ИАПФ – ингибитор ангиотензинпревращающего фермента. * В качестве ИАПФ использовался эналаприл.

1. Клинические рекомендации ОССН – РКО – РНМОТ. Сердечная недостаточность: хроническая (ХСН) и острая декомпенсированная (ОДСН). Диагностика, профилактика и лечение. Кардиология. 2018;58(S6). DOI: 10. 18087 / cardio. 2475. 2. McMurray J.J.V. et al. N Engl J Med. 2014; 371:993–1004.16.817–25. 3. Packer M. et al. Circulation 2015;131:54–61. 4. Almulmei A. et al. Am J Cardiovasc Dis. 2017;7(6):108–113. 5. Pandey A. et al. Can J Cardiol. 2017; 33:(Suppl.)161–162. 6. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Юперло®.

ООО «Новartis Фарма»,
125315, Москва, Ленинградский проспект, дом 72, корпус 3;
тел.: (495) 967 12 70; факс: (495) 967 12 68. www.novartis.ru

КАРДИОЛОГИЯ

ЕЖЕМЕСЯЧНЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

KARDIOLOGIJA

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

3S'2019

Том 59

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)	Соколов Е. И. (Москва)
Анкер Штефан (Германия)	Затейщиков Д. А. (Москва)	Сеферович Петар (Сербия)
Ардашев А. В. (Москва)	Капелько В. И. (Москва)	Ситникова М. Ю. (Санкт-Петербург)
Аронов Д. М. (Москва)	Карпов Ю. А. (Москва)	Скибицкий В. В. (Краснодар)
Батыралиев Т. А. (Киргизия)	Кобалава Ж. Д. (Москва)	Тарловская Е. И. (Н. Новгород)
Бойцов С. А. (Москва)	Козиолова Н. А. (Пермь)	Филиппатос Герасимос (Греция)
Васюк Ю. А. (Москва)	Лопатин Ю. М. (Волгоград)	Фомин И. В. (Н. Новгород)
Галевич А. С. (Казань)	Мамедов М. Н. (Москва)	Чесникова А. И. (Ростов-на-Дону)
Гарганеева А. А. (Томск)	Марцевич С. Ю. (Москва)	Шляхто Е. В. (Санкт-Петербург)
Гендлин Г. Е. (Москва)	Недогода С. В. (Волгоград)	Явелов И. С. (Москва)
Гиляревский С. Р. (Москва)	Оганов Р. Г. (Москва)	Albert Waldo (США)
Глезер М. Г. (Москва)	Орлова Я. А. (Москва)	Cappato Riccardo (Италия)
Голицын С. П. (Москва)	Палеев Н. Р. (Москва)	ČEŠKA Richard (Чехия)
Грацианский Н. А. (Москва)	Панченко Е. П. (Москва)	Ma Chang-Sheng (Китай)
Гуревич М. А. (Москва)	Перепеч Н. Б. (Санкт-Петербург)	C. Michael Valentine (США)
Деев А. Д. (Москва)	Першуков И. В. (Воронеж)	Samuel Lévy (Франция)
Довгалецкий П. Я. (Саратов)	Погосова Н. В. (Москва)	
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)
Джусипов 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 22.03.2019. Тираж 17 500 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

М О Н Т Н Ы Й Ж У Р Н А Л

КАРДИОЛОГИЯ

ЕЖЕМЕСЯЧНЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

3S'2019

vol. 59

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:
ПИИ № 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:
Laykichev 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)	Duplyakov D. V. (Samara)	Rozenshtaukh L. V. (Moscow)
Alekhnin M. N. (Moscow)	Zadionchenko V. S. (Moscow)	Sokolov E. I. (Moscow)
Anker Stefan (Germany)	Zateyschikov D. A. (Moscow)	Seferovich Petar (Serbia)
Ardashev A. V. (Moscow)	Kapelko V. I. (Moscow)	Sytnikova M. Yu. (S-Petersburg)
Aronov D. M. (Moscow)	Karpov Yu. A. (Moscow)	Skibitsky V. V. (Krasnodar)
Batyrallyev T. A. (Kyrgyzstan)	Kobalava Zh. D. (Moscow)	Tarlovskaya E. I. (N-Novgorod)
Boytsov S. A. (Moscow)	Koziova N. A. (Perm)	Filippatos Gerasimos (Greece)
Vasyuk Yu. A. (Moscow)	Lopatin Yu. M. (Volgograd)	Fomin I. V. (N-Novgorod)
Galyavich A. S. (Kazan)	Mamedov M. N. (Moscow)	Chesnikova A. I. (Rostov-na-Donu)
Garganeeva A. A. (Tomsk)	Martsevich S. J. (Moscow)	Shlyakhto E. V. (S-Petersburg)
Gendlin G. E. (Moscow)	Nedogoda S. V. (Volgograd)	Yavelov I. S. (Moscow)
Gilyarevsky S. R. (Moscow)	Oganov R. G. (Moscow)	Albert Waldo (USA)
Glezer M. G. (Moscow)	Orlova Ia. A. (Moscow)	Cappato Riccardo (Italy)
Golitsyn S. P. (Moscow)	Paleev N. R. (Moscow)	ČEŠKA Richard (Czech Republic)
Gratsiansky N. A. (Moscow)	Panchenko E. P. (Moscow)	Ma Chang-Sheng (China)
Gurevich M. A. (Moscow)	Perepech N. B. (S-Petersburg)	C. Michael Valentine (USA)
Deev A. D. (Moscow)	Pershukov I. V. (Voronezh)	Samuel Lévy (French)
Dovgalevsky P. Ya. (Saratov)	Pogosova N. V. (Moscow)	
Drapkina O. M. (Moscow)	Pokrovsky A. V. (Moscow)	

EDITORIAL COUNCIL

Adamyan K. G. (Armenia)	Iosseliani D. G. (Moscow)	Savina N. M. (Moscow)
Azizov V. A. (Azerbaijan)	Karpov R. S. (Tomsk)	Tereshchenko S. N. (Moscow)
Atkov O. Yu. (Moscow)	Kovalenko V. N. (Ukraine)	Chazov E. I. (Moscow)
Belov Y. V. (Moscow)	Kurbanov R. D. (Uzbekistan)	Shalaev S. V. (Moscow)
Dzhushipov A. K. (Kazakhstan)	Popovich M. I. (Moldova)	

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

Complete versions of all issues are published: 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 – 17 500 copies

Reprint is possible only with permission of publishing house

© ООО «Общество специалистов по сердечной недостаточности»

Содержание

ОБЗОРЫ

Самолук М. О., Григорьева Н. Ю.

Оценка эндотелиальной дисфункции и возможности ее коррекции на современном этапе у больных сердечно-сосудистыми заболеваниями

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

Корнеева С. И., Поветкин С. В., Киселева О. И.,
Алексеев И. Э., Быканова А. М.

Возможности оценки кардиотоксичности таргетной терапии рака молочной железы в рутинной клинической практике

Бессонов И. С., Кузнецов В. А., Зырянов И. П.,
Сапожников С. С., Потолинская Ю. В.

Влияние сахарного диабета и уровня гликемии на результаты лечения пациентов с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST, подвергшихся чрескожным коронарным вмешательствам

Царева Ю. О., Майскова Е. А., Федотов Э. А., Шварц Ю. Г.

Циркадные ритмы тиреоидных гормонов у пациентов с ишемической болезнью сердца, артериальной гипертензией и фибрилляцией предсердий

Рагино Ю. И., Щербакowa Л. В., Денисова Д. В.,
Кузьминых Н. А., Ячменева М. П., Воевода М. И.

Липиды крови и стенокардия напряжения (по эпидемиологическому кардиологическому опроснику Роуза) в популяции 25-45 лет Новосибирска

Буданова М. А., Чмелевский М. П., Трешкур Т. В.,
Асеев А. В., Тихоненко В. М.

Распознавание желудочковых и суправентрикулярных аритмий с широкими QRS с помощью автоматического анализа при комплексном применении морфологических критериев и алгоритмов

Некрасов А. А., Тимошенко Е. С., Ерофеева С. Г., Карпукhина Е. В.

Безопасность и эффективность применения различных форм АСК у больных стабильной ИБС и высоким риском развития гастропатий по данным 6-месячного проспективного исследования

Болотова Е. В., Являнская В. В., Дудникова А. В.

Предикторы развития больших кардиоваскулярных событий у больных хронической обструктивной болезнью легких в сочетании с ранними стадиями хронической болезни почек

Contents

REVIEWS

4 Samolyuk M. O., Grigorieva N. Yu.

Evaluation of endothelial dysfunction and the possibility of its correction at the present stage in patients with cardiovascular diseases

ORIGINAL ARTICLES

10 Korneeva S. I., Povetkin S. V., Kiseleva O. I.,
Alekshev I. E., Bykanova A. M.

Possibilities of estimation of breast cancer targeted therapy cardiotoxicity in routine clinical practice

16 Bessonov I. S., Kuznetsov V. A., Ziryaynov I. P.,
Sapozhnikov S. S., Potolinskaya Yu. V.

Impact of Diabetes Mellitus and blood glucose levels on the results of treatment of patients with ST-elevation myocardial infarction undergoing percutaneous coronary interventions

23 Tsareva Yu. O., Mayskova E. A., Fedotov E. A., Shvarts Yu. G.

Circadian rhythms of thyroid hormones in patients with ischemic heart disease, arterial hypertension, and atrial fibrillation

30 Ragino Yu. I., Shcherbakova L. V., Denisova D. V.,
Kuzminykh N. A., Yachmeneva M. P., Voevoda M. I.

Blood lipids and angina pectoris (by epidemiological cardiological Rose questionnaire) in the population of 25-45 years of Novosibirsk

36 Budanova M. A., Chmelevsky M. P., Treshkur T. V.,
Aseev A. V., Tikhonenko V. M.

Automatic detection of ventricular and supraventricular wide QRS arrhythmias using complex of morphological criteria and algorithms

43 Nekrasov A. A., Timoshchenko E. S., Erofeeva S. G., Karpukhina E. V.

Predictors for development of major cardiovascular events in elderly patients with severe and extremely severe chronic obstructive pulmonary disease in combination with early stages of chronic kidney disease

52 Bolotova E. V., Yavlyanskaya V. V., Dudnikova A. V.

Predictors for development of major cardiovascular events in elderly patients with severe and extremely severe chronic obstructive pulmonary disease in combination with early stages of chronic kidney disease

Самолук М. О., Григорьева Н. Ю.

ФГБОУ ВО «ПИМУ» МЗ РФ, 603950, Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, д. 10/1

ОЦЕНКА ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ И ВОЗМОЖНОСТИ ЕЕ КОРРЕКЦИИ НА СОВРЕМЕННОМ ЭТАПЕ У БОЛЬНЫХ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ

Ключевые слова: эндотелиальная дисфункция, оксид азота, эндотелин, артериальная гипертензия, хроническая обструктивная болезнь легких, эндотелийзависимая вазодилатация

Ссылка для цитирования: Самолук М. О., Григорьева Н. Ю. Оценка эндотелиальной дисфункции и возможности ее коррекции на современном этапе у больных сердечно-сосудистыми заболеваниями. Кардиология. 2019;59(3S):4–9

РЕЗЮМЕ

В обзоре изложено современное представление о дисфункции эндотелия, способах ее оценки, подчеркнуты достоинства и недостатки различных методик. Показана роль оксида азота и эндотелина как важных маркеров эндотелиальной дисфункции, а также описаны методы их определения в клинической практике. Авторы делают вывод, что для улучшения продолжительности и качества жизни пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями, снижения риска и частоты осложнений и показателей смертности необходимо подробнее исследовать функцию эндотелия и искать пути медикаментозной коррекции с учетом патогенетических механизмов ее формирования.

Samolyuk M. O., Grigorieva N. Yu.

Privolzhsky Research Medical University, Minin and Pozharsky square 10/1, Nizhny Novgorod 603950

EVALUATION OF ENDOTHELIAL DYSFUNCTION AND THE POSSIBILITY OF ITS CORRECTION AT THE PRESENT STAGE IN PATIENTS WITH CARDIOVASCULAR DISEASES

Keywords: endothelial dysfunction, nitric oxide, endothelin, arterial hypertension, chronic obstructive pulmonary disease, endothelial vasodilatation

For citation: Samolyuk M. O., Grigorieva N. Yu. Evaluation of endothelial dysfunction and the possibility of its correction at the present stage in patients with cardiovascular diseases. Kardiologiya. 2019;59(3S):4–9

SUMMARY

The review describes the current understanding of endothelial dysfunction, methods of its evaluation, and highlights the advantages and disadvantages of various techniques. The role of nitric oxide and endothelin as important markers of endothelial dysfunction is shown, and the methods of their determination in clinical practice are described. The authors conclude that in order to improve the life expectancy and quality of life of patients with cardiovascular diseases, reduce the risk and frequency of complications and mortality rates, it is necessary to study the function of endothelium in more detail and to look for ways of drug correction, taking into account the pathogenetic mechanisms of its formation.

Information about the corresponding author:

Samolyuk M. O., e-mail: talantmxt@yandex.ru

На протяжении последнего десятилетия при изучении патогенеза заболеваний сердечно-сосудистой системы особая роль отводится эндотелиальной дисфункции (ЭД), которая является важным механизмом их формирования и прогрессирования [1–4]. Выраженность нарушений функции эндотелия влияет на тяжесть клинической картины, поэтому оценка степени этих нарушений имеет непосредственное клиническое значение, позволяя выявить тонкие механизмы возникновения и развития болезней. В настоящее время определены различные маркеры ЭД, которые могут выступать показателями как тяжести заболевания, так и эффективности прово-

димой медикаментозной терапии, а также определены способы их оценки [1–4]. У каждого метода имеются как преимущества, так и недостатки. В связи с этим актуальным является определение наиболее доступного в современных условиях и в то же время эффективного способа оценки ЭД.

Патогенетические механизмы формирования ЭД

Исходя из современных представлений под ЭД следует понимать сложный многогранный процесс, в основе которого, во-первых, лежит дисбаланс между такими процессами, как вазоконстрикция и вазодилатация, во-вторых, нарушение выработки факторов воспаления и пролиферации сосу-

дов, в-третьих, повреждение в системе тромбообразования. Все это приводит в конечном итоге к ремоделированию сосудистой стенки [5].

Ведущая роль, как считают многие современные эксперты, в патогенезе ЭД отводится оксиду азота (NO) [5–7]. NO синтезируется в клетках эндотелия из L-аргинина под влиянием фермента эндотелиальной NO-синтазы (eNOS) (в литературе часто слово эндотелиальная опускается и под термином NO-синтаза понимается именно эндотелиальная ее форма). Под действием различных медиаторов происходит увеличение концентрации внутриклеточного кальция (Ca^{2+}), где он, связываясь, образует комплекс Ca^{2+} – кальмодулин, который, выступая в роли кофактора, активирует eNOS. Реакция синтеза NO протекает при участии и ряда других кофакторов [8, 9]. NO проникает в гладкомышечные клетки и вызывает релаксацию путем активации гуанилатциклазы, тем самым увеличивая концентрацию циклического гуанозинмонофосфата, который, в свою очередь, опосредует эффекты NO. NO является медиатором эндотелийзависимой вазодилатации (ЭЗВД) благодаря ингибирующему действию на такие вазоконстрикторы, как АП (А II) и эндотелин (ЭТ). Помимо этого, NO тормозит агрегацию тромбоцитов, адгезию лейкоцитов, инфильтрацию и пролиферацию гладкомышечных клеток сосудов. NO препятствует окислительной модификации ЛПНП [10].

Клинически это выглядит следующим образом. Специфическая инактивация гена eNOS сопровождается увеличением среднего АД примерно на 15–20 мм рт. ст. Доказано, что пациенты, страдающие АГ, имеют меньший вазодилатирующий ответ на интраартериальное введение ацетилхолина по сравнению с контрольной нормотензивной группой [11].

Также существует индуцируемая форма NO-синтазы (iNOS), которая вырабатывается в сосудистой стенке при воспалительных процессах. iNOS производит избыточное количество NO, что приводит к вазоконстрикции и снижению ЭЗВД [7, 9]. Понятно, что чем больше вырабатывается iNOS, тем тяжелее клинические проявления.

К настоящему времени имеются подтверждения того, что ЭД может быть связана с первичным генетическим дефектом. J.A. Panza [11] полагает, что нарушение NO – синтазной активности эндотелия сосудов ассоциируется с определенным дефектом генома эндотелиоцитов. Кроме того, стало известно, что нарушение L-аргинин-зависимой продукции NO может быть зарегистрировано и у нормотензивных лиц, что рассматривается как первичный генетический дефект, лежащий в основе формирования ЭД [11].

Не потеряла актуальности и точка зрения, что ЭД – это системное расстройство, характеризующееся прежде всего снижением выработки NO, патологическое состояние, ухудшающее сосудистый гомеостаз и приводящее к потере защитных свойств эндотелиальных клеток [6–10].

В противовес NO, как вазодилататору, в организме вырабатывается мощный вазоконстриктор – ЭТ-1 или в ряде литературных источников просто ЭТ [2, 4, 12]. ЭТ-1 относится к числу биологически активных бициклических полипептидов широкого спектра действия, состоящий из комбинации 21 аминокислоты. На сегодняшний день он является одним из наиболее значимых регуляторов функционального состояния эндотелия сосудов. Продукции ЭТ-1 в организме способствуют гипоксия, ишемия, гемодинамическая перегрузка, изменение кислотно-щелочного равновесия, гипергликемия, гиперхолестеринемия, окислительный стресс [4, 13, 14], то есть многие патологические состояния. Индукторами синтеза ЭТ являются вазоконстрикторы, факторы роста, цитокины, тромбин, молекулы адгезии. В противовес им ингибиторами синтеза ЭТ являются простагландин, эстрогены, предсердный натрийуретический пептид, а также упоминавшийся ранее NO.

Также существуют две другие изоформы ЭТ – ЭТ-2 и ЭТ-3. Между собой ЭТ различаются последовательностью аминокислот. Синтез всех трех ЭТ кодируется различными генами [4, 13]. ЭТ идентифицированы в различных органах и тканях. ЭТ-1 определяется в эндотелиальных клетках, но в отличие от других ЭТ также может синтезироваться в гладкомышечных клетках сосудов, астроцитах, нейронах, гепатоцитах, эндометрии, клетках Сертоли, мезангиоцитах, эндотелиоцитах молочных желез, тканевых базофилах. В патофизиологических условиях большое количество неэндотелиальных клеток в сердце, включая кардиомиоциты, может также синтезировать ЭТ-1 в ответ на растяжение миокарда, А II и норадреналин [15].

Изоформы ЭТ образуются путем превращения пропептида в результате протеолитической реакции. Данным пропептидом является Big-эндотелин (Big-ET), который состоит из 38 аминокислотных остатков. Процесс превращения Big-ET в ЭТ осуществляется под действием мембран-связанной металлопротеиназы эндотелинпревращающего фермента. Физиологическое значение расщепления Big-ET в ЭТ состоит в том, что вазоконстрикторная активность ЭТ в 140 раз выше по сравнению с активностью Big-ET [2, 15].

Важное значение в эмбриональном развитии сердца имеет эндокардиальный эндотелий, количество которого определяет оптимальную сократительную способность миокарда и ритм сердца, а также участвует в процессах ремоделирования сердца. Эндокардиальный эндотелий влияет на сократимость кардиомиоцитов через паракринные сигнальные вещества, такие как NO, ЭТ-1, простагландины (PGI₂, PGF₂, PGE₂) и А II. Типичные поражения эндокардиального эндотелия были описаны при фибрилляции предсердий, ишемии/реперфузии, гипертрофии сердца, СН, сепсисе, ИМ, воспалении и тромбозе [3, 8, 10, 16].

Активация эндотелия также связана с патологической выработкой большого количества специфических маркеров

эндотелиальной дисфункции, включающих молекулы адгезии (ICAM-1, VCAM-1). При воздействии воспалительных медиаторов адгезивные молекулы способствуют прилипанию циркулирующих макрофагов и Т-лимфоцитов к эндотелию и их проникновению в интиму сосудов, что ведет к дальнейшему его повреждению, персистенции неспецифического воспаления и активации процессов атерогенеза. В свою очередь, это создает предпосылки для манифестации атеросклероза и АГ или способствует их прогрессированию [8, 10, 17].

Роль ЭД в развитии и прогрессировании ССЗ

Эндотелиальная дисфункция рассматривается как основной механизм формирования гипертонической болезни (ГБ) и ее осложнений, а также служит количественным маркером ее прогрессирования [18]. По данным ряда исследований, эндотелий вовлекается в патологический процесс на самых ранних стадиях ГБ [19]. По данным Л. А. Лапшиной с соавт. [20], уровень ЭТ-1 в плазме крови у пациентов при начальных стадиях ГБ достоверно превышает таковой у здоровых лиц. У больных же ГБ 2-й и 3-й стадий уровень ЭТ-1 и его предшественника повышается в десятки раз.

В ряде клинических исследований не только при ГБ, но и при других патологических состояниях продемонстрировано повышение уровня ЭТ-1 [9, 16, 18].

Концентрация ЭТ-1 в плазме крови наиболее высока у больных АГ, сочетающейся с атеросклеротическим поражением артерий, а также у больных, перенесших мозговой инсульт или транзиторные ишемические атаки [6]. При острой ишемии миокарда уровень ЭТ-1 в крови повышается в еще большей степени.

Также в ходе ряда экспериментальных и клинических исследований установлено повышение уровня ЭТ-1 в плазме крови при ХСН [21, 22]. Определение уровня ЭТ на сегодняшний день может рассматриваться в качестве скринингового теста для диагностики ХСН, стратификации риска ее развития и прогноза [23].

При ОКС также наблюдается повышенная продукция ЭТ-1 в ишемических кардиомиоцитах и эндокардиальных эндотелиальных клетках [23]. ЭТ-1, связываясь с рецепторами, способствует высвобождению катехоламинов из надпочечников и модулирует высвобождение норадреналина из симпатических волокон в миокарде предсердий, что приводит к усилению адренергической активности. Повышенную продукцию ЭТ-1 при ОКС весьма убедительно доказали Kolettis T. M. и группа соавторов [24].

В настоящее время доказана значимая связь между уровнем ЭТ и гемодинамическими показателями малого круга кровообращения. Shao D. с соавт. при обследовании больных СН обнаружили достоверную связь уровня ЭТ с давлением в легочной артерии и легочным сосудистым сопротивлением [25].

Отдельное внимание следует уделить вкладу ЭД в патогенез хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ). Системное воспаление, наблюдаемое при ХОБЛ, представляется ключевой детерминантой развития легочной и системной ЭД [26–28]. Несколько противоречиво исследование итальянской группы ученых, которые в своем метаанализе не выявили взаимосвязи между ФР ЭД при ХОБЛ, однако установили четкую взаимосвязь между ХОБЛ и ЭД [3, 18, 29]. В ряде исследований выявлена взаимосвязь обструкции воздушного потока с состоянием эндотелия, оцененным на основании определения уровня С-реактивного белка, интерлейкина-6 и малонового диальдегида, а также проведения пробы с эндотелиально-независимой вазодилатацией [5]. Несомненно, наличие высоких уровней ЭТ-1 у больных ХОБЛ способствует более «злокачественному» как сердечно-сосудистому, так и легочному ремоделированию с преимущественной дилатацией всех камер сердца и формированием хронического легочного сердца [27, 30–38].

Способы оценки ЭД в клинической практике

Существуют различные методы оценки ЭД. Нередко в клинической практике используется проба с реактивной гиперемией в различных модификациях [10, 12], которая показывает функциональное состояние эндотелия. Наиболее реальным способом оценки *in vivo* является исследование ЭЗВД плечевой артерии по неинвазивной методике, предложенной D. S. Celermajer (1992), согласно которой определяют максимальную и минимальную скорость кровотока и диаметр плечевой артерии в спокойном положении в течение 90 секунд, а также до и после гиперемии с применением ультразвука высокого разрешения датчиком с частотой 3,75 МГц по стандартной методике, рекомендованной Американской ассоциацией ЭхоКГ (1987) [38].

Также важна оценка содержания в крови различных веществ, образующихся в эндотелии. В настоящее время существуют методики определения в крови практически всех известных субстанций (фактор Виллебранда, Р-селектин, тканевой активатор плазминогена, эндотелин-1, ICAM-1, VCAM-1, Е-селектин, PAI-1 (ингибитор активации плазминогена первого типа), тромбомодулин, рецептор протеина С), образующихся в эндотелии, однако не все показатели имеют одинаковую диагностическую ценность, поскольку значительная часть маркеров ЭД образуется не только в эндотелии, но и в других клетках. При выборе маркера важно учитывать его специфичность, доступность, сложность проведения методики и цену.

Популярным является оценка функционирования эндотелия в плазме крови по определению содержания NO по методике П. П. Голикова [39, 40]. О концентрации NO в крови можно судить по содержанию его конечных метаболитов – нитратов и нитритов, как наиболее верифицированных маркеров оценки метаболизма NO. Метод осно-

ван на получении красной окраски раствора, содержащего нитрит, при добавлении к нему реагентов: сульфаниламида (белого стрептоцида) и N- (1-нафтил) этилендиаминадигидрохлорида – реакция Грисса [41–43] с использованием спектрофотометра СФ-2000 (ООО «ОКБ Спектр», Россия).

Также возможно определять количество синтеза NO. Снижение синтеза NO является главным показателем в развитии ЭД, однако и здесь есть нюансы, не позволяющие говорить о большой специфичности и доступности данного метода исследования. А именно нестабильность и короткий период жизни молекулы резко ограничивают применение этого подхода. С целью получения более точных результатов необходимо тщательно подготавливать пациента к проведению анализа, что, к сожалению, зачастую просто не представляется возможным сделать.

Одной из изученных методик является определение еще одного маркера ЭД, такого как ЭТ-1 при иммуноферментном анализе с помощью тест-системы (1-21), предназначенной для количественного определения человеческого ЭТ в образцах сыворотки крови. Данный анализ заключается в расщеплении большого ЭТ мембраносвязанной металлопротеиназой эндотелинпревращающим ферментом, что приводит к образованию активного ЭТ, мощного вазоконстриктора и биологически неактивного С-терминального фрагмента [1, 40].

Современные возможности коррекции ЭД

Континуум ВОЗ по ССЗ (Е. Braunwald, 2006) свидетельствует о том, что на ранних стадиях развития ЭД и ССЗ (стадия влияния ФР) изменения эндотелиальной функции обратимы и что медикаментозные и немедикаментозные воздействия способны отсрочить развитие и прогрессирование ЭД, предотвратить осложнения [44]. Неоднократно были предприняты попытки немедикаментозной и медикаментозной коррекции ЭД [44–47]. На сегодняшний день известно о положительном влиянии на функциональное состояние эндотелия препаратов различных фармакологических групп [46, 47].

ЛИТЕРАТУРА/ REFERENCES

1. Park K-H, Park WJ. Endothelial Dysfunction: Clinical Implications in Cardiovascular Disease and Therapeutic Approaches. *Journal of Korean Medical Science*. 2015;30(9):1213–25. DOI: 10.3346/jkms.2015.30.9.1213
2. Capone C, Faraco G, Coleman C, Young CN, Pickel VM, Anrather J et al. Endothelin 1 – Dependent Neurovascular Dysfunction in Chronic Intermittent Hypoxia. *Hypertension*. 2012;60 (1):106–13. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.112.193672
3. Cavailles A, Brinchault-Rabin G, Dixmier A, Goupil F, Gut-Gobert C, Marchand-Adam S et al. Comorbidities of COPD. *European Respiratory Review*. 2013;22(130):454–75. DOI: 10.1183/09059180.00008612
4. Davenport AP, Hyndman KA, Dhaun N, Southan C, Kohan DE, Pollock JS et al. Endothelin. *Pharmacological Reviews*. 2016;68(2):357–418. DOI: 10.1124/pr.115.011833

К улучшению ЭД приводит прежде всего прием статинов [48–52] посредством как прямого воздействия на эндотелий, так и опосредованно за счет влияния на липидный спектр. Так, в исследовании Михина В.П. показаны дозозависимый эндотелийпротективный эффект у больных ИБС с гиперхолестеринемией при приеме аторвастатина и симвастатина, а также снижение концентрации ЭТ-1 у данной категории пациентов [49].

Безусловно, есть доказательства того, что блокаторы рецепторов А II положительно влияют на сосудистый эндотелий [53, 54]. Так, опубликованы данные о положительном влиянии эпросартана на показатели ЭЗВД у больных с метаболическим синдромом, а валсартана – у больных с крупноочаговым ИМ и ХСН [54, 55].

Не вызывает сомнения, что иАПФ улучшают ЭД [45, 53]. В исследованиях продемонстрировано снижение ЭД, уменьшение признаков воспаления при приеме иАПФ у больных кардиальной патологией [45, 53].

Также показано положительное влияние кардиоселективных β -АБ на функцию эндотелия путем снижения симпатoadrenalной активности, а также антиоксидантного действия [56, 57].

Важно отметить, что к улучшению ЭД приводит только регулярный и длительный прием лекарственных препаратов.

Задача современных исследователей состоит в поиске путей раннего выявления и коррекции изменений функционирования эндотелия, чтобы замедлить движение больного по сердечно-сосудистому континууму. Только комплексная оценка ЭД может выступить в качестве маркера тяжести ЭД у больных ССЗ, а также показателем эффективности проводимой медикаментозной терапии. Для улучшения продолжительности и качества жизни пациентов (прогноза жизни пациентов), снижения риска и частоты осложнений и показателей смертности необходимо подробнее исследовать функцию эндотелия и искать пути медикаментозной коррекции с учетом патогенетических механизмов ее формирования.

Конфликт интересов отсутствует.

5. Babushkina I. V., Sergeeva A. S., Pivovarov Yu. I., Kurilskaya T. E., Koryakina L. B. Structural and Functional Properties of Vascular Endothelium. *Kardiologiya*. 2015;55(2):82–6. [Russian: Бабушкина И. В., Сергеева А. С., Пивоваров Ю. И., Курильская Т. Е., Корякина Л. Б. Структурные и функциональные особенности сосудистого эндотелия. *Кардиология*. 2015;55(2):82–6]. DOI: 10.18565/cardio.2015.2.82-86
6. Vorobeva E. N., Vorobyev R. I., Sharlaeva E. A., Fomicheva M. L., Sokolova G. G., Kazyzaeva A. S. et al. Endothelial dysfunction in cardiovascular diseases: risk factors, methods of diagnosis and correction. *Acta Biologica Sibirica*. 2016;2(1):21–40. [Russian: Воробьева Е. Н., Воробьев Р. И., Шарлаева Е. А., Фомичева М. Л., Соколова Г. Г., Казызаева А. С. и др. Дисфункция эндотелия при сердечно-сосудистых заболеваниях: факторы риска, методы диагностики и коррекции. *Acta Biologica Sibirica*. 2016;2(1):21–40]

7. Bulaeva N. A., Golukhova E. Z. Endothelial dysfunction and oxidative stress: role in the development of cardiovascular disease. *Creative cardiology*. 2013;1:14–22. [Russian: Булаева Н. И., Голухова Е. З. Эндотелиальная дисфункция и оксидативный стресс: роль в развитии кардиоваскулярной патологии. *Креативная кардиология*. 2013;1:14–22]
8. Mordi I, Mordi N, Delles C, Tzemos N. Endothelial dysfunction in human essential hypertension: *Journal of Hypertension*. 2016;34(8):1464–72. DOI: 10.1097/HJH.0000000000000965
9. Münzel T, Camici GG, Maack C, Bonetti NR, Fuster V, Kovacic JC. Impact of Oxidative Stress on the Heart and Vasculature. *Journal of the American College of Cardiology*. 2017;70(2):212–29. DOI: 10.1016/j.jacc.2017.05.035
10. Gungor ZB, Sipahioğlu N, Sonmez H, Ekmekci H, Toprak S, Ayaz G et al. Endothelial Dysfunction Markers in Low Cardiovascular Risk Individuals: Comparison of Males and Females. *Journal of Medical Biochemistry*. 2017;36(1):62–72. DOI: 10.1515/jomb-2016-0030
11. Panza JA. Endothelial dysfunction in essential hypertension. *Clinical Cardiology*. 1997;20(11 Suppl 2):II-26–33. PMID: 9422849
12. Strisciuglio T, De Luca S, Capuano E, Luciano R, Niglio T, Trimarco B et al. Endothelial Dysfunction: Its Clinical Value and Methods of Assessment. *Current Atherosclerosis Reports*. 2014;16(6). DOI: 10.1007/s11883-014-0417-1
13. Golukhova E. Z., Aliyeva A. M., Kakuchaya T. T., Arakelyan G. G., Bulaeva N. I. Endothelin – modern biomarker of cardiovascular diseases. *Creative cardiology*. 2011;2:97–103. [Russian: Голухова Е. З., Алиева А. М., Какучая Т. Т., Аракелян Г. Г., Булаева Н. И. Эндотелин – современный биомаркер сердечно-сосудистых заболеваний. *Креативная кардиология*. 2011;2:97–103]
14. Münzel T, Gori T, Keaney JF, Maack C, Daiber A. Pathophysiological role of oxidative stress in systolic and diastolic heart failure and its therapeutic implications. *European Heart Journal*. 2015;36(38):2555–64. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv305
15. Smiljic S. The clinical significance of endocardial endothelial dysfunction. *Medicina*. 2017;53(5):295–302. DOI: 10.1016/j.medici.2017.08.003
16. Talavera-Adame D. Endothelium-derived essential signals involved in pancreas organogenesis. *World Journal of Experimental Medicine*. 2015;5(2):40. DOI: 10.5493/wjem.v5.i2.40
17. Ahmineeva A. H. Biochemical markers of endothelial dysfunction in chronic obstructive pulmonary disease in combination with hypertonic disease, coronary heart disease. *Therapeutic Archive*. 2014;86(3):20–3. [Russian: Ахминеева А. Х. Биохимические маркеры дисфункции эндотелия при хронической обструктивной болезни легких в сочетании с гипертонической болезнью, ишемической болезнью сердца. *Терапевтический архив*. 2014;86(3):20–3]
18. Mel'nikova Yu. S., Makarova T. P. Endothelial dysfunction as a central link chronic diseases pathogenesis. *Kazan medical journal*. 2015;96(4):659–65. [Russian: Мельникова Ю. С., Макарова Т. П. Эндотелиальная дисфункция как центральное звено патогенеза хронических болезней. *Казанский медицинский журнал*. 2015;96(4):659–65]
19. Popova M. A., Terentyeva N. N., Dolgoplova D. A., Marenina T. V. Endothelial dysfunction with stable angina and myocardial infarction in combination with chronic obstructive pulmonary disease. *Bulletin of Siberian medicine*. 2015;14(6):68–74. [Russian: Попова М. А., Терентьева Н. Н., Долгополова Д. А., Маренина Т. В. Эндотелиальная дисфункция при стабильной стенокардии и инфаркте миокарда в сочетании с хронической обструктивной болезнью легких. *Бюллетень сибирской медицины*. 2015;14(6):68–74]
20. Lapshina L. A., Molodin V. I., Shevchenko O. S. Endothelial dysfunction in the initial stages of arterial hypertension and methods of its non-drug correction. *Ukrainian therapeutic journal*. 2001;(4):39–42. [Russian: Лапшина Л. А., Молодин В. И., Шевченко О. С. Эндотелиальная дисфункция при начальных стадиях артериальной гипертензии и способы ее немедикаментозной коррекции. *Украинский терапевтический журнал*. 2001;3(4):39–42]
21. Zimnitskaya O. V., Petrova M. M., Kaskaeva D. S. Plasma markers of endothelial dysfunction in hypertension (review). In the world of scientific discoveries. 2015;4(64):204–30. [Russian: Зимницкая О. В., Петрова М. М., Каскаева Д. С. Плазменные маркеры эндотелиальной дисфункции при гипертонической болезни (обзор литературы). В мире научных открытий. 2015;4(64):204–30]
22. Gkaliagkousi E, Gavrilaki E, Triantafyllou A, Douma S. Clinical Significance of Endothelial Dysfunction in Essential Hypertension. *Current Hypertension Reports*. 2015;17(11):85. DOI: 10.1007/s11906-015-0596-3
23. Petrishchev N. N., Vasina L. V., Sapegin A. A., Fabrichnikov S. V., Morozova L. Yu. Diagnostic significance of determining the content of endothelial damage factors to assess the severity of endothelial dysfunction in acute coronary syndrome. *Clinical hospital*. 2015;1(11):41–5. [Russian: Петрищев Н. Н., Васина Л. В., Сапегин А. А., Фабричников С. В., Морозова Л. Ю. Диагностическая значимость определения содержания факторов повреждения эндотелия для оценки выраженности эндотелиальной дисфункции при остром коронарном синдроме. *Клиническая больница*. 2015;1(11):41–5]
24. Kolettis TM, Barton M, Langleben D, Matsumura Y. Endothelin in Coronary Artery Disease and Myocardial Infarction: *Cardiology in Review*. 2013;21(5):249–56. DOI: 10.1097/CRD.0b013e318283f65a
25. Shao D, Park JES, Wort SJ. The role of endothelin-1 in the pathogenesis of pulmonary arterial hypertension. *Pharmacological Research*. 2011;63(6):504–11. DOI: 10.1016/j.phrs.2011.03.003
26. Vignon-Zellweger N, Heiden S, Miyauchi T, Emoto N. Endothelin and endothelin receptors in the renal and cardiovascular systems. *Life Sciences*. 2012;91(13–14):490–500. DOI: 10.1016/j.lfs.2012.03.026
27. Almagro P, Cabrera FJ, Diez J, Boixeda R, Alonso Ortiz MB, Murio C et al. Comorbidities and Short-term Prognosis in Patients Hospitalized for Acute Exacerbation of COPD. *Chest*. 2012;142(5):1126–33. DOI: 10.1378/chest.11-2413
28. Selikhova M. A., Kuvaev V. S. Up-to-date state of the problem concerning endothelial dysfunction correction in COPD. *Aspirantskiy Vestnik Povolzh'ya*. 2012;5–6:66–8. [Russian: Селихова М. А., Куваев В. С. Современное состояние проблемы коррекции эндотелиальной дисфункции при хронической обструктивной болезни легких. *Аспирантский вестник Поволжья*. 2012;5–6:66–8]
29. Ambrosino P, Lupoli R, Iervolino S, De Felice A, Pappone N, Storino A et al. Clinical assessment of endothelial function in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review with meta-analysis. *Internal and Emergency Medicine*. 2017;12(6):877–85. DOI: 10.1007/s11739-017-1690-0
30. Mannino DM, Sanderson WT. Using Big Data to Reveal Chronic Respiratory Disease Mortality Patterns and Identify Potential Public Health Interventions. *JAMA*. 2017;318(12):1112–4. DOI: 10.1001/jama.2017.11746
31. Kirkham PA, Barnes PJ. Oxidative Stress in COPD. *Chest*. 2013;144(1):266–73. DOI: 10.1378/chest.12-2664
32. Ives SJ, Harris RA, Witman MAH, Fjeldstad AS, Garten RS, McDaniel J et al. Vascular Dysfunction and Chronic Obstructive Pulmonary Disease: The Role of Redox Balance. *Hypertension*. 2014;63(3):459–67. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.113.02255
33. Mannino DM, Thorn D, Swensen A, Holguin F. Prevalence and outcomes of diabetes, hypertension and cardiovascular disease in COPD. *European Respiratory Journal*. 2008;32(4):962–9. DOI: 10.1183/09031936.00012408
34. Rahman T, Hosen I, Islam MMT, Shekhar HU. Oxidative stress and human health. *Advances in Bioscience and Biotechnology*. 2012;03(07):997–1019. DOI: 10.4236/abb.2012.327123
35. Shpagin I. S., Kotova O. S., Pospelova T. I., Gerasimenko O. N., Shpagina L. A., Ermakova M. A. Chronic obstructive pulmonary disease in combination with essential arterial hypertension: clinical, functional and molecular genetic features. *Bulletin of modern clinical medicine*. 2016;9(4):56–65. [Russian: Шпагин И. С., Котова О. С., Поспелова Т. И., Герасименко О. Н., Шпагина Л. А., Ермакова М. А. Хроническая обструктивная болезнь легких в сочетании с эссенциальной артериальной гипертензией: клинико-функциональные и молекулярно-генетические особенности. *Вестник современной клинической медицины*. 2016;9(4):56–65]
36. Kushnarenko N. N., Govorin A. V. Clinical significance of endothelial dysfunction and insulin resistance syndrome in patients with gout with hypertension. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2013;9(5):482–7.

- [Russian: Кушнаренко Н. Н., Говорин А. В. Клиническое значение эндотелиальной дисфункции и синдрома инсулинорезистентности у больных с подагрой с артериальной гипертензией. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2013;9(5):482-7]
37. Libov I. A., Kiselev M. V., Smirnova V. Yu., Avtandilov A. G., Yakovlev V. N. Prognostic role of endothelin-1 and possibilities of its correction in patients with unstable angina. Russian medical journal. 2008;16(4):211-6. [Russian: Либов И. А., Киселев М. В., Смирнова В. Ю., Автандилов А. Г., Яковлев В. Н. Прогностическая роль эндотелина-1 и возможности его коррекции у больных с нестабильной стенокардией. Русский медицинский журнал. 2008;16(4):211-6]
 38. Celermajer DS, Sorensen KE, Gooch VM, Spiegelhalter DJ, Miller OJ, Sullivan ID et al. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. Lancet (London, England). 1992;340(8828):1111-5. PMID: 1359209
 39. Golikov P. P. Nitric Oxide in the clinic of urgent diseases. – М.: Медпрактика-М; 179 p. [Russian: Голиков П. П. Оксид азота в клинике неотложных заболеваний. – М.: Медпрактика-М, 2004. – 179с]. ISBN 978-5-901654-84-2
 40. Golikov A. P., Lukyanov M. M., Polumiskov V. Yu., Golikov P. P., Davydov B. V., Rudnev D. V. New possibilities of treatment and prevention of hypertensive crises in patients with a combination of hypertension and coronary heart disease. Cardiovascular therapy and prevention. 2005;4(3-1):10-6. [Russian: Голиков А. П., Лукьянов М. М., Полумисков В. Ю., Голиков П. П., Давыдов Б. В., Руднев Д. В. Новые возможности лечения и профилактики гипертонических кризов у больных с сочетанием гипертонической болезни и ишемической болезни сердца. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2005;4(3-1):10-6]
 41. Okrut I. E., Shakirova D. A., Veselova T. A. Change of nitric oxide concentration and free-radical oxidation activity in the blood of breast cancer patients. Vestnik of Lobachevsky University of Nizhni Novgorod. 2011;5(1):118-21. [Russian: Окрут И. Е., Шакирова Д. А., Веселова Т. А. Изменение концентрации оксида азота и активности свободнорадикального окисления в крови больных раком молочной железы. Вестник Нижегородского университета им. Н. И. Лобачевского. 2011;5(1):118-21]
 42. Okrut I. E., Kontorshchikova K. N., Dautova D. A. Effect of ozonotherapy on the concentration of nitrogen oxide in hypertension. Radicals and antioxidants. 2016;3(3):217-9. [Russian: Окрут И. Е., Конторщикова К. Н., Даутова Д. А. Влияние озонотерапии на концентрацию окиси азота при артериальной гипертензии. Биорадикалы и антиоксиданты. 2016;3(3):217-9]
 43. Okrut I. E., Dautova D. A. Nitric Oxide as an indicator of free radical oxidation activity in metabolic syndrome. Innovative science. 2015;8-2(8):132-5. [Russian: Окрут И. Е., Даутова Д. А. Оксид азота как показатель активности свободнорадикального окисления при метаболическом синдроме. Инновационная наука. 2015;8-2(8):132-5]
 44. Djordjevic D, Cubrilo D, Macura M, Barudic N, Djuric D, Jakovljevic V. The influence of training status on oxidative stress in young male handball players. Molecular and Cellular Biochemistry. 2011;351(1-2):251-9. DOI: 10.1007/s11010-011-0732-6
 45. Su JB. Vascular endothelial dysfunction and pharmacological treatment. World Journal of Cardiology. 2015;7(11):719-41. DOI: 10.4330/wjc.v7.i11.719
 46. ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial. 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):2981-97. PMID: 12479763
 47. SHEP Cooperative Research Group. Prevention of stroke by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension. Final results of the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP). JAMA. 1991;265(24):3255-64. PMID: 2046107
 48. Kechedgieva N. P., Tripoten M. I., Sychev A. V., Filatov D. N., Narusov O. Yu., Skvotzov A. A. et al. Feasible mechanisms of the positive action of simvastatin for integrated treatment of CHF patients with ischemic etiology. Russian Heart Failure Journal. 2011;12(5):286-93. [Russian: Кечеджиева Н. П., Трипотень М. И., Сычев А. В., Филатов Д. Н., Нарусов О. Ю., Скворцов А. А. и др. Возможные механизмы положительного действия симвастатина в комплексном лечении больных с ХСН ишемической этиологии. Журнал Сердечная Недостаточность. 2011;12(5):286-93]
 49. Mikhin V. P., Zhilyaeva Yu. A., Kharchenko A. V. Changes in the functional state of vascular endothelium in patients with ischemic heart disease during treatment with generic statins. Kursk Scientific and Practical Bulletin 'Man and His Health'. 2012;3:65-71. [Russian: Михин В. П., Жилиева Ю. А., Харченко А. В. Изменение функционального состояния эндотелия сосудов у больных ишемической болезнью сердца на фоне терапии дженерическими статинами. Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье». 2012;3:65-71]
 50. Klimushina M. V., Gumanova N. D., Gorshkov A. Yu., Gavrilova N. E., Metelskaya V. A., Boytsov S. A. Endothelium-protective function of statins in men and women with coronary atherosclerosis. Rational pharmacotherapy in cardiology. 2016;12(5):503-8. [Russian: Климушина М. В., Гуманова Н. Г., Горшков А. Ю., Гаврилова Н. Е., Метельская В. А., Бойцов С. А. Эндотелийпротективная функция статинов у мужчин и женщин с коронарным атеросклерозом. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2016;12(5):503-8]
 51. Liu G, Zheng X-X, Xu Y-L, Lu J, Hui R-T, Huang X-H. Effects of Lipophilic Statins for Heart Failure: A Meta-analysis of 13 Randomised Controlled Trials. Heart, Lung and Circulation. 2014;23(10):970-7. DOI: 10.1016/j.hlc.2014.05.005
 52. Pauriah M, Elder DHJ, Ogston S, Noman AYS, Majeed A, Wyatt JC et al. High-potency statin and ezetimibe use and mortality in survivors of an acute myocardial infarction: a population-based study. Heart. 2014;100(11):867-72. DOI: 10.1136/heartjnl-2013-304678
 53. Kremkova M. M., Grachev A. V., Alyavi B. A., Yakubov M. M., Masri M. A. A Comparative Assessment of Valsartan and Lisinopril Effects on Systolic and Diastolic Function of the Left Ventricular in Patients with Acute Q-Infarction. Kardiologia. 2005;45(3):85-6. [Russian: Кремкова М. М., Грачев А. А., Аляви Б. А., Якубов М. М., Масри М. А. Сравнительная оценка влияния валсартана и лизиноприла на систолическую и диастолическую функции левого желудочка у больных острым инфарктом миокарда с зубцом Q. Кардиология. 2005;45(3):85-6]
 54. Safronova V. V., Maksimov N. I., Timonin D. V., Chernykh Yu. V., Baranova S. P. Clinical efficacy of Eprosartan in young hypertensive male patients. Arterial Hypertension. 2011;17(1):17-23. [Russian: Сафронова В. В., Максимов Н. И., Тимонин Д. В., Черных Ю. В., Баранова С. П. Клиническая эффективность эпросартана при артериальной гипертензии у мужчин молодого возраста. Артериальная Гипертензия. 2011;17(1):17-23]
 55. Khafizova L. S., Hamidullaev G. A., Kurbanov D. R., Karimova B. Sh. Efficiency of Double Combined Therapy in Hypertensive Patients with High Cardiovascular Risk. Arterial Hypertension. 2015;4(42):58-64. [Russian: Хафизова Л. Ш., Хамидуллаев Г. А., Курбанова Д. Р., Каримова Б. Ш. Эффективность двойной комбинированной терапии у больных артериальной гипертензией с высоким кардиоваскулярным риском. Артериальная Гипертензия. 2015;4(42):58-64]
 56. Britov A. N. Endothelial dysfunction and the role of nitrates and beta-blockers in its correction in coronary heart disease. Rational Pharmacotherapy in Cardiology. 2016;12(2):234-8. [Russian: Бритов А. Н. Эндотелиальная дисфункция и роль нитратов и бета-адреноблокаторов в ее коррекции при ишемической болезни сердца. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2016;12(2):234-8]
 57. Knyazeva L. V., Belenkov Yu. N., Privalova E. V., Zheleznykh E. A., Azizova O. A., Aseychev A. V. et al. Impact of β -blockers on lipid and protein oxidation in patients with chronic heart failure. Cardiology and cardiovascular surgery. 2010;3(1):45-51. [Russian: Князева Л. В., Беленков Ю. Н., Привалова Е. В., Железных Е. А., Азизова О. А., Асейчев А. В., Швачко А. Г. Влияние терапии бета-блокаторами на процессы окисления липидов и белков у больных ХСН. Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. 2010;3(1):45-51]

Обзор поступил 13.06.18 (Received 13.06.18)

Корнеева С. И., Поветкин С. В., Киселева О. И., Алексеев И. Э., Быканова А. М.

Курский государственный медицинский университет, 305004, г. Курск, ул. К. Маркса, 3

ВОЗМОЖНОСТИ ОЦЕНКИ КАРДИОТОКСИЧНОСТИ ТАРГЕТНОЙ ТЕРАПИИ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ В РУТИННОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

Ключевые слова: рак молочной железы, кардиотоксичность, таргетная терапия, трастузумаб, эхокардиография, электрокардиография

Ссылка для цитирования: Корнеева С. И., Поветкин С. В., Киселева О. И., Алексеев И. Э., Быканова А. М. Возможности оценки кардиотоксичности таргетной терапии рака молочной железы в рутинной клинической практике. *Кардиология*. 2019;59(3S):10–15

РЕЗЮМЕ

Цель. Оценка кардиотоксичности таргетной терапии рака молочной железы по результатам методов исследования, использующихся в реальной клинической практике. **Материалы и методы.** Проведен ретроспективный анализ медицинской документации больных раком молочной железы, получающих трастузумаб в монорежиме и в составе противоопухолевой терапии. Среднее число курсов терапии препаратом трастузумаб составило $10,3 \pm 1,9$. Для оценки кардиотоксичности проводимой терапии в реальной практике используются ЭхоКГ, стандартная ЭКГ и физикальное обследование. **Результаты.** Выявленная динамика показателей свидетельствует о развитии патологических изменений сердечно-сосудистой системы на фоне применения трастузумаба, не достигающих уровня общепринятых признаков кардиотоксичности. **Заключение.** Методы диагностики, применяющиеся сегодня в реальной клинической практике, не позволяют выявить ранние признаки повреждения миокарда. Остается актуальным вопрос внедрения современных технологий с целью ранней оценки дисфункции миокарда и разработки профилактических мероприятий.

Korneeva S. I., Povetkin S. V., Kiseleva O. I., Alekseev I. E., Bykanova A. M.

Kursk State Medical University (KSMU), K. Marx st., 3, Kursk 305041, Russia

POSSIBILITIES OF ESTIMATION OF BREAST CANCER TARGETED THERAPY CARDIOTOXICITY IN ROUTINE CLINICAL PRACTICE

Keywords: breast cancer, cardiotoxicity, targeted therapy, trastuzumab, echocardiography, electrocardiography

For citation: Korneeva S. I., Povetkin S. V., Kiseleva O. I., Alekseev I. E., Bykanova A. M.

Possibilities of estimation of breast cancer targeted therapy cardiotoxicity in routine clinical practice. *Kardiologiya*. 2019;59(3S):10–15

SUMMARY

Aims. To estimate cardiotoxicity of targeted therapy of breast cancer by the results of methods of investigation, which are used in routine clinical practice. **Methods and results.** We have made a retrospective analysis of medical documentation of patients with breast cancer, which are given trastuzumab in mono regimen and as a part of antitumor chemotherapy. An average number of chemotherapy's courses is $10,3 \pm 1,9$. Such methods as echocardiography and electrocardiography, physical examination are ordinary used to estimate the cardiotoxicity in routine clinical practice. Revealed dynamic of indices shows that pathological changes of cardiovascular system developed during using trastuzumab do not reach the level of generally accepted sings of cardiotoxicity. **Conclusion.** Methods of diagnostics, which are used in routine clinical practice nowadays do not allow to reveal the early sings of myocardial damage. The question about commissioning of modern technologies in aim of early examination of myocardial dysfunction is still relevant.

Information about the corresponding author:

Korneeva S. I., e-mail: snezhanakorneeva@mail.ru

Рак молочной железы (РМЖ) представляет серьезную медицинскую и социальную проблему и является ведущей онкологической патологией у женщин (20,9%). Ежегодно в мире регистрируют примерно 1 250 тыс. новых случаев рака груди, на долю России приходится около 54 тыс. Распространенность патологии высока практически во всех развитых странах. Максимальные значения забо-

леваемости зарегистрированы в Австралии, Швейцарии, минимальные – в Китае и Японии, Россия занимает промежуточное положение (46 на 100 тыс. человек) – 23% в общей структуре злокачественных новообразований. Статистика РМЖ в России демонстрирует рост показателей заболеваемости и смертности: так, среднегодовой темп прироста к 2014 г. составил 2,54%. Рост заболеваемо-

сти связан с различными факторами, и в первую очередь с улучшением методов диагностики, которые позволяют выявить новообразования на ранних стадиях, до появления первых симптомов. Показатель смертности за последние годы стабилизировался, в некоторых странах наблюдается его снижение – в России по итогам 2014 г. он составляет 17 на 100 тыс. населения. Усовершенствованные методы диагностики и лечения РМЖ привели к росту показателей выживаемости за последние 20 лет: показатель 5-летней выживаемости в мире составляет 89%, 10-летней – 82%, 15-летней – 77% [1].

Применение новых современных препаратов и более интенсивных схем стандартной химиотерапии обусловило увеличение безрецидивной выживаемости и продолжительности жизни онкологических больных. Однако использование определенных химиотерапевтических препаратов, а также внедрение такого вида лекарственной терапии, как таргетная терапия, стали причиной ряда осложнений, основным из которых является кардиотоксичность [2].

В настоящее время таргетная терапия представляется наиболее перспективным направлением в онкологии, так как с ее помощью удастся реализовать воздействие на определяющие механизмы развития опухолевого процесса с минимизацией повреждений здоровых тканей. Препараты таргетной направленности сегодня входят в схемы лечения большого количества злокачественных новообразований, принципиально меняя возможности терапии и прогноз пациентов. Трастузумаб стал первым таргетным препаратом, эффективно используемым для лечения HER2-позитивного РМЖ. Препарат действует через сложную систему механизмов, влияет на экспрессию рецептора, передачу сигнала, ангиогенез и иммунный ответ [3].

В настоящее время в России разрешено применение трастузумаба при метастатическом РМЖ с опухолевой гиперэкспрессией HER2 в виде монотерапии после одной или более схем химиотерапии, в комбинации с паклитаксолом или доцетаксолом. В монорежиме трастузумаб проявляет умеренную эффективность при метастатическом РМЖ (частота объективных эффектов в первой линии терапии не превышает 30–40%). Но его комбинация с различными режимами химиотерапии позволяет достичь частоты объективных эффектов от 24 до 81%. Добавление трастузумаба к режимам предоперационной химиотерапии позволяет значительно увеличить частоту полных морфологических регрессий и, как следствие, улучшить отдаленные результаты лечения. Однако увеличение противоопухолевого эффекта при комбинации трастузумаба и химиопрепаратов, в первую очередь антрациклинами, сопровождается усилением кардиотоксичности [4, 5].

Несмотря на многолетний опыт клинического применения трастузумаба, механизм его кардиотоксичности окончательно не установлен. Важным моментом является

обратимость кардиальных осложнений, вызванных комбинацией трастузумаба с паклитаксолом, в отличие от его сочетания с антрациклиновыми антибиотиками [6, 7].

В опубликованных предварительных результатах регистра ESC–COT (Cardiac-Oncology Toxicity) EACVI/HFA Pilot registry, посвященного изучению кардиотоксичности в онкологии, включавшем 1294 больных РМЖ, 63,3% пациентов получали таргетную терапию. В результате наблюдения у 23 (2,9%) больных было выявлено подозрение на дисфункцию ЛЖ; пациенты, получающие кардиотоксичную химиотерапию, должны проходить кардиологическое обследование в процессе наблюдения после окончания лечения [8, 9].

Среди методов оценки состояния сердечно-сосудистой системы наибольшее внимание уделяется ЭхоКГ исследованиям. ЭхоКГ (оценка функции ЛЖ) рекомендована до начала потенциально кардиотоксичной противоопухолевой терапии всем пациентам независимо от анамнеза, чтобы подтвердить исходный риск. Режим дальнейшего наблюдения зависит от изначального риска развития кардиотоксичности. В реальной клинической практике использование трехмерной (3D) или контрастной ЭхоКГ, доплеровская визуализация миокарда и оценка деформации пока остаются малоприменимыми в силу ряда объективных и субъективных обстоятельств. В связи с этим методикой выбора остается измерение ФВ ЛЖ двухмерным (2D) биплановым методом Симпсона [8].

Рекомендации по проведению ЭКГ у всех пациентов и до, и во время лечения не вызывают затруднений в исполнении. ЭКГ признаки кардиальной токсичности могут проявляться в виде тахикардии в покое, изменения ST-T, нарушения проводимости, удлинения интервала QT или нарушения ритма сердца. Однако эти изменения являются неспецифичными и могут быть связаны и с другими факторами.

Радиоизотопная визуализация сердца и магнитно-резонансная томография до настоящего момента в рутинной практике не находят широкого применения.

Отдельно следует остановиться на лабораторных методах выявления кардиотоксичности. В рекомендациях отмечено, что использование сердечных биомаркеров может рассматриваться в процессе кардиотоксической химиотерапии для выявления раннего поражения сердца. Но до настоящего момента не определены: сроки лабораторного обследования после химиотерапии; верхняя граница нормы для конкретного теста; возможность использования различных лабораторных наборов, а также дальнейшая тактика при выявлении аномальных результатов. Относительно оценки кардиотоксичности таргетной терапии указано, что возможности использования тропонина для прогнозирования развития дисфункции ЛЖ при применении таргетной противоопухолевой терапии остаются ограни-

ченными. При проведении химиотерапии также может быть полезна оценка уровня натрийуретических пептидов и N-концевого пропептида натрийуретического гормона В-типа, но их роль в стандартном наблюдении не установлена. Если обратиться к реальной практике, то выполнение этих лабораторных тестов сопряжено со значительными материальными затратами, причем при отсутствии четких критериев оценки [8].

Таким образом, в настоящее время для выявления кардиотоксичности препаратов, используемых в противоопухолевой терапии пациентов с онкопатологией и, в частности, больных РМЖ, в арсенале практического врача остаются ЭКГ, ЭхоКГ с определением ФВ ЛЖ и классический физикальный осмотр пациента.

Целью настоящего исследования явилась оценка кардиотоксичности таргетной терапии РМЖ в условиях реальной клинической практики. В задачи исследования входило: проанализировать методы диагностики кардиотоксичности, использующиеся в рутинной работе онкологического диспансера, и оценить их практическое значение; выявить динамику доступных показателей ЭхоКГ и ЭКГ у пациентов, получающих трастузумаб в составе противоопухолевой терапии.

Материалы и методы

В ходе настоящего исследования были проанализированы материалы 29 амбулаторных карт больных, находящихся на лечении в Курском областном клиническом онкологическом диспансере по поводу РМЖ. Препараты моноклональных антител стали относительно доступны в практическом здравоохранении лишь в течение последнего времени. В связи с этим количество наблюдений было ограничено. Все пациенты получали трастузумаб в виде монотерапии или в составе проводимой комбинированной терапии. Средний возраст наблюдаемых составил $54,2 \pm 2,2$ (от 34 до 78) лет. Распространенность опухоли оценивали согласно принятой 7-й редакции TNM-классификации (UICC, 2009). Большинство составили больные со II стадией (13 человек) и III стадией заболевания (10 человек). Распределение больных по стадиям заболевания представлено на рисунке 1.

Из 29 пациенток, страдающих РМЖ, до начала лечения диагностированная ранее патология сердечно-сосудистой системы наблюдалась у 58,62% (17 женщин), в структуре которой гипертоническая болезнь составила 76% (13 женщин) от общего числа заболеваний. Следует отметить, что у большинства (69%) была зарегистрирована вторая стадия гипертонической болезни с поражением сердца как органа-мишени в виде гипертрофии миокарда ЛЖ. У трех пациенток гипертоническая болезнь сочеталась с ИБС, одна пациентка имела хроническую ревматическую болезнь сердца.

Лучевая терапия была использована у 10 (34,48%) пациенток. Из общего числа рассмотренных нами амбулаторных карт только 6 (20,69%) больным не проводились оперативные вмешательства. Адъювантную химиотерапию проводили в 66,7% случаев.

В 14% случаев пациентки получали трастузумаб в монорежиме. В состав комбинированной терапии включались алкилирующие средства и производные платины, антрациклины, антиметаболиты, гормональные противоопухолевые средства, препараты растительного происхождения, корректоры метаболизма хрящевой ткани и бисфосфонаты. Среднее число курсов терапии препаратом трастузумаб составило $10,3 \pm 1,9$.

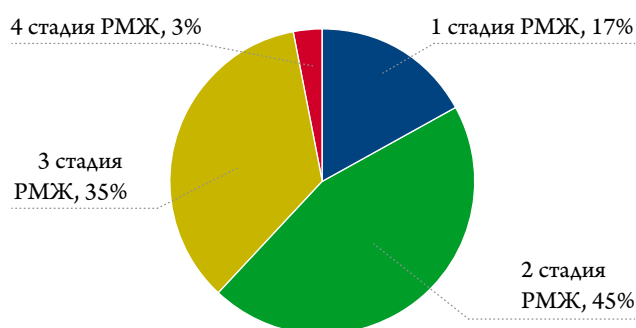
Всем больным проводился необходимый клинический минимум диагностических исследований. Нами оценивались результаты исследований, отражающих изменение состояния сердечно-сосудистой системы: ЭКГ и ЭхоКГ. Оценка динамики показателей проводилась по основным контрольным точкам: до начала химиотерапии, через 1, 3 и 6 месяцев после ее начала. Данные временные точки выбраны согласно рекомендациям по выявлению нарушений функций сердечно-сосудистой системы, информации в официальной инструкции по медицинскому применению к препарату трастузумаб и рекомендациям ESMO 2012.

При осуществлении статистической обработки данных предварительно проводили оценку принадлежности показателей к нормальному распределению. При наличии последнего, изучаемые параметры описывали с помощью их среднего значения (М) и стандартного отклонения (SD). Количественные показатели оценивали с помощью критерия t Стьюдента для зависимых переменных. Статистически значимыми считали различия между параметрами при двустороннем $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Перед началом рассмотрения полученных в ходе исследования результатов необходимо отметить, что оцениваемые нами показатели не выходили за пределы общепринятых нормальных значений за весь период наблюдения. В связи с этим в рамках настоящей работы мы можем

Рис. 1. Распределение пациентов по стадиям РМЖ





Результат, способный вдохновлять



**Гепатопротектор
с видимым эффектом
через 7 дней терапии¹⁻²**

- Снижение биохимических показателей крови^{*1}
- Улучшение самочувствия¹⁻²



На правах рекламы

Гептрал, МНН: Адеметионин, **Регистрационный номер:** ЛП-004269, **Лекарственная форма:** Таблетки, покрытые кишечнорастворимой оболочкой, 500 мг. **Показания к применению:** Внутривенный холестаз при циррозах печени и цирротических состояниях, который может наблюдаться при следующих заболеваниях: жировая дистрофия печени, хронический гепатит, токсические поражения печени различной этиологии, включая алкогольные, вирусные, лекарственные (антибиотики; противотуберкулезные, противогрибковые препараты, трициклические антидепрессанты, пероральные контрацептивы), хронический бескаменный холецистит, холангит, цирроз печени, энцефалопатия, в т. ч. ассоциированная с печеночной недостаточностью (алкогольная и др.); внутривенный холестаз у беременных; симптомы депрессии, **Противопоказания:** Генетические нарушения, влияющие на метиониновый цикл и/или вызывающие гомоцистинурию и/или гиперомоцистеинемию (например, дефицит цистатионин бета-синтазы, нарушение метаболизма цианокобаламина); гиперчувствительность к любому из компонентов препарата; возраст до 18 лет (опыт медицинского применения у детей ограничен). **С осторожностью:** Биполярные расстройства; беременность (I триместр) и период грудного вскармливания; одновременный прием с селективными ингибиторами обратного захвата серотонина (СИОЗС), трициклическими антидепрессантами (такими как клонимидин), а также препаратами растительного происхождения и препаратами, содержащими триптофан; пожилой возраст; почечная недостаточность. **Применение при беременности и в период грудного вскармливания:** В клинических исследованиях было показано, что применение адеметионина в III триместре беременности не вызывало никаких нежелательных эффектов. Применение препарата Гептрал® у беременных в I и II триместрах, а также в период грудного вскармливания возможно, только если потенциальная польза для матери превышает возможный риск для плода или ребенка. **Способ применения и дозы:** Внутрь. Таблетки следует принимать целиком, не разжевывая, между приемами пищи. Таблетки препарата Гептрал® следует вынимать из блистера непосредственно перед приемом внутрь. В случае если таблетки имеют цвет, отличный от белого до светло-желтого цвета (вследствие негерметичности алюминиевой фольги), препарат Гептрал® использовать не рекомендуется. **Начальная терапия:** рекомендуемая доза составляет 10–25 мг/кг/сут внутрь. **Депрессия:** обычная начальная доза составляет 500–800 мг/сут, общая суточная доза не должна превышать 1600 мг. **Внутрипеченочный холестаз:** обычная начальная доза составляет 500–800 мг/сут, общая суточная доза не должна превышать 1600 мг. **Поддерживающая терапия:** 500 или 800–1600 мг/сут. Длительность терапии определяется врачом. Терапия препаратом Гептрал® может быть начата с внутривенного или внутримышечного введения с последующим применением препарата Гептрал® в виде таблеток или сразу с применения препарата Гептрал® в виде таблеток. **Побочное действие:** Бессонница; тревога; головная боль; боль в животе; тошнота; диарея; кожный зуд. Перечень всех побочных эффектов представлен в инструкции по медицинскому применению. **Передозировка:** В случае передозировки рекомендуется наблюдение за пациентом и проведение симптоматической терапии. **Взаимодействие с другими лекарственными препаратами:** Есть сообщение о синдроме избытка серотонина у пациента, принимавшего адеметионин и клонимидин. **Особые указания:** Учитывая тонизирующий эффект препарата, не рекомендуется принимать препарат перед сном. При применении препарата Гептрал® пациентами с циррозом печени на фоне гиперазотемии необходим систематический контроль содержания азота в крови. Во время длительной терапии необходимо определять содержание мочевины и креатинина в сыворотке крови. Не рекомендуется применять адеметионин пациентам с биполярными расстройствами. Есть сообщения о переходе депрессии в гипоманию или манию у пациентов, принимавших адеметионин. **Влияние на способность управлять транспортными средствами, механизмами:** У некоторых пациентов при приеме препарата Гептрал® может возникнуть головокружение. Не рекомендуется управлять транспортом и работать с механизмами во время приема препарата Гептрал® до тех пор, пока пациенты не будут уверены, что терапия не влияет на способность заниматься подобным видом деятельности. **Срок годности:** 3 года. **Условия отпуска:** По рецепту.

* Полная информация представлена в инструкции по медицинскому применению. СИП от 26.05.2017 на основании ИМП от 28.04.2017.

ООО «Эбботт Лэбораториз», 125171, г. Москва, Ленинградское ш., д. 16А, стр. 1, бизнес-центр «Метрополис», Тел. (495) 258-42-80, www.abbott-russia.ru RUHEP180324 ОТ 31.01.2018

ИНФОРМАЦИЯ ПРЕДНАЗНАЧЕНА ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ

Таблица 1. Динамика показателей ЭКГ на фоне терапии трастузумабом

Показатели ЭКГ	До лечения	1 месяц	3 месяца	6 месяцев
ЧСС, уд./мин	75,9±1,93	75,3±1,69	78,6±2,15	74,5±1,92
Длительность QT, с	0,376±0,005	0,375±0,005	0,369±0,008	0,385±0,007
Вольтаж QRS, мм	36,2±1,67	35,3±2,19	38,6±1,91	34,6±2,29

$p > 0,05$ для всех показателей.

говорить только о выявленных тенденциях с минимальной достоверностью, ограниченной количеством случаев наблюдения и чистотой эксперимента.

Согласно результатам многочисленных исследований, кардиотоксичность трастузумаба обычно манифестирует во время лечения. Это подтверждают полученные нами данные ЭКГ, иллюстрирующие ответную реакцию на проведение химиотерапии [8].

Следует отметить наибольшее изменение показателей на 3-м месяце проводимого лечения (табл. 1).

Во время проведения курсов химиотерапии отмечается прирост значений ЧСС к 3-му месяцу. Средняя продолжительность интервала QT несколько уменьшается относительно исходного значения. При этом к 6-му месяцу проводимой терапии на фоне уменьшения ЧСС появляется тенденция к удлинению QT.

Вольтаж комплекса QRS оценивался по расстоянию (перпендикуляр) между крайней нижней и крайней верхней точками одного комплекса QRS для каждого отведения (I, II, III, aVR, aVL, aVF) в мм. Анализ полученных значений выявил снижение показателя через месяц от начала терапии с последующим увеличением. Однако результаты 6-го месяца демонстрируют наименьшие значения в сравнении с исходным уровнем. Характеристики сегмента ST и зубца T не претерпели каких-либо изменений.

Что же касается нарушений ритма и проводимости, то следует отметить появление в двух случаях желудочковых экстрасистол и в одном случае синусовой аритмии через 3 месяца противоопухолевой терапии, которые были купированы в дальнейшем. Изначально у 4-х пациентов регистрировалась неполная блокада правой ножки пучка Гиса, в одном случае – нарушение внутрижелудоч-

ковой проводимости, которые сохранялись в течение всего анализируемого периода. Через 3 месяца после начала терапии у 4 больных отмечено нарушение внутрижелудочковой проводимости без дальнейших динамических изменений.

Кардиотоксический эффект трастузумаба проявляется бессимптомным снижением ФВ ЛЖ, что в дальнейшем ведет к дилатационной кардиомиопатии. Принято считать последствием кардиотоксического действия на сердце снижение ФВ ЛЖ более 20% от исходного уровня или любое снижение менее 50%. Американским обществом по ЭхоКГ используется более строгое определение кардиотоксичности: снижение ФВ ЛЖ более чем на 5%, до уровня менее 55% с признаками ХСН или бессимптомное снижение более 10% до уровня менее 55% [2, 10, 11].

В нашем исследовании не было зарегистрировано прямых признаков кардиотоксического эффекта проводимой терапии. За период наблюдения ФВ ЛЖ несколько снижалась в течение первого месяца терапии с последующим увеличением к 3-му месяцу. Конечная оценка ФВ ЛЖ через 6 месяцев лечения незначительно отличается от исходных значений, что, вероятно, является отражением включения дополнительных компенсаторных механизмов функционирования кардиомиоцитов (табл. 2).

Также нам представляется интересным проведение анализа других доступных показателей ЭхоКГ, определяемых в рутинной клинической практике. Конечные систолический и диастолический размеры ЛЖ (КСР ЛЖ и КДР ЛЖ соответственно) незначительно уменьшались в течение наблюдения. Исследование размера ПЖ и среднего давления в легочной артерии не выявило стабильных изменений показателей.

Таблица 2. Динамика показателей ЭхоКГ на фоне терапии трастузумабом

Показатели ЭхоКГ	До лечения	1 месяц	3 месяца	6 месяцев
КСР ЛЖ, мм	28,4±0,62	28,0±0,48	27,1±0,48	27,5±0,80
КДР ЛЖ, мм	45,5±0,84	44,2±0,72	44,0±0,69	43,5±0,66
ФВ ЛЖ, %	64,5±1,21	62,8±0,99	65,7±1,13	63,2±1,10
Размер ПЖ, мм	28,0±0,12	24,5±0,13	26,6±0,08	24,5±0,07
СрДЛА, мм рт. ст.	20,1±1,58	19,9±1,49	17,1±0,96	18,4±1,34

$p > 0,05$ для всех показателей.

КСР – конечно-систолический размер; КДР – конечно-диастолический размер; СрДЛА – среднее давление в легочной артерии.

Механизм повреждающего действия трастузумаба на миокард пока до конца не выяснен. Существует мнение, что в основе его кардиотоксичности могут лежать перекрестные антигенные реакции, обусловленные экспрессией HER-2 на кардиомиоцитах. Наиболее изученный патофизиологический механизм кардиотоксичности заключается в генерации реактивных форм кислорода и перекисном окислении липидов клеточной мембраны, которые, в свою очередь, повреждают кардиомиоциты. Повреждающее действие трастузумаба принято считать обратимым за счет митохондриальных и протеиновых повреждений, которые не вызывают гибели миокарда [8, 12].

В нашем исследовании за 6 месяцев терапии трастузумабом не выявлено очевидных признаков необратимого повреждения кардиомиоцитов. Напротив, по многим показателям отмечалась положительная динамика, что может свидетельствовать о включении компенсаторных механизмов.

Колебания некоторых показателей ЭхоКГ, по-видимому, связаны с внутриклеточными повреждениями вследствие нарастающего окислительного стресса. Релаксация миокарда, основанная на функции микрофиламентов, а также саркоплазматического кальциевого насоса, требует затраты энергии, дефицит которой наблюдается в условиях

патологического влияния продуктов перекисного окисления. Возможно, появление нарушений ритма и проводимости имеет сходный этиопатогенез. Повреждение, а также возникший дефицит энергии вследствие окислительного стресса в проводящей системе миокарда приводили к нарушению его работы и появлению функциональных нарушений, которые частично в дальнейшем были купированы.

Заключение

Дисфункция миокарда и СН являются наиболее серьезными проявлениями кардиотоксичности противоопухолевого лечения, приводящего к росту ССЗ и смертности. Методы диагностики, применяющиеся в реальной клинической практике на сегодняшний день, не позволяют выявить ранних признаков повреждения миокарда. Остается актуальным вопрос внедрения современных технологий с целью оценки дисфункции миокарда и разработки профилактических мероприятий. Совместные усилия специалистов, участвующих в лечении онкологических больных, чрезвычайно важны в предупреждении и управлении кардиотоксичностью, без ущерба лечению рака, чтобы максимально улучшить общий результат лечения пациента.

Конфликт интересов отсутствует.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Malignant neoplasms in Russia in 2015 (morbidity and mortality). Kaprin A. D., Stalinskiy V. V., Petrova G. V., editors – M.: MNIOI them. P. A. Herzen – branch FGBU 'NERC' Ministry of health of Russia; 250 p. [Russian: Каприн А. Д., Старинский В. В., Петрова Г. В. Злокачественные новообразования в России в 2015 году (заболеваемость и смертность). – М.: МНИОИ им. П. А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, 2017. - 250с]. ISBN 978-5-85502-227-8
2. Bovelli D, Plataniotis G, Roila F. Minimum Clinical Recommendations ESMO. -M.: Publishing group RCSC N. N. Blokhin; 423–433 p. [Минимальные клинические рекомендации Европейского общества медицинской онкологии. Ред. Тюлядин С. А., Носов Д. А., Переводчикова Н. И. -М.: Издательская группа РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН, 2010. - С. 423–433.]. ISBN 5-95340-0037-3
3. Rueckert S, Ruehl I, Kahlert S, Konecny G, Untch M. A monoclonal antibody as an effective therapeutic agent in breast cancer: trastuzumab. Expert Opinion on Biological Therapy. 2005;5(6):853–66. DOI: 10.1517/14712598.5.6.853
4. Gianni L, Eiermann W, Semiglazov V, Manikhas A, Lluch A, Tjulandin S et al. Neoadjuvant chemotherapy with trastuzumab followed by adjuvant trastuzumab versus neoadjuvant chemotherapy alone, in patients with HER2-positive locally advanced breast cancer (the NOAH trial): a randomised controlled superiority trial with a parallel HER2-negative cohort. The Lancet. 2010;375(9712):377–84. DOI: 10.1016/S0140-6736(09)61964-4
5. Ovchinnikov A. G., Skorobogatova A. V., Semiglazova T. Yu., Kozhavin N. A., Ageev F. T., Chazova I. E. Cardiotoxicity of trastuzumab: mechanisms of development, diagnosis, treatment. Problems of oncology. 2016;62(6):719–31. [Russian: Овчинников А. Г., Скоробогатова А. В., Семиглазова Т. Ю., Козьявин Н. А., Агеев Ф. Т., Чазова И. Е. Кардиотоксическое действие трастузумаба: механизмы развития, диагностика, лечение. Вопросы онкологии. 2016;62(6):719–31]
6. Smith KL, Dang C, Seidman AD. Cardiac dysfunction associated with trastuzumab. Expert Opinion on Drug Safety. 2006;5(5):619–29. DOI: 10.1517/14740338.5.5.619
7. Crone SA, Zhao Y-Y, Fan L, Gu Y, Minamisawa S, Liu Y et al. ErbB2 is essential in the prevention of dilated cardiomyopathy. Nature Medicine. 2002;8(5):459–65. DOI: 10.1038/nm0502-459
8. The Task Force for cancer treatments and cardiovascular toxicity ESC. 2016 ESC position paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC committee for practice guidelines. Russian Journal of Cardiology. 2017;22(3):105–39. [Russian: Рабочая группа по онкологическим заболеваниям и сердечно-сосудистой токсичности Европейского общества кардиологов (ЕОК). Меморандум ESC по лечению онкологических заболеваний и сердечно-сосудистой токсичности, разработанный под эгидой комитета по практике ESC 2016. Российский кардиологический журнал. 2017;22(3):105–39]
9. Snegovoy A. V., Vitsenya M. V., Kopp M. V., Larionova V. B. Clinical guidelines for cardiovascular toxicity induced by chemotherapy and targeted drugs. Malignant Tumours. 2016;4(special issue 2):418–27. [Russian: Снеговой А. В., Виценя М. В., Копп М. В., Ларионова В. Б. Клинические рекомендации по кардиоваскулярной токсичности, индуцированной химиотерапией и таргетными препаратами. Злокачественные опухоли. 2016;4(специальный выпуск 2):418–27.]. DOI: 10.18027/2224-5057-2016-4s2-418-427
10. Perevodchikova N. I. Guidelines for chemotherapy of tumor diseases. – M.: Practical medicine; 435–436 p. [Russian: Переводчикова Н. И. Руководство по химиотерапии опухолевых заболеваний. – М.: Практическая медицина, 2011. - С.435–436]. ISBN 978-5-98811-180-1
11. Seliverstova D. V., Evsina O. V. Cardiotoxicity of chemotherapy. Russian Heart Journal. 2016;15(1):50–7. [Russian: Селиверстова Д. В., Евсина О. В. Кардиотоксичность химиотерапии. Сердце: журнал для практикующих врачей. 2016;15(1):50–7]. DOI: 10.18087/rhj.2016.1.2115
12. Stenina M. B. Trastuzumab in breast cancer treatment: from theory to practice. Russian medical journal. 2006;14(14):1028–31. [Russian: Стенина М. Б. Трастузумаб в лечении рака молочной железы: от теории к практике. Русский Медицинский Журнал. 2006;14(14):1028–31]

Статья поступила 19.06.18 (Received 19.06.18)

Бессонов И. С., Кузнецов В. А., Зырянов И. П., Сапожников С. С., Потолинская Ю. В.

«Тюменский кардиологический научный центр» – Филиал ФГБНУ

«Томский НИМЦ РАН», 625026, Тюмень, ул. Мельникайте, д. 111

ВЛИЯНИЕ САХАРНОГО ДИАБЕТА И УРОВНЯ ГЛИКЕМИИ НА РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ОСТРЫМ ИНФАРКТОМ МИОКАРДА С ПОДЪЕМОМ СЕГМЕНТА ST, ПОДВЕРГШИХСЯ ЧРЕСКОЖНЫМ КРОНАРНЫМ ВМЕШАТЕЛЬСТВАМ

Ключевые слова: инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST, гипергликемия, сахарный диабет, первичные чрескожные коронарные вмешательства

Ссылка для цитирования: Бессонов И. С., Кузнецов В. А., Зырянов И. П., Сапожников С. С., Потолинская Ю. В. Влияние сахарного диабета и уровня гликемии на результаты лечения пациентов с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST, подвергшихся чрескожным коронарным вмешательствам. Кардиология. 2019;59(3S):16–22

РЕЗЮМЕ

Цель. Оценка результатов лечения пациентов с острым ИМ с подъемом сегмента ST (ИМпST), подвергшихся чрескожным коронарным вмешательствам (ЧКВ), в зависимости от наличия СД и уровня гликемии при поступлении. **Материалы и методы.** В анализ включено 1280 больных с ИМпST, которым с 2006 по 2015 г. были выполнены первичные ЧКВ. Первую группу составили 212 (16,6%) пациентов с СД 2 типа в анамнезе. Группу сравнения составили 1068 (83,4%) больных без СД в анамнезе. Для изучения влияния уровня гликемии при поступлении на результаты ЧКВ все пациенты были разделены на две группы выше и ниже медианного значения (7,52 ммоль/л). Первую группу составили 634 больных с уровнем гликемии >7,52 ммоль/л, группу сравнения – 635 больных с уровнем гликемии ≤7,52 ммоль/л. **Результаты.** При анализе госпитальных результатов ЧКВ у пациентов с СД различий по частоте госпитальной летальности (5,2 и 4,2%, $p=0,526$), тромбозов стента (1,4 и 1,0%, $p=0,622$), рецидивов ИМ (1,4 и 1,2%, $p=0,813$) не выявлено. Также не определялось различий по частоте достижения непосредственного ангиографического успеха (92,9 и 93,8%, $p=0,625$), развитию феномена no-reflow (6,6 и 5%, $p=0,327$) и комбинированному показателю (MACE), включающему в себя госпитальную летальность, рецидив ИМ и тромбоз стента (7,5 и 5,4%, $p=0,228$). При этом у пациентов с высоким уровнем гликемии госпитальная летальность (6,3 и 2,5%, $p=0,001$) и частота развития основных неблагоприятных событий (MACE) (7,6 и 4,1%, $p=0,008$) были выше. Более того, у них реже достигался непосредственный ангиографический успех вмешательств (92,1 и 95,1%, $p=0,029$) и чаще развивался феномен no-reflow (6,9 и 3,6%, $p=0,009$). По данным бинарной логистической регрессии повышенный (>7,52 ммоль/л) уровень гликемии при поступлении был одним из независимых предикторов госпитальной летальности (отношение шансов (ОШ)=2,28; 95% доверительный интервал (ДИ): 1,18–4,40; $p=0,014$), развития MACE (ОШ=2,08; 95% ДИ: 1,16–3,75; $p=0,014$) и развития феномена no-reflow (ОШ=2,07; 95% ДИ: 1,15–3,74; $p=0,015$). Наличие СД не ассоциировалось с госпитальной летальностью, показателем MACE и развитием феномена no-reflow. **Заключение.** Высокий уровень гликемии при поступлении является независимым предиктором госпитальной летальности, развития основных неблагоприятных кардиальных событий и феномена no-reflow у пациентов с ИМпST, подвергшихся ЧКВ. При этом наличие СД не влияет на госпитальные результаты вмешательств.

Bessonov I. S., Kuznetsov V. A., Ziryaynov I. P., Sapozhnikov S. S., Potolinskaya Yu. V.

“Tyumen Cardiology Research Center”, Branch of the Federal State Budgetary Science Institution

“Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences”, Melnikayte 111, Tyumen 625026

IMPACT OF DIABETES MELLITUS AND BLOOD GLUCOSE LEVELS ON THE RESULTS OF TREATMENT OF PATIENTS WITH ST-ELEVATION MYOCARDIAL INFARCTION UNDERGOING PERCUTANEOUS CORONARY INTERVENTIONS

Keywords: ST-segment elevation myocardial infarction (STEMI), hyperglycemia, diabetes mellitus, primary percutaneous coronary intervention

For citation: Bessonov I. S., Kuznetsov V. A., Ziryaynov I. P., Sapozhnikov S. S., Potolinskaya Y. V.

Impact of Diabetes Mellitus and blood glucose levels on the results of treatment of patients with ST-elevation myocardial infarction undergoing percutaneous coronary interventions. Kardiologiya. 2019;59(3S):16–22

SUMMARY

The aim of this study was to evaluate the impact of diabetes mellitus (DM) and glucose levels on the results of treatment of patients with ST-elevation myocardial infarction (STEMI) undergoing percutaneous coronary interventions (PCIs). *Materials and methods.* Data were collected from all patients (n=1280) with STEMI who were admitted to the coronary care unit and underwent PCIs from 2006 to 2015. 212 (16.6%) patients with DM were compared with 1068 (83.4%) patients without DM (non-DM group). To investigate the influence of the blood glucose levels, all patients were divided into two groups above and below the median of blood glycemia (7.52 mmol/l). *Results.* Thus, 634 patients with high level of blood glycemia (>7.52 mmol/l) were compared with 635 patients with low level of blood glycemia ($\leq$ 7.52 mmol/l). In comparing of DM and non-DM groups there were no differences in the rate of death (5.2% vs 4.2%, p=0.526), stent thrombosis (1.4% vs 1.0%, p=0.622), recurrent myocardial infarction (MI) (1.4% vs 1.2%, p=0.813) and major adverse cardiac events (MACE) (7.5% vs 5.4%, p=0.228), which included in-hospital death, recurrent MI and stent thrombosis. The rates of angiographic success (92.9% vs 93.8%, p=0.625) and no-reflow (6.6% vs 5%, p=0.327) also were comparable between groups. The rates of death (6.3% vs 2.5%, p=0.001), MACEs (7.6% vs 4.1%, p=0.008), and no-reflow (6.9% vs 3.6%, p=0.009) were significantly higher in patients with high level of blood glycemia (>7.52 mmol/l). Angiographic success rate (95.1% vs 92.1%, p=0.029) was higher in patients with low level of glycemia ($\leq$ 7.52 mmol/l). After multivariate adjustment, high level of blood glycemia (>7.52 mmol/l) remained an independent predictor of death (OR=2.28; 95% CI 1.18-4.40, p=0.014), MACE (OR=2.08; 95% CI 1.16-3.75, p=0.014) and no-reflow (OR=2.07; 95% CI 1.15-3.74, p=0.015). At the same time DM wasn't associated with death, MACE or no-reflow. *Conclusion.* High level of blood glycemia was an independent predictor of death, MACE and no-reflow in patients with STEMI, undergoing PCI. The presence of DM was not associated with worse in-hospital outcomes.

Information about the corresponding author:

Bessonov I. S., e-mail: ivan_bessnv@mail.ru

Число больных СД ежегодно увеличивается, что является следствием демографического старения населения. При этом наличие СД у пациентов с сердечно-сосудистой патологией традиционно считается ФР, негативно влияющим на прогноз заболевания [1]. В ряде исследований было показано, что СД у пациентов с острым ИМ является отягощающим фактором и ассоциируется с худшими результатами лечения [2].

На сегодняшний день проведение чрескожных коронарных вмешательств (ЧКВ) является ведущей стратегией реперфузии при ИМ с подъемом сегмента ST (ИМпСТ) и характеризуется значительным снижением летальности [3, 4]. За 5 лет количество ЧКВ при ОКС в России увеличилось в 3,5 раза и составило 123858 [5]. При этом влияние СД на результаты ЧКВ при ИМпСТ остается недостаточно изученным.

В последние годы в ряде публикаций было показано значительное увеличение летальности и развития основных неблагоприятных кардиальных событий у пациентов с высоким уровнем гликемии при поступлении, в том числе подвергшихся первичным ЧКВ [6, 7]. Несмотря на то, что уровень гликемии был выше у больных СД, наличие гипергликемии при поступлении ассоциировалось с увеличением летальности вне зависимости от наличия СД [8]. Учитывая вышеизложенное, можно предположить, что именно уровень гликемии, а не наличие СД является основным фактором, обуславливающим развитие осложнений у пациентов с ИМпСТ. Поэтому целью настоящей работы явилась оценка влияния СД и уровня гликемии при поступле-

нии на результаты лечения пациентов с ИМпСТ, подвергшихся ЧКВ.

Материалы и методы

В анализе использовались данные госпитального регистра ЧКВ у пациентов с ИМпСТ, выполненных в Тюменском кардиологическом научном центре в период с 2006 по 2015 г. Тюменский кардиологический научный центр принимает пациентов из двух административных округов г. Тюмень (общее население административных округов 332 832 человека) в режиме 24/7 (круглосуточно, 7 дней в неделю).

По данным госпитального регистра, 1297 пациентов с ИМпСТ были направлены для проведения первичных ЧКВ. Из них в анализ было включено 1280 больных. У 17 (1,3%) больных ЧКВ не были выполнены по техническим причинам (невозможность выполнить пункцию, установить гайд-катетер, провести инструмент в инфаркт-связанную артерию и другие причины).

Для изучения влияния СД на результаты ЧКВ пациенты были разделены на две группы. Первую группу составили 212 (16,6%) пациентов с СД 2 типа в анамнезе. Группу сравнения составили 1068 (83,4%) больных без СД в анамнезе. Критериями СД считались: уровень глюкозы в капиллярной крови в произвольное время (вне зависимости от времени приема пищи), больший или равным 11,1 ммоль/л при наличии симптомов гипергликемии; уровень глюкозы в капиллярной крови натощак (голодание не менее 8 ч) при трехкратном измерении, больший или равный 6,1 ммоль/л; уровень

глюкозы в капиллярной крови через 2 ч после перорального глюкозотолерантного теста больший или равный 11,1 ммоль/л [9].

У 1 269 (99,1%) пациентов при поступлении в стационар был определен уровень глюкозы в плазме венозной крови. Для изучения влияния уровня гликемии на результаты ЧКВ все пациенты были разделены на две группы: выше и ниже медианного значения, которое составило 7,52 ммоль/л. Первые группу составили 634 больных с уровнем гликемии при поступлении >7,52 ммоль/л. Группу сравнения – 635 больных с уровнем гликемии ≤7,52 ммоль/л.

Все вмешательства до 2011 г. выполнялись с использованием трансфеморального доступа, а начиная с 2011 г. – преимущественно трансрадиальным доступом (2011 г. – 77,3%, 2012 г. – 90%, с 2013 г. – 99%).

В исследуемых группах анализировали следующие временные показатели: время от начала болевого синдрома до поступления в стационар, время от поступления в стационар до раздувания баллона в коронарной артерии (время «дверь – баллон»).

У всех пациентов оценивали степень коронарного кровотока в инфаркт-связанной артерии по шкале TIMI. Непосредственный ангиографический успех определяли как полное (TIMI 3) восстановление коронарного кровотока в инфаркт-связанной артерии, отсутствие пристеночных тромбов, окклюзии боковых ветвей. При оценке результатов вмешательств анализировали: летальность, частоту рецидивов ИМ, тромбозов стентов, развития феномена no-reflow, который определялся как отсутствие адекватной перфузии миокарда после восстановления коронарного кровотока. Кроме того, оценивали частоту развития основных коронарных осложнений (MACE), включающих в себя госпитальную летальность, рецидив ИМ, тромбоз стента на госпитальном этапе.

Статистическую обработку данных проводили с использованием пакета статистических прикладных программ («SPSS Inc.», версия 21.0). Результаты представлены в виде $M \pm SD$ (где M – среднее значение, SD – стандартное отклонение) при нормальном распределении; при асимметричном распределении значения представлены медианой (Me) с интерквартильным размахом в виде 25-го и 75-го процентилей. Распределение количественных переменных определяли с помощью критерия Колмогорова–Смирнова. При сопоставлении количественных переменных при нормальном распределении использовали критерий t Стьюдента, при распределении, отличном от нормального, применяли непараметрический критерий Манна–Уитни. Для сопоставления качественных переменных использовали критерий χ^2 . Различия между группами считали статистически значимыми при $p < 0,05$. Для выявления предикторов

госпитальной летальности, развития феномена no-reflow и событий MACE применяли мультивариантный анализ – пошаговую бинарную логистическую регрессию (метод прямой: условный). В модель бинарной логистической регрессии были включены все показатели, по которым при межгрупповом сравнении имелись статистически значимые различия, которые потенциально могли оказать влияние на результаты лечения.

Результаты

При анализе клинических характеристик (табл. 1) было определено, что пациенты с СД в анамнезе, как и пациенты с высоким уровнем гликемии при поступлении, были старше, среди них было меньше мужчин, они чаще имели ИБС в анамнезе, АГ и хроническую болезнь почек. Также у пациентов с СД чаще определялся ИМ в анамнезе, длительность болевого синдрома до поступления в стационар у них была больше. Пациенты с высоким уровнем гликемии чаще имели СД в анамнезе, в том числе требующий инсулинотерапии. При этом класс острой СН у них был тяжелее в сравнении с пациентами с уровнем гликемии ≤7,52 ммоль/л.

При анализе ангиографических характеристик (табл. 2) выявлено, что у пациентов с СД чаще инфаркт-зависимой была правая коронарная артерия (ПКА), реже определялось однососудистое и чаще многососудистое поражение коронарного русла. У пациентов с высоким уровнем гликемии реже инфаркт-зависимой была огибающая ветвь левой коронарной артерии и ветвь тупого края, также у них реже определялось однососудистое поражение коронарного русла. У пациентов с высоким уровнем гликемии чаще вмешательства проводились с использованием трансрадиального доступа.

При анализе госпитальных результатов вмешательств (табл. 3) у пациентов с СД различий по частоте госпитальной летальности, тромбозов стента и рецидивов ИМ не выявлено. Также не определялись различия по частоте достижения непосредственного ангиографического успеха, развитию феномена no-reflow и комбинированному показателю MACE. При этом у пациентов с высоким уровнем гликемии риск госпитальной летальности и развития событий MACE был выше. Более того, у них реже достигался непосредственный ангиографический успех вмешательств и чаще развивался феномен no-reflow.

С использованием бинарной логистической регрессии определено, что основными предикторами госпитальной летальности были: возраст [отношение шансов (ОШ)=1,07; 95% доверительный интервал (ДИ): 1,04–1,10; $p < 0,001$]; уровень гликемии при поступлении выше 7,52 ммоль/л (ОШ=2,28; 95% ДИ: 1,18–4,40; $p = 0,014$); кардиогенный шок (Killip IV) (ОШ=15,93; 95% ДИ: 6,19–41,0; $p < 0,001$); многососудистое поражение коронарного рус-

Таблица 1. Клиническая характеристика пациентов

Показатели	Пациенты с СД (n=212)	Пациенты без СД (n=1068)	p	Пациенты с уровнем гликемии при поступлении >7,52 ммоль/л (n=634)	Пациенты с уровнем гликемии при поступлении ≤7,52 ммоль/л (n=635)	p
Возраст, годы	64,3±10,0	58,2±11,4	<0,001	61,7±10,9	56,7±11,4	<0,001
Мужчины	105 (49,5)	845 (79,1)	<0,001	431 (65,1)	528 (83,1)	<0,001
ИБС в анамнезе	96 (45,3)	340 (32)	<0,001	234 (37,0)	200 (31,5)	0,040
ЧКВ в анамнезе	20 (9,4)	98 (9,2)	0,925	53 (8,4)	64 (10,1)	0,294
КШ в анамнезе	–	9 (0,8)	0,178	1 (0,2)	8 (1,3)	0,019
Сахарный диабет в анамнезе	212 (100)	–	–	181 (28,5)	31 (4,9)	<0,001
Инсулинотерапия при СД	87 (43,5)	–	–	79 (18,7)	8 (2,2)	<0,001
Артериальная гипертензия в анамнезе	189 (89,2)	826 (77,5)	<0,001	524 (82,8)	486 (76,7)	0,007
Хроническая болезнь почек	24 (11,3)	67 (6,3)	0,009	58 (9,1)	33 (5,2)	0,006
ИМ в анамнезе	46 (21,7)	167 (15,7)	0,031	113 (17,8)	96 (15,2)	0,203
Острая СН (по Killip)						
I	192 (90,6)	986 (92,5)	0,389	564 (89,0)	607 (95,6)	<0,001
II	11 (5,2)	44 (4,1)		37 (5,8)	16 (2,5)	
III	4 (1,9)	8 (0,8)		9 (1,4)	3 (0,5)	
IV	5 (2,4)	28 (2,6)		24 (3,8)	9 (1,4)	
Длительность от начала болевого синдрома до поступления в стационар, мин	141 [90; 246,5]	120 [76; 225]	0,026	120 [80; 240]	120 [80; 236]	0,888

Здесь и в табл. 2 и 3 данные представлены в виде абсолютного числа больных (%),

M±SD или Me (интерквартильный размах в виде 25-го и 75-го перцентилей).

ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство. КШ – коронарное шунтирование.

ла (ОШ=2,03; 95% ДИ: 1,14–3,63; p=0,016). При этом инфаркт-зависимое поражение ПКА ассоциировалось со снижением госпитальной летальности (ОШ=0,16; 95% ДИ: 0,07–0,37; p<0,001).

Предикторами развития МАСЕ также оказались: возраст (ОШ=1,06; 95% ДИ: 1,04–1,09; p<0,001), уровень гликемии при поступлении выше 7,52 ммоль/л (ОШ=2,08; 95% ДИ: 1,16–3,75; p=0,014), кардиогенный шок (Killip IV) (ОШ=11,01; 95% ДИ: 4,71–25,77; p<0,001). При этом использование трансрадиального доступа (ОШ=0,59; 95% ДИ: 0,36–0,98, p=0,04) и инфаркт-

зависимое поражение ПКА ассоциировалось с меньшей госпитальной летальностью (ОШ=0,32; 95% ДИ: 0,17–0,59; p<0,001).

Предикторами развития феномена no-reflow были: возраст (ОШ=1,03; 95% ДИ: 1,00–1,05; p=0,022), уровень гликемии выше 7,52 ммоль/л (ОШ=2,07; 95% ДИ: 1,15–3,74; p=0,015), кардиогенный шок (Killip IV) (ОШ=4,42; 95% ДИ: 1,78–10,98; p=0,001), длительность от начала болевого синдрома до поступления в стационар (ОШ=1,16; 95% ДИ: 1,00–1,34; p=0,038). По результатам мультивариантного анализа наличие СД не ассоциировалось с госпитальной летальностью, показателем МАСЕ и развитием феномена no-reflow.

После разделения больных на квартили по уровню гликемии при поступлении было выявлено прогрессивное увеличение госпитальной летальности в зависимости от уровня гликемии (рис. 1) вне зависимости от статуса СД.

Обсуждение

Результаты нашего исследования продемонстрировали влияние уровня гликемии при поступлении на результаты ЧКВ у пациентов с ИМпСТ. Известно, что стрессовая гипергликемия взаимосвязана с тяжестью состояния и рассматривается, как адаптивная реакция на повреждение [10]. Это подтверждают результаты нашего исследования, где в группе с высоким уровнем гликемии класс

Рис. 1. Взаимосвязь уровня гликемии при поступлении и госпитальной летальности

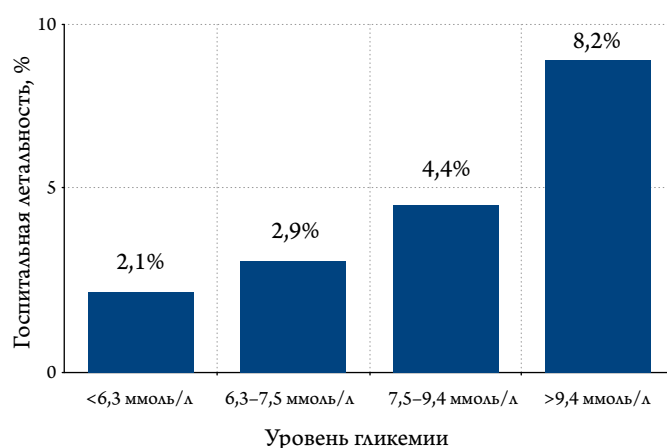


Таблица 2. Ангиографическая характеристика обследованных пациентов

Показатели	Пациенты с сахарным диабетом (n=212)	Пациенты без сахарного диабета (n=1068)	Р	Пациенты с уровнем гликемии при поступлении >7,52 ммоль/л (n=634)	Пациенты с уровнем гликемии при поступлении ≤7,52 ммоль/л (n=635)	Р
Локализация инфаркт-связанной артерии						
Ствол левой коронарной артерии	2 (0,9)	9 (0,8)	0,567	8 (1,3)	3 (0,5)	0,129
Передняя межжелудочковая артерия	92 (43,4)	484 (45,3)	0,607	296 (46,7)	272 (42,8)	0,168
Огибающая ветвь левой коронарной артерии	19 (9)	139 (13)	0,101	60 (9,5)	98 (15,4)	0,001
Правая коронарная артерия	98 (46,2)	397 (37,2)	0,013	259 (40,9)	233 (36,7)	0,128
Диагональные ветви	–	11 (1,0)	0,135	3 (0,5)	8 (1,3)	0,131
Ветви тупого края	3 (1,4)	24 (2,2)	0,322	8 (1,3)	19 (3)	0,033
Интермедиарная артерия	2 (0,9)	11 (1,0)	0,632	6 (0,9)	7 (1,1)	0,783
Характер поражения коронарного русла						
Однососудистое	103 (48,6)	602 (56,4)	0,037	328 (51,7)	370 (58,3)	0,019
Двухсосудистое	35 (16,5)	189 (17,7)	0,678	117 (18,5)	106 (16,7)	0,410
Многососудистое	74 (34,9)	277 (25,9)	0,007	189 (29,8)	159 (25)	0,057
Окклюзия инфаркт-связанной артерии	134 (63,2)	693 (64,9)	0,640	412 (65)	408 (64,3)	0,785
Среднее количество имплантированных стентов	1,1±0,4	1,1±0,4	0,570	1,1±0,5	1,1±0,4	0,680
Стенты с антипролиферативным покрытием	69 (34,2)	330 (32,6)	0,675	188 (31,4)	208 (34,4)	0,269
Использование трансрадиального доступа	133 (62,7)	666 (62,4)	0,918	419 (66,1)	378 (59,5)	0,016
Время «дверь-баллон»	65 [50; 107,5]	65 [45; 95]	0,202	65 [45; 95]	65 [45; 95]	0,812
Предилатация	109 (51,4)	505 (47,3)	0,272	305 (48,1)	306 (48,2)	0,977
Тромбоаспирация	10 (4,7)	59 (5,5)	0,634	42 (6,6)	27 (4,3)	0,062

Таблица 3. Госпитальные результаты вмешательств

Показатели	Пациенты с СД (n=212)	Пациенты без СД (n=1068)	Р	Пациенты с уровнем гликемии при поступлении >7,52 ммоль/л (n=634)	Пациенты с уровнем гликемии при поступлении ≤7,52 ммоль/л (n=635)	Р
Непосредственный ангиографический успех	197 (92,9)	1002 (93,8)	0,625	584 (92,1)	604 (95,1)	0,029
Смерть	11 (5,2)	45 (4,2)	0,526	40 (6,3)	16 (2,5)	0,001
Тромбоз стента	3 (1,4)	11 (1,0)	0,622	6 (0,9)	8 (1,3)	0,593
Рецидив ИМ	3 (1,4)	13 (1,2)	0,813	8 (1,3)	8 (1,3)	0,997
Феномен no-reflow	14 (6,6)	53 (5)	0,327	44 (6,9)	23 (3,6)	0,009
МАСЕ (госпитальная смерть, рецидив ИМ, тромбоз стента)	16 (7,5)	58 (5,4)	0,228	48 (7,6)	26 (4,1)	0,008
Осложнения в месте пункции	7 (3,3)	54 (5,1)	0,279	32 (5,1)	28 (4,4)	0,588

острой СН по Killip был тяжелее. Гипергликемия сочетается с развитием гиперинсулинемии и инсулинорезистентностью и может наблюдаться как у больных СД, так и без СД в анамнезе [8]. Основные неблагоприятные эффекты гипергликемии связаны с увеличением тромботических осложнений, которые развиваются за счет одновременного инсулин-зависимого нарушения системы фибринолиза и глюкозо-зависимой активации систе-

мы коагуляции [11]. В ряде исследований было продемонстрировано негативное влияние гипергликемии на результаты ЧКВ у пациентов с ИМпСТ [6, 12, 13]. Так, в исследовании HORIZON-AMI уровень гликемии при поступлении являлся независимым предиктором ранней и отдаленной летальности после проведенных первичных ЧКВ [6]. По данным регистра ОКС ACOS, после анализа данных 5866 пациентов было показано,

что уровень гликемии $>8,3$ ммоль/л характеризовался увеличением частоты развития событий МАСЕ, включающих в себя госпитальную летальность, рецидив ИМ, инсульт и повторную госпитализацию [13]. Известно, что состояние гипергликемии характеризуется микроциркуляторной обструкцией [14]. В нашем исследовании было отмечено, что при гипергликемии увеличивается частота случаев неполного восстановления коронарного кровотока и развития феномена no-reflow. Это, в свою очередь, является прогностически неблагоприятным фактором, что ассоциируется с увеличением летальности в отдаленном периоде [15].

По результатам нашего анализа, несмотря на то, что в группе с СД пациенты были тяжелее клинически и чаще имели многососудистое поражение коронарного русла, влияния СД на результаты ЧКВ не было выявлено. В ряде исследований также отмечалось, что с внедрением в широкую клиническую практику методов ЧКВ наблюдается значительное снижение диабет-ассоциированного риска госпитальной летальности [16, 17]. По результатам 12-летнего наблюдения определялось значительное снижение летальности как у больных без СД (с 18,6 до 7,5%), так и у пациентов с СД в анамнезе (с 20 до 5,6%). Однако наличие СД у пациентов с ИМпСТ нельзя недооценивать. Было показано, что несмотря на отсутствие различий на госпитальном этапе, при СД возрастает летальность в отдаленном периоде [18].

Учитывая влияние уровня гликемии при поступлении на результаты лечения пациентов с ИМпСТ, требуется решение ряда важных клинических задач. Во-первых, до сих пор не сформировано единой терминологии, описывающей повышенный уровень глюкозы крови у пациентов с ИМпСТ. В литературе встречаются такие понятия, как «стрессовая гипергликемия» («stress hyperglycemia»), «острая гипергликемия» («acute hyperglycemia»), «гипергликемия при поступлении» («admission hyperglycemia») [8]. Во-вторых, нет четких критериев, при каких значениях глюкозы крови определяется гипергликемия. Так, диабетический комитет

Американской ассоциации сердца (АНА) рекомендует считать гипергликемией уровень глюкозы в плазме крови при поступлении более 140 мг/дл (7,7 ммоль/л) у пациентов с ОКС вне зависимости от статуса СД [19]. При этом у пациентов с СД показатели гликемии всегда выше (в нашем исследовании у пациентов с СД – $12,3 \pm 4,8$ ммоль/л; без СД – $7,7 \pm 2,7$ ммоль/л, $p < 0,001$), и подход, при котором для пациентов с СД применялись бы свои критерии для верификации гипергликемии (более высокий порог уровня глюкозы крови), представляется актуальным. В-третьих, на сегодняшний день не изучено, как проводить адекватную терапию гипергликемии у пациентов с ИМпСТ. Современные рекомендации определяют подход к коррекции гликемии крови как «строгий, но не слишком строгий» (“strict, but not too strict”), рекомендуя добиваться концентрации глюкозы в плазме ниже 11 ммоль/л. С одной стороны, это противоречит результатам исследований, продемонстрировавших худшие результаты лечения и при меньших пороговых значениях гликемии. С другой стороны, при агрессивной терапии велика вероятность слишком резкого снижения глюкозы в плазме крови (<5 ммоль/л) и развития гипогликемии, что является еще более неблагоприятным прогностическим фактором [20]. Вероятно, одной коррекции гипергликемии недостаточно для улучшения результатов лечения этих больных, что диктует необходимость поиска новых, комплексных подходов, которые бы позволили увеличить эффективность и сократить количество осложнений.

Заключение

Высокий уровень гликемии при поступлении является независимым предиктором госпитальной летальности, развития основных неблагоприятных кардиальных событий и феномена no-reflow у пациентов с ИМпСТ, подвергшихся ЧКВ. При этом наличие СД не влияет на госпитальные результаты вмешательств.

Конфликт интересов не заявляется.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Hess K, Marx N, Lehrke M. Cardiovascular disease and diabetes: the vulnerable patient. European Heart Journal Supplements. 2012;14(suppl B):B4–13. DOI: 10.1093/eurheartj/sus002
2. Kakorin S. V., Karamyshev D. V., Mkrtumyan A. M., Nefedova G. A. Clinico-morphological features of acute myocardial infarction in patients with type 2 diabetes mellitus. Russian Heart Journal. 2014;13(6):347–53. [Russian: Какорин С. В., Карамышев Д. В., Мкртумян А. М., Неведова Г. А. Клинико-морфологические особенности острого инфаркта миокарда у больных сахарным диабетом 2 типа. Сердце: журнал для практикующих врачей. 2014;13(6):347–53]
3. Windecker S, Kolh P, Alfonso F, Collet JP, Cremer J, Falk V et al. 2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization: The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) Developed with the special contribution of the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). European Heart Journal. 2014;35(37):2541–619. DOI: 10.1093/eurheartj/ehu278
4. Kuznetsov V. A., Yaroslavskaya E. I., Pushkarev G. S., Zyryanov I. P., Bessonov I. S., Gorbatenko E. A. et al. Interrelation of transcatheter coronary interventions for acute forms of coronary heart disease and mortality parameters in tyumen region inhabitants. Russian Journal of Cardiology. 2014;19(6):42–6. [Russian: Кузнецов В. А., Ярославская Е. И., Пушкарев Г. С., Зырянов И. П., Бессонов И. С., Горбатенко Е. А. и др. Взаимосвязь чрескожных коронарных вмешательств при острых формах ишемической болезни сердца и показателей смертности населения Тюменской области. Российский кардиологический журнал. 2014;19(6):42–6]. DOI: 10.15829/1560-4071-2014-6-42-46

5. Alekhan B. G., Grigor'yan A. M., Staferov A. V. X-ray endovascular diagnostics and treatment of heart and vascular diseases in the Russian Federation - 2016 year. – M.: LA Graphics; 220 p. [Russian: Алексан Б. Г., Григорьян А. М., Стаферов А. В. Рентгенэндоваскулярная диагностика и лечение заболеваний сердца и сосудов в Российской Федерации – 2016 год. – М.: ЛА Графикс; 2017. -220с.]. ISBN 978-5-4465-1503-5
6. Planer D, Witzendichler B, Guagliumi G, Peruga JZ, Brodie BR, Xu K et al. Impact of hyperglycemia in patients with ST-segment elevation myocardial infarction undergoing percutaneous coronary intervention: The HORIZONS-AMI trial. *International Journal of Cardiology*. 2013;167(6):2572–9. DOI: 10.1016/j.ijcard.2012.06.054
7. Zhang J-W, Zhou Y-J, Cao S-J, Yang Q, Yang S-W, Nie B. Impact of stress hyperglycemia on in-hospital stent thrombosis and prognosis in nondiabetic patients with ST-segment elevation myocardial infarction undergoing a primary percutaneous coronary intervention: *Coronary Artery Disease*. 2013;24(5):352–6. DOI: 10.1097/MCA.0b013e328361a942
8. Koracevic GP. Proposal of a New Approach to Study and Categorize Stress Hyperglycemia in Acute Myocardial Infarction. *The Journal of Emergency Medicine*. 2016;51(1):31–6. DOI: 10.1016/j.jemermed.2015.03.047
9. Dedov I. I., Shestakova M. V., Aleksandrov A. A., Galstyan G. R., Grigoryan O. R., Esayan R. M. et al. Standards of specialized diabetes care. Edited by Dedov I.I., Shestakova M.V. (6th edition). *Diabetes*. 2013;1S:1–121. [Russian: Дедов И. И., Шестакова М. В., Александров А. А., Галстян Г. Р., Григорьян О. Р., Есаян Р. М. и др. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. Под редакцией И.И. Дедова, М.В. Шестаковой (6-й выпуск). Сахарный диабет. 2013;1S:1-121]
10. Rudnov V. A. Clinical Significance and Possible Ways of Hyperglycemia Correction in Critical Conditions. *Emergency medicine*. 2013;2(49):54–61. [Russian: Руднов В. А. Клиническая значимость и возможные пути коррекции гипергликемии при критических состояниях. Медицина неотложных состояний. 2013;2(49):54-61]
11. Stegenga ME, van der Crabben SN, Levi M, de Vos AF, Tanck MW, Sauerwein HP et al. Hyperglycemia Stimulates Coagulation, Whereas Hyperinsulinemia Impairs Fibrinolysis in Healthy Humans. *Diabetes*. 2006;55(6):1807–12. DOI: 10.2337/db05-1543
12. Bessonov IS, Kuznetsov VA, Potolinskaya YV, Zyrianov IP, Sapozhnikov SS. Impact of hyperglycemia on the results of percutaneous coronary interventions in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction. *Therapeutic Archive*. 2017;89(9):25–9. [Russian: Бессонов И. С., Кузнецов В. А., Потолинская Ю. В., Зырянов И. П., Сапожников С. С. Влияние гипергликемии на результаты чрескожных коронарных вмешательств у больных острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST. *Терапевтический архив*. 2017;89(9):25-9]. DOI: 10.17116/terarkh201789925-29
13. Naber CK, Mehta RH, Jünger C, Zeymer U, Wienbergen H, Sabin GV et al. Impact of Admission Blood Glucose on Outcomes of Nondiabetic Patients With Acute ST-Elevation Myocardial Infarction (from the German Acute Coronary Syndromes [ACOS] Registry). *The American Journal of Cardiology*. 2009;103(5):583–7. DOI: 10.1016/j.amjcard.2008.11.005
14. Jensen CJ, Eberle HC, Nassenstein K, Schlosser T, Farazandeh M, Naber CK et al. Impact of hyperglycemia at admission in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction as assessed by contrast-enhanced MRI. *Clinical Research in Cardiology*. 2011;100(8):649–59. DOI: 10.1007/s00392-011-0290-7
15. Ndrepepa G, Tiroch K, Fusaro M, Keta D, Seyfarth M, Byrne RA et al. 5-Year Prognostic Value of No-Reflow Phenomenon After Percutaneous Coronary Intervention in Patients with Acute Myocardial Infarction. *Journal of the American College of Cardiology*. 2010;55(21):2383–9. DOI: 10.1016/j.jacc.2009.12.054
16. Tisminetzky M, Joffe S, McManus DD, Darling C, Gore JM, Yarzebski J et al. Decade-long trends in the characteristics, management and hospital outcomes of diabetic patients with ST-segment elevation myocardial infarction. *Diabetes and Vascular Disease Research*. 2014;11(3):182–9. DOI: 10.1177/1479164114524235
17. Gore MO, Patel MJ, Kosiborod M, Parsons LS, Khera A, de Lemos JA et al. Diabetes Mellitus and Trends in Hospital Survival After Myocardial Infarction, 1994 to 2006: Data from the National Registry of Myocardial Infarction. *Circulation: Cardiovascular Quality and Outcomes*. 2012;5(6):791–7. DOI: 10.1161/CIRCOUTCOMES.112.965491
18. Gruppeta M, Calleja N, Fava S. Long-Term Survival After Acute Myocardial Infarction and Relation to Type 2 Diabetes and Other Risk Factors. *Clinical Cardiology*. 2010;33(7):424–9. DOI: 10.1002/clc.20776
19. Deedwania P, Kosiborod M, Barrett E, Ceriello A, Isley W, Mazzone T et al. Hyperglycemia and Acute Coronary Syndrome: A Scientific Statement from the American Heart Association Diabetes Committee of the Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism. *Circulation*. 2008;117(12):1610–9. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.188629
20. Ibanez B, James S, Agewall S, Antunes MJ, Bucciarelli-Ducci C, Bueno H et al. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal*. 2018;39(2):119–77. DOI: 10.1093/eurheartj/ehx393

Статья поступила 27.06.18 (Received 27.06.18)

Царева Ю. О.¹, Майскова Е. А.¹, Федотов Э. А.², Шварц Ю. Г.¹

¹ – ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского» МЗ РФ, 410012, Саратов, ул. Большая Казачья, д. 112,

² – ООО «Медицинский Ди центр», 410000, Саратов, ул. Московская, д. 23

ЦИРКАДНЫЕ РИТМЫ ТИРЕОИДНЫХ ГОРМОНОВ У ПАЦИЕНТОВ С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА, АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ И ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, фибрилляция предсердий, тиреоидные гормоны, биоритмы

Ссылка для цитирования: Царева Ю. О., Майскова Е. А., Федотов Э. А., Шварц Ю. Г. Циркадные ритмы тиреоидных гормонов у пациентов с ишемической болезнью сердца, артериальной гипертензией и фибрилляцией предсердий. Кардиология. 2019;59(3S):23–29

РЕЗЮМЕ

Цель. Оценка взаимосвязи между дневными изменениями секреции тиреотропина (ТТГ), свободного трийодтиронина (Т3св) и клиническими особенностями течения ИБС в сочетании с АГ и фибрилляцией предсердий (ФП). **Материалы и методы.** Исследовали уровень ТТГ, Т3св, кортизола плазмы крови 2 раза в сутки (в 7.00 и 20.00) у 133 пациентов с ИБС в сочетании с АГ, с пароксизмальной ФП и без нарушения ритма. Учитывались такие показатели, как длительность анамнеза ИБС, АГ, ФП, наличие или отсутствие ФП, частота пароксизмов ФП в неделю, тяжесть стенокардии напряжения, уровни САД и ДАД, данные ЭхоКГ. **Результаты.** Значения уровня ТТГ утром и вечером достоверно различались и у большинства (n=91, 68,4%) пациентов, достигали высоких значений утром и низких – вечером. У части (n=42, 31,6%) обследуемых отмечалась противоположная тенденция и регистрировались более высокие значения ТТГ вечером, то есть наблюдалась инверсия колебаний ТТГ. У таких пациентов чаще выявлялись перенесенный ИМ, высокий класс стенокардии напряжения, ФП с рецидивирующими пароксизмами. У лиц с инверсией ТТГ наблюдалась меньшая продолжительность АГ, но отмечались несколько более высокие цифры артериального давления. **Заключение.** У части пациентов с ИБС выявлена инверсия циркадных изменений ТТГ, сочетающаяся с более тяжелыми клиническими проявлениями сердечно-сосудистой патологии.

Tsareva Yu. O.¹, Mayskova E. A.¹, Fedotov E. A.², Shvarts Yu. G.¹

¹ – V.I. Razumovsky Saratov State Medical University, Bolshaya Kazachya 112, Saratov 410012,

² – LLC Medical Di-Center, Moskovskaya Str. 23, Saratov 410000

CIRCADIAN RHYTHMS OF THYROID HORMONES IN PATIENTS WITH ISCHEMIC HEART DISEASE, ARTERIAL HYPERTENSION, AND ATRIAL FIBRILLATION

Keywords: coronary heart disease, atrial fibrillation, thyroid hormones, biorhythms

For citation: Tsareva Yu. O., Mayskova E. A., Fedotov E. A., Shvarts Yu. G.

Circadian rhythms of thyroid hormones in patients with ischemic heart disease, arterial hypertension, and atrial fibrillation. Kardiologiia. 2019;59(3S):23–29

SUMMARY

Aim. To evaluate the interrelationship between diurnal changes in thyrotropic hormone (TTH), free triiodothyronine (FT3), and clinical features of IHD in combination with AH and atrial fibrillation (AF). **Materials and methods.** Levels of TTH, FT3, and plasma cortisol were measured in 133 patients with IHD and AH with or without paroxysmal AF. The studied indexes included duration of IHD, AH, and AF; presence or absence of AF and AH; incidence rate of AF episodes per week; severity of exertional angina; systolic and diastolic BP; and EchoCG data. **Results.** Morning and evening TTH levels were significantly different and reached high values in the morning and low values in the evening in most patients (n=91; 68.4%). A part of patients (n=42; 31.6%) showed an opposite tendency with high TTH values in the evening, i.e., inversion of the TTH fluctuations. Such patients more often had a history of myocardial infarction, a high class of exertional angina, and recurrence of paroxysmal AF. Patients with the TTH inversion had a shorter AH duration but somewhat higher BP. **Conclusion.** A part of IHD patients had inversed TTH circadian changes associated with more severe clinical manifestations of cardiovascular pathology.

Information about the corresponding author:

Tsareva Yu. O., e-mail: jul235@mail.ru

Введение

Для развития и течения ССЗ в настоящее время доказана важная роль субклинической патологии щитовидной железы (ЩЖ). Получены сведения о взаимосвязи дисфункции ЩЖ и колебаний уровня АД [1, 2], развития атеросклероза, в том числе и в коронарных артериях [2–4]. Также широко известно, что манифестная или скрытая тиреоидная патология является одной из основных внекардиальных причин развития фибрилляции предсердий (ФП) [4, 5]. Достаточно часто можно наблюдать сочетанное поражение сердца, сосудов и ЩЖ, особенно у пациентов старших возрастных групп [6, 7]. При этом латентная тиреоидная дисфункция, в свою очередь, модифицирует клинические проявления ССЗ [1–3, 6]. Начальные проявления любой патологии ряд исследователей связывают с нарушением временной синхронизации функций [8–10].

Известно, что деятельность живого организма представляет собой совокупность различных по продолжительности и характеру биологических ритмов, находящихся в определенной взаимосвязи [9, 10]. Их обозначают как «временные структуры», для которых в настоящее время установлена генетическая основа [8, 10]. Поэтому по аналогии со словом «геном» данный феномен определяется как «хроном» [10]. Наряду с биоритмами, определяющими выполнение функций организмом (например, ритм сна/бодрствования, колебания АД, ЧСС, частота дыхания и т.д.), существуют так называемые регуляторные биоритмы. К последним, в частности, относятся ритмы секреции гормонов [9, 10], в том числе и тиреоидных. Имеются данные, что в течение суток уровень тиреотропного гормона (ТТГ) в крови ритмично изменяется и имеет наиболее высокие значения утром (между 4 и 8 часами) и низкие вечером (между 20 и 2 часами). Подобная закономерность выявлена также и для свободного трийодтиронина (Т3св) [11, 12].

Таким образом, одним из самых ранних признаков субклинической дисфункции ЩЖ могут быть нарушения циркадного ритма секреции ее гормонов [8, 10], которые никак не фиксируются и не изучаются, поскольку в традиционной клинической практике проводится лишь однократное определение уровня гормонов в крови. Вместе с тем нельзя исключить того, что даже небольшое изменение кривой суточной секреции ЩЖ может оказывать существенное влияние на функционирование организма и развитие различных заболеваний, в том числе и сердечно-сосудистых, или является их индикатором.

Цель исследования – оценка взаимосвязи между дневными изменениями секреции ТТГ, Т3св и клиническими особенностями течения ИБС в сочетании с АГ и ФП.

Материалы и методы

В исследование включались больные со стабильной ИБС и АГ. Часть пациентов также имела пароксизмальную (по классификации ESC 2016) ФП. Пациенты на момент включения находились на стационарном лечении в отделениях терапии и кардиологии Клинической больницы им. С.Р. Миротворцева Саратовского государственного медицинского университета им. В.И. Разумовского. Наличие ИБС подтверждалось документально (перенесенный ИМ) либо данными коронарографии, либо сочетанием типичной клинической картины с характерными изменениями ЭКГ при проведении нагрузочных проб и суточного мониторинга ЭКГ.

Исключались пациенты с манифестными гипер-, либо гипотиреозом; острой или декомпенсированной застойной ХСН на момент поступления, ОКС, постоянной формой ФП. Не были включены в исследование лица с выявленными активными воспалительными процессами любой локализации, выраженными метаболическими нарушениями (СД и другая эндокринная патология). Критериями исключения также являлись перенесенное острое нарушение мозгового кровообращения, онкологические заболевания, другая тяжелая экстракардиальная патология.

Всего включено 133 пациента, 79 из них с ФП и 54 пациента не имели значимых нарушений ритма. Q-ИМ перенесли 30, стенокардией напряжения страдали 123 больных. Возраст пациентов варьировал от 51 года до 75 лет (средний возраст $64,1 \pm 8,2$ года), из них 92 женщины и 41 мужчина.

Длительность анамнеза ИБС и АГ составляла в среднем соответственно $6,6 \pm 4,8$ и $13,5 \pm 9,3$ лет и была сопоставима в группах с и без ФП.

Все включенные в исследование пациенты получали стандартную базовую терапию в соответствии с международными рекомендациями по лечению ИБС, АГ, ФП. [5, 13, 14]. Основное число пациентов – 80,5% (107 человек), включенных в исследование, постоянно принимали селективные β -АБ (биспролол либо метопролол). Все пациенты принимали иАПФ либо блокаторы рецепторов АП. Антикоагулянты получали 68 (86,1%) больных с ФП, у остальных имелись индивидуальные противопоказания к их приему.

Пациенты с ФП были в основном однородны по объему фармакотерапии. В плане антиаритмической терапии только 14 человек длительно принимали амиодарон в дозе 200 мг в сутки (10,5% включенных в исследование; эти пациенты не имели значимых отклонений в структуре и функции ЩЖ). Еще 10 (7,5%) человек принимали соталол в различных дозах. Остальные пациенты до госпитализации не получали регулярной антиаритмической терапии. Во время стационарного лечения части обследуемых с ФП (51 человек, 64,6%) был назначен

амиодарон. Остальные пациенты имели индивидуальные противопоказания к его применению.

По данным отечественных и зарубежных источников [15, 16], ассоциированное с амиодароном изменение активности ЩЖ в среднем наблюдается через 10–14 дней после начала его постоянного приема. Поэтому пациенты, начавшие принимать этот препарат во время госпитализации, не исключались из исследования.

Всем обследуемым на фоне синусового ритма на 4–5-й день стационарного лечения выполняли забор крови и трансторакальную доплер ЭхоКГ.

Определяли уровни ТТГ, ТЗсв и кортизола в сыворотке крови, взятой дважды в сутки (в 7.00 и 20.00). Основанием для выбора оцениваемых параметров (ТТГ и ТЗсв), а также для времени выполнения анализа послужили ранее опубликованные данные о характере суточных колебаний изучаемых гормонов [11, 12]. То есть выполнение забора крови в вышеуказанное время совпадало с описанными в литературе сроками должного утреннего максимального подъема и вечернего снижения в крови данных веществ, что позволяло условно судить о характере циркадных биоритмов. Также выбор двух временных точек для анализа уровня гормонов был продиктован этическими аспектами.

Использовался иммунохемилюминесцентный метод – на автоматическом анализаторе IMMULITE 2000 (Siemens, США). За нормальные значения ТТГ принимался диапазон 0,4–4,0 мМЕ/л, референсный интервал для ТЗсв 2,76–6,45 пмоль/л, норма для кортизола – утром 138–690, вечером 69–345 нмоль/л.

Определение уровня кортизола сыворотки выполнялось в качестве эталона, «ведущего биоритма», с учетом широко известных данных о циркадных ритмах секреции гормонов коры надпочечников [6, 10].

Для оценки амплитуды колебаний уровня гормонов в течение суток определяли разность между утренней и вечерней концентрациями ТТГ, ТЗсв и кортизола и выражали ее как в абсолютных числах, так и в % от утренней концентрации. Также оценивалось направление колебаний. Если концентрации исследуемых веществ в крови в вечернее время уменьшались, что совпадало с данными литературы о биоритмах данных гормонов у здоровых людей, делали вывод о «нормальном» направлении колебаний и выражали амплитуду отрицательным числом. Если увеличивались, т.е. отмечался прирост концентрации вечером – положительным числом. В последнем случае говорили об «инверсии» дневных колебаний уровня гормонов. Лица, у которых выявлялась подобная особенность, обозначались как «инверторы».

Также всем пациентам одновременно с забором крови определяли уровень АД и ЧСС. АД измеряли методом Короткова, подсчет ЧСС за 60 секунд осуществ-

**Продлевает
трудоспособность
пациента
с артериальной
гипертензией***



- Доказанная органопротекция¹
- Более сильное антигипертензивное действие в сравнении с первым поколением сартанов²
- Сохраняет антигипертензивный эффект после пропущенного приема препарата²

Производитель – фармацевтический завод
«Польфарма» АО, Польша

*Гиляревский С. Р., Голшмид М. В., Кузьмина И. М. Доказательная история кандесартана: прошлое, будущее и настоящее// Журнал Сердечная Недостаточность. Том 16, №5, 2015. – С.303-310.

¹Kjeldsen S.E. et al. Effects of losartan vs candesartan in reducing cardiovascular events in the primary treatment of hypertension// Journal of Hypertension. – 2010. – №24. – P. 263-273.

²Mancia G. et al. Comparison of Angiotensin II Receptor Blockers: Impact of Missed Doses of Candesartan Cilexetil and Losartan in Systemic Hypertension// AJC. – 1999. – №84. – P. 285.

НА ПРАВАХ РЕКЛАМЫ РУ ЛП-002665
Информация для медицинских и фармацевтических работников

вляли вручную. В последующем оценивали амплитуду колебаний АД и ЧСС, как разность между утренним и вечерним измерениями, которую выражали в абсолютных числах.

Трансторакальную ДЭхоКГ выполняли в одномерном и двухмерном режимах с применением непрерывноволнового и импульснoво-волнового доплеров, цветного доплеровского картирования с помощью аппарата Philips iU22. При анализе результатов ДЭхоКГ учитывали стандартные параметры: размеры камер сердца, толщину задней стенки ЛЖ, индекс массы миокарда ЛЖ, уровень систолического давления в легочной артерии, ФВ ЛЖ, рассчитанную по формуле Simpson. Наличие гипертрофии ЛЖ подтверждалось в том случае, если толщина его стенки составляла более 1,2 см, а индекс массы миокарда более 115 г для женщин и более 125 г для мужчин.

Анализировали взаимосвязь между характером дневных изменений секреции ТТГ, ТЗсв и наличием, продолжительностью, тяжестью течения ИБС, ФП, АГ, а также основных ДЭхоКГ показателей.

Соответственно тяжести течения стенокардии напряжения все включенные в исследование лица были разделены на 2 подгруппы. В первую вошли пациенты со стенокардией I–II ФК (84 человека), вторую – III–IV ФК (40 человек). Определение ФК стенокардии напряжения осуществлялось клинически и при помощи нагрузочных проб.

Для оценки особенностей течения ФП учитывали частоту пароксизмов аритмии в неделю. На основании этой характеристики все обследуемые с ФП были разделены на 2 подгруппы: первую составили пациенты с эпизодами нарушения ритма более 1 раза в неделю («частые пароксизмы») – 37 человек; во вторую – менее 1 раза в неделю («редкие») – 42 человека. Фиксировали ЧСС при пароксизме аритмии в случае ее документального подтверждения.

Также анализировалось наличие или отсутствие узлового поражения ЩЖ по данным результатов ультразвуковой диагностики, полученных из выписок или истории болезни пациента (если таковые имелись). Узлы паренхимы ЩЖ наблюдались у 45 (33,8%) пациентов, при этом из них 31 (23,3%) пациент с ФП и 14 (10,5%) больных без нарушения ритма.

Исследование проводилось с согласия обследуемых в соответствии с принципами Хельсинкской Декларации. Проведение исследования было одобрено локальным Комитетом по этике.

Статистическую обработку данных проводили при помощи программы Statistica 8. В зависимости от распределения данных использовали параметрические, непараметрические методы, а также одно- и многофакторный дисперсионный анализ, пошаговую логистическую регрессию. Для определения достоверности раз-

личий между группами использовали критерии Пирсона, Фишера, парный тест Вилкоксона. Для описания групп пациентов в зависимости от типа распределения использовали медианы, квартили, средние значения, стандартное отклонение, доверительный интервал.

Результаты

Значения ТТГ, ТЗсв и кортизола у всех обследуемых не выходили за пределы нормы. Уровень АД у всех пациентов находился в нормотензивном диапазоне (среднее АД $125,2 \pm 13,2$ и $78,5 \pm 9,4$ мм рт. ст.), т. е. антигипертензивное лечение было эффективным. Уровень ЧСС колебался в пределах нормальных значений (средняя ЧСС $67,4 \pm 7,5$ ударов в мин). Определяемые параметры ДЭХО-КГ, в том числе ФВ ЛЖ, размеры предсердий, уровень давления в легочной артерии в основном не отличались от характеристик, полученных у подобной популяции больных [7, 17].

По результатам исследования утренние и вечерние значения ТТГ и кортизола достоверно различались по данным теста парных сравнений Вилкоксона ($p < 0,001$ для ТТГ и $p < 0,0001$ для кортизола). У большинства ($n=91$, 68,4%) пациентов обнаружена определенная ритмичность дневной секреции ТТГ, совпадающая по направлению с изменениями уровня кортизола. То есть отмечались относительно высокие значения ТТГ утром и низкие вечером, что также соответствовало данным литературы о характере биоритмов этого гормона [11, 12]. Обращало на себя внимание, что у части ($n=42$, 31,6%) обследуемых фиксировалась противоположная тенденция, и регистрировались более высокие значения ТТГ вечером, то есть отмечалась «инверсия» колебаний ТТГ.

Что касается ТЗсв, то, напротив, у большинства пациентов подобных ожидаемых [11, 12] колебаний не получено. В целом отмечена тенденция к преобладанию «инверсии» ритма секреции ТЗсв с более высокими значениями в вечерние часы (77 человек, 57,8%), однако данные различия были недостоверны ($p > 0,1$).

Учитывая выявленные особенности дневной секреции ТТГ у ряда обследуемых, провели сравнительный анализ характеристик между пациентами с «нормальным» ритмом ТТГ и с его «инверсией». Обнаружены значимые различия клинических данных (табл. 1, 2).

Среди мужчин встречаемость «инверсии» ТТГ была несколько больше, чем среди женщин (табл. 1). Значительная доля «инверторов ТТГ» отмечалась среди больных с частыми пароксизмами ФП по сравнению с пациентами с более редкими эпизодами аритмии. «Инверсию» биоритма ТТГ имел больший процент больных с высокими (III–IV) ФК стенокардии напряжения в отличие от больных с I–II ФК. В подгруппе обследуемых с перенесенным ИМ также наблюдалось преобладание лиц с инверсией ТТГ.

Таблица 1. Клинические характеристики пациентов с нормальным ритмом секреции ТТГ и его «инверсией»

Характеристики		Нормальный ритм ТТГ	«Инверсия» ритма ТТГ	Значимость различий (p)
«Инверсия» ритма ТЗсв.	Нет	38 (67,8%)	18 (32,2%)	0,9
	Есть	53 (68,8%)	24 (31,2%)	
Пол	Мужской	24 (56,2%)	18 (42,8%)	0,05
	Женский	67 (73,6%)	24 (26,4%)	
ФП	Нет	41 (75,9%)	13 (24,1%)	0,2
	Есть	50 (63,2%)	29 (36,7%)	
Частота пароксизмов ФП	Более 1 раза в неделю (частые)	19 (52,4%)	18 (48,6%)	0,02
	Менее 1 раза в неделю (редкие)	32 (76,2%)	10 (23,8%)	
ФК стенокардии напряжения	I–II	65 (78,5%)	19 (21,4%)	0,006
	III–IV	23 (57,5%)	17 (47,5%)	
ИМ в анамнезе	Есть	14 (46,7%)	16 (53,3%)	0,003
	Нет	77 (74,7%)	26 (25,3%)	
Гипертрофия ЛЖ	Есть	59 (70,2%)	25 (29,8%)	0,2
	Нет	28 (57,1%)	21 (42,9%)	

Таблица 2. Клинические характеристики пациентов с нормальным ритмом секреции ТТГ и его «инверсией» (Me [Q25; Q75])

Характеристики	Нормальный ритм ТТГ, n=91	«Инверсия» ритма ТТГ, n=42	Значимость различий (p)
Возраст, лет	64,5 (60; 73)	61,0 (53; 72)	0,05
Длительность ФП, лет	3,0 (2,0; 5,0)	4,0 (2,0; 8,0)	0,2
ЧСС при ФП, уд. в мин	112,0 (100,0; 120,0)	123,0 (110; 130)	0,02
Давность ИМ, лет	2,0 (1,0; 8,0)	5,0 (3,5; 12,0)	0,9
Анамнез стенокардии, лет	5,0 (3,0; 7,0)	8,0 (5,0; 10,0)	0,02
Длительность АГ, лет	14,5 (7,0; 20,0)	10 (5,0; 15,0)	0,007

Таблица 3. АД и ЧСС у пациентов с наличием «инверсии ТТГ» и без (M±SD)

Показатели	Нормальный ритм ТТГ, n=91	«Инверсия» ритма ТТГ, n=42	Значимость различий (p)
САД утром, мм рт. ст.	123,9±12,9	129,2±12,0	0,02
САД вечером, мм рт. ст.	123,6±11,1	126,9±19,3	0,2
ДАД утром, мм рт. ст.	76,8±9,1	83,1±11,3	0,0006
ДАД вечером, мм рт. ст.	76,1±7,5	80,1±10,3	0,01
ЧСС утром, уд. в мин.	67,9±8,9	67,1±6,2	0,5
ЧСС вечером, уд. в мин.	61,2±6,8	67,0±6,6	0,9

Для уточнения характера и силы выявленных связей между перечисленными в таблице 1 факторами и наличием «инверсии» изменений ТТГ был проведен пошаговый логистический регрессионный анализ. В результате выявлено, что значимое независимое влияние на характер колебаний ТТГ оказывают такие факторы, как: женский пол [отношение шансов (ОШ)=0,11; доверительный интервал (ДИ): 0,02–0,5; $p=0,007$]; наличие ФП (ОШ=26,7; ДИ: 2,6–266,7; $p=0,004$); частые пароксизмы ФП (ОШ=5,4; ДИ: 1,4–21,4; $p=0,01$); перенесенный ИМ (ОШ=42,0; ДИ: 5,4–324,6; $p=0,0002$); III–IV ФК стенокардии напряжения (ОШ=5,07; ДИ: 1,07–23,9; $p=0,03$), $p=0,0002$. Таким образом, в отличие от результатов однофакторного анализа по данным логистической регрессии связь ФП и инверсии ТТГ оказалась значимой.

Достоверных взаимосвязей между направлением колебаний ТТГ, ТЗсв и кортизола не выявлено.

Больные с «инверсией» ТТГ были несколько моложе ($p=0,05$). Однако, несмотря на этот факт, в данной группе отмечался более длительный анамнез ИБС, стенокардии напряжения, относительно раннее развитие ИМ (табл. 2). Что касается продолжительности АГ, то здесь зарегистрирована обратная тенденция. В группе «инверторов ТТГ» длительность АГ была значимо меньше.

Наблюдалась некоторая тенденция к более ранней манифестации нарушения ритма у пациентов с инвертированным типом секреции ТТГ. И в этой же группе обследуемых зафиксирована более высокая ЧСС при последнем документированном пароксизме ФП.

Существенных различий между утренними и вечерними концентрациями ТЗсв между пациентами с «инверси-

ей» ТТГ и без таковой не выявлено. Подобные результаты получены также для кортизола ($p>0,1$).

При анализе изменений показателей АД отмечены некоторые отличия среднегрупповых значений утром и вечером у пациентов с «инверсией» ритма ТТГ (табл. 3). Выявлена тенденция к более высоким цифрам АД в группе пациентов с «инверсией» ритма ТТГ. При этом относительное повышение уровня ДАД было значимым (табл. 3). Это касалось как утренних, так и вечерних измерений. Различий ЧСС у пациентов в зависимости от ритма ТТГ не обнаружено.

Учитывая многочисленные данные литературы о взаимосвязи ФП и узлового поражения ЩЖ [3–5, 7, 17], был проведен анализ взаимосвязи между наличием структурных изменений ЩЖ и инвертированным ритмом ТТГ в группах пациентов с ФП и синусовым ритмом (рис. 1). Наибольшая доля «инверторов» биоритма ТТГ выявлена у больных с одновременным наличием ФП и узлов ЩЖ – из 31 пациента с сочетанием данных патологий у 15 (46,7%) наблюдалась «инверсия» ритма ТТГ. Среди остальных пациентов (имеющих ФП при отсутствии структурной патологии ЩЖ, как и среди всех больных с синусовым ритмом) отмечалось преобладание лиц с нормальным направлением изменений ТТГ ($p<0,05$).

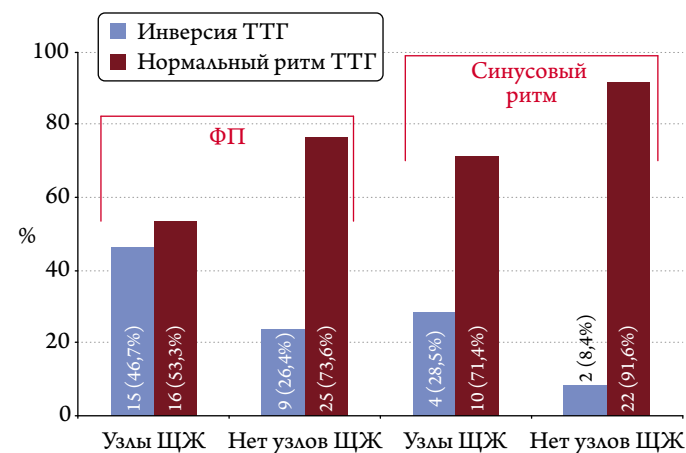
Взаимосвязи между «инверсией» ритма ТТГ и показателями ДЭхоКГ, в том числе ФВ, размерами камер сердца, не выявлено.

Обсуждение

В исследовании продемонстрировано, что у большинства пациентов, страдающих ИБС, АГ и ФП, изменение дневной концентрации ТТГ в крови имело сходство с колебаниями уровня кортизола, что в определенной мере совпадает с данными литературы [6, 11, 12]. В то же время у части обследуемых выявлен определенный феномен, при котором утренние значения ТТГ были меньше вечерних, что отличалось от закономерностей, описанных для здоровых людей [11, 12]. Данная особенность была условно обозначена, как «инверсия» биоритма ТТГ. Наличие «инверсии» ТТГ не было связано с направлением дневных колебаний, а также с абсолютными утренними и вечерними значениями кортизола и ТЗсв. То есть характер изменений ТТГ был независимым показателем, и, кроме того, отсутствие значимого синхронизма в колебаниях изучаемых веществ могло указывать на функциональную автономию ЩЖ у лиц с ИБС и ФП.

Что касается клинических характеристик сердечно-сосудистой патологии, то «инверсия» ритма ТТГ чаще наблюдалась при более тяжелом течении ИБС, что выражалось в преобладании пациентов с перенесенным ИМ и высокими (III–IV) ФК стенокардии напряжения, а так-

Рис. 1. Соотношение числа пациентов с инверсией и нормальным биоритмом ТТГ в группах с наличием или отсутствием фибрилляции предсердий и узлов щитовидной железы



же в большей длительности этого заболевания. Данные результаты частично могут быть связаны еще и с тем фактом, что в группе обследуемых с наличием «инверсии» ритма ТТГ преобладали мужчины.

Выявленные особенности также могут быть обусловлены изменениями нейро-гуморального статуса, возникающими у пациентов с сердечно-сосудистой патологией [7, 17]. Кроме того, в этом случае «инверсия» направления колебаний ТТГ может быть начальным признаком субклинической дисфункции ЩЖ либо центральных регуляторных структур – гипофиза, гипоталамуса, на фоне которых течение ИБС утяжеляется [2–4, 6].

У больных с «инверсией» ТТГ обнаружены значимо более высокие уровни утреннего САД и ДАД, а также вечернего САД. Необходимо отметить, что данные изменения наблюдались на фоне адекватной антигипертензивной терапии пациентов. Учитывая доказанную роль нейроэндокринных механизмов, в том числе и тиреоидных [1, 3, 4], в патогенезе АГ, можно полагать, что выявленные особенности нельзя считать неожиданными. По сути, отмечены отклонения временной регуляции тиреоидной функции у лиц с более выраженной АГ.

Что касается ФП, то наблюдалось увеличение встречаемости этого вида аритмии в группе с «инверсией» ТТГ с более частыми эпизодами срыва сердечного ритма и относительно высокой ЧСС при последнем пароксизме ФП.

Кроме того, для больных с «инверсией» ТТГ были в значительной мере характерны узловые образования в ЩЖ, а наибольшее количество «инверторов» ТТГ (46,7%) отмечалось в случае сочетания данной тиреоидной патологии и ФП. Очевидно, субклиническая дисфункция ЩЖ, развивающаяся на фоне ее узлового поражения, может играть не последнюю роль в аритмогенезе либо являться маркером предрасположенно-

сти к аритмии у таких пациентов. Правомерно ли такой характер биоритмов расценивать, как один из ФР срывов сердечного ритма – покажут только проспективные исследования.

Нельзя также исключить, что выявленные изменения ритма ТТГ отражают различные фазы адаптации и дезадаптации организма к прогрессированию заболевания, и эти фазы зависят от выраженности патологического процесса. При этом, конечно же, причинно-следственные взаимоотношения между колебаниями гормонов и особенностями течения сердечно-сосудистой патологии однозначно объяснить пока невозможно. Важным результатом представляется установление наличия взаимосвязи между данными явлениями.

Заключение

У большинства пациентов, страдающих ИБС, АГ, осложненных ФП, изменения уровня ТТГ плазмы крови

совпадают с колебаниями кортизола и достигают высоких значений утром и низких – вечером. У части обследуемых (31,6%) выявлен феномен, при котором отмечалось обратное направление дневных колебаний ТТГ.

Особенности дневных изменений ТТГ связаны с определенными клиническими характеристиками. У лиц с «инверсией» колебаний ТТГ отмечались признаки более тяжелого течения ИБС (ассоциация с перенесенным ИМ, III–IV ФК стенокардии напряжения) и ФП. Наличие «инверсии» ТТГ также было связано с узловым поражением ШЖ. Среди пациентов с сочетанием ФП и структурных изменений ШЖ число лиц с «инверсией» ТТГ было наибольшим по сравнению с остальными обследованными нами пациентами.

У больных с ИБС как с ФП, так и без таковой, при наличии инвертированного дневного ритма ТТГ выявлялись относительно более высокие значения САД и ДАД на фоне эффективного антигипертензивного лечения.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Kaminski G, Makowski K, Michalkiewicz D, Kowal J, Ruchala M, Szczepanek E et al. The Influence of Subclinical Hyperthyroidism on Blood Pressure, Heart Rate Variability, and Prevalence of Arrhythmias. *Thyroid*. 2012;22(5):454–60. DOI: 10.1089/thy.2010.0333
- Zakharenko R. V. Clinical aspects of thyroid diseases in patients with cardiac pathology. *Far Eastern medical journal*. 2010;3:18–22. [Russian: Захаренко Р. В. Клинические аспекты заболеваний щитовидной железы у пациентов с кардиальной патологией. *Дальневосточный медицинский журнал*. 2010;3:18–22]
- Tănase DM, Ionescu SD, Ouatu A, Ambăruș V, Rezuș C, Arsenescu-Georgescu C. Thyroid dysfunction and ischemic heart disease-clinical correlations, progressive implications and impact on the prognosis. *Revista Medico-Chirurgicala a Societății De Medici Si Naturalisti Din Iasi*. 2014;118(1):63–70. PMID: 24741777
- Walsh JP, Bremner AP, Bulsara MK, O'Leary P, Leedman PJ, Feddema P et al. Subclinical Thyroid Dysfunction as a Risk Factor for Cardiovascular Disease. *Archives of Internal Medicine*. 2005;165(21):2467. DOI: 10.1001/archinte.165.21.2467
- Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, Ahlsson A, Atar D, Casadei B et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *European Heart Journal*. 2016;37(38):2893–962. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw210
- Jones CM, Boelaert K. The Endocrinology of Ageing: A Mini-Review. *Gerontology*. 2014;61(4):291–300. DOI: 10.1159/000367692
- Mayskova E. A., Schwartz Yu. G. Latent thyroid pathology in cardiovascular disease and atrial fibrillation flow in patients of older age groups. *Russian Heart Journal*. 2011;10(3):169–77. [Russian: Майскова Е. А., Шварц Ю. Г. Скрытая тиреоидная патология в течении сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов старших возрастных групп. *Сердце: журнал для практикующих врачей*. 2011;10(3):169–77]
- Takeda N, Maemura K. The role of clock genes and circadian rhythm in the development of cardiovascular diseases. *Cellular and Molecular Life Sciences*. 2015;72(17):3225–34. DOI: 10.1007/s00018-015-1923-1
- Mazzocchi G, Carughi S, Sperandio M, Paziienza V, Giuliani F, Tarquini R. Neuro-endocrine correlations of hypothalamic-pituitary-thyroid axis in healthy humans. *Journal of Biological Regulators and Homeostatic Agents*. 2011;25(2):249–57. PMID: 21880214
- Hildebrandt G, Moser M, Lehofer M. Chronobiologija i chronomedicina biologiĉeskie ritmy, medicinskoje primenenie: [per. s nem. – М.: Арнебия; 144 p. [Russian: Хильдебрандт Г., Мозер М., Лехофер М. Хронобиология и хрономедицина. Пер. с нем. – М.: Арнебия, 2006. – 144с]. ISBN 978-5-9244-0025-9
- Russell W, Harrison RF, Smith N, Darzy K, Shalet S, Weetman AP et al. Free Triiodothyronine Has a Distinct Circadian Rhythm That Is Delayed but Parallels Thyrotropin Levels. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2008;93(6):2300–6. DOI: 10.1210/jc.2007-2674
- Ehrenkranz J, Bach PR, Snow GL, Schneider A, Lee JL, Ilstrup S et al. Circadian and Circannual Rhythms in Thyroid Hormones: Determining the TSH and Free T4 Reference Intervals Based Upon Time of Day, Age, and Sex. *Thyroid*. 2015;25(8):954–61. DOI: 10.1089/thy.2014.0589
- Montalescot G, Sechtem W, Achenbach S, Andreotti F, Arden C, Budaj A et al. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: The Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. *European Heart Journal*. 2013;34(38):2949–3003. DOI: 10.1093/eurheartj/ehd296
- Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redon J, Zanchetti A, Bohm M. 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). *European Heart Journal*. 2013;34(28):2159–219. DOI: 10.1093/eurheartj/ehd151
- Moiseev S. V., Sviridenko N. Yu. Amiodarone induced thyroid dysfunction. *Clinical Pharmacology and Therapy*. 2012;21(4):33–9. [Russian: Моисеев С. В., Свириденко Н. Ю. Дисфункция щитовидной железы, вызванная амиодароном. *Клиническая фармакология и терапия*. 2012;21(4):33–9]
- Bartelena L, Bogazzi F, Chiovato L, Hubalewska-Dydejczyk A, Links TP, Vanderpump M. 2018 European Thyroid Association (ETA) Guidelines for the Management of Amiodarone-Associated Thyroid Dysfunction. *European Thyroid Journal*. 2018;7(2):55–66. DOI: 10.1159/000486957
- Belyaeva Yu. B., Prokhorova S. V., Pchelintseva S. A., Rakhmatullov F. K., Rakhmatullov A. F., Rudakova L. E. The change of hemodynamic and electrophysiological parameters of heart under influence of subclinical dysfunction of a thyroid gland in patients with ischemic disease of the heart with paroxysms of fibrillation of auricles. *Bulletin of new medical technologies*. 2010;17(1):162–4. [Russian: Беляева Ю. Б., Прохорова С. В., Пчелинцева С. А., Рахматуллово Ф. К., Рахматуллово А. Ф., Рудакова Л. Е. Изменение гемодинамических и электрофизиологических показателей сердца под влиянием субклинической дисфункции щитовидной железы у больных ИБС с пароксизмами фибрилляции предсердий. *Вестник новых медицинских технологий*. 2010;17(1):162–4]

Статья поступила 28.05.18 (Received 28.05.18)

Рагино Ю. И., Щербакова Л. В., Денисова Д. В., Кузьминых Н. А., Ячменева М. П., Воевода М. И.
ФГБУ «НИИТПМ» – филиал ИЦиГ СО РАН, 630089, Россия, Новосибирск, ул. Бориса Богаткова, д. 175/1

ЛИПИДЫ КРОВИ И СТЕНОКАРДИЯ НАПРЯЖЕНИЯ (ПО ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКОМУ КАРДИОЛОГИЧЕСКОМУ ОПРОСНИКУ РОУЗА) В ПОПУЛЯЦИИ 25-45 ЛЕТ НОВОСИБИРСКА

Ключевые слова: кардиологический опросник Роузе, стенокардия напряжения, популяция 25–45 лет, липиды крови, артериальная гипертензия

Ссылка для цитирования: Рагино Ю. И., Щербакова Л. В., Денисова Д. В., Кузьминых Н. А., Ячменева М. П., Воевода М. И. Липиды крови и стенокардия напряжения (по эпидемиологическому кардиологическому опроснику Роуза) в популяции 25-45 лет Новосибирска. Кардиология. 2019;59(3S):30–35

РЕЗЮМЕ

Цель. Изучить распространенность стенокардии напряжения (СН) по стандартизованному эпидемиологическому опроснику Роуза в популяции 25–45 лет г. Новосибирска и выявить ее ассоциации с некоторыми липидными и нелипидными факторами риска ИБС. **Материалы и методы.** Проведено одномоментное популяционное обследование случайной выборки населения 25–45 лет г. Новосибирска. Обследовано 1439 человек (656 мужчин и 783 женщины). В рамках программы обследования был использован стандартизованный эпидемиологический опросник Роуза (ВОЗ, 1984 г.). Биохимическими методами исследования в крови определены уровни общего ХС, ТГ, ХС ЛПНП и ХС ЛПВП. **Результаты.** По всем липидным показателям между мужчинами и женщинами выявлены значимые различия. Уровни общего ХС, ТГ и ХС ЛПНП были у мужчин выше, а ХС ЛПВП – ниже, чем у женщин. Согласно анализу результатов кардиологического опросника Роуза, из 1439 человек, включенных в исследование, у 12 была выявлена СН (75% женщин). У лиц с СН уровень ТГ в крови был выше в 1,8 раза, а уровень в крови ХС ЛПВП ниже в 1,2 раза по сравнению с лицами без СН. Однофакторный анализ ассоциаций СН с факторами риска ИБС показал, что шанс развития СН в общей популяции 25–45 лет повышен у лиц с высоким уровнем ТГ крови (отношение шансов (ОШ)=3,515; доверительный интервал (ДИ): 1,106–11,168; $p=0,039$) и низким ХС ЛПВП (ОШ=1,203; ДИ: 1,054–1,372; $p=0,006$). Выявлено закономерное, хотя и статистически недостоверное (из-за малочисленности группы с СН), повышение шанса развития СН при АГ. **Заключение.** У жителей Новосибирска 25–45 лет отмечен повышенный уровень ТГ в крови, сниженный уровень ХС ЛПВП и АГ ассоциированы с наличием СН, определенной по кардиологическому опроснику Роуза, что подчеркивает важность проведения скрининговых обследований молодого населения с целью совершенствования эффективной профилактики и лечения заболевания.

Ragino Yu. I., Shcherbakova L. V., Denisova D. V., Kuzminykh N. A., Yachmeneva M. P., Voevoda M. I.
Research Institute of Internal and Preventive Medicine – Branch of the Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of Russian Academy of Sciences (IIPM – Branch of IC G SB RAS); B. Bogatkov Str., 175/1, Novosibirsk, 630089, Russian Federation

BLOOD LIPIDS AND ANGINA PECTORIS (BY EPIDEMIOLOGICAL CARDIOLOGICAL ROSE QUESTIONNAIRE) IN THE POPULATION OF 25-45 YEARS OF NOVOSIBIRSK

Keywords: cardiological questionnaire of Rose, exertional angina, population of 25-45 years, blood lipids, hyperlipidemia

For citation: Ragino Y. I., Shcherbakova L. V., Denisova D. V., Kuzminykh N. A., Yachmeneva M. P., Voevoda M. I. Blood lipids and angina pectoris (by epidemiological cardiological Rose questionnaire) in the population of 25-45 years of Novosibirsk. Kardiologiia. 2019;59(3S):30–35

SUMMARY

The aim of the study was to investigate the prevalence of angina pectoris (AP) according to the standardized epidemiological questionnaire of Rose in the population of 25–45 years of Novosibirsk and to identify its association with some lipid and non-lipid risk factors for coronary heart disease (CHD). **Material and methods.** Cross-sectional survey of the population aged 25–45 in Novosibirsk was carried out. The study included 1439 people (656 men and 783 women). Within the framework of the complex survey program, the standardized epidemiological questionnaire of Rose (WHO, 1984) was used. Blood levels of total cholesterol (total C), triglycerides (TG), low and high density lipoprotein cholesterol (LDL-C, HDL-C) were determined by biochemical methods. **Results.** For all lipid indicators, significant differences were found between men and women. The levels of total C, TG and LDL-C were significantly higher, and the level of HDL-C was lower in men, than in women. According to the Rose questionnaire, out of 1439 people included in the study, 12 patients (0.8%) had AP (75% women). In persons with AP, blood levels of TG were 1.8 times higher, and the levels of

HDL-C in blood was 1.2 times lower compared to persons without AP. Univariate analysis of associations of AP with CHD risk factors showed that the chance of developing angina pectoris in the population of 25–45 years was significantly increased in individuals with high blood TG levels (OR 3,515, DI 1,106–11,168, $p = 0.039$) and low HDL-C (OR 1,203, DI 1,054–1,372, $p = 0.006$). A natural, although statistically not significant (OR 3,165, $p = 0.055$, due to the small number of groups with AP) increasing in the chance of developing AP in hypertension was detected. *Conclusion.* In the young population of 25–45 years in Novosibirsk, elevated blood levels of TG, reduced levels of HDL-C, and hypertension were associated with AP, according to Rosecardiological questionnaire, which underlines the importance of conducting screening surveys of the young population to improve effective prevention and treatment of diseases.

Information about the corresponding author:

Ragino Yu. I., e-mail: ragino@mail.ru

Несмотря на современные достижения медицины, последнее десятилетие характеризуется неуклонным ростом ССЗ в молодой популяции [1–3]. Среди причин, способствующих развитию ССЗ, выделяют модифицируемые и немодифицируемые ФР. К немодифицируемым ФР относятся возраст, пол, отягощенная наследственность по ССЗ, к модифицируемым – дислипидемия, АГ, курение, СД 2 типа [4]. Ишемическую болезнь сердца традиционно рассматривают, как болезнь мужчин среднего возраста. По статистическим данным, ИБС у женщин до наступления менопаузы встречается значительно реже, чем у мужчин того же возраста. Пик заболеваемости приходится на возраст 65–75 лет, но в последние годы отмечено увеличение заболеваемости ИБС у фертильных женщин и молодых мужчин [5, 6]. По данным проспективных исследований, ИБС болеют около 8–10% мужчин в возрасте от 20 до 44 лет и 18–25% в возрасте от 45 до 69 лет [7, 8].

Повышение содержания в крови уровня ХС, ТГ, атерогенных липопротеинов является главным ФР атеросклероза, в дальнейшем приводящего к ИБС. Концентрация в плазме крови общего ХС и его атерогенных фракций тесно коррелирует с заболеваемостью и смертностью от ИБС. При повышении уровня ХС ЛПНП в крови регистрируется рост смертности среди больных ИБС [4, 9].

Настоящее исследование было проведено с целью изучения распространенности стенокардии напряжения (СН) по стандартизованному эпидемиологическому опроснику Роуза в молодой популяции 25–45 лет г. Новосибирска и выявления ее ассоциаций с некоторыми липидными и нелипидными ФР ИБС.

Материалы и методы

На базе НИИТПМ – филиал ИЦиГ СО РАН в течение 2013–2017 гг. проведено одномоментное популяционное обследование случайной выборки жителей одного из типичных районов г. Новосибирска в рамках бюджетной темы «Мониторинг состояния здоровья и распространенности ФР терапевтических заболеваний, их прогнозирование и профилактика в Сибири». Проведение исследования было одобрено локальным этическим комитетом. Для построения выборки была использована

база территориального Фонда обязательного медицинского страхования по Новосибирской области, откуда с помощью генератора случайных чисел было отобрано 2500 мужчин и женщин в возрасте 25–45 лет. Известно, что молодые возрастные группы относятся к наиболее ригидным в плане отклика (по данным некоторых зарубежных исследований, отклик – не более 15–20%), поэтому были применены методы поэтапного эпидемиологического стимулирования: почтовые приглашения, телефонные звонки, информационные сообщения в СМИ. Отклик составил 60,6%. В Скрининг-центре НИИТПМ – филиал ИЦиГ СО РАН было обследовано 1515 человек. Кровь из вены для биохимических исследований была взята у 1439 человек (656 мужчин и 783 женщин). У 76 (5%) человек, прошедших обследование, кровь из вены не была взята по следующим причинам: индивидуальный отказ, посещение Скрининг-центра не натощак, техническая невозможность забора крови. От всех лиц было получено информированное согласие на обследование и обработку персональных данных.

Однократный забор крови из локтевой вены проводился утром натощак через 12 ч после приема пищи. Показатели липидного профиля (общий ХС, ТГ, ХС ЛПВП и ХС ЛПНП) измеряли энзиматическими методами с использованием стандартных реактивов TermoFisher на автоматическом биохимическом анализаторе KoneLab 30i (Финляндия).

Измерение АД проводилось трижды с интервалом в 2 минуты на правой руке в положении сидя после 5-минутного отдыха с помощью автоматического тонометра с регистрацией среднего значения трех измерений. АГ регистрировали при уровнях САД ≥ 140 мм рт. ст. и/или ДАД ≥ 90 мм рт. ст.

Расчет ИМТ проводился по формуле: масса тела (кг), деленная на квадрат роста (m^2).

В эпидемиологических исследованиях с целью стандартизации клинических данных ВОЗ для выявления СН был принят в 1984 году предложенный J. Rose стандартный краткий опросник (опросник Роуза). Данный опросник использовался и в настоящем исследовании. Опрос обследуемых лиц проводился в специально выделенном кабинете обученным интервьюером. Ответы регистрировались

с использованием специальных бумажных форм опросника Роуза специалистом, проводившим исследование.

Статистическую обработку результатов проводили с помощью программы SPSS for Windows (версия 17) с оценкой для каждой переменной среднего значения (М), медианы (Me), стандартного отклонения (SD), доверительных интервалов, нижнего и верхнего квартилей. Использовались методы сравнения выборок (U-критерий Манна-Уитни при сравнении медиан, критерий Вилкоксона, One-Way ANOVA анализ с использованием критерия Даннета для множественного сравнения, расчет отношения шансов по таблицам сопряженности, критерий χ^2 , t критерий). Использован 95% уровень статистической значимости.

Результаты и обсуждение

Средний возраст 1439 человек, включенных в исследование, был $36,2 \pm 6,0$ лет (здесь и далее по тексту данные приводятся как $M \pm SD$, кроме таблиц), мужчин ($n=656$) – $36,0 \pm 6,0$ лет, женщин ($n=783$) – $36,4 \pm 5,9$ лет ($p>0,05$). Выявлены различия ($p<0,001$) между мужчинами и женщинами по ИМТ ($26,7 \pm 4,8$ и $25,2 \pm 5,6$ кг/м²), уровням САД ($126,7 \pm 13,8$ и $115,5 \pm 15,2$ мм рт. ст.) и ДАД ($83,4 \pm 10,3$ и $75,5 \pm 10,8$ мм рт. ст.), по частоте АГ (28,2 и 10,5%), курения (44,7 и 24,6%).

В таблице 1 представлены средние значения уровней липидов крови у жителей 25–45 лет г. Новосибирска. По всем показателям между мужчинами и женщинами выявлены значимые различия. У мужчин уровни общего ХС, ТГ и ХС ЛПНП были выше, а ХС ЛПВП – ниже.

Полученные нами результаты не противоречат данным исследования ЭССЕ-РФ [10] – многоцентрового наблюдательного исследования «Эпидемиология ССЗ и их ФР в регионах Российской Федерации», в котором обследованы представительные выборки взрослого населения ($n=18305$) в возрасте 25–64 лет (средний возраст – 42 года) в 11 регионах РФ, в том числе 6919 мужчин и 11386 женщин. По данным этого исследования, в возрастной группе 25–34 года повышенный ($\geq 5,0$ ммоль/л) ХС был у 36,9% (у мужчин 41,4%, у женщин 33,0%), а в возрастной группе 35–44 года – у 53,9% (у мужчин 60,6%, у женщин 49,2%). Нами получены сходные данные по распространенности гиперхолестеринемии в попу-

ляции г. Новосибирска в возрастной группе 35–45 лет (60,0% у мужчин и 51,6% у женщин,) но несколько выше в возрастной группе 25 лет–34 года (44,4% у мужчин и 38,7% у женщин).

Согласно анализу результатов кардиологического опросника Роуза, из 1439 обследованных у 12 человек была выявлена СН, 75% составляли женщины. Лица с СН были старше, чем лица без СН ($41,8 \pm 3,7$ и $36,2 \pm 6,0$ лет, $p<0,001$).

В последние годы опубликованы результаты нескольких крупных эпидемиологических исследований с использованием кардиологического опросника Роуза [11–13].

Важность и прогностическая значимость использования этого опросника подчеркивается в проспективном популяционном когортном исследовании Tromsostudy (Северная Норвегия) [11]. Авторы изучали прогностическую значимость положительного опросника Роуза (ранней СН) у молодых людей, даже наряду с наличием ФР ИБС, в отношении развития осложнений ИБС. У 8238 мужчин в возрасте 20–54 лет и 8001 женщины в возрасте 20–49 лет в 29-летнем периоде наблюдения фиксировали конечные точки (ИМ, инсульт). Было показано, что положительный опросник Роуза при обследовании значимо предсказывал развитие ИМ у мужчин и у женщин (скорректированный относительный риск (ОР) = 1,31; 95% доверительный интервал (ДИ) 0,95–1,80 у мужчин, ОР 1,20, 95% ДИ 0,69–2,10 у женщин). Авторы заключили, что в молодой популяции СН, определенная по кардиологическому опроснику Роуза, является важным предсказательным фактором в отношении развития в будущем ИМ.

Целью исследования OFRECE была оценка распространенности стабильной СН в Испании [12]. В этом кросс-секционном исследовании была обследована репрезентативная выборка испанского населения в возрасте 40 лет и старше ($n=8378$). Распространенность СН по опроснику Роуза составила 2,6% (95% ДИ: 2,1–3,1%) и была выше у женщин (2,9%), чем у мужчин (2,2%). Распространенность СН по опроснику Роуза увеличивалась с возрастом (0,7% у пациентов в возрасте от 40 до 49 лет и 7,1% у лиц в возрасте 70 лет и старше) и ассоциировалась с сердечно-сосудистыми ФР, за исключением курения.

Таблица 1. Уровни липидов крови в популяции жителей 25–45 лет г. Новосибирска

Показатель	Мужчины (n=656)		Женщины (n=783)		P	Всего (n=1439)	
	М	SD	М	SD		М	SD
Общий ХС, ммоль/л	5,103	1,066	4,926	0,932	0,001	5,007	0,999
ТГ, ммоль/л	1,392	0,997	0,996	0,649	<0,001	1,177	0,849
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,205	0,280	1,433	0,314	<0,001	1,329	0,320
ХС ЛПНП, ммоль/л	3,271	0,914	3,041	0,827	<0,001	3,146	0,875

Уверенное движение к целям гиполипидемической терапии^{1, 2}



**Контроль уровня
холестерина,
сопоставимый с оригинальным
розувастатином¹**



**Поддержка пациента
на пути приверженности терапии^{3, 4}**



**Большая упаковка
10 мг №90
3 месяца доступной терапии^{3, 4}**



25
ЛЕТ
ДОВЕРИЯ

SANDOZ A Novartis
Division

3АО «Сандоз», 125315, Москва, Ленинградский просп., д. 72, корп. 3.
Тел.: +7(495) 660-75-09. www.sandoz.ru

МАТЕРИАЛ ПРЕДНАЗНАЧЕН ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ (ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ) РАБОТНИКОВ.



RU1901952420

ТОРГОВОЕ НАИМЕНОВАНИЕ: Сувардио®. **МЕЖДУНАРОДНОЕ НЕПАТЕНТОВАННОЕ НАЗВАНИЕ:** розувастатин. **РЕГИСТРАЦИОННЫЙ НОМЕР:** ЛП-003022. **ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ:** первичная гиперхолестеринемия по классификации Фредриксона (тип IIa, включая семейную гиперхолестеринемия) или смешанная гиперхолестеринемия (тип IIb) в качестве дополнения к диете, когда диета и другие немедикаментозные методы лечения оказываются недостаточными; семейная гиперхолестеринемия в качестве дополнения к диете и другой гиполипидемической терапии (например, ЛПНП-аферез), или в случаях, когда подобная терапия недостаточно эффективна; гипертриглицеридемия (IV тип по классификации Фредриксона) в качестве дополнения к диете; для замедления прогрессирования атеросклероза в качестве дополнения к диете у пациентов, которым показана терапия для снижения концентрации общего ХС и ХС-ЛПНП; первичная профилактика основных сердечно-сосудистых осложнений (инсульта, инфаркта, нестабильной стенокардии, артериальной реваскуляризации) у взрослых пациентов без клинических признаков ишемической болезни сердца (ИБС), но с повышенным риском ее развития (возраст старше 50 лет у мужчин, старше 60 лет у женщин, повышенная концентрация С-реактивного белка (≥ 2 мг/л) при наличии как минимум одного дополнительного фактора риска, такого как артериальная гипертензия, низкая концентрация ХС-ЛПВП, курение, семейный анамнез раннего начала ИБС); **ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ:** для суточной дозы 5 мг, 10 мг и 20 мг – повышенная чувствительность к розувастатину или любому из компонентов препарата; заболевания печени в активной фазе, включая стойкое повышение активности «печеночных» трансаминаз, а также любое повышение активности «печеночных» трансаминаз в сыворотке крови более чем в 3 раза по сравнению с верхней границей нормы (ВГН); тяжелые нарушения функции почек (КК менее 30 мл/мин); миопатия; одновременный прием циклоспорина; беременность, период грудного вскармливания; применение у пациентов, предположенных к развитию миопатии/рабдомиолиза; почечная недостаточность умеренной степени тяжести (КК < 60 мл/мин); гипотиреоз; миопатия в анамнезе, включая наследственные; миотоксичность на фоне приема других ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы или фибратов в анамнезе; чрезмерное употребление алкоголя; состояния, которые могут привести к повышению плазменной концентрации розувастатина; одновременный прием фибратов; применение у пациентов монгольской расы; одновременный прием циклоспорина; беременность, период грудного вскармливания; применение у пациентов, предположенных к развитию миопатии/рабдомиолиза; синдром глюкозо-галактозной мальабсорбции (препарат содержит лактозу); возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены). **СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ:** внутрь в любое время суток, независимо от приема пищи. Таблетку не разжевывать, не измельчать, проглатывать целиком, запивая водой. До начала терапии препаратом Сувардио® пациент должен начать соблюдать стандартную гиполипидемическую диету и продолжать соблюдать ее в течение всего периода терапии. Дозу препарата Сувардио® подбирают индивидуально с учетом целевых показателей концентрации холестерина и индивидуального терапевтического ответа на проводимую терапию. Рекомендуемая начальная доза препарата Сувардио® составляет 5 мг или 10 мг 1 раз в сутки как для пациентов, ранее не принимавших статины, так и для пациентов, переведенных на прием данного препарата после терапии другими ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы. При выборе начальной дозы следует руководствоваться концентрацией холестерина и возможным риском развития сердечно-сосудистых осложнений у данного пациента, а также следует оценить потенциальный риск развития побочных эффектов. При необходимости через 4 недели можно скорректировать дозу препарата. В связи с возможным развитием побочных эффектов при приеме дозы 40 мг по сравнению с более низкими дозами препарата окончательное титрование до максимальной дозы 40 мг следует проводить только у пациентов с тяжелой формой гиперхолестеринемии и высоким риском возникновения сердечно-сосудистых осложнений (особенно у пациентов с наследственной гиперхолестеринемией), у которых при приеме дозы в 20 мг не была достигнута целевая концентрация холестерина и которые будут находиться под врачебным наблюдением. При назначении дозы 40 мг рекомендовано тщательное наблюдение врача. Не рекомендуется назначать дозы 40 мг пациентам, ранее не обращавшимся к врачу. **ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ.** Со стороны нервной системы: часто – головная боль, головокружения. Нарушения со стороны эндокринной системы: часто – сахарный диабет 2-го типа. Со стороны пищеварительной системы: часто – запор, тошнота, боль в области живота. Лабораторные показатели: повышение активности креатинфосфокиназы (КФК), концентрации глюкозы, гликозилированного гемоглобина, билирубина в плазме крови, активности гамма-глutamилтрансферазы, щелочной фосфатазы, нарушение функции щитовидной железы. Прочие: часто – астенический синдром, гинекомастия, периферические отеки. Нарушения со стороны мочевыделительной системы: при приеме розувастатина может наблюдаться протеинурия. Изменения содержания белка в моче (от отсутствия до наличия следовых количеств до уровня ++ и выше) наблюдаются менее чем у 1 % пациентов, принимающих розувастатин в дозе 10 мг и 20 мг, и примерно у 3 %, принимающих препарат в дозе 40 мг. Нарушения со стороны опорно-двигательного аппарата и соединительной ткани: часто – миалгия. **ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ.** Розувастатин, как и другие ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы, следует с особой осторожностью назначать пациентам с имеющимися факторами риска миопатии/рабдомиолиза. Рекомендуется проинформировать пациентов о необходимости немедленно сообщать врачу о случаях неумеренного появления мышечных болей, мышечной слабости или отеках, особенно в сочетании с недомоганием или лихорадкой! Через 2–4 недели после начала лечения и/или при повышении дозы препарата необходим контроль показателей липидного обмена (при необходимости требуется коррекция дозы). Определение показателей функции печени рекомендуется проводить до и через 3 месяца после начала лечения. Возможны взаимодействия с другими лекарственными препаратами (см. соответствующий раздел инструкции). Влияние на способность управлять транспортными средствами, механизмами: необходимо соблюдать осторожность при управлении автотранспортными средствами, занятиях потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций (риск развития головокружения).

1. Александров М.В. и др. Фармакоэкономический анализ использования статинов на раннем этапе реабилитации пациентов, перенесших острый инфаркт миокарда. 2018, Лечебное дело, 82-89.
2. Catapano A. L., Graham I., De Backer G., Wiklund O., Charlton M. J., Drexel H., et al. 2016 ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias. European heart journal, 37(39), 2999–3058.
3. По данным Ellis JJ et al. Suboptimal statin adherence and discontinuation in primary and secondary prevention populations. J Gen Med, 2004, Jun 16(3): 638–645.
4. По данным IMS Health (ООО «Айкховна Солоншич») от 28.11.2018, Сувардио® в дозировке 10 мг №28 и 20 мг №28 является самым доступным среди розувастатинов европейского производства на российском рынке (средняя цена в ретейле 437,09 руб. за упаковку 10 мг; 518,70 руб. за упаковку 20 мг в сравнении с минимальной ценой другого розувастатина европейского производства 536,21 руб. и 745,36 руб. соответственно).

GO FOR GOAL cholesterol control for life = ДВИЖЕНИЕ К ЦЕЛИ. Контроль холестерина в течение жизни.

Таблица 2. Уровни липидов крови в зависимости от наличия стенокардии напряжения по кардиологическому опроснику Роуза у жителей 25–45 лет г. Новосибирска

Показатель	СН (-), n=1427		СН (+), n=12		p
	М	SD	М	SD	
	Me	(25%; 75%)	Me	(25%; 75%)	
Общий ХС, ммоль/л	5,005	0,997	5,306	1,174	0,429
	4,954	(4,309; 5,624)	5,044	(4,322; 6,580)	
ТГ, ммоль/л	1,169	0,838	2,164	1,459	0,002
	0,949	(0,667; 1,390)	1,565	(0,975; 3,345)	
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,330	0,320	1,146	0,199	0,029
	1,290	(1,084; 1,522)	1,097	(1,032; 1,290)	
ХС ЛПНП, ммоль/л	3,146	0,875	3,177	0,883	0,993
	3,105	(2,513; 3,693)	3,031	(2,352; 4,041)	

Таблица 3. Шанс развития стенокардии напряжения, связанного с липидными и нелипидными ФР ИБС, в популяции 25–45 лет

Факторы риска	Общая популяция 25–45 лет			
	Отношение шансов (ОШ)	95,0% доверительный интервал (ДИ)		p
		Нижний	Верхний	
ГиперТГ	3,515	1,106	11,168	0,039
ГипоХС ЛПВП	1,203	1,054	1,372	0,006
ИМТ (<25 против≥25 кг/м²)	2,612	0,690	9,895	0,142
Курение	1,406	0,444	4,454	0,552
АГ	3,165	0,997	10,051	0,055
Возраст (возрастные группы 35–45 против 25–34 лет)	1,014	1,006	1,023	0,003

В исследовании Lotufo P.A. с соавт. [13] оценивалась распространенность СН с использованием опросника Роуза у взрослого населения Бразилии в возрасте 18 лет и старше (n=60202). Распространенность СН была 4,2% (95% ДИ: 3,9–4,5%), больше у женщин – 5,2% (95% ДИ: 1,7–5,6%), чем у мужчин – 3,0% (95% ДИ: 2,7–3,4%). Распространенность СН увеличивалась с возрастом. Авторы подчеркнули, что такой высокий уровень распространенности СН по опроснику Роуза у бразильского населения в возрасте 18 лет и старше соответствует исследованиям в других странах, что подчеркивает важность СН и ИБС как проблемы общественного здравоохранения.

Следует особо отметить, что наши данные не противоречат результатам вышеприведенных исследований по распространенности СН по опроснику Роуза. Столь невысокую распространенность СН по опроснику Роуза в нашем исследовании (0,8%) в сравнении с результатами исследования Lotufo P.A. с соавт. (4,2% в популяции 18 лет и старше) можно объяснить более узкой возрастной группой нашей выборки (25–45 лет). И у нас, и в исследованиях в Испании [12] и Бразилии [13] распространенность СН по опроснику Роуза была выше у женщин.

В нашем исследовании между группами лиц с СН и без нее не было различий в средних значениях ИМТ (здесь и далее по тексту приводятся медианы и значе-

ния 25 и 75 перцентилей, учитывая малый объем выборки с СН): 25,6 (23,1; 31,7) против 25,0 (22,0; 28,8) кг/м², $p=0,344$. У лиц с и без СН выявлены различия ($p<0,01$) в уровнях САД (128,5 (113,9; 150,6) и 119,5 (110,0; 129,0) мм рт. ст.) и ДАД (85,3 (78,3; 96,8) и 78,0 (71,0; 86,0) мм рт. ст.), частоте АГ (41,7 и 18,4%), курения (41,7 и 33,7%).

В таблице 2 представлены средние значения, стандартные отклонения, медианы и 25, 75 перцентили уровней липидов крови у лиц с СН и без нее. Различий между группами по уровням общего ХС и ХС ЛПНП не выявлено. У лиц с СН уровень ТГ в крови был выше в 1,8 раза, а уровень в крови ХС ЛПВП – ниже в 1,2 раза по сравнению с лицами без СН.

Таким образом, нами выявлены потенциально атерогенные изменения липидного профиля (более высокий уровень ТГ и более низкий уровень ХС ЛПВП) у лиц с СН (по данным эпидемиологического кардиологического опросника Роуза).

Для выявления ассоциаций исследуемых липидных показателей с риском развития СН в общей популяции был проведен однофакторный анализ отношения шансов по таблицам сопряженности (табл. 3).

Результаты показали, что шанс развития СН в общей популяции 25–45 лет достоверно повышен у лиц с высоким уровнем ТГ крови, а также связан

с более старшим возрастом. Выявлено закономерное, хотя и статистически недостоверное (из-за малочисленности группы с СН), повышение шанса развития СН при АГ.

Важно отметить, что выявленные ассоциации в молодой популяции 25–45 лет г. Новосибирска повышенных уровней ТГ в крови, сниженных уровней ХС ЛПВП и АГ с наличием СН, определенной по кардиологическому опроснику Роуза, подчеркивают важность проведения скрининговых обследований молодого населения с целью совершенствования эффективной профилактики и лечения заболевания.

Выводы

- В молодой популяции 25–45 лет г. Новосибирска по всем липидным показателям между мужчинами и женщинами выявлены значимые различия. Уровни общего ХС, ТГ и ХС ЛПНП у мужчин выше, а уровень ХС ЛПВП ниже, чем у женщин.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Patel KK, Taksler GB, Hu B, Rothberg MB. Prevalence of Elevated Cardiovascular Risks in Young Adults: A Cross-sectional Analysis of National Health and Nutrition Examination Surveys. *Annals of Internal Medicine*. 2017;166(12):876–82. DOI: 10.7326/M16-2052
2. Malcom GT, McMahan CA, McGill HC, Herderick EE, Tracy RE, Troxclair DA et al. Associations of arterial tissue lipids with coronary heart disease risk factors in young people. *Atherosclerosis*. 2009;203(2):515–21. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2008.07.002
3. Yachmeneva M. P., Ragino Yu. I. The role of hyperlipidemia and hyperglycemia in the development of coronary heart disease in young population. *Ateroskleroz*. 2018;14(1):38–42. [Russian: Ячменева М. П., Рагино Ю. И. Роль гиперлипидемии и гипергликемии в развитии ишемической болезни сердца в молодой популяции. *Атеросклероз*. 2018;14(1):38–42]. DOI: 10.15372/ATER20180105
4. Catapano AL, Graham I, De Backer G, Wiklund O, Chapman JM, Drexel H et al. 2016 ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias. *Russian Journal of Cardiology*. 2017;22(5):7–77. DOI: 10.15829/1560-4071-2017-5-7-77
5. Homma S, Troxclair DA, Zieske AW, Malcom GT, Strong JP. Histological changes and risk factor associations in type 2 atherosclerotic lesions (fatty streaks) in young adults. *Atherosclerosis*. 2011;219(1):184–90. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2011.07.022
6. Callachan EL, Alsheikh-Ali AA, Wallis LA. Analysis of risk factors, presentation, and in-hospital events of very young patients presenting with ST-elevation myocardial infarction. *Journal of the Saudi Heart Association*. 2017;29(4):270–5. DOI: 10.1016/j.jsha.2017.01.004
7. Juonala M, Viikari JSA, Kahonen M, Taittonen L, Laitinen T, Hutri-Kahonen N et al. Life-time risk factors and progression of carotid atherosclerosis in young adults: the Cardiovascular Risk in Young Finns study. *European Heart Journal*. 2010;31(14):1745–51. DOI: 10.1093/eurheartj/ehq141

- Согласно результатам кардиологического опросника Роуза в молодой популяции 25–45 лет г. Новосибирска (n=1439) у 12 человек выявлена СН (75% женщин).
- У лиц с СН уровень ТГ в крови выше в 1,8 раза, а уровень ХС ЛПВП ниже в 1,2 раза по сравнению с лицами без стенокардии.
- Шанс развития СН в общей популяции 25–45 лет достоверно повышен у лиц с высоким уровнем ТГ крови (отношение шансов (ОШ) =3,515, p=0,039), с низким ХС ЛПВП (ОШ=1,203, p=0,006), а также у лиц более старшего возраста (ОШ=1,014, p=0,003).

Работа выполнена в рамках бюджетной темы по Государственному заданию № 0324-2018-0002, бюджетной темы по поддержке биоресурсных коллекций по Государственному заданию № 0324-2017-0048.

Авторы подтверждают отсутствие конфликта интересов.

8. Fernström M, Fernberg U, Eliason G, Hurtig-Wennlof A. Aerobic fitness is associated with low cardiovascular disease risk: the impact of lifestyle on early risk factors for atherosclerosis in young healthy Swedish individuals – the Lifestyle, Biomarker, and Atherosclerosis study. *Vascular Health and Risk Management*. 2017; Volume 13:91–9. DOI: 10.2147/VHRM.S125966
9. McMahan CA, Gidding SS, McGill HC. Coronary heart disease risk factors and atherosclerosis in young people. *Journal of Clinical Lipidology*. 2008;2(3):118–26. DOI: 10.1016/j.jacl.2008.02.006
10. Muromtseva G. A., Kontsevaya A. V., Konstantinov V. V., Artamonova G. V., Gatagonova T. M., Duplyakov D. V. et al. The prevalence of non-infectious disease risk factors in the Russian population in 2012-2013. Results of the ESSE-RF study. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2014;13(6):4–11. [Russian: Муромцева Г. А., Концевая А. В., Константинов В. В., Артамонова Г. В., Гатагонова Т. М., Дупляков Д. В. и др. Распространенность факторов риска неинфекционных заболеваний в российской популяции в 2012-2013 гг. Результаты исследования ЭССЕ-РФ. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2014;13(6):4–11]
11. Graff-Iversen S, Wilsgaard T, Mathiesen EB, Njølstad I, Løchen M-L. Long-term cardiovascular consequences of Rose angina at age 20–54 years: 29-years' follow-up of the Tromsø Study. *Journal of Epidemiology and Community Health*. 2014;68(8):754–9. DOI: 10.1136/jech-2013-203642
12. Alonso JJ, Muñoz J, Gómez-Doblas JJ, Rodríguez-Roca G, Lobos JM, Permanyer-Miralda G et al. Prevalence of Stable Angina in Spain. Results of the OFRECE Study. *Revista Española de Cardiología (English Edition)*. 2015;68(8):691–9. DOI: 10.1016/j.rec.2014.09.020
13. Lotufo PA, Malta DC, Szwarcwald CL, Stopa SR, Vieira ML, Bensenor IM. Prevalência de angina do peito pelo questionário de Rose na população brasileira: análise da Pesquisa Nacional de Saúde, 2013. *Revista Brasileira de Epidemiologia*. 2015;18(suppl 2):123–31. DOI: 10.1590/1980-5497201500060011

Статья поступила 21.07.18 (Received 21.07.18)

Буданова М. А.¹, Чмелевский М. П.^{1,2}, Трешкур Т. В.¹, Асеев А. В.³, Тихоненко В. М.^{3,4}

¹ – ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» МЗ РФ, 197341, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2,

² – EP Solutions SA, Швейцария, Ивердон-ле-Бен, авеню Де Сьенс, 13,

³ – ООО «Институт кардиологической техники "Инкарт"», Санкт-Петербург, Выборгское шоссе, д. 22А,

⁴ – Научно-клинический и образовательный центр «Кардиология» СПбГУ, 199034, Санкт-Петербург, Университетская наб., д. 7–9

РАСПОЗНАВАНИЕ ЖЕЛУДОЧКОВЫХ И СУПРАВЕНТРИКУЛЯРНЫХ АРИТМИЙ С ШИРОКИМИ QRS С ПОМОЩЬЮ АВТОМАТИЧЕСКОГО АНАЛИЗА ПРИ КОМПЛЕКСНОМ ПРИМЕНЕНИИ МОРФОЛОГИЧЕСКИХ КРИТЕРИЕВ И АЛГОРИТМОВ

Ключевые слова: распознавание аритмий с широкими комплексами QRS, холтеровское мониторирование, автоматический анализ

Ссылка для цитирования: Буданова М. А., Чмелевский М. П., Трешкур Т. В., Асеев А. В., Тихоненко В. М.

Распознавание желудочковых и суправентрикулярных аритмий с широкими QRS с помощью автоматического анализа при комплексном применении морфологических критериев и алгоритмов. Кардиология. 2019;59(3S):36–42

РЕЗЮМЕ

Цель. Изучение возможности распознавания желудочковых и суправентрикулярных аритмий с широкими комплексами QRS с помощью автоматического анализа при комплексном применении морфологических критериев и алгоритмов. **Материалы и методы.** Для 100 пациентов исследуемой группы (м/ж – 61/39, Me (min; max) – 44,5 (10;85) года) проводился анализ 14306 одиночных широких эктопических комплексов (QRS 120–230 мс): 11028 (77%) желудочковых, 3278 (23%) аберрантных, представленных 145 разными формами QRS и верифицированных при эндокардиальном/чреспищеводном электрофизиологическом исследовании. Группа контроля включала 59 пациентов (м/ж – 25/34, Me (min; max) – 49,5 (14;85) лет) с 720 широкими QRS: 467 (65%) желудочковых, 253 (35%) аберрантных, представленных 86 формами QRS. Для анализа использовались критерии Drew B.J., Scheinman M.M. (1995); Wellens H.J. (1978); RWPT II (Pava LF, 2010) и алгоритмы Brugada P. (1991); Bayesian (2000); Vereckei A. (2008). Оценивались чувствительность, специфичность, диагностическая точность каждого по отдельности и комплексно, с помощью метода последовательного анализа Вальда с использованием автоматического анализа (KT Result3, ЗАО «ИНКАРТ»). Также проводилось моделирование алгоритмов распознавания широких QRS с использованием нейронных сетей. **Результаты.** Лучшие результаты по выявлению желудочковых нарушений ритма продемонстрировали алгоритмы Brugada P., Drew B.J., Scheinman M.M. (чувствительность, специфичность, диагностическая точность составили 86,43, 66,73, 82,14% – в исследуемой группе и 81,80, 73,12, 78,75% – в контрольной) и алгоритм Bayesian (чувствительность, специфичность, диагностическая точность составили 87,81, 73,62, 84,72% – в исследуемой группе и 83,30, 77,08, 81,11% – в контрольной). Комплексный анализ с помощью метода Вальда позволил распознать желудочковые нарушения ритма с чувствительностью, специфичностью, диагностической точностью 83,11, 83,65, 83,23% – в исследуемой группе и 83,51, 84,58, 83,89% – в контрольной группе. Использование нейронных сетей позволило диагностировать желудочковые аритмии с чувствительностью, специфичностью, диагностической точностью 91,43, 91,30, 91,39% – в группе контроля и 97,06, 99,39, 97,6% – в исследуемой группе. **Заключение.** Использование автоматического анализа позволяет одновременно получать результаты работы отдельных алгоритмов/критериев и их комплекса, значительно уменьшает объем работы врача по оценке амплитудно-временных характеристик комплексов. Использование нейронных сетей повышает точность распознавания желудочковых и суправентрикулярных аритмий.

Budanova M. A.¹, Chmelevsky M. P.^{1,2}, Treshkur T. V.¹, Aseev A. V.³, Tikhonenko V. M.^{3,4}

¹ – Almazov Federal Medical Research Centre, Akkuratova, 2, St. Petersburg 197341,

² – EP Solutions SA, Av. des Sciences, 13, Yverdon-les-Bains, Switzerland,

³ – Institute of Cardiological Technics (INCART), Vyborg highway, 22A, St. Petersburg 194214,

⁴ – Scientific, Clinical and Educational Cardiology Center, University Embankment 7–9, St. Petersburg 194214

AUTOMATIC DETECTION OF VENTRICULAR AND SUPRAVENTRICULAR WIDE QRS ARRHYTHMIAS USING COMPLEX OF MORPHOLOGICAL CRITERIA AND ALGORITHMS

Keywords: recognition of arrhythmias with wide QRS complexes, holter monitoring, automatic analysis

For citation: Budanova M. A., Chmelevsky M. P., Treshkur T. V., Aseev A. V., Tikhonenko V. M. Automatic detection of ventricular and supraventricular wide QRS arrhythmias using complex of morphological criteria and algorithms. Kardiologiia. 2019;59(3S):36–42

SUMMARY

Aim. The aim of study is a detection of ventricular and supraventricular wide QRS arrhythmias using complex of morphological criteria and algorithms by method of automatic analysis. **Materials and methods.** For 100 patients (m/f – 61/39, Me (min; max) – 44.5 (10; 85) years) of researched group the analysis of 14306 single wide ectopic complexes (QRS 120–230 ms) has been done. Wide complexes include 11028 (77%) ventricular complexes and 3278 (23%) supraventricular complexes represented by 145 different forms of QRS. For verification of arrhythmias origin transeophageal ECG recording and endocardial electrophysiological study were done. The control group included 59 patients (m/f – 25/34, Me (min; max) – 49.5 (14,85) years) with 720 wide QRS, including 467 (65%) ventricular and 253 (35%) supraventricular complexes represented by 86 forms of QRS. The criteria Drew B.J., Scheinman M.M. (1995); Wellens H.J. (1978), RWPT II (Pava LF, 2010) and the algorithms of Brugada P. (1991); Bayesian (2000); Vereckei A. (2008) were used to evaluate sensitivity, specificity and diagnostic accuracy of wide QRS complexes recognition one by one and together, using the method of Wald sequential automatic analysis (KT Result3, CJSC INCART, Russia) and method of artificial neural networks. **Results.** The best results for the detection of ventricular arrhythmias algorithms were demonstrated by the Brugada P., Drew B.J., Scheinman M.M. algorithm (sensitivity 86.43%, specificity 66.73%, diagnostic accuracy 82.14% in the study group, sensitivity 81.80%, specificity 73.12%, diagnostic accuracy 78.75% in the control group), and the Bayesian algorithm (sensitivity 87.81%, specificity 73.62%, diagnostic accuracy 84.72% in the study group, sensitivity 83.30%, specificity 77.08%, diagnostic accuracy 81.11% in the control group). A complex analysis of the Wald method recognized ventricular arrhythmias in the research group with sensitivity 83.11%, specificity 83.65%, diagnostic accuracy 83.23% and in the control group with a sensitivity 83.51%, specificity of 84.58% and diagnostic accuracy 83.89%. Artificial neural networks recognized ventricular arrhythmias with sensitivity 91.43%, specificity 91.30% and diagnostic accuracy 91.39% in the control group and with sensitivity 97.06%, specificity 99.39% and diagnostic accuracy 97.6% in the research group. **Conclusion.** Automatic analysis allows obtaining simultaneously the results of each algorithms/criteria and in combination. It significantly reduces the doctor's work in assessing of amplitude-time characteristics of the complexes. Using artificial neural networks increases the accuracy of of ventricular and supraventricular arrhythmias recognition.

Information about the corresponding author:

Budanova M.A., e-mail: budanovamargarita@gmail.com

По данным литературы, за последние 30 лет проведено немало исследований, посвященных дифференциальной диагностике аритмий с широкими комплексами QRS [1–13]. Интерес к данной проблеме продиктован главным образом различиями в тактике лечения пациентов при разных видах суправентрикулярных и желудочковых аритмий (ЖА). Особое значение приобретает точная постановка диагноза при нарушениях ритма, протекающих с явлениями нестабильности гемодинамики и угрозой для жизни больного, когда важно быстро и своевременно оказать необходимую медицинскую помощь.

Несмотря на большое разнообразие работ по данной проблеме и их результаты, свидетельствующие о высоких значениях точности предложенных критериев [3–7, 11, 12], многие последующие исследования показали, что тахикардии с широкими комплексами QRS (ТШК) по-прежнему часто неверно диагностируются [2, 3, 9]. Так, еще в 1986 г. Stewart H. L. с соавт. [2] попытались оценить масштабы и последствия некорректной диагностики ТШК у пациентов, экстренно госпитализированных в аритмологическое отделение. Были рассмотрены 46 эпизодов тахикардий: 8 суправентрикулярных и 38 желудочковых, механизмы которых впоследствии были установлены. Все 8 эпизодов наджелудочковых тахикардий с аберрантным проведением были диагностированы верно, в то время как 15 (39%) из 38 эпизодов желудочковой тахикар-

дии (ЖТ) были некорректно определены как суправентрикулярные тахикардии к тому времени, как была начата терапия. Верапамил был введен в 13 из 15 эпизодов ошибочно диагностированной ЖТ, что повлекло за собой нарушения гемодинамики во всех 13 случаях. Таким образом, пациенты с неверным диагнозом имели худшие результаты лечения, чем с диагнозом, поставленным точно ($p=0,0003$).

Среди всех известных методов дифференциальной диагностики наибольшей достоверностью обладает регистрация внутрипищеводного отведения – чреспищеводная ЭКГ (ЧПЭКГ) и эндокардиальное электрофизиологическое исследование (эндоЭФИ). Однако применение их ограничено из-за сложности выполнения, необходимости использования специального оборудования и привлечении обученного персонала, а также из-за наличия противопоказаний. Таким образом, наиболее простым и общедоступным методом дифференциальной диагностики аритмий с широкими комплексами QRS остается ЭКГ/Холтеровское мониторирование (ХМ) в 12 отведениях.

Наиболее точным и часто используемым критерием дифференциальной диагностики принято считать атрио-вентрикулярную (АВ) диссоциацию (Langendorf R., Pick A. 1960, Wellens H.J. 1978, Drew B.J., Scheinman M.M. 1995, Podrid P. и Kowey P. 1996, Vereckei A. 2008, Brugada P. 1991). Однако АВ диссоциацию не всегда можно зарегистрировать и распознать

на стандартной ЭКГ, что как правило связано с записью коротких фрагментов ЭКГ, наложением предсердных зубцов на желудочковые комплексы. Кроме того, иногда АВ диссоциация может встречаться в случаях АВ узловой тахикардии [14].

В 30–50% случаев ЖТ, по данным разных авторов, АВ диссоциация отсутствует из-за ретроградного вентрикуло-атриального проведения 1:1 или 2:1 или наличия периодики Венкебаха – ретроградной вентрикуло-атриальной блокады 2-й степени 1 типа [13]. Именно поэтому стали активно изучаться и разрабатываться новые морфологические критерии для отличия ЖА и суправентрикулярных аритмий (СВА).

Для повышения точности и упрощения дифференциальной диагностики ТШК в разное время были предложены алгоритмы: Wellens H.J. (1978, 1978), Dancy M., Ward D. (1985), Brugada P. (1991), Griffith M.J. (1991, 1994), Drew B.J., Scheinman M. M. (1991, 1995), Steurer G., Kuck K., Brugada P. (1994), Podrid P., Kowey P. (1996), Lau E. W. Bayesian algorithm (2000), Vereckei A. (2007, 2008), Sasaki K. (2009), (ВНОА, 2010–2013), Jastrzebski M. VT score method (2015) [5, 8, 9, 12, 13]. Тщательный анализ показал, что несмотря на их многообразие, среди них отсутствует единый универсальный алгоритм/критерий, который мог бы использоваться в клинической практике. Наиболее распространенными причинами этого являются их недостаточно высокая чувствительность и специфичность [9], отсутствие четких амплитудно-временных характеристик морфологических критериев, в особенности при наличии сложной формы широких комплексов QRS (низкоамплитудных зубцов, зазубрин), которое сопровождается увеличением степени субъективной оценки разными специалистами. Сюда можно отнести и большие временные затраты, необходимость в определенных случаях использования подручных средств (калькуляторы, лупы, линейки). Все это резко ограничивает применение дифференциально-диагностических критериев и алгоритмов. Использование автоматического анализа для оценки работы отдельных алгоритмов/критериев или их комплекса позволит значительно уменьшить объем работы врача, повысить диагностическую значимость и способствовать их широкому практическому применению.

Цель работы: изучение возможности распознавания аритмий с широкими комплексами QRS с помощью автоматического анализа при комплексном применении морфологических критериев и алгоритмов.

Материалы и методы

С 2015 по 2017 год в ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова»

Минздрава России проводился рандомизированный ретроспективный анализ записей 12-канальных ХМ (частота дискретизации записи 257 Гц) пациентов с одиночными преждевременными широкими эктопическими комплексами QRS (120–230 мс), верифицированных с помощью эндоЭФИ или ЧПЭФИ. Все нарушения ритма были зарегистрированы при синусовом ритме без предшествующих полных внутрижелудочковых блокад и признаков предвозбуждения желудочков. Наличие перенесенного ИМ, рубцовых изменений, гипертрофии ЛЖ, прием антиаритмической терапии не являлись критериями исключения. Отбор широких комплексов для анализа осуществлялся случайным образом в различные промежутки времени (утро, день, вечер, ночь) и с учетом положения тела (лежа на правом и левом боку, на спине, стоя, во время физической нагрузки).

Все пациенты были разделены на 2 группы: исследовательская и контрольная. Исследовательская группа включала 100 пациентов (м/ж – 61/39, медиана (Ме) (min; max) – 44,5 (10;85) года), для которых проводился анализ 14306 преждевременных одиночных широких эктопических комплексов: 77% (11028) – желудочковых и 23% (3278) – аберрантных, представленных 145 различными формами QRS (в среднем по 98 комплексов для каждой формы). Группа контроля включала 59 пациентов (м/ж – 25/34, Ме (min; max) – 49,5 (14;85) лет) с 720 широкими QRS: 467 (65%) желудочковых, 253 (35%) аберрантных, представленных 86 формами QRS (в среднем по 8 комплексов для каждой формы).

С целью стандартизации и унификации амплитудных и временных характеристик морфологических критериев, определения зубцов, распознавания формы комплексов, блокады ножек пучка Гиса (БНПГ), сведения к минимуму субъективности оценки различными специалистами использовались критерии Миннесотского кода [15]. Они же были внедрены в программу ХМ (КТ Result3, ЗАО «ИНКАРТ», РФ), что позволило значительно снизить трудозатратность, упростить процесс компьютерной обработки данных и унифицировать анализ. Для всех пациентов исследуемой группы врачом функциональной диагностики проводилась проверка точности распознавания программой границ, зубцов, формы комплексов, БНПГ, правильности измерения амплитудных и временных характеристик.

Для пациентов обеих групп проводился анализ широких комплексов QRS с помощью морфологических критериев Drew B.J., Scheinman M. M. (1995); Wellens H.J. (1978), R-wave peak time (RWPT) во II стандартном отведении (Pava L. F., 2010) и алго-

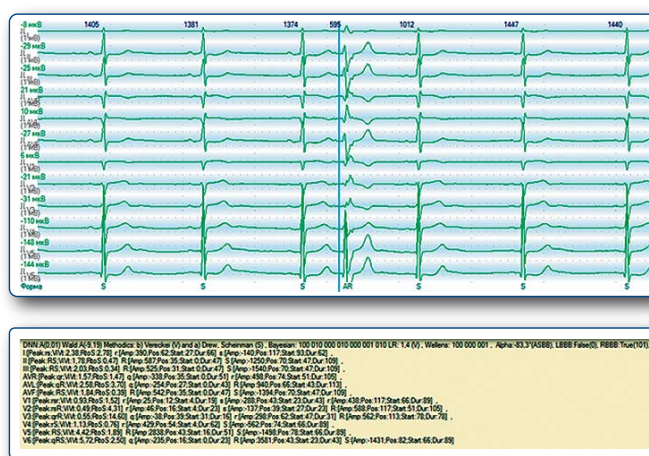
ритмов Brugada P. (1991); Bayesian (2000); Verecke A. (2008). Пример результатов автоматического анализа одиночного широкого эктопического комплекса QRS в программе ХМ представлен на рисунке 1.

Статистический анализ данных

В обучающей выборке для суправентрикулярных и желудочковых комплексов были построены графики распределения каждого из использующихся критериев/алгоритмов дифференциальной диагностики, на отдельных участках которых оценивался процент попадания в них тех и других аритмий (Pok и Perr). Вероятность правильного распознавания комплексов определялась коэффициентом Вальда, который рассчитывался по формуле $k = 20x \log(Pok/Perr)$, где Pok и Perr – процент суправентрикулярных и желудочковых комплексов на каждом из участков. Общий коэффициент Вальда по множеству критериев/алгоритмов получался путем простого суммирования коэффициентов каждого из них. После построения графика распределения общего коэффициента Вальда для суправентрикулярных и желудочковых комплексов и аналогичного разделения его на участки определялась вероятность попадания в него как тех, так и других комплексов, тем самым, проводился анализ с помощью совокупности критериев/алгоритмов.

С помощью вышеописанного метода последовательного анализа Вальда [16] в модификации, разработанной в ЗАО «ИНКАРТ» и реализованной в специально созданном программном обеспечении на базе среды быстрой разработки приложений Embarcadero RAD Studio v.10.2 (Idera inc, USA), и с использованием программы автоматического анализа (КТ Result3, ЗАО «ИНКАРТ», РФ) оценивалась чувствительность (ЧВ), специфичность (СП), диагностическая точность (ДТ) каждого из анализируемых критериев/алгоритмов

Рис. 1. Пример автоматического анализа одиночного широкого эктопического комплекса QRS в программе ХМ



по отдельности и комплексно. Также проводилось моделирование алгоритмов/критериев распознавания аритмий с широкими комплексами QRS с использованием нейронных сетей: линейный, однослойный персептрон, Sigmoid (52 входа, 2 выхода и один скрытый слой со 100 ячейками, Microsoft CNTK). Полученные результаты проверялись на контрольной группе.

Результаты

Чувствительность, специфичность, диагностическая точность алгоритмов/критериев при автоматической обработке представлены в таблице 1 – для исследуемой группы и в таблице 2 – для группы контроля.

Лучшие результаты по выявлению ЖА продемонстрировали алгоритмы Brugada P., Drew B.J., Scheinman M. M. (ЧВ 86,43%, СП 66,73%, ДТ 82,14% – в исследуемой группе; ЧВ 81,80%, СП 73,12%, ДТ 78,75% – в группе контроля), алгоритм Bayesian (ЧВ 87,81%, СП 73,62%, ДТ 84,72% – в исследуемой группе; ЧВ 83,30%, СП 77,08%, ДТ 81,11% – в группе

Таблица 1. Диагностическая ценность алгоритмов/критериев при автоматическом анализе в исследуемой группе

Название алгоритма/критерия	ЧВ, %	СП, %	ДТ, %
Verecke A. (2008) для ЖА	36,59	72,12	44,34
Verecke A. (2008) для СВА	49,22	87,44	79,10
Brugada P. (1991); Drew B.J., Scheinman M. M. (1995) для ЖА	86,43	66,73	82,14
Brugada P. (1991); Drew B.J., Scheinman M. M. (1995) для СВА	65,85	86,72	82,17
Wellens H.J. (1978) для ЖА	77,13	73,81	76,41
Wellens H.J. (1978) для СВА	41,13	93,15	81,80
Bayesian (2000) для ЖА	87,81	73,62	84,72
Bayesian (2000) для СВА	73,62	87,81	84,72
RWPT во II отведении (Pava L. F., 2010) для ЖА	59,19	92,46	66,45
Комплексный анализ с помощью метода последовательного анализа Вальда для ЖА	83,06	84,80	83,44
Комплексный анализ с помощью метода последовательного анализа Вальда для СВА	84,80	83,06	83,44
Метод нейронных сетей для ЖА	97,06	99,35	97,56
Метод нейронных сетей для СВА	99,35	97,06	97,56

Рис. 2. Фрагмент ХМ пациента К.
Стрелкой указана зазубренность начальной отрицательной части комплекса QRS в отведении AVR

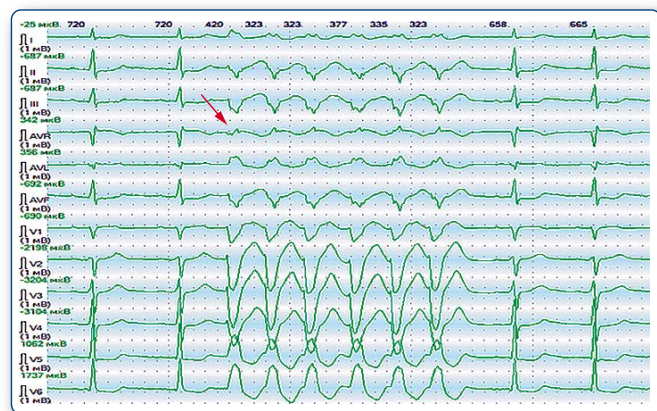


Таблица 2. Диагностическая ценность алгоритмов/критериев при автоматическом анализе в контрольной группе

Название алгоритма/критерия	ЧВ, %	СП, %	ДТ, %
Vereckei A. (2008) для ЖА	43,68	66,01	51,53
Vereckei A. (2008) для СВА	41,11	91,22	73,61
Brugada P. (1991); Drew B. J., Scheinman M. M. (1995) для ЖА	81,8	73,12	78,75
Brugada P. (1991); Drew B. J., Scheinman M. M. (1995) для СВА	71,15	81,8	78,06
Wellens H. J. (1978) для ЖА	71,73	84,58	76,25
Wellens H. J. (1978) для СВА	51,38	91,01	77,08
Bayesian (2000) для ЖА	83,3	77,08	81,11
Bayesian (2000) для СВА	77,08	83,3	81,11
RWPT во II отведении (Pava L. F., 2010) для ЖА	62,1	95,65	73,89
Комплексный анализ с помощью метода последовательного анализа Вальда для ЖА	83,51	84,58	83,89
Комплексный анализ с помощью метода последовательного анализа Вальда для СВА	84,58	83,51	83,89
Метод нейронных сетей для ЖА	91,43	91,3	91,39
Метод нейронных сетей для СВА	91,3	91,43	91,39

контроля) и комплексный анализ с помощью метода Вальда (ЧВ 83,11%, СП 83,65%, ДТ 83,23% – в исследуемой группе; ЧВ 83,51%, СП 84,58%, ДТ 83,89% – в контрольной группе).

Алгоритм Vereckei A. (2008) и критерий RWPT во II отведении (Pava L. F., 2010) для выявления ЖА имели наименьшие значения ЧВ (36,59 и 59,19% – для исследуемой группы, 43,68 и 62,10% – для контрольной, соответственно) и ДТ (44,34 и 66,45% – для исследуемой группы, 51,53 и 73,89% – для контрольной, соответственно); при этом критерий RWPT во II отведении показал максимальную СП (92,46%/95,65%).

Использование нейронных сетей позволило диагностировать желудочковые нарушения ритма с ЧВ 91,43%, СП 91,30%, ДТ 91,39% в группе контроля, и с ЧВ 97,06%, СП 99,39%, ДТ 97,6% в исследуемой группе.

Обсуждение

Большинство авторов в своих публикациях указывают на высокую ЧВ, СП, ДТ разрабатываемых ими критериев или алгоритмов [4, 7, 10–12]. Тем не менее в более поздних независимых исследованиях других авторов [9] все чаще встречаются данные об отсутствии воспроизводимости первоначальных результатов, что может быть связано с различиями исследуемых выборок, наличием или отсутствием исходных изменений ЭКГ (органических БНПГ, дополнительных путей проведения, рубцовых изменений миокарда), приемом антиаритмической терапии. Часто трудности возникают при дифференциальной диагностике аритмий с широкими комплексами QRS в группах пациентов с идиопатическими ЖА, что связано со сходством их морфологии с наджелудочковыми комплексами. В своей работе Jastrzebski M. с соавт. от 2012 г. [9] продемонстрировали более низкие значения СП и ЧВ четырех алгоритмов (Brugada P., 1991, Griffith M. J., 1994, Bayesian algorithm, 2000, Vereckei A., 2008) и одного критерия (the lead II RWPT criterion), чем оригинальные. По данным Jastrzebski M. с соавт. [9], при ретроспективном анализе 260 ТШК от 204 пациентов с верифицированными диагнозами значение СП для алгоритма Brugada P. (1991) при диагностике ЖТ составило лишь 59,2%, ЧВ – 89%, по сравнению с данными авторов оригинального исследования – 96,5 и 98,7%. Некоторые другие авторы, такие как Lau E. W., Vereckei A., Griffith M. J., также нашли СП алгоритма Brugada P. ниже (44, 73,3 и 67%, соответственно), чем сообщалось первоначально. Для алгоритмов Lau E. W. (Bayesian), Vereckei A., 2008, Griffith M. J. и критерия RWPT также были полу-

чены более низкие результаты СП и для некоторых ЧВ, чем в оригинале (СП 52%, ЧВ 89% против СП 97%, ЧВ 56% – для алгоритма Bayesian; СП 48%, ЧВ 87,1% против СП 75%, ЧВ 96,5% – для алгоритма Vereckei A. 2008; СП 39,8%, ЧВ 94,2% против СП 96%, ЧВ 64% – для алгоритма Griffith M.J.. Критерий RWPT имел наибольшее расхождение СП и ЧВ (СП 82,7%, ЧВ 60% против СП 99%, ЧВ 93%) [7, 8, 12].

Множество алгоритмов и критериев дифференциальной диагностики, частые противоречивые результаты при их использовании, сложность идентификации критериев и высокая степень субъективности оценок ведут к низкой востребованности и распространённости алгоритмов и критериев. Кроме того, ситуация, когда большинство алгоритмов предполагают одинаковый диагноз, встречается не столь часто, как хотелось бы. Гораздо чаще распространён вариант, когда часть алгоритмов свидетельствует в пользу ЖТ, а часть – в пользу суправентрикулярной тахикардии (СВТ); или же могут возникать противоречия внутри одного и того же алгоритма. В качестве примера рассмотрим фрагмент ХМ пациента К. (рис. 2). При использовании алгоритма Brugada P. (1991) диагноз СВТ устанавливается на 4 ступени (наличие морфологических критериев наджелудочковой тахикардии в отведении V1, V2). Результаты анализа алгоритмов Vereckei A., 2007, Wellens H.J., 1978, Bayesian algorithm (2000) также свидетельствуют в пользу СВТ, тогда как алгоритм Vereckei A. (2008), напротив, предполагает ЖТ (зубец T отрицательной начальной нисходящей части комплекса). То есть для постановки правильного диагноза врач должен последовательно проанализировать ЭКГ с использованием всех алгоритмов или применять инвазивные методы диагностики, что в условиях рутинной практики зачастую невозможно.

Использование программы автоматического анализа позволяет произвести мгновенный анализ аритмий с широкими комплексами QRS с помощью отдельных алгоритмов/критериев и комплексно, при этом снижение степени субъективной оценки за счет стандартизации амплитудно-временных характеристик позволяет использовать программу специалистам с разным опытом работы.

Комплексный анализ с помощью метода Вальда может иметь преимущество в случае противоречивых результатов работы отдельных алгоритмов и критериев, увеличивая тем самым вероятность правильной диагностики ЖА и СВА.

Использование нейронных сетей оказалось достаточно перспективным методом распознавания ЖА и СВА. Оно позволило диагностировать желудочковые



Для тех, кто любит жизнь всем сердцем!

Эспиро снижает смертность у пациентов с сердечной недостаточностью и перенесших инфаркт миокарда



акрихин

Информация для медицинских и фармацевтических работников

Снижает внезапную смертность на 1/3¹

Снижает количество госпитализаций²

Улучшает функцию миокарда³

1 - Pitt B et al. Eur. J Heart Fail/ 2006; 8: 295-301.

2 - Zannad et al., N Engl J Med. (10.1056/NEJM oa 1009492) November 14, 2010

3 - Udelson JF. Et al., Circ. Heart Fail. 2010;3: 347-353

Производитель - фармацевтический завод «Польфарма» АО, Польша
АО «АКРИХИН», 142 450, Московская область, Ногинский район,
г. Старая Купавна, ул. Кирова, 29, телефон/факс (495) 702-95-03

нарушения ритма с ЧВ 97,06%, СП 99,39%, ДТ 97,6% в исследуемой группе и с ЧВ 91,43%, СП 91,30%, ДТ 91,39% в группе контроля. Более низкие результаты ДТ в контрольной группе можно объяснить различием исследуемых групп, но, несмотря на это, метод показал лучшие СП, ЧВ, ДТ в распознавании ЖА и СВА, чем остальные.

Заключение

Результаты проведенного исследования показали, что, по всей видимости, отдельно взятые критерии и алгоритмы не могут быть надежными помощниками в диагностике аритмий с широкими комплексами QRS и в значительной степени зависят от исследуемой выборки. Лучшие значения в распознавании ЖА у пациентов без исходной БНПГ и признаков предвозбуждения желудочков показали алгоритмы Brugada P., Drew B.J., Scheinman M. M. (1995), Bayesian (2000), комплексное применение морфологических критериев и алгоритмов с помощью метода Вальда и использование нейронных сетей. Использование автоматического анализа значительно уменьшает объем работы врача по оценке отдельных амплитудно-временных характеристик комплексов, позволяет одновременно использовать результаты работы как отдельных алгоритмов и критериев, так и их комплекса, что повышает их диагностическую зна-

чимось и является важным подспорьем в работе врача. Возможно, дальнейшее совершенствование работы программы позволит в будущем исправить указанные недостатки, повысить ЧВ, СП, ДТ распознавания аритмий с широкими комплексами QRS.

Ограничения исследования

Неравномерность исследуемых выборок пациентов (преобладание количества ЖА над СВА) может привести к значимому смещению получаемых значений ЧВ, СП и ДТ. Различия между группой контроля и исследуемой группой не позволяют корректно проводить межгрупповое сравнение и сопоставление результатов. При использовании записей ХМ с другими исходными параметрами (например, более высокой частотой дискретизации) возможно получение других результатов, отличных от данного исследования. При практическом применении программы есть вероятность получения некорректных результатов при наличии артефактов записи, неправильно определенных границах комплексов.

Конфликт интересов: В.М. Тихоненко – генеральный директор ООО «Институт кардиологической техники "Инкарт"», А.В. Асеев – программист ООО «Институт кардиологической техники "Инкарт"».

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Marriott HJL, Sandler IA. Criteria, old and new, for differentiating between ectopic ventricular beats and aberrant ventricular conduction in the presence of atrial fibrillation. *Progress in Cardiovascular Diseases*. 1966;9(1):18–28. DOI: 10.1016/S0033-0620(66)80019-1
- Stewart RB, Bardy GH, Greene HL. Wide complex tachycardia: misdiagnosis and outcome after emergent therapy. *Annals of Internal Medicine*. 1986;104(6):766–71. PMID: 3706928
- Wellens HJ. The wide QRS tachycardia. *Annals of Internal Medicine*. 1986;104(6):879. PMID: 3593468
- Brugada P, Brugada J, Mont L, Smeets J, Andries EW. A new approach to the differential diagnosis of a regular tachycardia with a wide QRS complex. *Circulation*. 1991;83(5):1649–59. PMID: 2022022
- Drew BJ, Scheinman MM. ECG criteria to distinguish between aberrantly conducted supraventricular tachycardia and ventricular tachycardia: practical aspects for the immediate care setting. *Pacing and clinical electrophysiology: PACE*. 1995;18(12 Pt 1):2194–208. PMID: 8771133
- Griffith MJ, de Belder MA, Linker NJ, Ward DE, Camm AJ. Multivariate analysis to simplify the differential diagnosis of broad complex tachycardia. *British Heart Journal*. 1991;66(2):166–74. PMID: 1883669
- Griffith MJ, Garratt CJ, Mounsey P, Camm AJ. Ventricular tachycardia as default diagnosis in broad complex tachycardia. *Lancet (London, England)*. 1994;343(8894):386–8. PMID: 7905552
- Lau EW, Pathamanathan RK, Ng GA, Cooper J, Skehan JD, Griffith MJ. The Bayesian approach improves the electrocardiographic diagnosis of broad complex tachycardia. *Pacing and clinical electrophysiology: PACE*. 2000;23(10 Pt 1):1519–26. PMID: 11060873
- Jastrzebski M, Kukla P, Czarnecka D, Kawecka-Jaszcz K. Comparison of five electrocardiographic methods for differentiation of wide QRS-complex tachycardias. *EP Europace*. 2012;14(8):1165–71. DOI: 10.1093/europace/eus015
- Pava LF, Perafán P, Badiel M, Arango JJ, Mont L, Morillo CA et al. R-wave peak time at DII: A new criterion for differentiating between wide complex QRS tachycardias. *Heart Rhythm*. 2010;7(7):922–6. DOI: 10.1016/j.hrthm.2010.03.001
- Vereckei A, Duray G, Szenasi G, Altemose GT, Miller JM. Application of a new algorithm in the differential diagnosis of wide QRS complex tachycardia. *European Heart Journal*. 2006;28(5):589–600. DOI: 10.1093/eurheartj/ehl473
- Vereckei A, Duray G, Szénási G, Altemose GT, Miller JM. New algorithm using only lead aVR for differential diagnosis of wide QRS complex tachycardia. *Heart Rhythm*. 2008;5(1):89–98. DOI: 10.1016/j.hrthm.2007.09.020
- Wellens HJJ, Bär FW, Vanagt EJ, Brugada P, Farré J. The Differentiation between Ventricular Tachycardia and Supraventricular Tachycardia with Aberrant Conduction: The Value of the 12-Lead Electrocardiogram. In: Wellens HJJ, Kulbertus HE, eds. *What's New in Electrocardiography?* The Hague: Martinus Nijhoff, 1981:184–199. DOI: 10.1007/978-94-009-8239-0_11. In: *What's New in Electrocardiography* Wellens HJJ, Kulbertus HE, editors -Dordrecht: Springer Netherlands;
- Alzand BSN, Crijs HJGM. Diagnostic criteria of broad QRS complex tachycardia: decades of evolution. *Europace*. 2011;13(4):465–72. DOI: 10.1093/europace/euq430
- The "Minnesota Code" for ECG classification. Adaptation to CR leads and modification of the code for ECGs recorded during and after exercise by the Scandinavian Committee on ECG Classification. *Acta Medica Scandinavica. Supplementum*. 1967;481:1–26. PMID: 5241466
- Gubler E. V., Genkin A. A. Application of non-parametric statistics criteria in biomedical research. 2-nd edition. – L.: Meditsina; 141 p. [Russian: Гублер Е. В., Генкин А. А. Применение непараметрических критериев статистики в медико-биологических исследованиях. Издание 2-е. – Л.: Медицина, 1973. – 141с]

Статья поступила 26.10.18 (Received 26.10.18)

Некрасов А. А.¹, Тимощенко Е. С.², Ерофеева С. Г.², Карпухина Е. В.¹

¹ – ФГБОУ ВО «ПИМУ» МЗ РФ, 603950, Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, д. 10/1,

² – ГБУЗ НО «ГКБ № 5», 603005, Нижний Новгород, ул. Нестерова, д. 34

БЕЗОПАСНОСТЬ И ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ РАЗЛИЧНЫХ ФОРМ АСК У БОЛЬНЫХ СТАБИЛЬНОЙ ИБС И ВЫСОКИМ РИСКОМ РАЗВИТИЯ ГАСТРОПАТИЙ ПО ДАННЫМ 6-МЕСЯЧНОГО ПРОСПЕКТИВНОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

Ключевые слова: препараты ацетилсалициловой кислоты, безопасность, комплаентность, длительное применение

Ссылка для цитирования: Некрасов А. А., Тимощенко Е. С., Ерофеева С. Г., Карпухина Е. В.

Безопасность и эффективность применения различных форм АСК у больных стабильной ИБС и высоким риском развития гастропатий по данным 6-месячного проспективного исследования. Кардиология. 2019;59(3S):43–51

РЕЗЮМЕ

Цель работы. Изучить эффективность, безопасность и приверженность лечению при применении разных препаратов АСК (Аспирин Кардио, Кардиомагнил, Тромбо Асс) в ходе 6-месячного исследования. **Материалы и методы.** Проспективное 6-месячное открытое сравнительное исследование, в которое исходно были включены 600 больных с ИБС, стабильной стенокардией, находящихся на длительной терапии различными формами аспирина. В проспективную часть работы эти больные были включены, будучи подразделенными на 4 группы: первую составили 200 больных, переведенных на прием Аспирина Кардио; вторую – 200 больных, находящихся на длительной терапии этим препаратом; третью – 100 лиц, продолжающих прием Тромбо Асс, и группу 4–100 больных, длительно принимавших Кардиомагнил. Эффективность, безопасность и приверженность к лечению оценивали посредством стандартных тестов и аналоговых шкал; для оценки симптомов диспепсии дополнительно разработали специальную анкету. Перевод на прием Аспирина Кардио (группа 1) осуществлялся по решению лечащего врача, при наличии в анамнезе желудочно-кишечных (ЖК) осложнений или значимых диспепсических проявлений. **Результаты.** Все группы показали сходную эффективность в профилактике сердечно-сосудистых событий. Не зарегистрировано «больших» или «небольших клинически значимых» кровотечений по стандартам ISTH. Доли лиц с «малыми» кровотечениями были близки во всех группах при тенденции к их уменьшению на фоне Аспирин Кардио. Отмечена положительная динамика выраженности желудочно-кишечных симптомов по результатам анкетирования после перевода на препарат Аспирин Кардио; достоверное улучшение приверженности по индексу удовлетворенности лечением в группах 1 и 2; снижение доли лиц, не приверженных к терапии АСК, в 1,7 раза. По данным ROC-анализа, средний балл по анкете ЖК симптомов ≥ 3 предсказывал улучшение приверженности к терапии в случае перевода на Аспирин Кардио с диагностической чувствительностью 72,3% и специфичностью 51,1% ($p=0,012$), а также смягчение симптоматики со стороны ЖКТ (чувствительность 74,5%, специфичность 63,8%, $p=0,001$). **Выводы.** Аспирин Кардио характеризуется хорошей переносимостью и меньшим, по сравнению с другими лекарственными формами аспирина, влиянием на желудочно-кишечную симптоматику, что обеспечивает высокую приверженность к лечению на фоне длительной профилактической терапии. Проведенное исследование подтвердило целесообразность использования предложенной анкеты по оценке ЖК симптомов для уточнения прогноза и модификации терапии.

Nekrasov A. A.¹, Timoshchenko E. S.², Erofeeva S. G.², Karpukhina E. V.¹

¹ – Privolzhsky Research Medical University, Minin and Pozharsky square 10/1, Nizhny Novgorod 603950,

² – Municipal Clinical Hospital #5, Nesterova 34, Nizhny Novgorod 603005

PREDICTORS FOR DEVELOPMENT OF MAJOR CARDIOVASCULAR EVENTS IN ELDERLY PATIENTS WITH SEVERE AND EXTREMELY SEVERE CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE IN COMBINATION WITH EARLY STAGES OF CHRONIC KIDNEY DISEASE

Keywords: acetylsalicylic acid preparations, safety, compliance, chronic therapy

For citation: Nekrasov A. A.¹, Timoshchenko E. S.², Erofeeva S. G.², Karpukhina E. V.

Predictors for development of major cardiovascular events in elderly patients with severe and extremely severe chronic obstructive pulmonary disease in combination with early stages of chronic kidney disease. Kardiologiya. 2019;59(3S):43–51

SUMMARY

The aim of the study was to evaluate efficacy, safety and treatment compliance for different ASA forms (Aspirin Cardio, Cardiomagnyl and Trombo Ass) in a 6-month study. **Materials and methods.** A prospective 6-month open, comparative study originally included

600 patients with IHD and stable angina who received chronic therapy with different forms of aspirin. In the prospective part of the study, these patients were subdivided into four groups: group 1 consisted of 200 patients switched to Aspirin Cardio; group 2 – 200 patients receiving chronic therapy with this drug; group 3 – 100 patients continuing on the Trombo Ass treatment; and group 4 – 100 patients who had been treated with Cardiomagnyl for a long time. Efficacy, safety and compliance to the treatment were evaluated using standard tests and analogue scales; symptoms of dyspepsia were evaluated with a study-specific questionnaire. Switching to Aspirin Cardio (group 1) was on discretion of the physician in charge based on the history of gastrointestinal (GI) complications or significant manifestations of dyspepsia. *Results.* The efficacy in prevention of cardiovascular events was similar in all groups. No “major” or “minor, clinically significant” bleeding (ISTH) were observed. Proportions of patients with “minor” bleeding were similar in all groups with a tendency towards their decrease under the Aspirin Cardio treatment. After switching to Aspirin Cardio, positive changes in severity of GI symptoms by *results* of the questionnaire: a significant improvement of compliance by the treatment satisfaction index in group 1 and 2; and a 1.7 time decrease in the proportion of ASA-noncompliant patients were observed. According to the results of ROC analysis an average GI symptom score ≥ 3 predicted an improvement of compliance in case of switching to Aspirin Cardio with a diagnostic sensitivity of 72.3% and specificity of 51.1% ($p=0.012$) as well as alleviation of GI symptoms (sensitivity, 74.5%; specificity, 63.8%, $p=0.001$). *Conclusions.* Different dosage forms of ASA are characterized with similar efficacy in prevention of cardiovascular events and effects on the risk of bleeding. Aspirin Cardio showed a better tolerability due to a less effect on GI symptoms. It provided a better compliance to chronic treatment. This study confirmed advisability of using the proposed questionnaire to evaluate GI symptoms for specification of prediction and modification of therapy.

Information about the corresponding author:

Nekrasov A.A., e-mail: anekrassov@mail.ru

Пациенты с ССЗ подвержены высокому риску атеротромбоза, что является одной из главных причин смерти [1–3] и определяет потребность в анти тромботической терапии. Доказано положительное действие ацетилсалициловой кислоты (АСК) на риск сердечно-сосудистых событий [4–6], в том числе при стабильной стенокардии [7–9]. Монотерапия другими анти тромботическими агентами не показала значительно большей эффективности [4], а в случае двойной анти тромботической терапии их назначают в дополнение к АСК [10, 11].

Длительный прием лекарств не должен снижать качество жизни, иначе это приведет к их неизбежной отмене. При приеме АСК могут развиваться побочные эффекты со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) из-за местного раздражающего действия и ингибирования циклооксигеназы-1, что нарушает цитопротективные свойства слизистой [12–14]. Даже у больных с исходно низким риском желудочно-кишечных кровотечений их вероятность на фоне длительного приема АСК оказалась хоть и небольшой, но все же достоверно более высокой, чем в группе плацебо [15]. Как и при приеме других НПВП, при использовании АСК может развиваться НПВП-ассоциированная диспепсия, к которой относят все симптомы со стороны верхних отделов ЖКТ, в том числе изжогу и рефлюкс, существует и опасность эрозивно-язвенных поражений [16, 17]. Для того чтобы отказаться от приема АСК и, как следствие, увеличить свой риск осложнений ССЗ, пациенту достаточно диспепсии [18, 19]. В итоге изначально неопасные симптомы могут косвенно, путем отказа от приема АСК, негативно повлиять на прогноз жизни. Вероятность гастропатии увеличивается при наличии ФР (язвенная болезнь в анамнезе,

возраст старше 65 лет, прием кортикостероидов) и снижается при назначении лекарственных форм аспирина с защитной оболочкой [20] или ингибиторов протонной помпы (ИПП), которые, однако, имеют собственные побочные эффекты [21].

В силу перечисленных причин низкая приверженность к длительному приему АСК представляет собой распространенное явление [22, 23].

С учетом этого были созданы разные формы АСК, имеющие защитную, растворимую в кишечнике оболочку, а также комбинации АСК с невсасывающимся антацидом гидроксидом магния. Исследование возможностей их применения у лиц с высоким риском нарушений со стороны ЖКТ является важной социально-медицинской проблемой.

Цель работы: изучить эффективность, безопасность и приверженность лечению при применении разных препаратов АСК (Аспирин Кардио, Кардиомагнил, Тромбо Асс) в ходе 6-месячного продольного исследования.

Материалы и методы

Исследование было одобрено локальным этическим комитетом ГБУЗ НО «ГКБ № 5», Нижнего Новгорода (протокол № 6 от 28.04.2015). Все включенные в исследование пациенты дали информированное согласие на участие в его проведении.

Дизайн работы предполагал проведение открытого сравнительного проспективного исследования (рис. 1). На начальном этапе в него были включены и сопоставлены три страты пациентов по 200 больных: в страте А все получали Аспирин Кардио, в страте В – Тромбо Асс и в страте С – Кардиомагнил в стандартных дозировках. В ходе второго этапа работы (проспективная фаза) все

пациенты наблюдались в течение полугода, будучи за это время четырежды обследованы в динамике (исходно, через 1, 3 и 6 месяцев после включения в исследование). При этом в начале проспективной фазы 200 больных (по 100 человек из числа ранее получавших Кардиомагнил и Тромбо Асс) были переведены на прием препарата Аспирин Кардио с последующей оценкой динамики изучаемых показателей. Параллельно наблюдались лица, продолжающие лечение препаратами Аспирин Кардио, Тромбо Асс и Кардиомагнил. Соответственно, в проспективном исследовании участвовали 4 новые группы больных. Группу 1 составили 200 больных, переведенных на прием Аспирина-Кардио; в группу 2 вошло 200 больных, находящихся на длительной терапии этим препаратом; в группу 3–100 лиц, продолжающих прием Тромбо Асс, и в группу 4–100 больных, длительно принимавших Кардиомагнил.

В исследование включались пациенты, находящиеся на амбулаторном лечении, имевшие диагноз ИБС, стабильной стенокардии II–III ФК и/или перенесшие не менее 12 месяцев назад ИМ, получавшие антиагрегантную монотерапию одним из препаратов АСК. У всех имелся хотя бы один критерий высокого риска желудочно-кишечных расстройств (анамнез язвенной болезни желудка или 12-перстной кишки, гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, хронического гастрита, желудочно-кишечного кровотечения, диспепсических явлений при несистемном приеме НПВС, ревматоидного артрита с приемом НПВС, глюкокортикостероидов или метотрексата; возраст старше 75 лет; курение; СД; повышение ИМТ). Критериями исключения были повышенная чувствительность к АСК; ИМ менее чем за 12 месяцев или острое нарушение мозгового кровообращения менее чем за 3 месяца до исследования; лимфопролиферативные, онкологические и тяжелые декомпенсированные соматические болезни; беременность; лактация; наркотическая и алкогольная зависимость; участие в другом исследовании; отказ применять методы контрацепции.

Пациенты страт А, В и С были сопоставимы по основным характеристикам (табл. 1), хотя несколько различались по долям лиц с АГ и ИМ в анамнезе. Распространенность заболеваний ЖКТ была сходной, кроме дуоденита. Число лиц с кровотечениями и операциями на органах ЖКТ в анамнезе было небольшим (5 больных, все – в страте В). Тем не менее во время приема Аспирина Кардио реже возникали желудочно-кишечные (ЖК) осложнения, была меньше потребность в ИПП. Перечисленные исходные характеристики косвенно подтверждали лучшую переносимость Аспирина Кардио в плане заболеваний ЖКТ, что, однако, предполагалось уточнить в проспективной части исследования.

Рис. 1. Дизайн проспективной фазы исследования



Оценка эффективности препарата проводилась по частоте любых острых сердечно-сосудистых событий (включая ИМ и сердечно-сосудистую смерть). Учитывались показатели приверженности к терапии при длительном приеме АСК. Для определения приверженности и удовлетворенности лечением была использована 10-балльная визуальная аналоговая шкала (ВАШ 1), на которой пациенты указывали, насколько строго они соблюдают режим приема препарата (0 баллов – не руководствовался предписаниями лечащего врача; 10 баллов – полностью соблюдал все рекомендации лечащего врача). Аналогично, всем предлагали оценить общее состояние здоровья (ВАШ 2). Кроме того, для оценки приверженности пациентов к терапии использовали стандартный тест Мориски–Грин. Шкала Мориски–Грин состоит из четырех пунктов, касающихся отношения пациента к приему препарата. Она заполняется самим пациентом; каждый пункт оценивается по принципу «Да-Нет», при этом ответ «Да» оценивается в 0 баллов, а ответ «Нет» – в 1 балл. Приверженными к лечению считаются больные, набравшие 4 балла, недостаточно приверженными – набравшие 3 балла, не приверженными – набравшие 2 балла и менее [24]. Безопасность терапии оценивали по частоте нежелательных явлений, прежде всего по наличию кровотечений и по ЖК проявлениям, включая их частоту и оценку выраженности ЖК симптомов исходно и в динамике. Для оценки симптомов диспепсии была использована разработанная авторами анкета, построенная на основании описания пациентом тяжести ЖК симптомов по аналоговой шкале от 0 до 3 баллов (боль, дискомфорт в эпигастриальной области, вздутие живота, отрыжка, расстройство стула, изжога, тошнота, рвота, другие ЖК проявления). Анкета заполнялась исходно и через 1, 3, 6 месяцев по следующему принципу: 0 баллов – симптома нет; 1 балл – симптом слабый; 2 балла – симптом средней силы; 3 балла – симптом выражен.

Рассчитывался суммарный балл по симптомам диспепсии. Нарастание симптоматики по данным анкеты в динамике рассматривалось, наряду с другими ЖК осложнениями, как одна из конечных точек для оценки безопасности терапии препаратами АСК.

При этом проведенный на начальном этапе работы ROC-анализ показал, что суммарный балл анкеты ≥ 3 достоверно предсказывает факт неприверженности и/или недостаточной приверженности с диагностической чувствительностью 58,9%, специфичностью 56,3% при площади под кривой 0,602 и $p=0,002$. Соответственно, суммарный балл ≥ 3 можно было считать пороговым для постановки врачом вопроса о целесообразности модификации тактики лечения пациента.

При переходе к проспективной фазе исследования решение о смене препарата АСК принималось лечащими врачами в интересах больного, исходя из его жалоб, анамнеза и с его согласия. Чаще всего перевод на прием Аспирина Кардио осуществляли при наличии в анамнезе ЖК осложнений, при появлении новых ЖК симпто-

мов в период приема АСК или при наличии выраженных диспепсических проявлений на момент обследования (по данным анкеты, суммарный балл ≥ 3). Таким образом, в группу 1 («перевод на Аспирин Кардио») заведомо попадали лица с наиболее высоким риском ЖК осложнений и/или с наибольшей выраженностью симптомов диспепсии. Набор больных во все группы наблюдения был длительным и продолжался до достижения запланированного при разработке дизайна исследования числа пациентов.

Для оценки количественных показателей использовали статистический метод Крускала-Уоллиса, позволяющий сравнивать несколько выборок и критерий χ^2 для качественных параметров. При оценке динамики показателя внутри выборки применялась ANOVA Фридмана (для множественных измерений). Применяли критерий Мак Немара для сравнения частот бинарного признака в динамике. Для определения порогового суммарного балла выраженности ЖК симптомов, связанного с риском неэффективности терапии, использовали ROC-анализ;

Таблица 1. Клинические, демографические и лабораторные показатели у больных страт А, В и С на момент начала исследования

Признак	Страта А (Аспирин Кардио) n=200	Страта В (Тромбо Асс) n=200	Страта С (Кардиомагнил) n=200	p
Возраст, лет	63,5 $\pm$ 9,8	64,1 $\pm$ 8,8	62,7 $\pm$ 9,6	0,33
Пол, n (%) :				
мужчины	96 (48,0)	94 (47,0)	98 (49,0)	0,92
женщины	104 (52,0)	106 (53,0)	102 (54,0)	
ИМТ, кг/м²	27,8 $\pm$ 3,56	27,9 $\pm$ 3,08	28,0 $\pm$ 3,33	0,64
ФК стенокардин	2 [2,0; 3,0]	2 [2,0; 3,0]	2 [2,0; 3,0]	0,65
ФК НК	1 [1,0; 2,0]	1 [1,0; 2,0]	1 [1,0; 2,0]	0,59
Прием АСК (лет)	2 [1,0; 3,0]	2 [1,0; 3,0]	2 [1,0; 2,75]	0,50
CRUSADE (балл)	31 [27,5; 33,0]	32 [30,0; 35,0]	31 [30,0; 33,0]	0,30
HAS-BLED (балл)	1,9 $\pm$ 0,5	2,0 $\pm$ 0,5	1,8 $\pm$ 0,6	0,28
Медицинский анамнез, n, (%)				
СС события	96 (48,0)	78 (39,0)	102 (51,0)	0,043
Инсульт	2 (1,0)	6 (3,0)	8 (4,0)	0,16
ИМ	92 (46,0)	64 (32,0)	85 (42,5)	0,012
АГ	190 (95,0)	187 (93,5)	199 (99,5)	0,006
СД 2 типа	22 (11,0)	28 (14,0)	23 (11,5)	0,62
Заболевания ЖКТ, n (%)				
ЯБ	23 (11,5)	25 (12,5)	27 (13,5)	0,83
ГЭРБ	8 (4,0)	16 (8,0)	12 (6,0)	0,24
Дуоденит	4 (2,0)	27 (13,5)	20 (10,0)	0,001
Гастрит	116 (58,0)	127 (63,5)	122 (61,0)	0,52
Гематокрит, %	40 [36,0; 41,0]	39 [37,0; 40,0]	39 [36,0; 40,0]	0,057
Тромбоциты, 109/л	240 [210; 260]	226 [210; 253]	240 [215; 256,5]	0,070
Креатинин, мкмоль/л	94 [79; 100]	95 [80; 100]	96 [83; 103]	0,13
Заболевания ЖКТ в период приема АСК, n (%)	22 (11,0)	57 (28,5)	26 (13,0)	0,001
Эндоскопия, n (%)	44 (22,0)	60 (30,0)	74 (37,0)	0,005
Во время приема АСК	3 (1,5)	20 (10,0)	5 (2,5)	0,001
Прием ИПП, n (%)	89 (44,5)	124 (62,0)	100 (50,0)	0,002

НК – недостаточность кровообращения, СС – сердечно-сосудистые, АСК – ацетилсалициловая кислота, АГ – артериальная гипертензия, ГЭРБ – гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, ИПП – ингибиторы протонной помпы, ЖКТ – желудочно-кишечный тракт.

Таблица 2. Показатели эффективности, безопасности и приверженности к терапии в динамике при полугодовом наблюдении

Признак	1. Перевод на Аспирин Кардио (n=200)	2. Продолжает прием Аспирина Кардио (n=200)	3. Продолжает прием Тромбо Асс (n=100)	4. Продолжает прием Кардиомагнила (n=100)	p
Визуально-аналоговая шкала 2 (состояние здоровья)					
Исходно	70 [60,0; 75]	71 [63,0; 80,0]	65 [60,0; 70]	69,5 [60;78]	
1 мес.	70 [64,0; 77]	70 [64,0; 80,0]	65 [61,0; 70]	70 [64,5;77]	0,0001
3 мес.	75 [68,0; 79]	71 [65,0; 80,0]	66 [60,0; 71]	70 [65; 80]	0,0001
6 мес.	75 [68,5; 80]	71 [65,0; 80,0]	65 [60,0; 70]	70 [65; 80]	0,0001
R динамика	0,17	0,002	0,024	0,020	0,0001
Суммарный балл ЖКТ					
Исходно	2,9±1,6	1,8±1,5	2,6±1,2	2,1±1,5	
1 мес.	1,9±1,6	1,5±1,4	2,3±1,1	1,9±1,3	0,0001
3 мес.	1,8±1,6	1,5±1,4	1,9±1,3	1,6±1,4	0,0001
6 мес.	1,8±1,6	1,7±1,5	1,9±1,1	1,8±1,5	0,036
R динамика	0,12	0,061	0,20	0,060	0,15
Балл Мориски-Грин					
Исходно	2,9±1,4	3,5±0,9	3,4±1,1	3,3±1,2	
1 мес.	3,1±1,3	3,7±0,8	3,5±0,9	3,5±1,0	0,0001
3 мес.	3,1±1,4	3,7±0,7	3,6±0,9	3,5±1,0	0,0001
6 мес.	3,4±1,1	3,6±0,8	3,4±1,1	3,3±1,2	0,0001
R динамика	0,09	0,048	0,019	0,030	0,20
Неприверженные больные по Мориски-Грин, n (%)					
Исходно	71 (35,5)	27 (13,5)	17 (17,0)	25 (25,0)	
6 мес.	43 (21,5)	22 (11,0)	19 (19,0)	21 (21,0)	0,0001
R динамика	0,01	0,22	0,48	0,37	0,036
Визуально-аналоговая шкала 1 (удовлетворенность лечением)					
Исходно	70 [64,5; 80]	70 [65,0; 80,0]	65 [60; 70,0]	70 [60; 78]	
1 мес.	73,5 [65; 80]	70 [60,5; 78,0]	65 [62,0; 70]	70 [64; 77]	0,0001
3 мес.	75 [68,5; 80]	71 [65,5; 78,0]	65 [61,0; 70]	69,5 [65; 80]	0,0001
6 мес.	75 [66,5; 80]	69,5 [61,0; 80]	65 [60,0; 69]	70 [60; 76]	0,0001
R динамика	0,044	0,049	0,051	0,056	0,0001
Прием ингибиторов протонной помпы, n (%)					
Исходно	100 (50,0)	89 (44,5)	69 (69,0)	55 (55,0)	
6 мес./	96 (48,0)	90 (45,0)	77 (77,0)	68 (68,0)	0,0001
R динамика	0,62	0,99	0,023	0,001	0,0001
СС исходы, n (%)					
– СС смерть	0 (0,0)	1 (0,5)	1 (1,0)	1 (1,0)	0,78
– Нелетальный ИМ	2 (1,0)	1 (0,5)	2 (2,0)	3 (3,0)	0,40
– Госпитализация в кардиологическое отделение	7 (3,5)	8 (4,0)	6 (6,0)	5 (5,0)	0,99
ЖКТ исходы, n (%)					
– ЖК кровотечение	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0%)	–
– «Новое» ЖК заболевание	1 (0,5)	0 (0,0)	2 (2,0)	3 (3,0)	0,092
– Эндоскопия	1 (0,5)	1 (0,5)	2 (2,0)	2 (2,0)	0,52
– Проведено лечение гастроэнтерологом	4 (2,0%)	5 (2,5)	8 (5,0)	7 (7,0)	0,026

СС – сердечно-сосудистая, ЖКТ – желудочно-кишечный тракт.

при этом «точка отсечения» должна была характеризоваться приемлемой диагностической специфичностью, чувствительностью, площадью под кривой и статистической значимостью. Характер распределения проверяли с помощью критерия Колмогорова–Смирнова. Для описания выборок применяли среднее и стандартное отклонение ($M \pm SD$); медиану, верхний и нижний квартили ($Me [25;75]$). Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Данные о динамике изучаемых показателей в четырех основных группах больных в ходе 6-месячного наблюдения представлены в таблице 2.

Прежде всего все четыре группы показали сходную эффективность терапии по конечным точкам, связанным с сердечно-сосудистыми событиями, в том числе не было выявлено межгрупповых различий по показателям сердечно-сосудистой смертности, долям лиц с нефатальным

ИМ, а также по числу госпитализированных в кардиологический стационар больных.

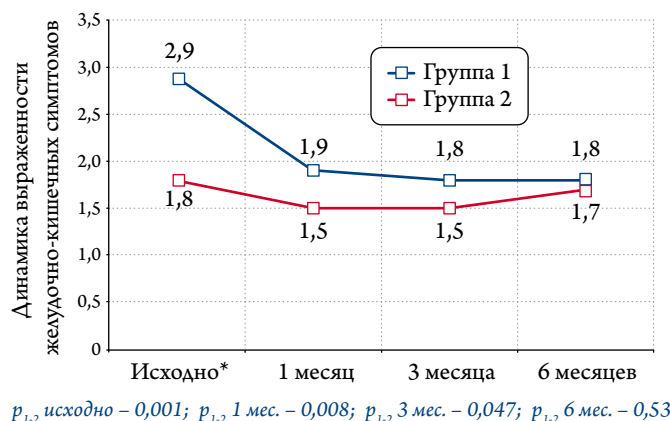
При сопоставлении конечных точек безопасности проводимой терапии обращало на себя внимание отсутствие ЖК кровотечений любой тяжести во всех группах динамического наблюдения. Также не было случаев кровотечений другой локализации, которые соответствовали бы критериям «больших» или «небольших клинически значимых» кровотечений по стандартам Международного общества по тромбозу и гемостазу (International Society on Thrombosis and Haemostasis, ISTH). «Малые» кровотечения были зарегистрированы у 6 пациентов (3 носовых кровотечения, 2 подкожные гематомы и 1 кровотечение из десен). Доли пациентов с «малыми» кровотечениями были близки во всех группах динамического наблюдения, при некоторой тенденции к их уменьшению на фоне приема Аспирина Кардио: 1 (0,5%), 0 (0,0%), 2 (2,0%) и 3 (3,0%) пациентов в 1, 2, 3 и 4 группах соответственно, $p=0,092$. Средние значения индексов риска кровотечений по CRUSADE и HAS-BLED к концу периода наблюдения также не обнаруживали межгрупповых различий: индекс CRUSADE в 1, 2, 3 и 4 группах составил $31 \pm 10,4$, $30 \pm 8,8$, $30 \pm 8,1$ и $34 \pm 11,3$ балла ($p=0,29$), HAS-BLED – $1,5 \pm 0,68$, $1,5 \pm 0,67$, $1,2 \pm 0,42$, $1,5 \pm 0,74$ балла соответственно ($p=0,26$).

Полученные данные о частоте кровотечений различной локализации и о значениях индексов риска их развития в целом говорят о достаточной безопасности применения всех лекарственных форм АСК с точки зрения их воздействия на гемостаз. При этом, однако, не следует и преуменьшать соответствующие риски в условиях длительного приема АСК: по литературным данным, вероятность ЖК кровотечений в таких случаях, даже будучи небольшой, все же достоверно превышает показатели группы плацебо [15].

При оценке конечных точек воздействия на ЖКТ различия касались доли больных, получавших лечение у гастроэнтеролога (в том числе стационарное), которых было достоверно меньше среди лиц, использовавших Аспирин Кардио ($p=0,026$); при этом не выявлялось различий по числу пациентов, нуждавшихся в проведении диагностической эндоскопии и больных с вновь выявленной патологией ЖКТ (табл. 2).

При оценке промежуточных точек воздействия на ЖКТ отмечалась явная положительная динамика тяжести ЖК симптомов по результатам анкетирования после перевода на препарат Аспирин Кардио. Если исходно суммарный балл выраженности ЖК проявлений был закономерно выше в группе 1 ($p=0,0001$), то уже через полгода достоверных различий между группами динамического наблюдения не было ($p=0,15$). Было отмечено и то, что выраженность ЖК симптомов у лиц, переве-

Рис. 2. Динамика выраженности желудочно-кишечных симптомов по данным анкетирования в группе 1 («перевод на препарат Аспирин Кардио») и группе 2 («длительный прием препарата Аспирина Кардио»)



денных на Аспирин Кардио, к концу исследования практически сравнялась с аналогичными показателями больных, постоянно принимавших данный препарат (рис. 2). В целом эти результаты хорошо соотносятся с полученными ранее отечественными исследователями данными [20] и дополняют их.

Результаты исследования подтверждают как лучшую переносимость Аспирина Кардио, с точки зрения предотвращения негативной ЖК симптоматики, так и достаточно быстрое развитие этих положительных изменений после его назначения.

Следует также отметить, что недостоверная тенденция к смягчению ЖК симптомов прослеживалась во всех группах, что отчасти может быть связано с улучшением мотивации больных к лечению на фоне частых контактов с врачом и, возможно, с увеличением доли больных, принимающих ИПП в 3-й и 4-й группах динамического наблюдения.

Как видно из таблицы 2, в динамике наблюдалось достоверное улучшение приверженности больных к лечению по индексу ВАШ 1 (удовлетворенность лечением) в группах 1 и 2, то есть на фоне недавнего и длительного приема препарата Аспирин Кардио. В то же время при использовании других форм АСК колебания ВАШ 1 были разнонаправленными и не являлись статистически значимыми.

Параллельно возрастала приверженность к терапии среди больных, получавших Аспирин Кардио, по индексу Мориски–Грин. При приеме других форм АСК динамика этого показателя была неоднозначной (улучшение на промежуточных визитах и ухудшение к моменту завершения исследования). В итоге имевшиеся исходно межгрупповые различия по приверженности к терапии нивелировались за счет ее улучшения в группе перевода на Аспирин Кардио. Более того, среди этих пациентов к концу исследования наиболее значимо (почти в 1,7 раза) снизилась

Выбирая Ксарелто® сегодня, вы можете защитить ваших пациентов с ТГВ или ТЭЛА завтра



Монотерапия ВТЭО с 1-го дня без использования инъекционных антикоагулянтов^{1-3,5}



Благоприятный профиль эффективности в течение всего курса лечения ТГВ/ТЭЛА, включая первые 3 недели самого высокого риска рецидива¹⁻⁵



Возможность снижения риска больших кровотечений в ~2 раза* по сравнению с эноксапарином + АВК, в том числе у ослабленных пациентов³**



или

Единственный ПОАК с удобным однократным приемом^а и возможностью выбора дозировки после 6 месяцев лечения^б ТГВ/ТЭЛА⁵⁻⁷

ТЭЛА – тромбоэмболия легочной артерии; ТГВ – тромбоз глубоких вен; ВТЭО – венозные тромбоэмболические осложнения; АВК – антагонисты витамина К.

^а После 21-го дня лечения. ^б После как минимум 6 месяцев лечения тромбоза, в зависимости от соотношения риска рецидива ТГВ/ТЭЛА и риска кровотечения.

* 40 случаев больших кровотечений в группе ривароксабана и 72 случая в группе эноксапарина + АВК, ** Пациенты старше 75 лет, с массой тела ≤50кг, КЛР <50 мл/мин.

КСАРЕЛТО®. Международное непатентованное название: ривароксабан. **Лекарственная форма:** таблетки покрытые пленочной оболочкой. 1 таблетка покрытая пленочной оболочкой содержит 2,5/10/ 15/ 20 мг ривароксабана микронизированного. **ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ:** – профилактика смерти вследствие сердечно-сосудистых причин, инфаркта миокарда и тромбоза стента у пациентов после острого коронарного синдрома (ОКС), протекавшего с повышением кардиоспецифических биомаркеров, в комбинационной терапии с ацетилсалициловой кислотой или с ацетилсалициловой кислотой и тиклопидином – клопидогрелом или тиклопидином (для таблеток 2,5 мг); – профилактика венозной тромбоэмболии (ВТЭ) у пациентов, подвергающихся большому ортопедическим вмешательствам на нижних конечностях (для таблеток 10 мг); – профилактика рецидивов тромбоза глубоких вен (ТГВ) или тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА) после как минимум 6 месяцев лечения ТГВ или ТЭЛА (для таблеток 10 мг); – профилактика инсульта и системной тромбоэмболии у пациентов с фибрилляцией предсердий неклапанного происхождения (для таблеток 15/20 мг); – лечение тромбоза глубоких вен и тромбоэмболии легочной артерии и профилактика рецидивов ТГВ и ТЭЛА (для таблеток 15/20 мг). **ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ.** Повышенная чувствительность к ривароксабану или любому вспомогательному веществу таблеток; клинически значимые активные кровотечения (например, внутричерепное кровоизлияние, желудочно-кишечное кровоизлияние), заболевания печени, протекающие с коагулопатией, которая обуславливает клинически значимый риск кровотечения, беременность и период лактации (период грудного вскармливания); детский и подростковый возраст до 18 лет; тяжелая степень нарушения функции почек (КлКр < 15 мл/мин); сопутствующая терапия какими-либо другими антикоагулянтами, например, нефракционированным гепарином, низкомолекулярными гепаринами (эноксапарин, далтепарин и др.), производными гепарина (фондапаринукс и др.), пероральными антикоагулянтами (варфарин, аликсабан, дабигатран и др.), кроме случаев, когда пациент переводится с терапии или на терапию препаратом Ксарелто®, или же когда ИМГ назначаются в низких дозах для поддержания проходимости центрального венозного или артериального катетера; наследственная непереносимость лактозы или галактозы (например, врожденный дефицит лактазы или глюкозогалактозная мальабсорбция) (в связи с наличием в составе лактозы). **Дополнительно для таблеток 2,5 мг:** лечение ОКС при помощи антиагрегантов у пациентов, перенесших инсульт или транзиторную ишемическую атаку. **Дополнительно для таблеток 10 мг, 2,5 мг:** цирроз печени и нарушения функции печени класса В и С по классификации Чайлд-Пью. **Дополнительно для таблеток 10/15/20 мг:** повреждение или состояние, связанное с повышенным риском большого кровотечения (например, имеющийся или недавно перенесенная желудочно-кишечная язва, наличие злокачественных новообразований с высоким риском кровотечения, недавние травмы головного или спинного мозга, операции на головном, спинном мозге или глазах, недавнее внутричерепное кровоизлияние, диагностированный или предполагаемый варикозное расширение вен пищевода, артериовенозные мальформации, аневризмы сосудов или большие аномалии сосудов головного или спинного мозга). **СОСТОЯНОСТЬ:** – При лечении пациентов с повышенным риском кровотечения (в том числе при врожденной или приобретенной склонности к кровотечениям, неконтролируемой тяжелой артериальной гипертензии, язвенной болезни желудка и 12-перстной кишки в стадии обострения, недавно перенесенной язвенной болезни желудка и 12-перстной кишки, сосудистой ретинопатии, при бронхоэктазах или легочном кровоизлиянии в анамнезе). – При лечении пациентов со средней степенью нарушения функции почек (КлКр 30–49 мл/мин), получающих одновременно препараты, повышающие концентрацию ривароксабана в плазме крови. – При лечении пациентов с тяжелой степенью нарушения функции почек (КлКр 15–29 мл/мин). – Ривароксабан не рекомендуется к применению у пациентов, получающих системное лечение противогрибковыми препаратами азоловой группы (например, итраконазолом) или ингибиторами протазы ВИЧ (например, ритонавиром). – Пациенты с тяжелой степенью нарушения функции почек (КлКр 15–29 мл/мин), повышенным риском кровотечения и пациенты, получающие сопутствующее системное лечение противогрибковыми препаратами азоловой группы или ингибиторами протазы ВИЧ, после начала лечения должны находиться под пристальным контролем для своевременного обнаружения осложнений в форме кровотечений. У пациентов, получающих одновременно лекарственные препараты, влияющие на гемостаз, например, нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), антиагре-

ганты, другие антитромботические средства или селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС) и селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и норэпинефрина (СИОЗСН). **Дополнительно для таблеток 10/15/20 мг:** Пациенты с тяжелой почечной недостаточностью или повышенным риском кровотечения и пациенты, получающие сопутствующее системное лечение противогрибковыми препаратами азоловой группы или ингибиторами протазы ВИЧ, после начала лечения должны находиться под пристальным контролем для своевременного обнаружения осложнений в форме кровотечений. **Дополнительно для таблеток 10 мг:** У пациентов с риском обострения язвенной болезни желудка и 12-перстной кишки может быть оправдано назначение профилактического противоязвенного лечения. **Дополнительно для таблеток 10/2,5 мг:** недавно перенесенном внутричерепном или внутримозговом кровоизлиянии, при патологии сосудов спинного или головного мозга, после недавно перенесенной операции на головном, спинном мозге или глазах. **ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ:** Учитывая механизм действия, применение препарата Ксарелто® может сопровождаться повышенным риском скрытого или явного кровотечения из любых органов и тканей, которое может приводить к постгеморрагической анемии. Риск развития кровотечений может увеличиваться у пациентов с неконтролируемой артериальной гипертензией и/или при совместном применении с препаратами, влияющими на гемостаз. Признаки, симптомы и степень тяжести (включая возможный летальный исход) варьируют в зависимости от локализации, степени тяжести или продолжительности кровотечения и/или анемии. Геморрагические осложнения могут проявляться в виде слабости, бледности, головокружения, головной боли или необъяснимых отеков, одышки или шока, развитие которого нельзя объяснить другими причинами. В некоторых случаях вследствие анемии развивались симптомы ишемии миокарда, такие как боль в груди и стенокардия. Также часто отмечаются анемия (включая соответствующие лабораторные показатели), головокружение, головная боль, кровоизлияние в глаз (включая кровоизлияние в конъюнктиву), снижение артериального давления, гематома, носовое кровоизлияние, кровохарканье, кровоизлияние десен, желудочно-кишечное кровоизлияние (включая ректальное кровоизлияние), боль в животе, диспепсия, тошнота, запор, диарея, рвота, кожный зуд (включая нечастые случаи генерализованного зуда), кожная сыпь, экзема, кожные и подкожные кровоизлияния, боли в конечностях, кровоизлияние из уретерального тракта (включая гематурию и меноррагию), нарушение функции почек (включая повышение концентрации креатинина, повышение концентрации мочевины крови), лихорадка, периферический отек, снижение общей мышечной силы и тонуса (включая слабость и астению), повышение активности печеночных трансаминаз, кровоизлияние после медицинской манипуляции (включая послеоперационную анемию и кровоизлияние из раны), гематома.

^а Наблюдались после больших ортопедических операций.

^б Регистрировались при лечении ВТЭ как очень частые у женщин моложе 55 лет.

Регистрационный номер: для таблеток 2,5 мг: ЛП-002318. Актуальная версия инструкции от 23.04.2018; для таблеток 10 мг: ЛСР-009820/09. Актуальная версия инструкции от 28.08.2018; для таблеток 15/20 мг: ЛП-001457. Актуальная версия инструкции от 17.08.2018. **Юридическое лицо, на имя которого выдано регистрационное удостоверение и производитель:** Байер АГ, Германия. Отпускается по рецепту врача. Подробная информация содержится в инструкциях по применению.

Литература: 1. The EINSTEIN-PE Investigators: Oral rivaroxaban for the treatment of symptomatic pulmonary embolism. N Engl J Med 2012; 366:1287–1297. 2. The EINSTEIN Investigators: Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism. N Engl J Med 2010; 363:2499–2510. 3. Prins MH, Lensing AWA, Bouersaers R, et al. Oral rivaroxaban versus standard therapy for the treatment of symptomatic venous thromboembolism: a pooled analysis of the EINSTEIN-DVT and PE randomized studies. Thrombosis J. 2013; 11(1): 21–4. Limone B.L., Hernandez A.V., Michalak D., Bookhart B.K., Coleman C.L. Timing of recurrent venous thromboembolism early after the index event: a meta-analysis of randomized controlled trials. Thromb Res. 2013; 132: 420–26. 5. Инструкция по применению препарата для медицинского применения Ксарелто® 15, 20 мг от 17.08.2018. 6. Инструкция по применению препарата для медицинского применения Ксарелто® 10 мг от 28.08.2018. 7. Weitz J.J., Lensing A.W., Prins M.H., et al. Rivaroxaban or aspirin for extended treatment of venous thromboembolism. N Engl J Med. 2017; 376(13): 1211–22.

доля лиц, не приверженных к терапии АСК (табл. 2). Показатели времени нахождения на терапии были одинаковы во всех группах наблюдения в силу отсутствия случаев прекращения приема АСК по любым причинам.

Дополнительно проанализировали возможность применения анкеты выраженности ЖК проявлений для определения критериев перевода больного на Аспирин Кардио в плоскости прогнозирования улучшения показателей приверженности к лечению по тесту Мориски–Грин и положительного влияния на состояние ЖКТ.

По данным ROC-анализа, средний балл по анкете ЖК симптомов ≥ 3 предсказывал улучшение приверженности к терапии в случае перевода на Аспирин Кардио с диагностической чувствительностью 72,3%, специфичностью 51,1%, при площади под кривой 0,637 и $p=0,012$. Это же пороговое значение позволяло прогнозировать смягчение симптоматики со стороны ЖКТ (чувствительность 74,5%, специфичность 63,8%, площадь под кривой 0,736 и $p=0,001$). Полученные данные хорошо согласуются с мнением экспертов об актуальности устранения диспепсий в свете их негативного влияния на приверженность к АСК и через нее на прогноз кардиологического больного [18, 19].

Итак, по данным 6-месячного проспективного исследования, различные лекарственные формы АСК характеризуются близкой эффективностью в плане предотвращения сердечно-сосудистых событий и сходными показателями влияния на риск кровотечений. Однако препарат Аспирин Кардио характеризуется лучшей переносимостью в силу меньшего влияния на ЖК симптоматику. Он обеспечивает и лучшую приверженность к лечению на фоне длительной профилактической терапии. Проведенное исследование подтвердило целесообразность использования предложенной анкеты по оценке ЖК симптомов для уточнения показаний к переводу на препарат Аспирин Кардио; суммарный балл анкетирования ≥ 3 является пороговым для решения по модификации терапии пациента.

Ограничения исследования

Ограничением исследования является относительно небольшая продолжительность периода динамического наблюдения (6 месяцев).

Конфликт интересов отсутствует.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Shalnova S.A., Deev A.D., Oganov R.G. Factors influencing cardiovascular mortality in Russian population. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2005;4 (1):4–9. [Russian: Шальнова С. А., Деев А. Д., Оганов Р. Г. Факторы, влияющие на смертность от сердечно-сосудистых заболеваний в российской популяции. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2005; 4(1):4–9]
- White SJ, Newby AC, Johnson TW. Endothelial erosion of plaques as a substrate for coronary thrombosis. *Thrombosis and Haemostasis*. 2016;115(03):509–19. DOI: 10.1160/th15-09-0765
- Ducrocq G, Bhatt D, Labreuche J, Corbalan R, Porath A, Gao R et al. Geographic differences in outcomes in outpatients with established atherothrombotic disease: results from the REACH Registry. *European Journal of Preventive Cardiology*. 2014;21(12):1509–16. DOI: 10.1177/2047487313501278
- Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ (Clinical research ed.)*. 2002;324(7329):71–86. PMID: 11786451
- Randomised trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both, or neither among 17,187 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS-2. ISIS-2 (Second International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. *Lancet (London, England)*. 1988;2(8607):349–60. PMID: 2899772
- Xing L, Yamamoto E, Sugiyama T, Jia H, Ma L, Hu S et al. EROSION Study (Effective Anti-Thrombotic Therapy without Stenting: Intravascular Optical Coherence Tomography-Based Management in Plaque Erosion): A 1-Year Follow-Up Report. *Circulation: Cardiovascular Interventions*. 2017;10(12):pii:e005860. DOI: 10.1161/CIRCINTERVENTIONS.117.005860
- Komajda M, Weidinger F, Kerneis M, Cosentino F, Cremonesi A, Ferrari R et al. EURObservational Research Programme: the Chronic Ischaemic Cardiovascular Disease Registry: Pilot phase (CICD-PILOT). *European Heart Journal*. 2016;37(2):152–60. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv437
- Ridker PM, Manson JE, Gaziano JM, Buring JE, Hennekens CH. Low-dose aspirin therapy for chronic stable angina. A randomized, placebo-controlled clinical trial. *Annals of Internal Medicine*. 1991;114(10):835–9. PMID: 2014943
- Juul-Möller S, Edvardsson N, Jahnmatz B, Rosén A, Sørensen S, Omblus R. Double-blind trial of aspirin in primary prevention of myocardial infarction in patients with stable chronic angina pectoris. The Swedish Angina Pectoris Aspirin Trial (SAPAT) Group. *Lancet (London, England)*. 1992;340(8833):1421–5. PMID: 1360557
- Roffi M, Patrono C, Collet J-P, Mueller C, Valgimigli M, Andreotti F et al. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal*. 2016;37(3):267–315. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv320
- Windecker S, Kolh P, Alfonso F, Collet JP, Cremer J, Falk V et al. 2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization: The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) Developed with the special contribution of the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). *European Heart Journal*. 2014;35(37):2541–619. DOI: 10.1093/eurheartj/ehu278
- Hawkey CJ, Langman MJS. Non-steroidal anti-inflammatory drugs: overall risks and management. Complementary roles for COX-2 inhibitors and proton pump inhibitors. *Gut*. 2003;52(4):600–8. PMID: 12631678
- Yakovenko E. P., Yakovenko A. V., Agafonova N. A., Ovchinnikova N. I., Ivanov A. N., Aldiyarova M. A. et al. Peptic ulcers, pathogenetic approaches to therapy. *Pharmateca*. 2008;13:62–8.

- [Russian: Яковенко Э. П., Яковенко А. В., Агафонова Н. А., Овчинникова Н. И., Иванов А. Н., Алдиярова М. А. и др. Пептические язвы, патогенетические подходы к терапии. Фарматека. 2008;13:62–8]
14. Takeuchi K. Pathogenesis of NSAID-induced gastric damage: importance of cyclooxygenase inhibition and gastric hypermotility. *World Journal of Gastroenterology*. 2012;18(18):2147–60. DOI: 10.3748/wjg.v18.i18.2147
 15. Gaziano JM, Brotons C, Coppolecchia R, Cricelli C, Darius H, Gorelick PB et al. Use of aspirin to reduce risk of initial vascular events in patients at moderate risk of cardiovascular disease (ARRIVE): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *The Lancet*. 2018;392(10152):1036–46. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)31924-X
 16. Feldman M. Sleisenger & Fortran's Gastrointestinal and Liver Disease: in 2 vol. – Philadelphia: Saunders; 2046 p. ISBN 978-0-7216-6291-6
 17. Karateev A. E., Nasonov E. L., Yakhno N. N., Ivashkin V. T., Chichasova N. V., Alekseeva L. I. et al. Clinical guidelines “Rational use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) in clinical practice”. *Modern Rheumatology Journal*. 2015;9(1):4–23. [Russian: Каратеев А. Е., Насонов Е. Л., Яхно Н. Н., Ивашкин В. Т., Чичасова Н. В., Алексеева Л. И. и др. Клинические рекомендации «Рациональное применение нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) в клинической практике». Современная ревматология. 2015;9(1):4–23]. DOI: 10.14412/1996-7012-2015-1-4-23
 18. Mallen SR, Essex MN, Zhang R. Gastrointestinal tolerability of NSAIDs in elderly patients: a pooled analysis of 21 randomized clinical trials with celecoxib and nonselective NSAIDs. *Current Medical Research and Opinion*. 2011;27(7):1359–66. DOI: 10.1185/03007995.2011.581274
 19. Lanus A. A review of the gastrointestinal safety data – a gastroenterologist's perspective. *Rheumatology (Oxford, England)*. 2010;49(Suppl 2):ii3–10. DOI: 10.1093/rheumatology/keq058
 20. Bulakhova E. Yu., Korennova O. Yu., Kozyreva V. A., Kurochkina S. D., Murotova S. A. Reduction of gastro-intestinal adverse effect risk in long-term therapy with acetylsalicylic acid. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2010;9(4):41–4. [Russian: Булахова Е. Ю., Кореннова О. Ю., Козырева В. А., Курочкина С. Д., Муротова С. А. Возможности снижения развития гастродуоденальных осложнений при длительном использовании препаратов ацетилсалициловой кислоты. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2010;9(4):41–4]
 21. Cheung KS, Chan EW, Wong AYS, Chen L, Wong ICK, Leung WK. Long-term proton pump inhibitors and risk of gastric cancer development after treatment for *Helicobacter pylori*: a population-based study. *Gut*. 2018;67(1):28–35. DOI: 10.1136/gutjnl-2017-314605
 22. Baglikov A. N., Rafalsky V. V. The Value of Compliance During Chronic Administration of Acetylsalicylic Acid in Patients with Acute Coronary Syndrome: Results of The Study FORPOST. *Kardiologiya*. 2012;52(9):22–8. [Russian: Багликов А. Н., Рафальский В. В. Значение приверженности пациентов к лечению при длительном приеме ацетилсалициловой кислоты у пациентов, перенесших острый коронарный синдром: результаты исследования ФОРПОСТ. Кардиология. 2012;52(9):22–8]
 23. Rojas-Fernandez CH, Kephart GC, Sketris IS, Kass K. Underuse of acetylsalicylic acid in individuals with myocardial infarction, ischemic heart disease or stroke: data from the 1995 population-based Nova Scotia Health Survey. *The Canadian Journal of Cardiology*. 1999;15(3):291–6. PMID: 10202192
 24. Morisky DE, Green LW, Levine DM. Concurrent and predictive validity of a self-reported measure of medication adherence. *Medical Care*. 1986;24(1):67–74. PMID: 3945130

Статья поступила 15.06.18 (Received 15.06.18)

Болотова Е. В.¹, Являнская В. В.¹, Дудникова А. В.²

¹ – ФГБОУ ВО «КубГМУ» МЗ РФ, 350063, Краснодар, ул. Седина, д. 4,

² – ГБУЗ «ККБ № 2» МЗ Краснодарского края, 350012, Краснодар, ул. Красных Партизан, д. 6, корп. 2

ПРЕДИКТОРЫ РАЗВИТИЯ БОЛЬШИХ КАРДИОВАСКУЛЯРНЫХ СОБЫТИЙ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ В СОЧЕТАНИИ С РАННИМИ СТАДИЯМИ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК

Ключевые слова: ХОБЛ, витамин Д, кардиоренальный синдром, хроническая болезнь почек

Ссылка для цитирования: Болотова Е. В., Являнская В. В., Дудникова А. В.

Предикторы развития больших кардиоваскулярных событий у больных хронической обструктивной болезнью легких в сочетании с ранними стадиями хронической болезни почек. Кардиология. 2019;59(3S):52–60

РЕЗЮМЕ

Цель. Изучение структуры больших кардиоваскулярных событий (БКВС) и выявление независимых предикторов их развития у больных пожилого возраста с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) тяжелого и крайне тяжелого течения в сочетании с ранними стадиями хронической болезни почек (ХБП). **Материалы и методы.** В исследование включено 172 пациента пожилого возраста с ХОБЛ 3–4-й степени тяжести в сочетании с ХБП 1–2-й стадии. На первом этапе у всех пациентов выявляли факторы риска БКВС и определяли уровень витамина Д (25 (ОН) Д). Через 12 месяцев собирали анамнез БКВС и разделили пациентов на 2 группы: имевшие БКВС в течение периода наблюдения и больные без них. Факторы риска развития БКВС, достоверно различающиеся между двумя группами по результатам однофакторного анализа, последовательно включали в логистическую регрессию для определения независимых предикторов БКВС. Для выявленных переменных проводили ROC-анализ с целью выявления прогностической точки отсечения. **Результаты.** У 8,7% (15) пациентов было зарегистрировано 21 БКВС. Нарушение ритма сердца, не купированное на догоспитальном этапе – у 38,1%, острое нарушение мозгового кровообращения и транзиторная ишемическая атака – у 23,8%, острый коронарный синдром – у 23,8%, тромбоэмболия ветвей легочной артерии – у 14,3%. Два БКВС, а именно сочетание нарушения ритма сердца, не купированного на догоспитальном этапе, и тромбоэмболии ветвей легочной артерии были зарегистрированы у 3 (20%) пациентов. По результатам проведенного ROC-анализа, установлено, что наибольшим прогностическим значением в риске развития БКВС в течение 12 месяцев у пациентов с ХОБЛ в сочетании с ранними стадиями ХБП обладает частота обострений ХОБЛ за предшествующие 12 месяцев ≥ 3 (95% ДИ: 0,823–0,925; $p=0,001$). Сумма баллов по шкале PROCAM <50 (95% ДИ: 0,882–0,964; $p=0,001$), величина скорости клубочковой фильтрации (СКФ) ≥ 80 мл/мин/1,73 м² (95% ДИ: 0,750–0,870; $p=0,001$), уровень витамина Д ≥ 33 нг/мл (95% ДИ 0,730–0,855; $p=0,001$) снижают риск развития БКВС. **Заключение.** У пожилых пациентов с ХОБЛ 3–4-й степени тяжести в сочетании с ХБП 1–2-й стадии развитие БКВС в течение 12 месяцев определяла частота обострений ХОБЛ за предшествующие 12 месяцев ≥ 3 ; сумма баллов по шкале PROCAM <50 и величина СКФ ≥ 80 мл/мин/1,73 м², уровень витамина Д ≥ 33 нг/мл снижают риск развития БКВС у пациентов данной категории.

Bolotova E. V.¹, Yavlyanskaya V. V.¹, Dudnikova A. V.²

¹ – Kuban State Medical University, Sedina st. 4, Krasnodar, Russia 350063,

² – State Budgetary Institution of Health Care, Territorial Clinical Hospital #2, Krasnykh Partizan 6, k. 2, Krasnodar, Russia 350012

PREDICTORS FOR DEVELOPMENT OF MAJOR CARDIOVASCULAR EVENTS IN ELDERLY PATIENTS WITH SEVERE AND EXTREMELY SEVERE CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE IN COMBINATION WITH EARLY STAGES OF CHRONIC KIDNEY DISEASE

Keywords: COPD, vitamin D, cardiorenal syndrome, chronic kidney disease

For citation: Bolotova E. V., Yavlyanskaya V. V., Dudnikova A. V.

Predictors for development of major cardiovascular events in elderly patients with severe and extremely severe chronic obstructive pulmonary disease in combination with early stages of chronic kidney disease Kardiologiia. 2019;59(3S):52–60

SUMMARY

Aim. To study the structure of major cardiovascular events (MCVE) and to identify their independent predictors in elderly patients with severe and extremely severe chronic obstructive pulmonary disease (COPD) in combination with early stages of chronic kidney disease (CKD). **Materials and methods.** The study included 172 elderly patients with stage 3–4 COPD associated with stage 1–2 CKD. Initially, risk factors for MCVE were identified and levels of vitamin D (25 (OH) D) were measured for all patients. In 12 months,

MCVE anamnesis was collected, and patients were divided into two groups with and without MCVE during the observation period. The risk factors for MCVE, which were significantly different between the two groups according to results of a one-way analysis, were successively included into a logistic regression for identifying independent predictors of MCVE. A ROC analysis was performed for the identified variables to identify a predictive cut-off point. *Results.* 21 MCVEs were observed in 8.7% (15) patients. Heart rhythm disorders (HRD) not reversed at the prehospital stage were observed in 38.1% patients; acute cerebrovascular disease and transient ischemic attack – in 23.8%, acute coronary syndrome – in 23.8%, and pulmonary thromboembolism (PTE) – in 14.3%. Two MCVEs, namely, a combination of HRD not reversed at the prehospital stage and PTE, were observed in 3 (20%) patients. The ROC analysis showed that the incidence of COPD exacerbation for the previous 12 months >3 had the highest predictive value for the 12-month risk of MCVE in patients with COPD associated with early CKD (95% CI, 0.823–0.925, $p=0.001$). A total PROCAM score <50 (95% CI, 0.882–0.964, $p=0.001$); GFR ≥ 80 ml/min/1.73 m² (95% CI, 0.750–0.870, $p=0.001$); and a level of vitamin D ≥ 33 ng/ml (95% CI, 0.730–0.855, $p=0.001$) reduced the risk for MCVE. *Conclusions.* In elderly patients with grade 3–4 COPD associated with stage 1–2 CKD, the development of MCVE within 12 months was determined by the incidence of COPD exacerbations for the previous 12 months >3 while a total PROCAM score <50, GFR >80 ml/min/1.73 m², and levels of vitamin D >33 ng/ml reduced the risk of MCVE in these patients.

Information about the corresponding author:

Yavlyanskaya V. V., e-mail: rahill_de_novo@mail.ru

Введение

В настоящее время все чаще обсуждается роль экстрапульмональных проявлений хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), таких как системное воспаление, дисфункция скелетной мускулатуры, сердечно-сосудистые нарушения, снижение массы тела, остеопороз, анемия, что позволяет рассматривать ее как системное заболевание [1]. Крупные эпидемиологические исследования продемонстрировали, что ведущей причиной смертности больных ХОБЛ являются не дыхательная недостаточность, как принято считать, а ССЗ – СН и ИБС [1]. Согласно данным популяционных исследований, у больных ХОБЛ в 2–3 раза повышен риск сердечно-сосудистой смерти и составляет приблизительно 50% от общего количества смертельных случаев [2]. Взаимосвязь ХОБЛ и ССЗ реализуется через разнообразные патофизиологические механизмы, описанные в современной литературе и опосредованные влиянием таких факторов, как курение, гиподинамия, гиперхолестеринемия, прием β_2 -агонистов [3]. Несмотря на высокий интерес к больным ХОБЛ среди исследователей, имеются весьма противоречивые данные о предикторах развития больших кардиоваскулярных событий (БКВС) у данной группы пациентов. Известно, что независимый вклад в развитие ССЗ вносит хроническая болезнь почек (ХБП) 3-й и более стадий. По данным Т. Yoshizawa и соавт., частота встречаемости ХБП среди больных ХОБЛ, определенная как скорость клубочковой фильтрации (СКФ) <60 мл/мин/1,73 м², рассчитанная по уровню сывороточного креатинина, либо цистатина С в зависимости от метода оценки, составила 31–53% [4]. Поэтому целью нашего исследования стало изучение структуры БКВС и выявление независимых предикторов их развития у пожилых больных ХОБЛ тяжелого и крайне тяжелого течения в сочетании с ХБП 1–2-й стадий.

Материалы и методы

На первом этапе обследовано 212 пациентов с ХОБЛ 2–4-й степени тяжести пожилого возраста (по классификации ВОЗ), 40 пациентов были исключены ввиду отсутствия

ХБП 1–2-й стадии. Таким образом, в исследование было включено 172 пациента с ХОБЛ 3–4-й степени тяжести (86,6% мужчин, средний возраст $74,2 \pm 4,1$ года, средний стаж болезни $24,1 \pm 3,4$ года; 13,4% женщин, средний возраст $69,2 \pm 6,3$ лет, средний стаж болезни $21,8 \pm 6,3$ лет, сопоставимых по указанным параметрам), получавших лечение в пульмонологических отделениях стационара и поликлиники СКАЛ ГБУЗ «ККБ№2» г. Краснодара. Диагноз ХОБЛ установлен в соответствии с рекомендациями GOLD 2014 (Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD 2014) [1]. ХОБЛ 3-й степени тяжести диагностирована у 158 (92,4%) пациентов, крайне тяжелая ХОБЛ – у 14 (7,6%) пациентов. Критерием включения была ХБП 1–2 стадии, которую диагностировали в соответствии с отечественными и зарубежными рекомендациями [5, 6]. СКФ >90 мл/мин/1,73 м² выявлена у 26,7% (46) пациентов, СКФ 60–89 мл/мин/1,73 м² – у 73,3% (126) пациентов. В качестве маркеров повреждения почек у 61,1% (105) пациентов зафиксировали диагностически значимые уровни альбуминурии (АУ), соответствующие стадиям А2 (65,1% (112) пациентов), А3 (34,9% (60) пациентов) по классификации KDIGO 2013 (Kidney Disease Improving Global Outcomes 2013); у 38,9% (67) пациентов, не имевших достаточного уровня АУ, выявлены: изменения в осадке мочи (35,5% (61) пациентов – цилиндрурия, микрогематурия), по результатам УЗИ почек у 1,2% (2) пациентов выявлена аномалия развития мочевыводящей системы, у 2,2% (4) пациентов – множественные кисты почек). Диагноз ХБП был выставлен на основании данных предыдущих обследований при анализе предоставленной медицинской документации, включающей в себя значения креатинина для расчета СКФ и показатели АУ, временной интервал в проводимых исследованиях превышал 3 месяца, что является существенным критерием для установления диагноза ХБП [5, 6].

На первом этапе исследования у всех пациентов, помимо общеклинических исследований, определяли уровни витамина Д, общего ХС, ЛПВП, ЛПНП, ТГ, С-реактивного белка (СРБ), рассчитывали соотношение альбумин/кре-

атинин (Ал/Кр) в разовой утренней порции мочи, СКФ по формуле CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration), ИМТ по формуле Кетле ($\text{кг}/\text{м}^2$). Определяли соотношение объема талии к объему бедер (ОТ/ОБ), нормальными показателями для мужчин считали значения менее 1, для женщин – менее 0,85. Рассчитывали индекс GNRI (Geriatric nutritional risk index): высоким риском развития нарушения нутритивного статуса считали сумму баллов менее 82, умеренным – от 82 до 92 баллов, низким – от 92 до 98 баллов включительно; отсутствие риска развития нутритивных нарушений констатировали при сумме баллов более 98 [7]. Определяли объем форсированного выдоха за 1 секунду (ОФВ₁). Кроме того, учитывали частоту обострений за предшествующие 12 месяцев, анамнез СД, АГ, статус курения, рассчитывали индекс курящего человека (ИКЧ) по формуле: число сигарет, выкуриваемых в день $\times$ стаж курения (в годах)/20, суммарный балл по шкале PROCAM (Prospective Cardiovascular Munster Study) посредством компьютерной программы CERCA (Coronary Events Risk Calculator) [8, 9]. Наличие ССЗ оценивали на основании опроса и анализа медицинской документации. ИБС зафиксирована у 142 (82,5%) пациентов, острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) – у 17 (9,9%) пациентов, тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА) – у 15 (8,7%) пациентов. Давность перенесенных острых сердечно-сосудистых событий (ОНМК, ТЭЛА) составляла 12 месяцев и более. На момент включения в исследование все пациенты имели медикаментозно компенсированную сердечно-сосудистую патологию (ИБС, АГ, ХСН) на фоне комбинированной терапии: иАПФ (эналаприл в суточной дозе $12,8 \pm 6,7$ мг), тиазидным диуретиком (гидрохлоротиазид в среднесуточной дозе 12,5 мг), блокатором кальциевых каналов (верапамил в суточной дозе $53,3 \pm 19,7$ мг). Все больные принимали антиагрегантную терапию препаратами ацетилсалициловой кислоты в кишечнорастворимой оболочке. Критериями исключения являлись острые инфекционные заболевания, активный гепатит и декомпенсированный цирроз печени; острый ИМ на момент включения, аутоиммунные заболевания почек, онкологические заболевания, любые сопутствующие заболевания, определяющие неблагоприятный прогноз на ближайшее время, отказ от участия в исследовании, госпитализации по поводу острой хирургической и инфекционной патологии, летальный исход по причине, не входящей в рамки БКВС (пациентов, подпадающих под данную категорию, в исследовании выявлено не было).

Клинико-лабораторная характеристика пациентов, включенных в исследование, представлена в таблице 1.

Нормальные значения ИМТ имели 18% (31) больных ХОБЛ, избыточную массу тела – 67,4% (116) пациентов, ожирение 1-й степени диагностировано у 12,2% (21) пациентов, ожирение 2-й степени – у 5,4% (15), ожирение 3-й

степени – у 2,3% (4). 26,1% (6) женщин и 30,2% (45) мужчин имели значения ОТ/ОБ в пределах нормальных значений. Высокий риск развития нутритивных нарушений по результатам расчета индекса GNRI зафиксирован у 16,8% (29) пациентов, умеренный риск у 34,3% (59) пациентов, низкий риск у 48,8% (84) пациентов с тяжелым и крайне тяжелым течением ХОБЛ.

У 41,2% (71) больных ХОБЛ выявлена гиперхолестеринемия. Показатели ЛПНП выше $2,59$ ммоль/л зарегистрированы у трети пациентов (75%). Нормальные значения ЛПВП зарегистрированы менее чем у трети пациентов – 18,1% (31).

По результатам расчета Ал/Кр соотношения у 61,1% (105) пациентов зафиксированы диагностически значимые уровни АУ, соответствующие стадиям А2, А3 (более 3 мг/ммоль) ХБП [5, 6].

Выраженный дефицит витамина Д обнаружен у 0,6% (1) пациентов, дефицит витамина Д имел место у 8,1% (14) пациентов, недостаточность витамина Д отмечена у 38,9% (67) пациентов, адекватные уровни витамина Д имели место у 52,4% (91) пациентов. Значения СКФ ≥ 90 мл/мин/ $1,73$ м² имели 6,4% (11) пациентов, СКФ 89 – 60 мл/мин/ $1,73$ м²– $93,6\%$ (162) пациентов.

При расчете баллов по шкале PROCAM выявлено, что у 1,2% (2) обследованных имелась максимальная (40%) вероятность риска развития осложнений ИБС в течение последующих 8 лет, 20–40% вероятность риска выявлена у 26,7% (46) пациентов, 10–20% риск – у 68,6% (118), 5–10% риск – у 3,5% (6).

На втором этапе исследования через 12 месяцев у всех пациентов во время планового визита по результатам анализа предоставленной медицинской документации выявляли БКВС: нарушения ритма сердца (НРС), не купированные на догоспитальном этапе; ОНМК и транзиторная ишемическая атака; ОКС, ТЭЛА [10–14]. Пациенты были разделены на 2 группы: имевшие и не имевшие БКВС в течение предшествующих 12 месяцев. 158 (91,8%) пациентов на момент включения в исследование и на его протяжении в течение года принимали препараты неактивного витамина Д в средней суточной дозе $1733,3$ МЕ (1500 – 2000 МЕ), терапия назначалась на амбулаторном этапе врачом-терапевтом. 127 (73,8%) пациентов получали гиполипидемическую терапию статинами (аторвастатин в суточной дозе $16,5 \pm 4,9$ мг, розувастатин $7,2 \pm 2,5$ мг), терапия ХОБЛ осуществлялась длительно действующим антихолинергическим препаратом (тиотропия бромид, 10 мкг) в комбинации с β_2 -адреноагонистом длительного действия и ингаляционным кортикостероидом (формотерол+будесонид 160 мкг/ $4,5$ мкг).

Статистическая обработка проведена с использованием пакета статистической программы «Excel 2013», пакета прикладных программ «MedCalc for Windows» (версия 17,4). Оценка характера распределения производилась

Таблица 1. Клинико-лабораторная характеристика пациентов с ХОБЛ и ранними стадиями ХБП (n=172)

Показатель	Значение (Me [25p-75p])
Клинические данные	
Обострения ХОБЛ, количество/год	3 (3-4)
ИКЧ, пачка/лет	58 (15-105)
ИМТ, кг/м ²	26 (25-27,5)
ОТ/ОБ	0,87 (0,85-1,01)
Индекс GNRI	90 (86-94)
Лабораторные данные	
СКФ, мл/мин/1,73 м ²	83 (76-86)
ЛПВП, ммоль/л	1,26 (0,74-1,68)
ЛПНП, ммоль/л	6,72 (5,39-7,34)
ТГ, ммоль/л	2,8 (1,3-3,4)
Общий ХС, ммоль/л	4,6 (3,9-7,2)
СРБ, мг/л	5,6 (2,8-13,4)
Витамин Д, нг/мл	35 (26-38)
Ал/Кр, мг/ммоль	24 (0,5-32)
А2 стадия	15 (10-25)
А3 стадия	32 (30-35)
Инструментальные данные	
ОФВ ₁ , %	46 (38-48)
Баллы по шкале PROCAM	54 (52-58)

с помощью критерия Колмогорова–Смирнова. Данные представлены в виде $M \pm SD$ (среднее значение $\pm$ стандартное отклонение) при параметрическом распределении, и медианы и интерквартильных интервалов (Me (p25-p75)) при непараметрическом распределении, для качественных признаков в виде абсолютных значений, процентных долей и их стандартных ошибок. Факторы риска развития БКВС, достоверно различающиеся между двумя группами по результатам однофакторного анализа ($p < 0,05$) с использованием критерия Манна-Уитни для непараметрического распределения, t-критерия Стьюдента для параметрического распределения, критерия χ^2 Пирсона для качественных показателей, далее последовательно включали в логистическую регрессию для определения независимых предикторов БКВС. Для выявленных переменных проводили ROC-анализ с целью выявления прогностической точки отсечения.

До включения в исследование у всех пациентов получено письменное информированное согласие. Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «КубГМУ» Минздрава России (15 декабря 2015 года, протокол №39).

Результаты

Через 12 месяцев пациенты были разделены на 2 группы в зависимости от наличия или отсутствия БКВС за исследуемый период. Группу пациентов, перенесших БКВС, составили 15 человек, среди которых было зафиксировано 21 БКВС.

НРС, не купированное на догоспитальном этапе – у 38,1%, ОНМК и транзиторная ишемическая атака – у 23,8%, ОКС – у 23,8%, ТЭЛА – у 14,3%. Два БКВС, а именно сочетание НРС, не купированного на догоспитальном этапе, и ТЭЛА, было зарегистрировано у 3 (20%) пациентов. Результаты сравнительного анализа выявили достоверные различия между группами пациентов с БКВС и без них по ряду показателей (табл. 2).

Учитывая полученные межгрупповые различия, а также многофакторность шкалы PROCAM, в логистическую регрессию были включены следующие факторы: ОФВ₁, частота обострений ХОБЛ в год, ИМТ, соотношение ОТ/ОБ, значение индекса GNRI, ИКЧ, СКФ, уровень витамина Д, А/Кр, суммарный балл по шкале PROCAM. Метод логистической регрессии показал, что наиболее значимым независимым предиктором развития БКВС у больных ХОБЛ в сочетании с ранними стадиями ХБП является частота обострений за предшествующие 12 месяцев, меньший вклад вносит сумма баллов по шкале PROCAM и величина СКФ и еще меньший достоверный вклад вносит уровень витамина Д (табл. 3).

Для построенного уравнения регрессии коэффициент детерминации определен как $R^2=0,84$, критерий площади под кривой для модели=0,93.

Проведенный ROC-анализ переменных выявил точки отсечения для ФР БКВС, чувствительность и специфичность (табл. 4). По результатам проведенного ROC-анализа, установлено, что наибольшим прогностическим значением в риске БКВС за период наблюдения 12 мес. у пациентов с ХОБЛ в сочетании с ранними стадиями ХБП обладают: частота обострений ХОБЛ за предшествующие 12 месяцев ≥ 3 ; сумма баллов по шкале PROCAM < 50 , величина СКФ ≥ 80 мл/мин/1,73 м² и уровень витамина Д ≥ 33 нг/мл, которые снижают риск БКВС.

Обсуждение

Согласно полученным нами результатам наибольший вклад в развитие БКВС у пожилых пациентов с тяжелым и крайне тяжелым течением ХОБЛ в сочетании с ХБП 1–2-й стадий вносит частота обострений ХОБЛ, что соотносится с данными литературы. Так, G. C. Donaldson с соавт. продемонстрировали увеличение риска развития ИМ в 5-дневный срок после обострения ХОБЛ (ОР 2,27; 95% ДИ: 1,1–4,7; $p=0,03$) и постепенное снижение риска после острого события [15]. D. M. Halpin с соавт., в свою очередь, выявили повышение риска развития ИМ у пациентов с ХОБЛ в течение 30 дней после обострения (ОР=13,04; 95% ДИ: 1,71–99,7) [16]. Подобные закономерности можно объяснить не только с позиции общности ФР, в первую очередь курения, но и в силу патофизиологических механизмов: ввиду бронхоконстрикции увеличивается постнагрузка на правые отделы сердца, что может привести к клинически значимой ишемии

Таблица 2. Клинико-лабораторная характеристика пациентов с большими кардиоваскулярными событиями и без них (n=172)

Показатели	Группа БКВС, n=15	Группа без БКВС, n=157	Значение p*
Клинические данные			
Возраст, лет	74,9±1,9	62,3±3,1	0,03
Обострения ХОБЛ, раз/год	6 (4–7,7)	3 (3–4)	0,0001
ИКЧ, пачка/лет	35 (17,6–55)	15 (15–30)	0,0001
ИМТ, кг/м ²	23,2 (19,1–25,7)	26,2 (26,1–27,5)	0,0001
ОТ/ОБ	1,06 (1,02–1,57)	0,85 (0,85–0,87)	0,0001
Индекс GNRI	92 (88–92)	72 (67,3–81,9)	0,0001
СА, n (%)	6 (40)	79 (50,3)	0,4
АГ, n (%)	14 (93,3)	110 (70,1)	0,6
Лабораторные данные			
СКФ, мл/мин/1,73 м ²	76 (69–78,7)	82 (82,2–84,8)	0,0001
ЛПВП, ммоль/л	0,9 (0,3–1,2)	1,4 (1,3–1,8)	0,019
ЛПНП, ммоль/л	7,1 (5,6–7,4)	6,2 (4,8–7,3)	0,21
ТГ, ммоль/л	2,6 (2,4–2,8)	2,4 (2,2–2,5)	0,196
СРБ, мг/л	5,1 (3,4–9,1)	4,9 (2,8–8,3)	0,541
Витамин Д, нг/мл	24,3 (19,3–28,7)	35,1 (34,2–36,3)	0,0001
Ал/Кр, мг/ммоль	3,6 (0,6–7,1)	2,8 (2,4–6,9)	0,04
Общий ХС, ммоль/л	4,9 (4,1–7,9)	5,9 (4,6–8)	0,006
Инструментальные данные			
ОФВ ₁ , %	36 (31,2–38)	45,5 (42,2–48)	0,001
Баллы по шкале PROCAM	54 (52–54)	47 (44–49)	0,001

* – выделены статистически значимые различия (p<0,05).

Таблица 3. Прогностическое значение ФР больших кардиоваскулярных событий в логистическом регрессионном анализе

Факторы риска БКВС	β	ОШ (95% ДИ)	Значение p*
Частота обострений ХОБЛ, раз/год	1,77	5,85 (1,57–21,83)	0,009
Баллы по шкале PROCAM	0,61	0,78 (0,61–0,99)	0,001
Величина СКФ, мл/мин/1,73 м ²	–0,25	0,77 (0,61–0,79)	0,004
Уровень витамина Д, нг/мл	–0,24	0,54 (0,37–0,79)	0,004

* – выделены статистически значимые различия (p<0,05). ОШ – отношение шансов, ДИ – доверительный интервал.

Таблица 4. Точки отсечения, чувствительность и специфичность предикторов больших кардиоваскулярных событий

Факторы риска БКВС	Витамин Д, нг/мл	Частота обострений/год	СКФ, мл/мин/1,73 м ²	Шкала PROCAM
Точка отсечения	≥33	≥3	≥80	<50
Чувствительность, %	93,3	93,3	96	86,7
Специфичность, %	60,1	72,2	71,5	99,4
Площадь под кривой	0,798	0,881	0,816	0,993
95% ДИ	0,73–0,855	0,823–0,925	0,750–0,870	0,882–0,964
Значение p	0,0001	0,0001	0,0001	0,0001

правых отделов сердца. В недавно проведенном исследовании M.L. Portegies с соавт. указывается на значимое, более чем шестикратное, повышение риска развития инсульта после тяжелого обострения ХОБЛ (ОР=6,66; 95% ДИ: 2,42–18,20) относительно стабильного течения заболевания, что объясняется выраженностью системного воспаления, приводящего к дестабилизации атеросклеротической бляшки и протромботическим изменениям реологических свойств крови [12]. Вместе с тем есть и другая точка зрения, обозначенная в исследовании C. Windsor с соавт., в кото-

ром не было найдено зависимости риска развития инсульта от частоты обострений ХОБЛ [17]. В этой работе авторы приводят данные, на основании которых говорят о более низкой (15%) вероятности развития инсульта у пациентов с тремя и более обострениями ХОБЛ в год относительно пациентов, не имевших обострений в течение последних 12 мес. Кроме того, риск развития инсульта уменьшался на 5% с каждым следующим обострением ХОБЛ. В качестве объяснения подобной зависимости приведены такие факты, как гипердиагностика обострений ХОБЛ, основанная лишь

- Единственный препарат для лечения никотиновой зависимости не имеющий ограничений в применении у пациентов, страдающих сердечно-сосудистыми заболеваниями¹
- Оказывает двойной эффект: уменьшает тягу к курению и смягчает «симптомы отмены»¹
- Имеет высокие показатели эффективности и безопасности, в том числе у пациентов с сердечно-сосудистой патологией²⁻⁴

**БЕЗОПАСНОСТЬ ЧАМПИКСА
СОПОСТАВИМА С ПЛАЦЕБО У ПАЦИЕНТОВ
С СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ ПАТОЛОГИЕЙ⁴**



**ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЧАМПИКСА
У ПАЦИЕНТОВ С СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ
ПАТОЛОГИЕЙ³**



- В исследовании принимали участие курящие пациенты с высокой степенью тяжести никотиновой зависимости с **диагностически подтвержденной сердечно-сосудистой патологией**; диагноз поставлен не менее чем за 2 месяца до начала исследования.
- **Перенесенные ранее заболевания:** инфаркт миокарда в анамнезе, состояние после стентирования, стабильная стенокардия, застойная сердечная недостаточность, инсульт в анамнезе, ишемическая атака в анамнезе, артериальная гипертензия, сахарный диабет 2-го типа.
- Пациентов наблюдали в течение года. **Переносимость Чампикс® была хорошей.** Препарат не оказывал воздействия на артериальное давление или частоту сердечных сокращений.

Торговое название: Чампикс®. Международное непатентованное название: варениклин. Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой. Показания к применению: Препарат Чампикс® предназначен для применения в качестве средства для отказа от курения у взрослых лиц с возраста 18 лет и далее без ограничения по возрасту. Противопоказания: гиперчувствительность к любому компоненту препарата, возраст до 18 лет, беременность и период лактации, терминальная стадия почечной недостаточности. Способ применения и дозы: вероятность успешной терапии препаратом для прекращения курения повышается у пациентов, мотивированных на отказ от курения, которым предоставляются дополнительная консультативная помощь и поддержка. Рекомендуемая доза препарата составляет 1 мг два раза в сутки с титрацией дозы по следующей схеме: 1-3 день – 0,5 мг один раз в сутки, 4-7 дни – 0,5 мг два раза в сутки, с 8-го дня – 1 мг два раза в сутки. Побочные эффекты: у пациентов, получавших Чампикс® в рекомендуемой дозе 1 мг два раза в сутки после начального титрования, чаще всего встречалась тошнота (28,6%). В большинстве случаев тошнота возникала на ранних этапах терапии, была выражена слабо или умеренно и редко требовала прекращения приема препарата. Особые указания: отмена терапии препаратом Чампикс® у до 3% пациентов была связана с повышением раздражительности, потребностью в курении, депрессией и/или сонливостью. Врач должен соответствующим образом проинформировать пациента и обсудить необходимость или возможность постепенного уменьшения дозы вплоть до полного прекращения приема препарата. Условия отпуска из аптек: по рецепту. Более подробную информацию см. в Инструкции по применению лекарственного препарата для медицинского применения Чампикс® от 15.11.2017. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Чампикс® – таблетки, покрытые оболочкой. ЛСР-006439/08-151117

1. Инструкции по применению лекарственного препарата для медицинского применения Чампикс® от 15.11.2017. ЛСР-006439/08-151117.

http://grls.rosminzdrav.ru/GrIs_View_v2.aspx?routingGuid=e2f2a78b-3d38-4957-b088-4ae73bf4b9c3&t=
http://grls.rosminzdrav.ru/GrIs_View_v2.aspx?routingGuid=3a700b39-233d-483b-9413-80009a52dd35&t=
http://grls.rosminzdrav.ru/GrIs_View_v2.aspx?routingGuid=4a653ca4-6cb5-46b5-a3db-c596e89d2248&t=
 2. Vadasz I. The first Hungarian experiences with varenicline to support smoking cessation. Medicina Thoracalis LXII.1. February 2009; 1-9. 3. Rigotti N.A. et al. Efficacy and Safety of Varenicline for Smoking Cessation in Patients with Cardiovascular Disease: A Randomized Trial. Poster presented at the 58th Annual Scientific Session of the American College of Cardiology (ACC), March 29-31, 2009; Orlando, FL, USA. 4. Prochaska J.J., Hilton J.F. Risk of cardiovascular serious adverse events associated with varenicline use for tobacco cessation: systematic review and meta-analysis. BMJ. 2012 May 4; 344: e2856. doi: 10.1136/bmj.e2856.

*ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания.

на факте назначения антибактериальной терапии, а также влияние терапии обострений ХОБЛ на модификацию ФР развития инсульта. В частности, авторами указывается на системный эффект ингаляционных глюкокортикоидов, а также на коррекцию таких предикторов, как АГ, гипергликемия, курение. В нашем исследовании факт обострения ХОБЛ фиксировался врачом-пульмонологом и данными предоставленной медицинской документации, что исключает возможность гипердиагностики и, скорее всего, предполагает вероятность исключения из результатов легких и среднетяжелых обострений ХОБЛ. Точка отсечения (3 и более обострения в год), полученная в нашем исследовании, позволяет отнести основную когорту пациентов к группам С и D согласно классификации GOLD 2016 с учетом обострений и сопутствующих заболеваний, в которых заведомо высоки риски кардиоваскулярных осложнений [1].

Высокая значимость шкалы PROCAM в первую очередь обусловлена ее многофакторностью, хотя нельзя не отметить ряд особенностей для исследуемой нами группы пациентов. Показатели липидного спектра, формирующие значимую часть суммы баллов у пациентов с тяжелым и крайне тяжелым течением ХОБЛ, в нашей работе имеют относительно невысокие значения. Согласно современным данным, в ходе формирования уровня липидов, помимо диетических особенностей, определенную роль играет системное воспаление, характерное для ХОБЛ, что приводит к снижению показателей ЛПВП, принимающих участие в нивелировании воздействия бактериальных и вирусных агентов, что подтверждается в ряде работ полученной отрицательной связью с маркерами воспаления [18–20]. Подобные данные согласуются с результатами нашего исследования, в котором выявлена отрицательная корреляция средней силы между показателями ЛПВП и значением СРБ ($r=0,79$, $p=0,003$). Кроме того, известно, что прогрессирующая бронхиальная обструкция приводит к истощению сурфактанта, 10–20% липидного компонента которого представлено нейтральными липидами и ХС [21]. Помимо вышеперечисленного, анализируя липидный спектр, необходимо учитывать прием статинов. Так, в группе пациентов, перенесших БКВС, липидснижающую терапию получали 86,7% пациентов, а в группе пациентов без БКВС – 72,6%. Однако согласно полученным нами данным в группе пациентов с БКВС число больных, достигших целевых показателей, было достаточно низким (13,3%), что возможно объяснить более строгими целевыми значениями.

Помимо бинарной модели курения, вошедшей в состав шкалы PROCAM, стаж и интенсивность курения негативно сказываются на прогнозе сердечно-сосудистых событий, что соотносится с результатами нашего исследования. Достоверная значимость ИКЧ, как ФР развития БКВС, выявлена у пациентов с ХОБЛ при исключении из исследования пациентов с ХОБЛ 1–2-й степени тяжести. На этапе пошагового включения в логистическую регрессию ИКЧ

также имел достоверную значимость до введения в систему показателей ИМТ и значений индекса GNRI. В последние годы широко освещается взаимосвязь курения и функции почек, что опосредованно ухудшает течение кардиоренального синдрома у пациентов с ХОБЛ, и, следовательно, отражается на прогнозе [4]. Связанные с курением эффекты реализуются как на местном (повреждение тканей от воздействия химических веществ), так и на системном (стимуляция системного воспалительного ответа) уровнях [22]. В целом имеющиеся в настоящее время данные свидетельствуют о том, что хроническое воздействие химических веществ и свободных радикалов сигаретного дыма влияет на ряд гомеостатических механизмов. Во-первых, вызывает истощение окислительно-восстановительный баланс, во-вторых – стимулирует кроветворную систему с увеличением числа циркулирующих лейкоцитов и тромбоцитов, в-третьих – усугубляет окисление ЛПНП из-за более высокой концентрации активных форм кислорода, в-четвертых – играет роль в развитии повышенной агрегации тромбоцитов и моноцитов, что, в свою очередь, усиливает эндотелиальную дисфункцию [23].

Проблема нутритивной недостаточности пациентов пожилого и старческого возраста, способы ее оценки и связь с кардиоваскулярными событиями широко обсуждаются в литературе последних лет. В корейском исследовании, включившем в себя 2251 пациента среднего возраста ($65,0 \pm 12,8$ лет), госпитализированных с ИМ, было доказано, что мальнутриция является независимым фактором, влияющим на осложнения после ИМ [24]. Результаты исследования В.Т. Huang с соавт. также свидетельствуют о независимой связи нарушений пищевого статуса с риском смерти от всех причин у гериатрических пациентов с ИБС [25]. Нутритивные нарушения в данных исследованиях оценивались путем расчета GNRI, учитывающем показатели альбумина крови и значения идеальной массы тела [7]. В нашем исследовании значения данного индекса имели статистическую значимость до включения в регрессию показателей ИМТ, что, возможно, связано с недостаточным учетом в формуле патофизиологических особенностей пациентов с ХОБЛ, включающих в себя уменьшение мышечной массы, снижение минеральной плотности костей, перераспределение жировой ткани, особенно выраженные на поздних стадиях ХОБЛ. В этом ключе в литературе обсуждается «парадокс ожирения». Было доказано, что именно абдоминальное ожирение является ФР кардиоваскулярной заболеваемости и смертности, что применимо к пациентам нашей группы. Более половины пациентов группы без БКВС и около 75% пациентов, перенесших БКВС, имели значения ОТ/ОБ более нормальных, однако данный показатель также потерял статистическую достоверность при включении в модель регрессии значений ИМТ. Относительно значимости ИМТ для формирования прогноза кардиоваскулярной

заболеваемости и смертности мнения ученых разделились. В мета-анализе Lu Y. с соавт., включавшем в себя 97 проспективных исследований, продемонстрировано повышение риска развития ИБС у пациентов с избыточной массой тела ($\geq 25 - < 30 \text{ кг/м}^2$) и ожирением ($\text{ИМТ} \geq 30 \text{ кг/м}^2$) ($\text{ОР}=44\%$); риск развития ОНМК выше 98% для пациентов с избыточным ИМТ и на 69% – при ожирении (с учетом таких ФР, как повышенные уровни АД, ХС и глюкозы) [26]. С другой стороны, в исследовании К.М. Flegal с соавт. представлены данные об отсутствии связи между значениями ИМТ в пределах ожирения 1-й степени и смертностью, а также о повышении показателей отдаленной выживаемости у пациентов с избытком массы тела [27].

В отношении пациентов с ХОБЛ данный показатель также нельзя считать специфичным ввиду отсутствия учета особенностей патофизиологии заболевания на поздних стадиях. Это обусловило его минимальный вклад в прогноз развития БКВС на этапе включения в исследование при выведении пациентов с легким и среднетяжелым течением ХОБЛ и потерю статистической достоверности при включении в регрессию суммы баллов по шкале PROCAM. Биоимпедансное исследование согласно ряду работ наиболее показательно для оценки нутритивного статуса больных ХОБЛ, но является труднодоступным в ежедневной практике [28]. Оценка нарушений питания рутинными методами не может служить инструментом оценки риска развития для больных с тяжелым и крайне тяжелым течением ХОБЛ в сочетании с ХБП 1–2-й стадий.

Согласно современным данным СКФ менее $60 \text{ мл/мин на } 1,73 \text{ м}^2$ является независимым предиктором кардиоваскулярной заболеваемости [5, 6], однако пациенты с более высокими значениями СКФ также подвержены кардиоваскулярным рискам [29]. А. Eisen с соавт. выявили линейную связь частоты возникновения острых кардиоваскулярных событий с уровнем снижения СКФ в группе пациентов без ССЗ и протеинурии [30]. Уровень СКФ по формуле СКД-ЕРІ, определяющий минимальный риск ССЗ, составил $100\text{--}130 \text{ мл/мин/}1,73 \text{ м}^2$, что соответствует нормальной или повышенной и незначительно сниженной СКФ [5, 6]. Точка отсечения, полученная в нашей работе, номинально относится к нормальным значениям СКФ. Помимо достаточно высокого среднего возраста пациентов обследуемой группы, фактором, определяющим высокие пороговые значения СКФ, может быть нарушение нутритивного статуса, наиболее выраженное при тяжелом и крайне тяжелом течении ХОБЛ, а именно дефицит мышечной массы, продуктом деградации которого является креатинин – один из основных компонентов формулы расчета СКФ [31].

Высокие значения уровня витамина Д, полученные в нашей работе, обусловлены приемом лекарственных препаратов (около 75% пациентов обследуемой группы получали препараты нативного витамина Д). Согласно литературным

источникам, 33–77% пациентов с ХОБЛ без фармакологической коррекции имеют показатели уровня витамина Д ниже целевых значений, что особенно характерно для пациентов с тяжелым и крайне тяжелым течением ХОБЛ [32]. Процесс формирования уровня витамина Д у таких пациентов имеет многофакторную природу: помимо патофизиологических особенностей ХОБЛ, значение данного микронутриента рекомендуют учитывать в оценке и коррекции нутритивного статуса, течение сопутствующей патологии (ХБП, гипертонической болезни, ИБС) также может оказывать значимое влияние, что в совокупности дает возможность говорить о витамине Д не только как о маркере течения и тяжести заболевания. Данный факт подтверждается различными мнениями ученых относительно влияния витамина Д на течение кардиоваскулярной патологии [33]. Представляет интерес работа D. Dugur с соавт., где была выявлена обратная J-образная ассоциация уровня витамина Д и фатальных кардиоваскулярных событий с минимальной точкой на уровне 70 нмоль/л , что соответствует 22 нг/мл и считается, согласно рекомендациям Российской Ассоциации Эндокринологов, недостаточностью витамина Д. Ограничением к данному исследованию можно считать относительно небольшое число пациентов с нормальными значениями уровня витамина Д (около 17%), что могло повлиять на формирование точки отсечения [34]. В нашей работе 52,4% пациентов имели адекватные уровни витамина Д, что позволило включить эти значения в расчетные данные. Таким образом, уровень витамина Д, равный 33 нг/мл , полученный в нашем исследовании, входит в диапазон нормальных значений витамина Д, но не совпадает с минимальным его значением, что может стать новой терапевтической мишенью коррекции кардиоваскулярных рисков у больных с тяжелым и крайне тяжелым течением ХОБЛ.

Выводы

- Структура БКВС у пациентов с ХОБЛ в сочетании с ХБП 1–2-й стадий представлена: нарушением ритма сердца, не купированном на догоспитальном этапе, в 38,1% случаев, ОНМК и транзиторной ишемической атакой в 23,8% случаев, ОКС в 23,8% случаев, ТЭЛА в 14,3% случаев.
- Рутинные методы оценки нарушений питания, такие как расчет ИМТ, индекса GNRI, соотношения ОТ/ОБ, не показали достоверной значимости в оценке риска развития БКВС у пациентов с тяжелым и крайне тяжелым течением ХОБЛ.
- Наибольшим прогностическим значением в риске БКВС в течение 12 мес. у пациентов с ХОБЛ в сочетании с ранними стадиями ХБП обладают: частота обострений ХОБЛ за предшествующие 12 месяцев ≥ 3 (95% ДИ: 0,823–0,925; $p=0,001$). Сумма баллов по шкале PROCAM < 50 (95% ДИ: 0,882–0,964; $p=0,001$), величина СКФ $\geq 80 \text{ мл/мин/}1,73 \text{ м}^2$ (95% ДИ: 0,750–0,870; $p=0,001$) и уровень витамина Д $\geq 33 \text{ нг/мл}$ (95% ДИ: 0,730–0,855; $p=0,001$) снижают риск БКВС.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. López-Giraldo A, Rodríguez-Roisin R, Agustí A. Chronic obstructive pulmonary disease: The golden decade. Implications for the diagnosis, prevention and treatment of chronic obstructive pulmonary disease. *Medicina Clínica*. 2015;144(11):507–13. DOI: 10.1016/j.medcli.2014.03.009
2. Huiart L, Ernst P, Suissa S. Cardiovascular Morbidity and Mortality in COPD. *Chest*. 2005;128(4):2640–6. DOI: 10.1378/chest.128.4.2640
3. MacLay JD, MacNee W. Cardiovascular Disease in COPD. *Chest*. 2013;143(3):798–807. DOI: 10.1378/chest.12-0938
4. Yoshizawa T, Hosokawa Y, Hashimoto S, Okada K, Furuichi S, Ishiguro T et al. Prevalence of chronic kidney diseases in patients with chronic obstructive pulmonary disease: assessment based on glomerular filtration rate estimated from creatinine and cystatin C levels. *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*. 2015;10:1283–9. DOI: 10.2147/COPD.S80673
5. Andrassy KM. Comments on 'KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease.' *Kidney International*. 2013;84(3):622–3. DOI: 10.1038/ki.2013.243
6. Cardiovascular risk and chronic kidney disease: strategies for cardio-nephroprotection. *Clinical nephrology*. 2014;2:4–29. [Russian: Сердечно-сосудистый риск и хроническая болезнь почек: стратегии кардионефропротекции. *Клиническая нефрология*. 2014;2:4–29]
7. Bouillanne O, Morineau G, Dupont C, Coulombel I, Vincent J-P, Nicolas I et al. Geriatric Nutritional Risk Index: a new index for evaluating at-risk elderly medical patients. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 2005;82(4):777–83. DOI: 10.1093/ajcn/82.4.777
8. Freund N, Friedli BC, Junker T, Zimmermann M, Zellweger MJ. Cardiovascular Risk Assessment and Effects on Behavior in Switzerland The Swiss Heart Foundation HerzCheck®/Cardio-Test®. *The Open Cardiovascular Medicine Journal*. 2015;9(1):35–9. DOI: 10.2174/1874192401509010035
9. Romanens M, Mortensen MB, Sudano I, Szucs T, Adams A. Extensive carotid atherosclerosis and the diagnostic accuracy of coronary risk calculators. *Preventive Medicine Reports*. 2017;6:182–6. DOI: 10.1016/j.pmedr.2017.03.006
10. Konecny T, Somers KR, Park JY, John A, Orban M, Doshi R et al. Chronic obstructive pulmonary disease as a risk factor for ventricular arrhythmias independent of left ventricular function. *Heart Rhythm*. 2018;15(6):832–8. DOI: 10.1016/j.hrthm.2017.09.042
11. Lin H-W, Chung C-L, Lin YS, Yu C-M, Lee C-N, Bien M-Y. Inhaled Pharmacotherapy and Stroke Risk in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Nationwide Population Based Study Using Two-Stage Approach. *PLOS ONE*. 2015;10(7):e0130102. DOI: 10.1371/journal.pone.0130102
12. Portegies MLP, Lahousse L, Joos GE, Hofman A, Koudstaal PJ, Stricker BH et al. Chronic Obstructive Pulmonary Disease and the Risk of Stroke. The Rotterdam Study. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2016;193(3):251–8. DOI: 10.1164/rccm.201505-0962OC
13. Chen W, Thomas J, Sadatsafavi M, FitzGerald JM. Risk of cardiovascular comorbidity in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet Respiratory Medicine*. 2015;3(8):631–9. DOI: 10.1016/S2213-2600(15)00241-6
14. Chen W-J, Lin C-C, Lin C-Y, Chang Y-J, Sung F-C, Kao C-H et al. Pulmonary Embolism in Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Population-Based Cohort Study. *COPD: Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*. 2014;11(4):438–43. DOI: 10.3109/15412555.2013.813927
15. Donaldson GC, Hurst JR, Smith CJ, Hubbard RB, Wedzicha JA. Increased Risk of Myocardial Infarction and Stroke Following Exacerbation of COPD. *Chest*. 2010;137(5):1091–7. DOI: 10.1378/chest.09-2029
16. Halpin DMG, Decramer M, Celli B, Kesten S, Leimer I, Tashkin DP. Risk of Nonlower Respiratory Serious Adverse Events Following COPD Exacerbations in the 4-year UPLIFT® Trial. *Lung*. 2011;189(4):261–8. DOI: 10.1007/s00408-011-9301-8
17. Quint J, Windsor C, Herrett E, Smeeth L. No association between exacerbation frequency and stroke in patients with COPD. *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*. 2016;11:217–25. DOI: 10.2147/COPD.S95775
18. Can U, Yerlikaya FH, Yosunkaya S. Role of oxidative stress and serum lipid levels in stable chronic obstructive pulmonary disease. *Journal of the Chinese Medical Association*. 2015;78(12):702–8. DOI: 10.1016/j.jcma.2015.08.004
19. Li C, Yan L, Xu J. Correlations between lipid ratio/oxidative stress status in COPD patients and pulmonary hypertension as well as prognosis. *Zhong Nan Da Xue Xue Bao. Yi Xue Ban = Journal of Central South University. Medical Sciences*. 2016;41(11):1168–74. DOI: 10.11817/j.jissn.1672-7347.2016.11.009
20. Gunay S, Sariaydin M, Acay A. New Predictor of Atherosclerosis in Subjects With COPD: Atherogenic Indices. *Respiratory Care*. 2016;61(11):1481–7. DOI: 10.4187/respcare.04796
21. Esteve E, Ricart W, Fernández-Real JM. Dyslipidemia and inflammation: an evolutionary conserved mechanism. *Clinical Nutrition*. 2005;24(1):16–31. DOI: 10.1016/j.clnu.2004.08.004
22. Morgan AD, Zakeri R, Quint JK. Defining the relationship between COPD and CVD: what are the implications for clinical practice? *Therapeutic Advances in Respiratory Disease*. 2018;12:175346581775052. DOI: 10.1177/1753465817750524
23. Roversi S, Roversi P, Spadafora G, Rossi R, Fabbri LM. Coronary artery disease concomitant with chronic obstructive pulmonary disease. *European Journal of Clinical Investigation*. 2014;44(1):93–102. DOI: 10.1111/eci.12181
24. Yoo SH, Kook HY, Hong YJ, Kim JH, Ahn Y, Jeong MH. Influence of under-nutrition at admission on clinical outcomes in patients with acute myocardial infarction. *Journal of Cardiology*. 2017;69(3):555–60. DOI: 10.1016/j.jjcc.2016.05.009
25. Huang B-T, Peng Y, Liu W, Zhang C, Chai H, Huang F-Y et al. Nutritional state predicts all-cause death independent of comorbidities in geriatric patients with coronary artery disease. *The journal of nutrition, health & aging*. 2016;20(2):199–204. DOI: 10.1007/s12603-015-0572-2
26. Lu Y, Hajifathalian K, Ezzati M, Woodward M, Rimm EB, Danaei G. Metabolic mediators of the effects of body-mass index, overweight, and obesity on coronary heart disease and stroke: a pooled analysis of 97 prospective cohorts with 1.8 million participants. *The Lancet*. 2014;383(9921):970–83. DOI: 10.1016/S0140-6736(13)61836-X
27. Flegal KM, Kit BK, Orpana H, Graubard BI. Association of All-Cause Mortality with Overweight and Obesity Using Standard Body Mass Index Categories: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA*. 2013;309(1):71–82. DOI: 10.1001/jama.2012.113905
28. Editorial A. Evaluation of nutritional status and nutritional therapy in chronic obstructive pulmonary disease. *Russian Pulmonology*. 2016;26(1):13–28. [Russian: Оценка нутритивного статуса и его коррекция при хронической обструктивной болезни легких. *Пульмонология*. 2016;26(1):13–28]. DOI: 10.18093/0869-0189-2016-26-1-13-28
29. Reboli G, Verdecchia P, Fiorucci G, Beilin LJ, Eguchi K, Imai Y et al. Glomerular hyperfiltration is a predictor of adverse cardiovascular outcomes. *Kidney International*. 2018;93(1):195–203. DOI: 10.1016/j.kint.2017.07.013
30. Eisen A, Hoshen M, Balicer RD, Reges O, Rabi Y, Leibowitz M et al. Estimated Glomerular Filtration Rate Within the Normal or Mildly Impaired Range and Incident Cardiovascular Disease. *The American Journal of Medicine*. 2015;128(9):1015–1022.e2. DOI: 10.1016/j.amjmed.2015.03.024
31. Bolotova E. V., Dudnikova A. V. Method for early diagnostics of chronic kidney disease in patients with chronic obstructive pulmonary disease. RU2647327C2. [Russian: Болотова Е. В., Дудникова А. В. Патент 2647327 РФ. Способ ранней диагностики хронической болезни почек у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких. 2016. <https://patentdb.ru/patent/2647327>]
32. Janssens W, Bouillon R, Claes B, Carremans C, Lehouck A, Buyschaert I et al. Vitamin D deficiency is highly prevalent in COPD and correlates with variants in the vitamin D-binding gene. *Thorax*. 2010;65(3):215–20. DOI: 10.1136/thx.2009.120659
33. Lee HM, Liu M, Lee K, Luo Y, Wong ND. Does Low Vitamin D Amplify the Association of COPD With Total and Cardiovascular Disease Mortality? *Clinical Cardiology*. 2014;37(8):473–8. DOI: 10.1002/clc.22284
34. Durup D, Jørgensen HL, Christensen J, Tjønneland A, Olsen A, Halkjær J et al. A Reverse J-Shaped Association Between Serum 25-Hydroxyvitamin D and Cardiovascular Disease Mortality: The CopD Study. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2015;100(6):2339–46. DOI: 10.1210/jc.2014-4551

Статья поступила 18.06.18 (Received 18.06.18)



Доверие препаратам KRKA – это доверие передовым технологиям и высокому Европейскому качеству (1)

Роксера®

розувастатин

5 мг, 10 мг, 15 мг, 20 мг



Верное решение для снижения СС риска

ПРОДЛЕВАЯ
МОЛОДОСТЬ
сосудов



Показания к применению:* Первичная гиперхолестеринемия или смешанная дислипидемия. Семейная гомозиготная гиперхолестеринемия. Гипертриглицеридемия. Для замедления прогрессирования атеросклероза в качестве дополнения к диете. Первичная профилактика основных сердечно-сосудистых осложнений (инсульта, инфаркта миокарда, артериальной реваскуляризации).

* Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Роксера®

Информация предназначена для медицинских и фармацевтических работников

Заказчик размещения рекламы ООО «КРКА ФАРМА»

125212, г. Москва, Головинское шоссе, д. 5, корп. 1

Тел.: (495) 981-10-95, факс: (495) 981-10-91. e-mail: info.ru@krka.biz, www.krka.ru





Конкор®

уменьшает тонус симпатической НС:
снижает АД и ЧСС¹:

Оригинальный
бисопролол¹

Эффективнее дженериков
в снижении ЧСС⁵

272 руб в месяц
(5 мг №50)⁴

Конкор® AM

тройной механизм действия²:
↓ тонуса симпатической НС
↑ периферической вазодилатации
↓ синтеза ренина (воздействие на РААС)

Гибкая линейка²
дозировок Конкор® AM

Фиксированная комбинация²
оригинального бисопролола и амлодипина

РАЗМЕЩЕНИЕ НА ПРАВАХ РЕКЛАМЫ

*Симпатическая НС – симпатическая нервная система.

1. Инструкция по медицинскому применению препарата Конкор® П N012963/01; 2. Инструкция по медицинскому применению препарата Конкор® AM ЛП-001137; 3. Инструкция по медицинскому применению препарата Конкор® КОР П N013955/01; 4. IMS, retail, 2017; 5. Тарловская Е.И., Чудиновских Т.И. Терапевтическая эффективность и безопасность оригинального и генерического бисопролола у пациентов с ишемической болезнью сердца. Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2015;14(6):29-35

Конкор® (бисопролол). Регистрационное удостоверение: П N012963/01. **ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ГРУППА:** бета1-адреноблокатор селективный. **ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА И ДОЗИРОВКА:** таблетки покрытые пленочной оболочкой, 5 мг и 10 мг. **ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ:** артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца: стабильная стенокардия; хроническая сердечная недостаточность. **ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ:** повышенная чувствительность к бисопрололу или к любому из вспомогательных веществ (см. раздел «Состав»), острая сердечная недостаточность, хроническая сердечная недостаточность в стадии декомпенсации, требующая проведения инотропной терапии, кардиогенный шок, атриовентрикулярная (AV) блокада II и III степени, без электрокардиостимулятора, синдром слабости синусового узла, синоатриальная блокада, выраженная брадикардия (ЧСС менее 60 уд./мин.), выраженная артериальная гипотензия (систолическое АД менее 100 мм рт.ст.), тяжелые формы бронхиальной астмы, выраженные нарушения периферического артериального кровообращения или синдром Рейно, феохромоцитома (без одновременного применения альфа-адреноблокаторов), метаболический ацидоз, возраст до 18 лет (недостаточно данных по эффективности и безопасности у данной возрастной группы). **СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ:** один раз в сутки с небольшим количеством жидкости, утром до завтрака, во время или после него. Не разжевывать, не растягивать в порошок. Артериальная гипертензия и стабильная стенокардия. Режим приема и дозу подбирает врач каждому пациенту индивидуально. Обычно начальная доза составляет 5 мг 1 раз в день. При необходимости дозу можно увеличить до 10 мг 1 раз в сутки. Максимально рекомендованная доза составляет 20 мг 1 раз в день. Хроническая сердечная недостаточность. Рекомендованная начальная доза составляет 1,25 мг 1 раз в день. В зависимости от индивидуальной переносимости дозу следует постепенно повышать до 2,5 мг, 3,75 мг, 5 мг, 7,5 мг и 10 мг 1 раз в день. Максимально рекомендованная доза при лечении ХСН составляет 10 мг препарата Конкор® 1 раз в день. **ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ:** Со стороны сердечно-сосудистой системы – очень часто: брадикардия (у пациентов с ХСН); со стороны пищеварительной системы – часто: тошнота, рвота, диарея, запор. Со стороны респираторной системы – часто: кашель, бронхит, одышка. Со стороны центральной нервной системы – часто: головное головокружение, головная боль. * У пациентов с артериальной гипертензией или стенокардией особенно часто данные симптомы появляются в начале курса лечения. Обычно эти явления носят легкий характер и проходят, как правило, в течение 1-2 недель после начала лечения. Перечень всех побочных эффектов представлен в инструкции по медицинскому применению. **ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ:** Не прерывайте лечение препаратом Конкор® резко и не меняйте рекомендованную дозу без предварительной консультации с врачом, так как это может привести к временному ухудшению деятельности сердца. Лечение не следует прерывать внезапно, особенно у пациентов с ИБС. Если прекращение лечения необходимо, то дозу следует снижать постепенно. На начальных этапах лечения препаратом Конкор® пациенты нуждаются в постоянном наблюдении. Препарат следует применять с осторожностью в следующих случаях: тяжелые формы ХОБЛ и нетяжелые формы бронхиальной астмы; сахарный диабет со значительными колебаниями концентрации глюкозы в крови; симптомы выраженного снижения концентрации глюкозы (гипогликемии) такие как тахикардия, сердцебиение или повышенная потливость могут маскироваться, строгая диета, проведение десенсибилизирующей терапии, AV блокада I степени, стенокардия Принцметала, нарушения периферического артериального кровообращения легкой и умеренной степени (в начале терапии может возникнуть усиление симптомов), псориаз (в т.ч. в анамнезе). Условия хранения: хранить при температуре не выше 30 °C. Хранить в недоступном для детей месте. **УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК:** по рецепту. **СРОК ГОДНОСТИ:** 3 года. **Претензии потребителей и информацию о нежелательных явлениях следует направлять по адресу:** ООО «Мерк», 115054 Москва, ул. Валуева, д. 35, Тел.: +7 495 937 33 04; факс: +7 495 937 33 05, e-mail: safety@merck.ru. *Полная информация по препарату содержится в инструкции по медицинскому применению. Данная версия инструкции по медицинскому применению действительна с 05 сентября 2017. Соответствует МДС Бисопролол V.0.0 2014May23. **Конкор® AM (бисопролол+амлодипин).** Регистрационное удостоверение: ЛП-001137. **ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ГРУППА:** гипотензивное средство комбинированное (бета1-адреноблокатор селективный + блокатор «медленных» кальциевых каналов (БМКК)). **ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА И ДОЗИРОВКА:** таблетки 5 мг + 5 мг, таблетки 5 мг + 10 мг, таблетки 10 мг + 5 мг, таблетки 10 мг + 10 мг. **ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ:** Артериальная гипертензия; замещение терапии монокомпонентными препаратами амлодипина и бисопролола в тех же дозах. **ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ:** по амлодипину: тяжелая артериальная гипотензия; шок (в т.ч. кардиогенный); нестабильная стенокардия (за исключением стенокардии Принцметала), гемодинамически нестабильная сердечная недостаточность после острого инфаркта миокарда, обструкция выходящего отдела левого желудочка (например, клинически значимый аортальный стеноз). По бисопрололу: острая сердечная недостаточность или хроническая сердечная недостаточность (ХСН) в стадии декомпенсации, требующая проведения инотропной терапии; кардиогенный шок; атриовентрикулярная (AV) блокада II и III степени, без электрокардиостимулятора; синдром слабости синусового узла (СССУ); синоатриальная блокада; выраженная брадикардия (ЧСС менее 60 ударов/мин); симптоматическая артериальная гипотензия; тяжелые формы бронхиальной астмы; выраженные нарушения периферического артериального кровообращения или синдром Рейно; феохромоцитома (без одновременного применения альфа-адреноблокаторов); метаболический ацидоз. По комбинации амлодипин / бисопролол: повышенная чувствительность к амлодипину, другим производным дигидропиридина, бисопрололу и/или любому из вспомогательных веществ; детский возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены). **СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ:** внутрь. Принимать утром, независимо от приема пищи, не разжевывая. Продолжительность лечения. Долговременная терапия. Рекомендуется постепенное снижение дозы. Нарушение функции печени. У пациентов с нарушением функции печени выведение амлодипина может быть замедлено. Для пациентов с тяжелыми нарушениями функции печени максимальная суточная доза бисопролола составляет 10 мг. Нарушение функции почек. Пациентам с нарушением функции почек легкой или средней степени тяжести коррекция режима дозирования, как правило, не требуется. Амлодипин не выводится с помощью диализа. Пациентам, подвергающимся диализу, следует назначать амлодипин с особой осторожностью. Для пациентов с выраженными нарушениями функции почек (клиренс креатинина (КК) менее 20 мл/мин) максимальная суточная доза бисопролола составляет 10 мг. Пожилые пациенты. Пожилым пациентам могут назначаться обычные дозы препарата. Осторожно требуется только при увеличении дозы. Дети. Препарат не рекомендуется к применению у детей в возрасте до 18 лет ввиду отсутствия данных по эффективности и безопасности. Рекомендованная суточная доза – 1 таблетка определенной дозировки в день. **ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ:** По амлодипину. Нарушения со стороны нервной системы – часто: сонливость, головокружение, головная боль (особенно в начале лечения); нарушения со стороны органов зрения – часто: нарушение зрения (в т.ч. диплопия); нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта – часто: тошнота, боль в животе, диспепсия, изменение режима дефекации (в т.ч. запор или диарея); нарушения со стороны сердца – часто: ощущение сердцебиения; нарушения со стороны сосудов – часто: «приливы»; нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения – часто: одышка; общие расстройства и нарушения в месте введения – очень часто: периферические отеки; нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани – часто: отеки лодыжек, судороги мышц. По бисопрололу: нарушения со стороны нервной системы – часто: головная боль**, головокружение**, нарушения со стороны сосудов – часто: ощущение холода или онемения в конечностях; нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта – часто: тошнота, рвота, диарея, запор; общие расстройства и нарушения в месте введения – часто: повышенная утомляемость**. ** Особенно часто данные симптомы появляются в начале курса лечения. Обычно эти явления носят легкий характер и проходят, как правило, в течение 1-2 недель после начала лечения. Перечень всех побочных эффектов представлен в инструкции по медицинскому применению. **ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ:** Не прерывайте лечение препаратом Конкор® AM резко и не меняйте рекомендованную дозу без предварительной консультации с врачом, так как это может привести к временному ухудшению деятельности сердца. Лечение не следует прерывать внезапно, особенно у пациентов с ИБС. Если прекращение лечения необходимо, то дозу следует снижать постепенно. По амлодипину. В период приема препарата необходимо контролировать массу тела и потребление натрия, назначенное соответствующей диеты. У пациентов с сердечной недостаточностью III-IV стадии классификации NYHA назначения бета-адреноблокаторов повышают риск возникновения отека легких, что не связано с углублением симптомов течения ХСН. У пациентов с сердечной недостаточностью блокаторы кальциевых каналов, включая амлодипин, следует применять с осторожностью, поскольку они могут увеличить риск сердечно-сосудистых осложнений и летальных случаев у этих пациентов. У пациентов с нарушением функции печени период полувыведения амлодипина и показатели AUC могут быть увеличены, рекомендации по дозированию препарата не установлены. Поэтому применение амлодипина следует начинать с нижней границы диапазона терапевтических доз, и соблюдать осторожность, как в начале лечения, так и при повышении дозы. У пациентов с тяжелым нарушением функции печени может возникнуть необходимость в постоянном мониторинге дозы и тщательном мониторинге состояния пациента. Пациентам с почечной недостаточностью амлодипин назначают в обычных дозах, так как изменения его концентрации в плазме не коррелируют со степенью почечной недостаточности, и амлодипин не диализуется. У пациентов пожилого возраста может увеличиваться T½ и снижаться клиренс амлодипина. По бисопрололу. Внезапная отмена бисопролола может привести к временному ухудшению деятельности сердца. Бисопролол должен назначаться с особой осторожностью пациентам с артериальной гипертензией или стенокардией в сочетании с сердечной недостаточностью. У пациентов с феохромоцитомой бисопролол должен назначаться только после блокады альфа-адренорецепторов (на фоне применения а-адреноблокаторов). Пациенты с псориазом или псориазом в анамнезе бисопролол должен назначаться только после тщательной оценки ожидаемой пользы и риска. У пациентов, подвергавшихся общей анестезии, блокада бета1-адренорецепторов снижает частоту возникновения аритмии и ишемии миокарда во время проведения анестезии и интубации, а также в послеоперационный период. Рекомендуется сохранять блокаду бета1-адренорецепторов периоперационно. Перед проведением общей анестезии анестезиолог должен быть информирован о приеме пациентом бета1-адреноблокаторов из-за риска взаимодействия с другими препаратами, что может привести к брадикардии, подавлению рефлекторной тахикардии и снижению рефлекса для компенсации потери крови. Если необходимо отменить бета1-адреноблокатор перед хирургическим вмешательством, это должно быть выполнено постепенно и завершено примерно за 48 часов до анестезии. При бронхиальной астме или ХОБЛ показана одновременная применение бронходилатирующих средств. У пациентов с бронхиальной астмой возможно увеличение сопротивления дыхательных путей, что требует более высокой дозы бета2-адреномиметиков. У пациентов с ХОБЛ применение бисопролола следует начинать с наименьшей возможной дозы, а пациентам тщательно наблюдать на появление новых симптомов (например, одышки, непереносимости физических нагрузок, кашля). Условия хранения: Хранить при температуре не выше 30 °C. Хранить препарат в недоступном для детей месте! **УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК:** по рецепту. **СРОК ГОДНОСТИ:** 3 года. **Претензии потребителей и информацию о нежелательных явлениях следует направлять по адресу:** ООО «Мерк», 115054 Москва, ул. Валуева, д. 35, Тел.: +7 495 937 33 04; факс: +7 495 937 33 05, e-mail: safety@merck.ru. *Полная информация по препарату содержится в инструкции по медицинскому применению. Данная версия инструкции по медицинскому применению действительна с 29 декабря 2016. Соответствует CCDS Bisoprolol+Amlodipine V5.0 2015Oct12