

ИЗДАЕТСЯ С 1961 ГОДА

КАРДИОЛОГИЯ

ЕЖЕМЕСЯЧНЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ



KARDIOLOGIJA

12'2019

Том 59

ВАЛИДИЗАЦИЯ ШКАЛЫ РИСКА
КРОВОТЕЧЕНИЙ **ОРАКУЛ**
С ПОМОЩЬЮ РЕГИСТРА
РЕКОРД-3

ВТОРИЧНАЯ ПРОФИЛАКТИКА
С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ
ДИСТАНЦИОННЫХ ТЕХНОЛОГИЙ
НА ПСИХОЛОГИЧЕСКИЙ СТАТУС
и **КЖ** при **ИБС**

УРОВЕНЬ **ЛП(А)** ≥ 30 МГ/ДЛ
и МОЛЕКУЛЯРНЫЙ ФЕНОТИП
АПО(А) КАК ПРЕДИКТОРЫ
СТЕНОЗИРУЮЩЕГО
АТЕРОСКЛЕРОЗА СОННЫХ
АРТЕРИЙ

ЗНАЧИМОСТЬ РЕЗУЛЬТАТОВ
КТА для диагностики
СТЕНОЗИРУЮЩЕГО **КА**
у ПАЦИЕНТОВ 70 ЛЕТ и СТАРШЕ

ЗНАЧЕНИЕ ТИПА
КРОВΟΣНАБЖЕНИЯ СЕРДЦА
для ПРОГНОЗА при **ТЭЛА**

РАССЛАБЛЕНИЕ МИОКАРДА
при ПАТОЛОГИИ СЕРДЦА



Преимущества Ксарелто® для профилактики инсульта у пожилых пациентов с ФП



ROCKET AF: Ксарелто® достоверно снижал риск смертельных кровотечений в сравнении с варфарином в том числе у пациентов с ФП пожилого возраста* с нарушением функции почек¹



Однократный режим дозирования и календарная упаковка Ксарелто® могут помочь пожилым пациентам соблюдать ваши рекомендации²⁻⁴



Только Ксарелто® продемонстрировал значимое снижение риска ИМ/ОКС среди ПОАК по данным крупного мета-анализа РКИ⁵

*Результаты представлены для подгруппы пациентов с умеренным нарушением функции почек в исследовании ROCKET AF, средний возраст в которой составил 79 лет. Согласно результатам субанализа у пациентов с ФП в возрасте 75 лет и старше в исследовании ROCKET AF частота инсульта/СЗ и больших кровотечений была сопоставимой на терапии ривароксабаном и варфарином, при более высокой общей частоте больших и небольших клинически значимых кровотечений на терапии ривароксабаном. Имеются ограничения, указанные в первоисточниках. Полные результаты исследований приведены в первоисточниках.

ИМ – инфаркт миокарда; ОКС – острый коронарный синдром; ПОАК – прямые пероральные антикоагулянты; РКИ – рандомизированные клинические исследования; КлКр – клиренс креатинина.

КСАРЕЛТО® Международное непатентованное наименование: ривароксабан. **Лекарственная форма:** таблетки покрытые пленочной оболочкой. 1 таблетка покрытая пленочной оболочкой содержит 15 или 20 мг ривароксабана микроинкапсулированного. **ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ:** – профилактика инсульта и системного тромбоэмболии у пациентов с фибрилляцией предсердий неклапанного происхождения; – лечение тромбоза глубоких вен и тромбоэмболии легочной артерии и профилактика рецидивов ТГВ и ТЭЛА. **ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ.** Повышенная чувствительность к ривароксабану или любым вспомогательным веществам, содержащимся в таблетке; клинически значимые активные кровотечения (например, внутричерепное кровоизлияние, желудочно-кишечные кровотечения); повреждение или состояние, связанное с повышенным риском большого кровотечения, например, имеющаяся или недавно перенесенная желудочно-кишечная язва, наличие злокачественных опухолей с высоким риском кровотечения, недавние травмы головного или спинного мозга, операции на головном, спинном мозге или глазах, внутричерепное кровоизлияние, диагностированный или предполагаемый варикоз вен пищевода, артериовенозные мальформации, аневризмы сосудов или патология сосудов головного или спинного мозга; сопутствующая терапия какими-либо другими антикоагулянтами, например, нефракционированным гепарином, низкомолекулярными гепаринами (эноксапарин, далтепарин и др.), производными гепарина (фондапаринукс и др.), пероральными антикоагулянтами (варфарин, аписабан, дабигатран и др.), кроме случаев перехода с или на ривароксабан или при применении нефракционированного гепарина в дозах, необходимых для обеспечения функционирования центрального венозного или артериального катетера; заболевания печени, протекающие с коагулопатией, которая обуславливает клинически значимый риск кровотечений; беременность и период грудного вскармливания; детский и подростковый возраст до 18 лет (эффективность и безопасность у пациентов данной возрастной группы не установлены); тяжелая степень нарушения функции почек (КлКр <15 мл/мин) (клинические данные о применении ривароксабана у данной категории пациентов отсутствуют); врожденный дефицит лактазы, непереносимость лактозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция (в связи с наличием в составе лактозы). **С ОСТОРОЖНОСТЬЮ:** 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, бронхоэктазах или легочном кровотечении 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); У пациентов, получающих одновременно лекарственные препараты, влияющие на гемостаз, например, нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), антиагреганты, другие антитромботические средства

или селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС) и селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина (СИОЗСН). Ривароксабан не рекомендуется к применению у пациентов, получающих системное лечение противогрибковыми препаратами азоловой группы (например, кетоконазолом) или ингибиторами протеазы 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 протеазы ВИЧ, после начала лечения должны находиться под пристальным контролем для своевременного обнаружения осложнений в форме кровотечений. **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) варьируются в зависимости от локализации, интенсивности 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. Часто отмечаются анемия (включая соответствующие лабораторные параметры), головокружение, головная боль, кровоизлияние в глаз (включая кровоизлияние в конъюнктиву), выраженное снижение артериального давления, гематома, носовое кровотечение, кровохарканье, кровоточивость десен, желудочно-кишечное кровотечение (включая ректальное кровотечение), боль в животе, диспепсия, тошнота, запор⁶, диарея, рвота⁶, кожный зуд (включая нечастые случаи генерализованного зуда), кожная сыпь, экхимоз, кожные и подкожные кровоизлияния, боль в конечностях⁶, кровотечение из урогенитального тракта (включая гематурию и меноррагию⁶), нарушение функции почек (включая повышение концентрации креатинина, повышение концентрации мочевины⁶), лихорадка⁶, периферические отеки, снижение общей мышечной силы и тонуса (включая слабость, астению), повышение активности «печеночных» трансаминаз, кровоизлияния после проведенных процедур (включая послеоперационную анемию и кровотечение из раны), гематома.

⁶ Наблюдались преимущественно после больших ортопедических операций на нижних конечностях.

⁸ Наблюдались при лечении ВТЭ как очень частые у женщин в возрасте <55 лет.

Регистрационный номер: ЛП-001457. Актуальная версия инструкции от 17.08.2018.

Владелец регистрационного удостоверения и производитель: Байер АГ, Германия. Отпускается по рецепту врача. Подробная информация содержится в инструкции по применению.

Литература: 1. Fox K.A., et al. Eur Heart J. 2011; 32(19): 2387–94. 2. McHorney C.A., et al. Curr Med Res Opin. 2015 Dec; 31(12): 2167–73. 3. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Ксарелто® 15/20 мг ЛП-001457. Актуальная версия инструкции от 17.08.2018. 4. Kirchhof P., et al. Journal of the American College of Cardiology Jul 2018; 72 (2): 141–153. 5. Mak K.-H. BMJ Open. 2012; 2: e001592.

КАРДИОЛОГИЯ

ЕЖЕМЕСЯЧНЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

KARDIOLOGIJA

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

12'2019

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)
Беграмбекова Ю. Л. (Москва)	Козиолова Н. А. (Пермь)	Филиппатос Герасимос (Греция)
Бойцов С. А. (Москва)	Лопатин Ю. М. (Волгоград)	Фомин И. В. (Н. Новгород)
Васюк Ю. А. (Москва)	Мамедов М. Н. (Москва)	Чесникова А. И. (Ростов-на-Дону)
Галявич А. С. (Казань)	Марцевич С. Ю. (Москва)	Шляхто Е. В. (Санкт-Петербург)
Гарганеева А. А. (Томск)	Недогода С. В. (Волгоград)	Явелов И. С. (Москва)
Гендлин Г. Е. (Москва)	Оганов Р. Г. (Москва)	Albert Waldo (США)
Гиляревский С. Р. (Москва)	Орлова Я. А. (Москва)	Cappato Riccardo (Италия)
Глезер М. Г. (Москва)	Палеев Н. Р. (Москва)	ČEŠKA Richard (Чехия)
Голицын С. П. (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)	Джусипов А. К. (Казахстан)	Попович М. И. (Молдавия)
Азизов В. А. (Азербайджан)	Иоселиани Д. Г. (Москва)	Савина Н. М. (Москва)
Атьков О. Ю. (Москва)	Карпов Р. С. (Томск)	Терещенко С. Н. (Москва)
Белов Ю. В. (Москва)	Коваленко В. Н. (Украина)	Чазов Е. И. (Москва)
Габинский Я. Л. (Екатеринбург)	Курбанов Р. Д. (Узбекистан)	Шалаев С. В. (Тюмень)

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

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

Отпечатано в ПК ПРИНТЭКС. Дата выхода 18.12.2019. Тираж 5 000 экз.

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

© ООО «Общество специалистов по сердечной недостаточности»

KARDIOLOGIJA

MONTHLY JOURNAL

КАРДИОЛОГИЯ

ЕЖЕМЕСЯЧНЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

12'2019

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)

Alekhin M. N. (Moscow)

Anker Stefan (Germany)

Ardashev A. V. (Moscow)

Aronov D. M. (Moscow)

Batyrallyev T. A. (Kyrgyzstan)

Begrambekova Yu. L. (Moscow)

Boytssov S. A. (Moscow)

Vasyuk Yu. A. (Moscow)

Galyavich A. S. (Kazan)

Garganeeva A. A. (Tomsk)

Gendlin G. E. (Moscow)

Gilyarevsky S. R. (Moscow)

Glezer M. G. (Moscow)

Golitsyn S. P. (Moscow)

Gurevich M. A. (Moscow)

Deev A. D. (Moscow)

Dovgalevsky P. Ya. (Saratov)

Drapkina O. M. (Moscow)

Duplyakov D. V. (Samara)

Zadionchenko V. S. (Moscow)

Zateyschikov D. A. (Moscow)

Kapelko V. I. (Moscow)

Karpov Yu. A. (Moscow)

Kobalava Zh. D. (Moscow)

Koziova N. A. (Perm)

Lopatin Yu. M. (Volgograd)

Mamedov M. N. (Moscow)

Martsevich S. J. (Moscow)

Nedogoda S. V. (Volgograd)

Oganov R. G. (Moscow)

Orlova Ia. A. (Moscow)

Paleev N. R. (Moscow)

Panchenko E. P. (Moscow)

Perepech N. B. (S-Petersburg)

Pershukov I. V. (Voronezh)

Pogosova N. V. (Moscow)

Pokrovsky A. V. (Moscow)

Rozenshtaukh L. V. (Moscow)

Sokolov E. I. (Moscow)

Seferovich Petar (Serbia)

Sytnikova M. Yu. (S-Petersburg)

Skibitsky V. V. (Krasnodar)

Tarlovskaya E. I. (N-Novgorod)

Filippatos Gerasimos (Greece)

Fomin I. V. (N-Novgorod)

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

Shlyakhto E. V. (S-Petersburg)

Yavelov I. S. (Moscow)

Albert Waldo (USA)

Cappato Riccardo (Italy)

ČEŠKA Richard (Czech Republic)

Ma Chang-Sheng (China)

C. Michael Valentine (USA)

Samuel Lévy (French)

EDITORIAL COUNCIL

Adamyan K. G. (Armenia)

Azizov V. A. (Azerbaijan)

Atkov O. Yu. (Moscow)

Belov Y. V. (Moscow)

Gabinsky Y. L. (Yekaterinburg)

Dzhusipov A. K. (Kazakhstan)

Iosseliani D. G. (Moscow)

Karpov R. S. (Tomsk)

Kovalenko V. N. (Ukraine)

Kurbanov R. D. (Uzbekistan)

Popovich M. I. (Moldova)

Savina N. M. (Moscow)

Tereshchenko S. N. (Moscow)

Chazov E. I. (Moscow)

Shalaev S. V. (Moscow)

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

Complete versions of all issues are published: www.elibrary.ru

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

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

Printed in PC PRINTEX.

Periodicity – 12 issues per year.

Circulation – 5 000 copies.

Reprint is possible only with permission of publishing house.

© ООО «Общество специалистов по сердечной недостаточности»

Содержание

ОСТРЫЙ КОРОНАРНЫЙ СИНДРОМ

Минушкина Л. О., Эрлих А. Д.,
Бражник В. А., Затеищников Д. А.
Внешняя валидация шкалы риска
кровотечений ОРАКУЛ с помощью
базы данных регистра РЕКОРД-3

ИШЕМИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ СЕРДЦА

Погосова Н. В., Салбиева А. О., Соколова О. Ю.,
Аушева А. К., Карпова А. В., Еганын Р. А.,
Суворов А. Ю., Никитюк Д. Б., Драпкина О. М.
Влияние программ вторичной профилактики
с использованием дистанционных технологий
на психологический статус и качество
жизни пациентов с ишемической болезнью
сердца и абдоминальным ожирением

АТЕРОСКЛЕРОЗ

Тмоян Н. А., Афанасьева О. И., Ежов М. В.,
Клесарева Е. А., Афанасьева М. И., Разова О. А.,
Балахонova Т. В., Покровский С. Н.
Липопротеид(а), полиморфизм
апобелка(а) и аутоантитела против
липопротеида(а) при стенозирующем
атеросклерозе сонных артерий

Козлов С. Г., Чернова О. В.,
Веселова Т. Н., Терновой С. К.
Компьютерная томографическая ангиография
коронарных артерий в диагностике
стенозирующего коронарного атеросклероза
у пациентов в возрасте 70 лет и старше

Васильцева О. Я., Ворожцова И. Н.,
Лавров А. Г., Карпов Р. С.
Значение типа кровоснабжения сердца
для прогноза при легочной эмболии

ОБЗОРЫ

Капелько В. И.
Почему расслабление миокарда всегда
замедляется при патологии сердца?

ЮБИЛЕЙ

Соколов Евгений Иванович
(к 90-летию со дня рождения)

Contents

ACUTE CORONARY SYNDROME

- 5 Minushkina L. O., Erlikh A. D.,
Brazhnik V. A., Zateyshchikov D. A.
Assessment of the Bleeding Risk Scale
of the ORACLE Bleeding Risk Score Using
the Database of the RECORD 3 Registry

ISCHEMIC HEART DISEASE

- 11 Pogosova N. V., Salbieva A. O., Sokolova O. Y.,
Ausheva A. K., Karpova A. V., Eganyan R. A.,
Suvorov A. Y., Nikityuk D. B., Drapkina O. M.
The Impact of Secondary Prevention
Programs Incorporating Remote
Technologies on Psychological Well-Being
and Quality of Life in Coronary Heart
Disease Patients with Abdominal Obesity

ATHEROSCLEROSIS

- 20 Tmoyan N. A., Afanasieva O. I., Ezhov M. V.,
Klesareva E. A., Afanasieva M. I., Razova O. A.,
Balakhonova T. V., Pokrovsky S. N.
Lipoprotein(a) Level, Apolipoprotein(a)
Polymorphism and Autoantibodies
Against Lipoprotein(a) in Patients
with Stenotic Carotid Atherosclerosis
- 28 Kozlov S. G., Chernova O. V.,
Veselova T. N., Ternovoy S. K.
The Diagnostic Accuracy of Coronary
Computed Tomography Angiography
in the Diagnosis of Stable Coronary Artery
Disease in Patients Aged 70 Years and Older

- 35 Vasil'tseva O. YA., Vorozhtsova I. N.,
Lavrov A. G., Karpov R. S.
The Importance of the Type of Heart Circulation
for the Prognosis of Pulmonary Embolism

LITERATURE REVIEWS

- 44 Kapelko V. I.
Why Myocardial Relaxation Always
Slows at Cardiac Pathology?

JUBILEE

- 52 Sokolov Evgeniy Ivanovich
(to the 90th birthday)

Содержание

ПРАКТИЧЕСКАЯ КАРДИОЛОГИЯ

КЛИНИЧЕСКИЕ СЕМИНАРЫ

Ткачева О. Н., Беленков Ю. Н.,
Карпов Ю. А., Зырянов С. К.
Проблемы гериатрии
в кардиологической практике

Кузьмин О. Б., Бучнева Н. В.,
Жежа В. В., Сердюк С. В.
Резистентная и рефрактерная артериальная
гипертензия: почка, нейрогормональный
дисбаланс и подходы к антигипертензивной
лекарственной терапии

Козиолова Н. А., Полянская Е. А.,
Чернявина А. И., Миронова С. В.
Фибрилляция предсердий у больных,
находящихся на диализной терапии:
эпидемиология, прогноз и выбор
антикоагулянтной терапии

Сабитов Е. Т., Дюсупов А. А.,
Абдрахманов А. С., Орехов А. Ю., Турубаев Е. М.
Ресинхронизирующая терапия
при хронической сердечной недостаточности:
диагностические и лечебные подходы

КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

Кошелева Н. А., Никитина Н. М., Андреева Е. Ю.
Случай редкого сочетания системной
красной волчанки, антифосфолипидного
синдрома и инфаркта миокарда

Contents

PRACTICAL CARDIOLOGY

CLINICAL SEMINARS

54 Tkacheva O. N., Belenkov Yu. N.,
Karpov Yu. A., Zyryanov S. K.
Gerontology Issues
in Cardiology Practice

64 Kuzmin O. B., Buchneva N. V.,
Zhezha V. V., Serdyuk S. V.
Resistant and Refractory Arterial
Hypertension: Kidney, Neurohormonal
Imbalance, and Approaches
to Antihypertensive Drug Therapy

72 Koziolova N. A., Polyanskaya E. A.,
Chernyavina A. I., Mironova S. V.
Atrial Fibrillation in Patients
on Dialysis Therapy: Epidemiology,
Prognosis and Choice
of Anticoagulant Therapy

84 Sabitov Ye. T., Dussupov A. A.,
Abdrahmanov A. S., Orekhov A. Yu., Turubaev E. M.
Resynchronization Therapy
for Chronic Heart Failure: Diagnostic
and Therapeutic Approaches

CASE REPORTS

92 Kosheleva N. A., Nikitina N. M., Andreeva E. Yu.
Case of a Combination of Lupus
Erythematosus, Antiphospholipid
Syndrome and Myocardial Infarction

Минушкина Л. О.¹, Эрлих А. Д.², Бражник В. А.³, Затеищikov Д. А.³

¹ ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» УД Президента России, Москва, Россия

² ГБУЗ «ГКБ №29 им. Н. Э. Баумана» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия

³ ГБУЗ «ГКБ №51» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия

ВНЕШНЯЯ ВАЛИДАЦИЯ ШКАЛЫ РИСКА КРОВОТЕЧЕНИЙ ОРАКУЛ С ПОМОЩЬЮ БАЗЫ ДАННЫХ РЕГИСТРА РЕКОРД-3

Ключевые слова: острый коронарный синдром, кровотечения, шкала оценки риска, валидация.

Ссылка для цитирования: Минушкина Л. О., Эрлих А. Д., Бражник В. А., Затеищikov Д. А. Внешняя валидация шкалы риска кровотечений ОРАКУЛ с помощью базы данных регистра РЕКОРД-3. Кардиология. 2019;59(12):5–10.

РЕЗЮМЕ

Цель исследования. Валидация разработанной отечественной шкалы оценки риска кровотечений ОРАКУЛ у больных с острым коронарным синдромом (ОКС) на материале независимой выборки пациентов с этой патологией. **Материалы и методы.** Внешняя валидация шкалы ОРАКУЛ проведена на материале независимого наблюдательного исследования РЕКОРД-3, в который включались все пациенты с ОКС, госпитализированные в течение 1 мес (март–апрель 2015 г.) в 47 центрах из 37 российских городов 21 российского региона. Всего в регистр РЕКОРД-3 были включены 2370 больных, средний возраст составил 64,2±11,96 года. У 821 (34,6%) больного имелся ОКС с подъемом сегмента ST, у остальных – ОКС без подъема ST. **Результаты.** В регистре РЕКОРД-3 фиксировались случаи кровотечений, развившиеся за время пребывания в стационаре (n=34; 1,43%); случаи кровотечения в стационаре, которые потребовали отмены антитромботического лечения (n=16; 0,68%), а также случаи кровотечения в стационаре, которые потребовали медикаментозного, хирургического лечения или гемотрансфузии (n=16; 0,68%). В течение 6 мес наблюдения после выписки из стационара зарегистрировано 48 геморрагических осложнений. Диагностическая ценность шкалы ОРАКУЛ для оценки риска любых кровотечений, развившихся в стационаре, при индексной госпитализации была хорошей (С-критерий 0,691±0,050; p<0,001), чувствительность модели составила 58,1%, специфичность 73,9%. Ранее на когорте больных ОРАКУЛ диагностическая ценность шкалы составила для кровотечений, развившихся в стационаре, 0,777±0,046. Достоверных различий значимости шкалы ОРАКУЛ в двух когортах не было (p=0,102). Для оценки риска кровотечений в течение 6 мес площадь под ROC-кривой (С-критерий) составила 0,628±0,045 (p=0,003). Чувствительность модели составила 53,9%, специфичность 73,7%. На когорте исследования ОРАКУЛ, соответственно, площадь под ROC-кривой – 0,748±0,048 (p=0,071). **Заключение.** Шкала ОРАКУЛ обладает достаточной статистической мощностью для прогнозирования кровотечений, развившихся как в стационаре, так и после выписки из стационара, что подтверждено внешней валидацией.

Minushkina L. O.¹, Erlikh A. D.², Brazhnik V. A.³, Zateyshchikov D. A.³

¹ Central State Medical Academy, President Affairs Department RF, Moscow, Russia

² Moscow Bauman City Hospital №29, Moscow, Russia

³ City Clinical Hospital №51, Moscow, Russia

EXTERNAL VALIDATION OF THE ORACLE BLEEDING RISK SCORE USING THE DATABASE OF THE RECORD 3 REGISTRY

Keywords: acute coronary syndrome; bleeding; risk; score; validation.

For citation: Minushkina L. O., Erlikh A. D., Brazhnik V. A., Zateyshchikov D. A. External Validation of the ORACLE Bleeding Risk Score Using the Database of the RECORD 3 Registry. Kardiologiya. 2019;59(12):5–10.

SUMMARY

Aim. To validate a domestic scale for assessment risk of bleeding ORACUL (OPAKUL) based on an independent sample of patients with acute coronary syndrome (ACS). **Materials and methods.** External validation of the ORACUL score was carried out using database of an independent observational study RECORD-3 which comprised data from all patients hospitalized for 1 month (march-april 2015) in 47 centers of 37 cities in 21 regions of Russia. Total number of included patients was 2370, mean age 64.2±11.96 years, 821 patients (34.6%) had ST-elevation, other patients – non-ST elevation ACS. **Results.** The following bleeding events were registered in RECORD-3: bleedings during hospitalization (n=34, 1.43%), in-hospital bleedings requiring withdrawal of antithrombotic treatment (n=16, 0.68%), in-hospital bleedings, which required drug or surgical treatment or hemotransfusion (n=16, 0.68%). Forty eight hemorrhagic complications were registered during 6 months of observation after hospital discharge. Diagnostic value of the ORACUL score for estimation of risk of bleedings during index hospitalization was good (C-criterion 0.691±0.050; p<0.001), sensitivity

of the model was 58.1%, specificity 79.9%. Earlier on the cohort of patients of the ORACUL study diagnostic value of the score for in-hospital bleedings was found to be 0.777 ± 0.046 . Difference of diagnostic values was inessential. For estimation of the bleeding risk during 6 months of post discharge observation area under the ROC curve (C-criterion) was 0.628 ± 0.045 ($p=0.003$), sensitivity and specificity of the model were 53.9 and 73.7%, respectively. On the ORACUL study cohort AUC 0.748 ± 0.048 ($p=0.071$). *Conclusion.* External validation confirmed that statistical power of the OCACUL score is sufficient for prediction of bleedings during both periods of hospitalization and after hospital discharge.

Information about the corresponding author: Minushkina Larisa O. – MD, professor. E-mail: minushkina@mail.ru

Оценка геморрагического риска является принципиально значимой для больных с острым коронарным синдромом (ОКС). Показано, что развитие кровотечений ассоциировано с последующим увеличением риска атеротромботических осложнений. Оценка геморрагического риска может влиять на выбор стратегии антитромботической терапии – АТТ (предпочтение двух- или трехкомпонентной АТТ у больных с мерцательной аритмией – МА, возможность проведения продленной двухкомпонентной АТТ, возможность деэскалации АТТ) [1, 2]. Для оценки геморрагического риска у больных с ОКС чаще всего предлагается использовать шкалу CRUSADE [3]. Риск кровотечений у больных с МА при антикоагулянтной терапии можно оценивать с использованием шкал HASBLED и ACTION. Существуют и другие методы оценки риска. В 2019 г. мы впервые опубликовали данные о разработке шкалы оценки риска ОРАКУЛ, рассчитанной на базе данных одноименного исследования [4]. Шкала в целом показала высокую диагностическую ценность в отношении клинически значимых кровотечений у больных, перенесших ОКС (С-критерий 0,762, чувствительность – 62%, специфичность – 78%). Целью настоящего исследования было проведение валидации шкалы ОРАКУЛ на материале независимой выборки больных ОКС.

Материалы и методы

Внешняя валидация шкалы ОРАКУЛ была проведена на материале независимого наблюдательного исследования РЕКОРД-3. В регистр РЕКОРД-3 включались все пациенты с ОКС, госпитализированные в течение 1 мес (март – апрель 2015 г.) в 47 центрах из 37 российских городов 21 российского региона [5]. Среди центров, участвующих в регистре, 34% были районными, 30% городскими, а 26% – больницами областного, краевого или республиканского подчинения. Возможность выполнить коронарографию и чрескожные коронарные вмешательства (ЧКВ) имели 26 (55%) центров («инвазивные»). Всего в регистр РЕКОРД-3 были включены 2370 больных с ОКС. Средний возраст составил $64,2 \pm 11,96$ года. У 821 (34,6%) больного имелся ОКС с подъемом сегмента ST (ОКСпST), у остальных – ОКС без подъема сегмента ST (ОКСбпST). Первичное ЧКВ получили 680 (31,3%) больных, тромболитическую тера-

пию (ТАТ) – 285 (13,1%). Двухкомпонентная АТТ проводилась у 1842 (84,7%) больных, пероральные антикоагулянты получали 122 (5,1%) пациента.

В регистре РЕКОРД-3 фиксировались случаи кровотечений, развившиеся за время пребывания в стационаре ($n=34$; 1,43%); случаи кровотечения в стационаре, при которых потребовалась отмена АТТ ($n=16$; 0,68%), а также случаи кровотечения в стационаре, обусловившие необходимость медикаментозного, хирургического лечения или гемотрансфузии ($n=16$; 0,68%). Кроме того, регистрировались случаи любых кровотечений, развившихся после выписки из стационара в течение 6 мес от начала ОКС. Степень тяжести кровотечений с использованием любых стандартизированных критериев у пациентов в регистре РЕКОРД-3 не оценивалась.

Шкала расчета риска кровотечений ОРАКУЛ (табл. 1) [4] была разработана на материале исследования ОРАКУЛ II (ОбостРение ишемической болезни сердца: логиКо-вероятностные Пути прогнозирования течения для оптимизации Лечения). Исследование было орга-

Таблица 1. Шкала ОРАКУЛ

Показатель	Оценка, баллы
Возраст, годы	
• моложе 55	0
• 56–65	8
• 66–75	16
• старше 75	24
Гемоглобин при поступлении, г/л	
• выше 125	0
• 100–125	48
• ниже 100	96
Класс ОШН по Killip при поступлении	
• I	0
• II–IV	17
Клиренс креатинина, мл/мин	
• выше 90	0
• 60–89	6
• ниже 60	12
Язвенная болезнь желудка или двенадцатиперстной кишки в анамнезе	20
Применение антикоагулянтов в сочетании с антиагрегантами после ОКС (двух- или трехкомпонентная терапия)	36
ЧКВ во время индексной госпитализации	38

ОШН – острая сердечная недостаточность; ОКС – острый коронарный синдром; ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство.

низовано и проведено кафедрой терапии, кардиологии и функциональной диагностики с курсом нефрологии ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» УД Президента РФ. В многоцентровое наблюдательное исследование включались больные с ОКС, имевшие показания к проведению ЧКВ в настоящую госпитализацию. В 4 инвазивных сосудистых центрах Москвы (ГБУЗ ГКБ №51 ДЗМ), Астрахани (ГБУЗ АО «Городская клиническая больница №3 им. С.М. Кирова»), Казани (ГАУЗ «Республиканская клиническая больница» МЗ РТ) и Краснодара (ГБУЗ «НИИ-ККБ №1») в 2014–2017 гг. были включены в исследование 1502 больных ОКС (59,5% мужчин). Средний возраст больных составил $65,7 \pm 12,9$ года. В течение 12 мес наблюдения фиксировались все случаи кровотечений. Оценка тяжести кровотечений проводилась по шкале BARC [6]. Разработанная шкала риска кровотечений ОРАКУЛ представлена в виде онлайн-кальку-

лятора – <https://oracul.msk.ru/calculators/index> – с возможностью генерации печатной формы вкладного листа к истории болезни.

Ограничением процедуры валидации является то, что в исследовании РЕКОРД-3 не фиксировалось наличие язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки в анамнезе больных. Этот фактор при расчете риска по шкале ОРАКУЛ не учитывался.

Исследования проводились в соответствии с принципами Хельсинкской декларации.

Статистическую обработку данных исследования проводили с помощью программы SPSS 23.0 и MedCalc 18.5. Для количественных показателей выполняли анализ распределения и критериев его соответствия нормальному. Данные представлены в виде средних величин и стандартного отклонения ($M \pm SD$). Если распределение переменных соответствовало нормальному, для анализа их различия применяли t-критерий

Таблица 2. Клиническая характеристика больных, включенных в регистры ОРАКУЛ II и РЕКОРД-3

Показатель	ОРАКУЛ II (n=1502)	РЕКОРД-3 (n=2370)	p
Мужчины/женщины	894 (59,5)/608 (40,5)	1440 (60,8)/930 (39,2)	0,421
Возраст при включении, годы	$65,7 \pm 12,9$	$64,2 \pm 11,963$	0,049
ИМТ, кг/м ²	$28,3 \pm 4,99$	$28,96 \pm 5,078$	0,998
ОКСпST/ОКСбпST	660 (34,7)/942 (64,3)	821 (34,6)/1549 (65,4)	0,486
ИМ в анамнезе	473 (31,5)	781 (33,0)	0,331
АГ	1320 (87,9)	2035 (86)	0,089
Инсульт в анамнезе	164 (12,6)	165 (7)	<0,001
ХСН до настоящей госпитализации	769 (51,2)	1129 (48)	0,052
СКФ, мл/мин/1,73 м ²	$78,4 \pm 32,5$	$84,34 \pm 40,934$	<0,0001
Сахарный диабет	354 (23,6)	446 (19)	0,0006
Мерцательная аритмия	285 (18,9)	313 (13)	<0,001
Курение	408 (27)	647 (27)	1,000
Оценка по шкале GRACE >108 баллов, %	87,4	67,5	<0,0001
ОСН $\geq$ II класса по Killip, %	21,6	16	<0,001
Первичное ЧКВ	856 (57)	680 (31,3)	<0,0001
Тромболитическая терапия*	24 (3,6)	260 (31,6)	<0,0001
АТТ на догоспитальном этапе			
АСК	1145 (76)	2072 (87)	<0,001
АСК в нагрузочной дозе	1085 (94)	1319 (64)	<0,001
Клопидогрел	1050 (69)	1675 (71)	0,238
Клопидогрел в нагрузочной дозе	925 (88)	1238 (74)	<0,001
Гепарин	1052 (70)	1709 (72,1)	0,335
Терапия при выписке из стационара			
АСК	1421 (94,6)	1958 (87)	<0,0001
Клопидогрел	760 (50,6)	1554 (69)	<0,0001
Тикагрелор	659 (43,9)	254 (11)	<0,0001
Двухкомпонентная АТТ	1334 (88,8)	1842 (84,7)	<0,0001
Варфарин	81 (5,4)	74 (3)	0,002
НПОАК	54 (3,6)	48 (2)	0,002

Данные представлены в виде абсолютного числа больных (%), если не указано другое. * – процент от числа больных с ОКСпST. ИМТ – индекс массы тела; ОКСпST – острый коронарный синдром с подъемом сегмента ST; ОКСбпST – острый коронарный синдром без подъема сегмента ST; ИМ – инфаркт миокарда; АГ – артериальная гипертензия; ХСН – хроническая сердечная недостаточность; СКФ – скорость клубочковой фильтрации; ОСН – острая сердечная недостаточность; ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство; АТТ – антитромботическая терапия; АСК – ацетилсалициловая кислота; НПОАК – новые пероральные антикоагулянты.

Стьюдента. При распределении, отличном от нормального, применяли непараметрические методы анализа. Дискретные величины сравнивали с помощью критерия χ^2 Пирсона. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Внешнюю валидацию проводили с помощью ROC-анализа. Анализ диагностической точности тестируемой шкалы осуществляли путем построения характеристических кривых. Для каждого тестируемого диагностического критерия рассчитывали чувствительность и специфичность. Сравнение диагностической значимости в разных клинических группах проводили путем сравнения площадей под ROC-кривыми с помощью теста McNail. Классификацию и оценку согласия модели и реальных данных выполняли с помощью метода Хосмера–Лемешова. Классификацию считали адекватной при $p > 0,20$.

Результаты

Сравнение клинических характеристик пациентов, включенных в исследование ОРАКУЛ II и РЕКОРД-3, представлено в табл. 2. Когорта пациентов в исследовании группы ОРАКУЛ была несколько старше, больные чаще имели сахарный диабет, нарушение функции почек, МА. В исследовании ОРАКУЛ большему числу пациентов были выполнены ЧКВ. Следует отметить, что в исследовании ОРАКУЛ все случаи ЧКВ были первичными. Доля больных, получавших ТЛТ, в регистре ОРАКУЛ была очень небольшой; это связано с тем, что в исследовании участвовали только инвазивные центры. В регистре РЕКОРД ТЛТ при ОКСпСТ была проведена более чем у 30% больных. В этом исследовании принимали участие большое количество неинвазивных центров. На догоспитальном этапе больные из исследования ОРАКУЛ несколько реже получали ацетилсалициловую кислоту, хотя она чаще назначалась в нагрузочной дозе. При сравнении проводимой АТТ на момент выписки из стационара оказалось, что больные в регистре РЕКОРД реже получали двухкомпонентную АТТ и терапию тикагрелором.

Частота кровотечений в регистрах ОРАКУЛ II и РЕКОРД-3 представлена в табл. 3. Поскольку оценка тяжести кровотечений по шкале BARC в регистре РЕКОРД-3 не проводилась, была сопоставлена частота всех кровотечений, а также кровотечений, требующих отмены АТТ или лечения.

Общее число кровотечений, развившихся в стационаре, в регистре РЕКОРД-3 было меньше, чем в исследовании ОРАКУЛ ($p = 0,0012$). Кроме того, оказалась меньше частота кровотечений, требующих лечения.

Через 6 мес наблюдения в регистре РЕКОРД было зарегистрировано 48 (2%) случаев кровотечения, в исследовании ОРАКУЛ – значительно больше ($p < 0,001$).

Диагностическая ценность шкалы ОРАКУЛ для оценки риска любых кровотечений, развившихся в стационаре, при индексной госпитализации была высокой (С-критерий $0,691 \pm 0,050$; $p < 0,001$), чувствительность модели составила 58,1%, специфичность 73,9% (рис. 1). Ранее для когорты больных ОРАКУЛ диагностическая ценность шкалы для кровотечений, развившихся в стационаре, составила $0,777 \pm 0,046$. Диагностическая ценность шкалы в двух регистрах существенно не отличалась ($p = 0,102$, тест McNail).

Для оценки риска кровотечений в течение 6 мес наблюдения площадь под ROC-кривой (С-критерий) составила $0,628 \pm 0,045$ ($p = 0,003$; рис. 2). Чувствительность модели составила 53,9%, специфичность 73,7%. Для когорты исследования ОРАКУЛ площадь под ROC-кривой составила $0,748 \pm 0,048$ ($p = 0,071$, тест McNail).

Частота кровотечений, развившихся в стационаре, у больных с оценкой по шкале ОРАКУЛ 0–67 баллов составила 0,89%, с оценкой 68–107 баллов – 1,89%, с оценкой 108–133 балла – 6,86%, с оценкой более 133 баллов – 6,54%.

Частота кровотечений, фиксировавшихся в течение 6 мес после выписки из стационара, для больных с оценкой по шкале ОРАКУЛ 0–67 баллов составила 1,6%, с оценкой 68–107 баллов – 2,4%, с оценкой 108–133 балла – 7,8%, с оценкой более 133 баллов – 6,9%.

Таблица 3. Частота кровотечений у больных с ОКС в регистрах ОРАКУЛ II и РЕКОРД-3

Показатель	ОРАКУЛ II (n=1502)	РЕКОРД-3 (n=2370)	p
В период первичной госпитализации			
Все	39 (2,59)	34 (1,43)	0,0012
Кровотечения по шкале BARC 2–5-го типа	26 (1,73)	–	–
Требующие лечения	7 (0,46)	16 (0,68)	0,38
Требующие отмены АТТ	17 (1,13)	16 (0,68)	0,0138
За 6 мес наблюдения			
Все	111 (7,3)	48 (2)	<0,001
Кровотечения по шкале BARC 2–5-го типа	28 (1,86)	–	–
Кровотечения по шкале BARC 3–5-го типа	9 (0,59)	–	–

ОКС – острый коронарный синдром; АТТ – антитромботическая терапия.

Рисунок 1. Диагностическая ценность шкалы ОРАКУЛ в исследовании РЕКОРД-3 (кровоотечения, развившиеся в стационаре)

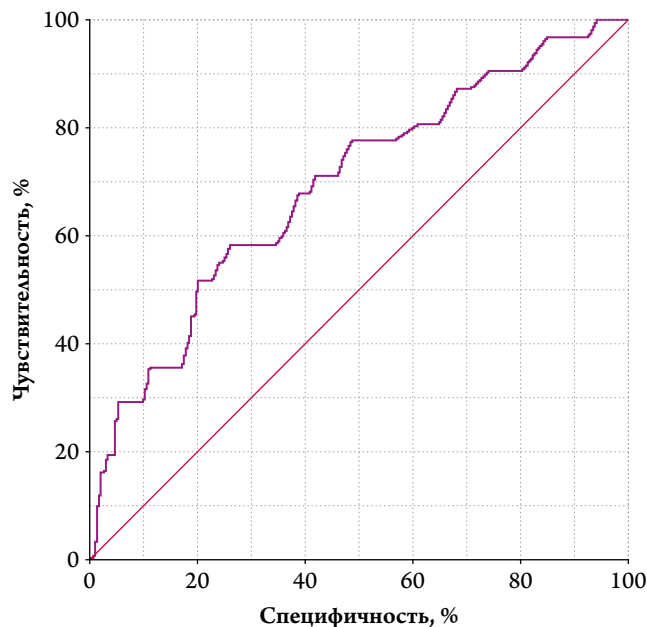
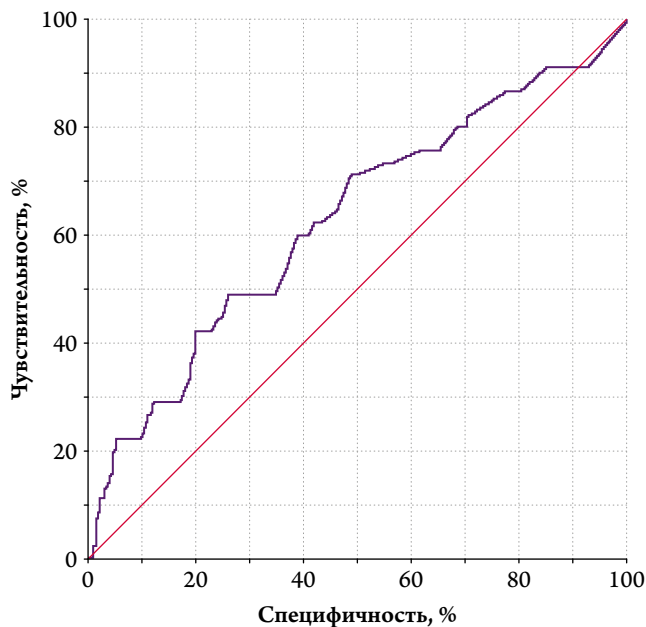
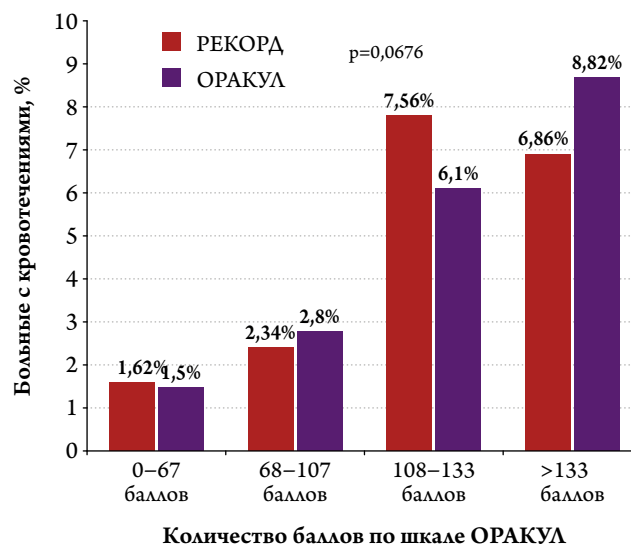


Рисунок 2. Диагностическая ценность шкалы ОРАКУЛ в исследовании РЕКОРД-3 (кровоотечения в течение 6 мес после выписки)



Классификационные интервалы, рассчитанные для шкалы ОРАКУЛ (рис. 3), соответствовали ожидаемым классификационным интервалам и в когорте исследования РЕКОРД-3 ($p=0,534$; тест Хосмера–Лемешова). Таким образом, при оценке по шкале ОРАКУЛ 0–67 баллов риск кровоотечений является низким, 68–107 баллов – умеренным, 108–133 балла – высоким и более 133 баллов – очень высоким.

Рисунок 3. Частота клинически значимых кровоотечений в исследованиях РЕКОРД и ОРАКУЛ в зависимости от балльной оценки по шкале ОРАКУЛ



Обсуждение

При анализе клинических характеристик больных, включенных в регистры ОРАКУЛ II и РЕКОРД-3, были выявлены достоверные различия по частоте выявления сопутствующей патологии, выполнения реваскуляризации и по медикаментозной терапии. Различия по характеристикам связаны с различиями по критериям включения больных: в исследования ОРАКУЛ II включались только больные, имевшие показания к проведению ЧКВ при индексной госпитализации в связи с настоящим эпизодом ОКС [7]. В регистр РЕКОРД-3 включались все больные с ОКС [5]. С этим же связана существенно большая доля больных с умеренным и высоким риском по шкале GRACE среди участников исследования ОРАКУЛ.

Кроме того, в исследовании ОРАКУЛ принимали участие только инвазивные сосудистые центры, а в регистре РЕКОРД было значительное число неинвазивных центров.

Различия в проводимой АТТ – более высокая частота назначения тикагрелора, двухкомпонентной АТТ, назначения антикоагулянтов – объясняют существенно большую частоту кровоотечений, развившихся в стационаре, в регистре ОРАКУЛ II.

В целом диагностическая ценность шкалы ОРАКУЛ, оцененная на материале регистра РЕКОРД-3, оказалась несколько ниже, чем при внутренней валидации. Это может быть связано с особенностями сбора данных – в регистре РЕКОРД-3 не учтено наличие анамнеза язвенной болезни, а также не проводилась оценка тяжести и значимости кровоотечений по какой-либо из используемых шкал. Отсутствие детальной классификации кровоотечений в регистре РЕКОРД-3 относится к числу важных ограничений исследования.

Большинство наиболее распространенных шкал оценки риска кровотечений построены на материале сравнительно короткого наблюдения. Такие шкалы, как ACTION [8], CRUSADE [3], ACUTY-HORIZONS [9] рассматривают риск только кровотечений, развившихся в стационаре. Есть шкалы, оценивающие только кровотечения, развившиеся после выписки из стационара, – BleeMacs [10], PARIS [11]. Представленная шкала ОРАКУЛ обладает достаточной статистической мощностью для прогнозирования кровотечений, развившихся как в стационаре, так и после выписки из стационара, что было подтверждено внешней валидацией.

Важно подчеркнуть, что шкала ОРАКУЛ разработана на основе когорты больных, наблюдавшихся и получа-

вших терапию в условиях сосудистых центров. Внешняя валидация на материале более широкого и более разнообразного регистра показала, что внедрение этой системы оценки риска возможно и для неинвазивной стратегии ведения больных.

Финансирование

Исследования РЕКОРД и ОРАКУЛ были инициативными и не имели дополнительных привлеченных источников финансирования.

Конфликт интересов

Авторы не заявляют конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Neumann F-J, Sousa-Uva M, Ahlsson A, Alfonso F, Banning AP, Benedetto U et al. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. *EuroIntervention*. 2019;14(14):1435–534. DOI: 10.4244/EIJY19M01_01
2. 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
3. Subherwal S, Bach RG, Chen AY, Gage BF, Rao SV, Newby LK et al. Baseline Risk of Major Bleeding in Non-ST-Segment-Elevation Myocardial Infarction: The CRUSADE (Can Rapid risk stratification of Unstable angina patients Suppress ADverse outcomes with Early implementation of the ACC/AHA guidelines) Bleeding Score. *Circulation*. 2009;119(14):1873–82. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.828541
4. Brazhnik V.A., Minushkina L.O., Guliev R.R., Averkova A.O., Rogozhina A.A., Koroleva O.S. et al. Bleeding risk factors in patients with acute coronary syndrome: data from observational studies ORACUL II. *Russian Journal of Cardiology*. 2019;24(3):7–16. [Russian: Бражник В.А., Минушкина Л.О., Гулиев Р.Р., Аверкова А.О., Рогожина А.А., Королева О.С. и др. Факторы риска кровотечений у больных с острым коронарным синдромом: данные наблюдательного исследования ОРАКУЛ II. *Российский кардиологический журнал*. 2019;24(3):7–16]. DOI: 10.15829/1560-4071-2019-3-7-16
5. Erlikh A.D., Gratsiansky N.A. Registry of Acute Coronary Syndromes 'RECORD-3'. Characteristics of Patients and Treatment During Initial Hospitalization. *Kardiologia*. 2016;56(4):16–24. [Russian: Эрлих А.Д., Грацианский Н.А. Российский регистр острого коронарного синдрома «РЕКОРД-3». Характеристика пациентов и лечение до выписки из стационара. *Кардиология*. 2016;56(4):16–24]. DOI: 10.18565/cardio.2016.4.16–24
6. Mehran R, Rao SV, Bhatt DL, Gibson CM, Caixeta A, Eikelboom J et al. Standardized Bleeding Definitions for Cardiovascular Clinical Trials: A Consensus Report From the Bleeding Academic Research Consortium. *Circulation*. 2011;123(23):2736–47. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.009449
7. Averkova A.O., Brazhnik V.A., Koroleva O.S., Zubova E.A., Hasanov N.R., Chichkov Yu.M. et al. Acute coronary syndrome in young patients with familial hypercholesterolemia based on the results of Oracul II observation trial. *Medical news of the North Caucasus*. 2017;12(1):5–8. [Russian: Аверкова А.О., Бражник В.А., Королева О.С., Зубова Е.А., Хасанов Н.Р., Чичков Ю.М. и др. Особенности течения острого коронарного синдрома у молодых больных с гиперлипидемией по данным наблюдательного проекта ОРАКУЛ II. *Медицинский вестник Северного Кавказа*. 2017;12(1):5–8]. DOI: 10.14300/mnnc.2017.12001
8. Mathews R, Peterson ED, Chen AY, Wang TY, Chin CT, Fonarow GC et al. In-Hospital Major Bleeding During ST-Elevation and Non-ST-Elevation Myocardial Infarction Care: Derivation and Validation of a Model from the ACTION Registry®-GWTGTM. *The American Journal of Cardiology*. 2011;107(8):1136–43. DOI: 10.1016/j.amjcard.2010.12.009
9. Mehran R, Pocock SJ, Nikolsky E, Clayton T, Dangas GD, Kirtane AJ et al. A Risk Score to Predict Bleeding in Patients With Acute Coronary Syndromes. *Journal of the American College of Cardiology*. 2010;55(23):2556–66. DOI: 10.1016/j.jacc.2009.09.076
10. Raposeiras-Roubin S, Faxén J, Íñiguez-Romo A, Henriques JPS, D'Ascenzo F, Saucedo J et al. Development and external validation of a post-discharge bleeding risk score in patients with acute coronary syndrome: The BleeMACS score. *International Journal of Cardiology*. 2018;254:10–5. DOI: 10.1016/j.ijcard.2017.10.103
11. Baber U, Mehran R, Giustino G, Cohen DJ, Henry TD, Sartori S et al. Coronary Thrombosis and Major Bleeding After PCI With Drug-Eluting Stents: Risk Scores From PARIS. *Journal of the American College of Cardiology*. 2016;67(19):2224–34. DOI: 10.1016/j.jacc.2016.02.064

Поступила 01.06.19 (Received 01.06.19)

Погосова Н. В.¹, Салбиева А. О.², Соколова О. Ю.¹, Аушева А. К.¹,
Карпова А. В.², Еганян Р. А.², Суворов А. Ю.³, Никитюк Д. Б.⁴, Драпкина О. М.²

¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава России, Москва, Россия

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

³ ГБУЗ «Городская клиническая больница № 4» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия

⁴ ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии», Москва, Россия

Влияние программ вторичной профилактики с использованием дистанционных технологий на психологический статус и качество жизни пациентов с ишемической болезнью сердца и абдоминальным ожирением

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, вторичная профилактика, психосоциальные факторы риска, качество жизни.

Ссылка для цитирования: Погосова Н. В., Салбиева А. О., Соколова О. Ю., Аушева А. К., Карпова А. В., Еганян Р. А., Суворов А. Ю., Никитюк Д. Б., Драпкина О. М. Влияние программ вторичной профилактики с использованием дистанционных технологий на психологический статус и качество жизни пациентов с ишемической болезнью сердца и абдоминальным ожирением. Кардиология. 2019;59(12):11–19.

РЕЗЮМЕ

Улучшение качества жизни (КЖ), которое зависит как от соматических симптомов и физических ограничений, так и от психосоциальных факторов, относится к основным целям лечения ишемической болезни сердца (ИБС), что обуславливает необходимость контроля динамики этих параметров на фоне всех терапевтических вмешательств у пациентов этой категории. Цель исследования: оценить изменения психологического статуса и КЖ у пациентов с ИБС и абдоминальным ожирением (АО) при проведении двух программ вторичной профилактики (ПВП) с разными вариантами дистанционной поддержки. Материалы и методы. В открытое рандомизированное исследование с 3 параллельными группами включали пациентов со стабильной ИБС и АО, находившихся на стационарном лечении (в большинстве случаев в связи с плановой реваскуляризацией миокарда), которые были рандомизированы на 2 группы вмешательства (1-я и 2-я группы) и группу контроля (3-я группа). В обеих группах вмешательства были реализованы ПВП, предполагавшие однократное профилактическое консультирование пациентов с дополнительным диетологическим компонентом на стационарном этапе и последующую дистанционную поддержку в течение 6 мес (1–3-й месяц – 1 раз в неделю; 4–6-й месяц – 1 раз в месяц). В 1-й группе дистанционная поддержка осуществлялась с помощью телефонных звонков, а во 2-й группе с этой целью использовались текстовые сообщения в предпочитаемом пациентом электронном формате. Пациенты 3-й группы получали только стандартные рекомендации при выписке. Период наблюдения длился 1 год, в течение которого у пациентов оценивали мотивацию к изменению образа жизни и участию в ПВП, уровни тревожности и депрессии (по шкале HADS), стресса (по 10-балльной визуальной аналоговой шкале – ВАШ) и КЖ по данным опросника HeartQoL. В исследование были включены 120 пациентов (средний возраст 57,75±6,25 года, 83,4% мужчин), которые обладали высокой исходной мотивацией к участию в профилактических программах. Результаты. В течение наблюдения в 1-й и 2-й группах установлена достоверная положительная динамика в отношении тревожной и депрессивной симптоматики, которая отсутствовала в 3-й группе, в результате чего доля пациентов с оценкой по шкале HADS-A ≥8 баллов снизилась с 45 до 10% в 1-й группе и с 40 до 7,5% во 2-й группе (p<0,01 по сравнению с контрольной группой в обоих случаях), а доля пациентов с оценкой по шкале HADS-D ≥8 баллов – с 30 до 10% (p<0,01 по сравнению с контролем) и с 12,5% до 0 (p<0,05 по сравнению с контролем) соответственно. Уровень стресса в 1-й и 2-й группах снизился на 3,95±0,38 и на 3,56±0,39 балла, соответственно (p<0,01 по сравнению с контролем в обоих случаях). Общая оценка КЖ по данным опросника HeartQoL увеличилась на 1,07±0,08 балла в 1-й группе и 0,98±0,13 балла во 2-й группах (в обоих случаях p<0,01 по сравнению с контрольной группой). Заключение. Обе разработанные ПВП с долгосрочной дистанционной поддержкой для пациентов с ИБС и АО обеспечили улучшение ключевых показателей психологического статуса пациентов: уменьшение тревожной и депрессивной симптоматики, снижение уровня стресса, а также повышение КЖ.

Pogosova N. V.¹, Salbieva A. O.², Sokolova O. Y.¹, Ausheva A. K.¹,
Karpova A. V.², Eganyan R. A.², Suvorov A. Y.³, Nikityuk D. B.⁴, Drapkina O. M.²

¹ National Medical Research Center for Cardiology, Moscow, Russia

² National Research Center for Preventive Medicine, Moscow, Russia

³ City Clinical Hospital № 24, Moscow, Russia

⁴ Federal Research Centre of Nutrition and Biotechnology, Moscow, Russia

THE IMPACT OF SECONDARY PREVENTION PROGRAMS INCORPORATING REMOTE TECHNOLOGIES ON PSYCHOLOGICAL WELL-BEING AND QUALITY OF LIFE IN CORONARY HEART DISEASE PATIENTS WITH ABDOMINAL OBESITY

For citation: Pogosova N. V., Salbieva A. O., Sokolova O. Y., Ausheva A. K., Karpova A. V., Eganyan R. A., Suvorov A. Y., Nikityuk D. B., Drapkina O. M. The Impact of Secondary Prevention Programs Incorporating Remote Technologies on Psychological Well-Being and Quality of Life in Coronary Heart Disease Patients With Abdominal Obesity. Kardiologiia. 2019;59 (12):11–19.

Keywords: coronary heart disease; secondary prevention; psychosocial risk factors; quality of life.

SUMMARY

Background. Quality of life, which is determined both by the physical symptoms and by psychosocial risk factors, is among the primary treatment goals in coronary heart disease (CHD). Therefore, it is reasonable to assess the impact of any therapeutic interventions in CHD on these measures. **Aim:** To assess the changes of psychological status and quality of life in patients with CHD and abdominal obesity (AO) over time during 2 secondary prevention programs using two different modalities of remote support. **Materials and methods.** An open-label randomized study with 3 parallel groups enrolling hospitalized patients with stable CHD and AO (most hospitalizations were due to elective revascularization procedures). The patients were randomized into 2 intervention groups (Group 1 and Group 2) and into Group 3 (control). Both intervention groups received secondary prevention programs including one in-hospital preventive counselling session with focus on healthy eating habits and subsequent remote support for 6 months (Month 1 to 3: once a week; Month 4 to 6: once a month). Group 1 received this subsequent counselling via phone calls and Group 2 received text messages via different platforms according to patient preferences. Group 3 received standard advice at discharge only. During 1 year of follow-up motivation for lifestyle changes and continued participation in secondary prevention programs, anxiety and depression symptoms (HADS), stress levels (10-point VAS) and quality of life (HeartQoL) were assessed. A total of 120 patients were enrolled (mean age $\pm$ SD, 57.75 $\pm$ 6.25 years; men, 83.4%) who had a high baseline motivation to participate in preventive programs. **Results.** At 1 year of follow-up there was a substantial improvement in anxiety and depression symptoms in Groups 1 and 2 which was absent in Group 3. As a result, the proportion of patients with HADS-A score ≥ 8 dropped from 45.0% to 10.0% in Group 1 and from 40.0% to 7.5% in Group 2 (both p values < 0.01 vs control), and the proportion of participants with HADS-D ≥ 8 decreased from 30.0% to 10.0% (p < 0.01 vs control) and from 12.5% to 0% (p < 0.05 vs control), respectively. Stress level decreased in Groups 1 and 2 by 3.95 $\pm$ 0.38 and 3.56 $\pm$ 0.39 points, respectively (both p values < 0.01 vs control). The HeartQoL global score increased by 1.07 $\pm$ 0.08 points in Group 1 and by 0.98 $\pm$ 0.13 points in Group 2 (both p values < 0.01 vs control). **Conclusion.** Both secondary prevention programs with long-term remote support targeting obese CHD patients resulted in improvement of pivotal measures of their psychological status i.e. into a decline of anxiety and depression symptomatology, stress reduction and into a better quality of life.

Information about the corresponding author: Pogosova Nana V. – MD, professor. E-mail: nanapogosova@gmail.com

В соответствии с современными рекомендациями улучшение и поддержание на максимально высоком уровне качества жизни (КЖ) пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) относится к основным целям лечения наряду с профилактикой сердечно-сосудистых катастроф и продлением жизни [1, 2]. Помимо соматических симптомов и физических ограничений важными детерминантами КЖ у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) являются психосоциальные факторы риска (ФР) развития ССЗ, в частности, тревожная и депрессивная симптоматика [1, 2], которые широко распространены в этой популяции пациентов.

Так, по данным многоцентрового европейского исследования EUROASPIRE IV, симптомы тревожности любой степени выраженности отмечались у 26,3%, а депрессивные симптомы – у 22,4% пациентов с ИБС [3]. Недавно проведенное крупное исследование КОМЕТА с участием амбулаторных пациентов с артериальной гипертензией (АГ) и/или ИБС, наблюдавшихся в условиях первичного звена здравоохранения в 30 городах России, показало,

что симптомы тревожности различной степени выраженности имелись у 52,1% женщин и 34,6% мужчин, а симптомы депрессии любого уровня – у 43,8 и 39,1% пациентов соответственно, при этом данная картина уже представляла собой значительный прогресс по сравнению с более ранними отечественными исследованиями [4].

Важно отметить, что психосоциальные ФР не просто снижают КЖ пациентов с ССЗ, но и достоверно ухудшают их прогноз, что неоднократно было показано как в отечественных, так и в зарубежных исследованиях [5–8]. Так, по данным крупного российского проспективного исследования КООРДИНАТА [5], наличие у пациентов с АГ и/или ИБС депрессивной симптоматики при исходном обследовании в 1,6–1,8 раза повышало риск последующего развития сердечно-сосудистых катастроф и смерти от всех причин по данным 3-летнего периода наблюдения. По данным недавнего мета-анализа [7], обобщившего результаты 29 исследований по рассматриваемой тематике, наличие симптомов депрессии у пациентов с ИБС увеличивает риск смерти от всех при-

чин в 2,3 раза, а смерти от ССЗ – в 2,7 раза. В отношении тревожности имеющаяся информация несколько менее однородна, однако мета-анализ 44 исследований с участием пациентов с ИБС показал, что тревожность выступает как независимый ФР наступления неблагоприятных исходов при стабильной ИБС [8].

С учетом изложенного становится очевидной важность оценки динамики психосоциальных ФР на фоне любых лечебных вмешательств у пациентов с ССЗ. Особое значение имеет это для пациентов с сочетанием ИБС и ожирения, поскольку ожирение ассоциируется с более высокой распространенностью психосоциальных ФР, особенно депрессии (по сравнению с лицами, имеющими нормальную массу тела) [9]. По всей видимости, взаимосвязь между ними имеет двунаправленный характер: риск депрессии увеличивается при исходном наличии ожирения, а исходное наличие депрессии повышает вероятность развития ожирения. Обсуждается также роль определенных генетических детерминант, которые являются общими для двух этих состояний [10].

Настоящая публикация посвящена динамике психологического статуса и КЖ у пациентов с ИБС и абдоминальным ожирением (АО) при проведении двух ПВП с дистанционной поддержкой, разработанных специально для данной категории пациентов. Возможности этих ПВП с точки зрения снижения массы тела и контроля других ФР развития ССЗ были показаны в предыдущей публикации [11].

Материалы и методы

В открытое проспективное рандомизированное контролируемое исследование включали пациентов в возрасте 40–65 лет с верифицированным диагнозом ИБС (в том числе со стабильной стенокардией напряжения I–III функционального класса) и АО (окружность талии ≥ 102 см у мужчин и ≥ 88 см у женщин), находящихся на стационарном лечении.

Критериями исключения считали острый коронарный синдром/острое нарушение мозгового кровообращения, перенесенные в течение 1 года до включения в исследование, угрожающие жизни нарушения ритма и проводимости, выраженную сердечную недостаточность, декомпенсацию сахарного диабета (СД), печеночную и почечную недостаточность, злокачественные новообразования, бронхиальную астму, психические заболевания, злоупотребление алкоголем или иными психоактивными веществами, отказ пациента от участия.

Включенные пациенты были рандомизированы методом случайных чисел на 3 группы в соотношении 1:1:1 (по 40 пациентов в каждой группе).

В 1-й и 2-й группах были проведены ПВП 1 и 2 (группы ПВП-1 и ПВП-2), подразумевавшие проводившееся

на стационарном этапе однократное углубленное профилактическое консультирование продолжительностью 60–90 мин, которое включало расширенный модуль по проблемам питания, и последующую дистанционную поддержку длительностью 6 мес. Образовательная программа включала информирование пациента о сути заболевания ИБС, доступных методах лечения и профилактики осложнений, консультирование по индивидуальному профилю имеющихся ФР развития ССЗ, всестороннее диетологическое консультирование с обучением пациента навыкам ведения пищевого дневника, выбора продуктов в рамках здорового питания и контроля за рационом, консультирование в отношении физической активности (ФА) в домашних условиях, а также предоставление информации по медикаментозной терапии (особое внимание уделено важности приверженности к регулярному приему лекарств). Продолжавшаяся в течение 6 мес дистанционная поддержка включала 2 фазы: активную (с 1-го по 3-й месяц), которая подразумевала еженедельное дистанционное консультирование пациента, и поддерживающую (с 4-го по 6-й месяц), в ходе которой пациента консультировали с частотой 1 раз в месяц. Темы дистанционного консультирования были теми же, что и при первичной консультации, при этом отслеживался прогресс пациентов в отношении пищевых привычек и уровня ФА, а также приверженности к медикаментозному лечению, и выявлялись возможные препятствия. Пациенты получали советы по преодолению возникающих трудностей и необходимую поддержку; кроме того, перед ними ставились новые задачи. В рамках ПВП-1 дистанционное консультирование проводилось по телефону, а ПВП-2 подразумевала контакт с пациентом с помощью текстовых сообщений в предпочитаемом пациентом формате (СМС, текстовые сообщения в мессенджерах или электронная почта).

Участники из контрольной группы – КГ (3-я группа) получали только стандартные рекомендации лечащего врача при выписке.

Длительность периода наблюдения составила 1 год, при этом все пациенты продолжали наблюдаться в муниципальных поликлиниках по месту жительства. За период наблюдения в двух группах вмешательства было проведено 3 контрольных визита (через 3, 6 и 12 мес), у пациентов 3-й группы – только 1 визит через 12 мес.

В число регистрируемых при каждом визите параметров помимо физикальных данных, биометрических показателей, уровней ФА по данным опросника IPAQ (International Questionnaire on Physical Activity) [12], пищевых привычек, уровней традиционных ФР и клинических событий (атеротромботических осложнений и/или процедур реваскуляризации, нарушений рит-

ма сердца, новых случаев сердечной недостаточности и впервые выявленного СД), уровня приверженности к проводимой терапии и информированности пациентов, а также мотивации к изменению образа жизни и продолжению участия в программе, входили уровень стресса по 10-балльной визуальной аналоговой шкале (ВАШ); уровень дохода (который пациенты оценивали самостоятельно); наличие тревожной и/или депрессивной симптоматики, оцениваемой с помощью Госпитальной шкалы тревоги и депрессии (HADS) [13] и КЖ по данным международного опросника HeartQoL [14].

Статистический анализ результатов исследования выполняли в системе SAS. Для количественных показателей, измеряемых по интервальной шкале, рассчитывали среднее значение, среднеквадратическое отклонение и ошибку среднего. Для качественных показателей, измеряемых по номинальной шкале, и порядковых показателей, измеряемых по ранговой шкале, определяли частоту выявления показателя в процентах или частоту регистрации разных ранговых оценок показателя соответственно. Достоверность связи между показателями оценивали с помощью таблиц сопряженности с расчетом нескольких модификаций критерия χ^2 , коэффициента сопряженности Крамера. При анализе межгрупповых различий показателей, измеренных по интервальной шкале, рассчитывали t-критерий Стьюдента для независимых выборок. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

В исследование были включены 120 пациентов (средний возраст $57,75 \pm 6,25$ года), 83,4% из которых мужчины. Подробная характеристика включенной популяции дается в первой публикации по данному исследованию [11]. Коротко, сформированные при рандомизации группы были в целом сопоставимы по большинству показателей. Более 80% участников состояли в официальном или гражданском браке и были достаточно образованными людьми (низкий образовательный уровень отмечался у менее 1/3 участников). Значительная доля пациентов продолжала трудовую деятельность, хотя каждый третий из них имел инвалидность. Несмотря на небольшую долю безработных (5–12,5%), большое число участников расценили уровень дохода своей семьи как низкий или очень низкий. Клинические характеристики включенной популяции (длительность анамнеза ИБС, доля участников с ранее перенесенными сосудистыми катастрофами и процедурами реваскуляризации миокарда, частота развития СД) свидетельствовали об очень высоком риске развития сердечно-сосудистых осложнений.

Следует отметить, что включенные пациенты с ИБС и ожирением продемонстрировали очень высокую

мотивацию к участию в ПВП. Так, в общей популяции исследования 99% пациентов выразили заинтересованность в получении дополнительной информации об их заболевании, и 60% отметили готовность к некоторым изменениям образа жизни, а 40% – что они часто думают на эту тему (рис. 1, А). При этом наибольший интерес вызывали вопросы здорового питания и медикаментозной терапии (их отметили 90 и 87,5% пациентов соответственно), почти 2/3 пациентов также интересовались оптимальным для них уровнем ФА и способами контроля стресса и эмоционального напряжения, для 1/4 участников был актуален отказ от курения, и примерно каждый десятый пациент хотел больше узнать о допустимых пределах употребления алкоголя (рис. 1, Б).

Рисунок 1. Мотивация пациентов с ишемической болезнью сердца и абдоминальным ожирением к изменению образа жизни и участию в программах вторичной профилактики на момент включения в исследование



А – интерес к получению дополнительной информации и мотивация пациентов к изменению образа жизни; Б – конкретные аспекты, по которым пациенты хотели получить дополнительную информацию.

Таблица 1. Динамика депрессивной и тревожной симптоматики в группах наблюдения

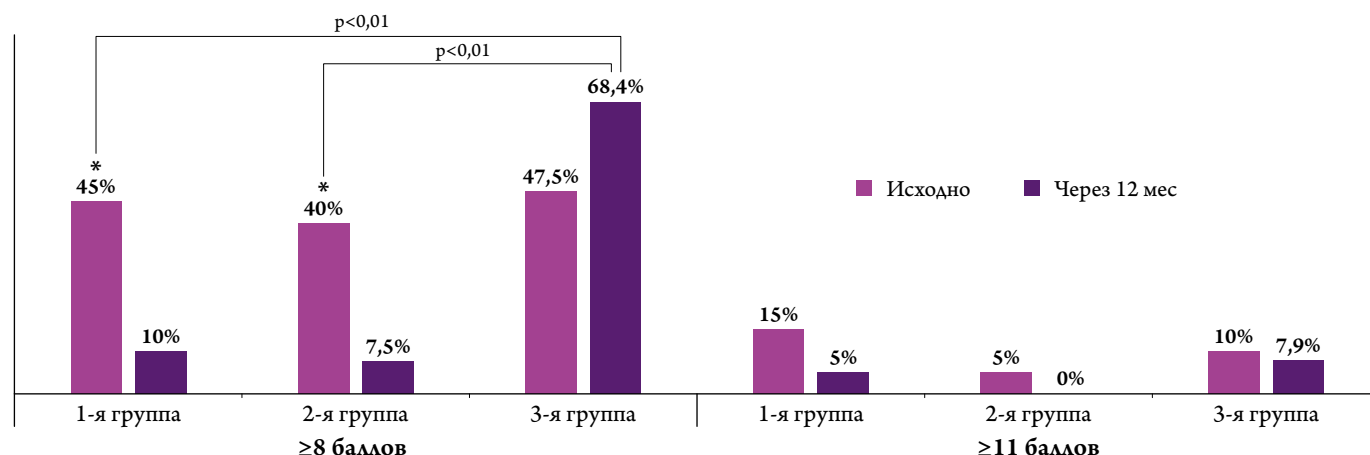
Показатель	1-я группа, ПВП-1 (n=40)	2-я группа, ПВП-2 (n=40)	3-я группа, КГ (n=40)	P ₁₋₃	P ₂₋₃
Тревожная симптоматика по подшкале HADS-A, М±СО, баллы					
Исходно	7,10±3,45	6,35±2,67	6,83±2,87		
Через 12 мес	4,73±2,25	4,78±2,04	7,58±2,43	<0,01	<0,01
Динамика за 12 мес	-2,38±2,88 **	-1,58±2,99**	0,55±3,33		
Депрессивная симптоматика по подшкале HADS-D, М±СО, баллы					
Исходно	5,05±2,86	5,08±2,26	6,30±2,57		
Через 12 мес	3,68±2,60	3,63±1,66	7,63±1,89	<0,01	<0,01
Динамика за 12 мес	-1,38±2,38*	-1,45±2,39**	1,34±2,54*		

HADS – Госпитальная шкала тревоги и депрессии; М – среднее; СО – стандартное отклонение. * p<0,05 – для динамики показателя внутри группы от исходного; ** p<0,01 – для динамики показателя внутри группы от исходного.

Оценка психологического статуса пациентов на фоне проводившихся профилактических программ показала, что в обеих группах вмешательства за год наблюдения установлена достоверная положительная динамика

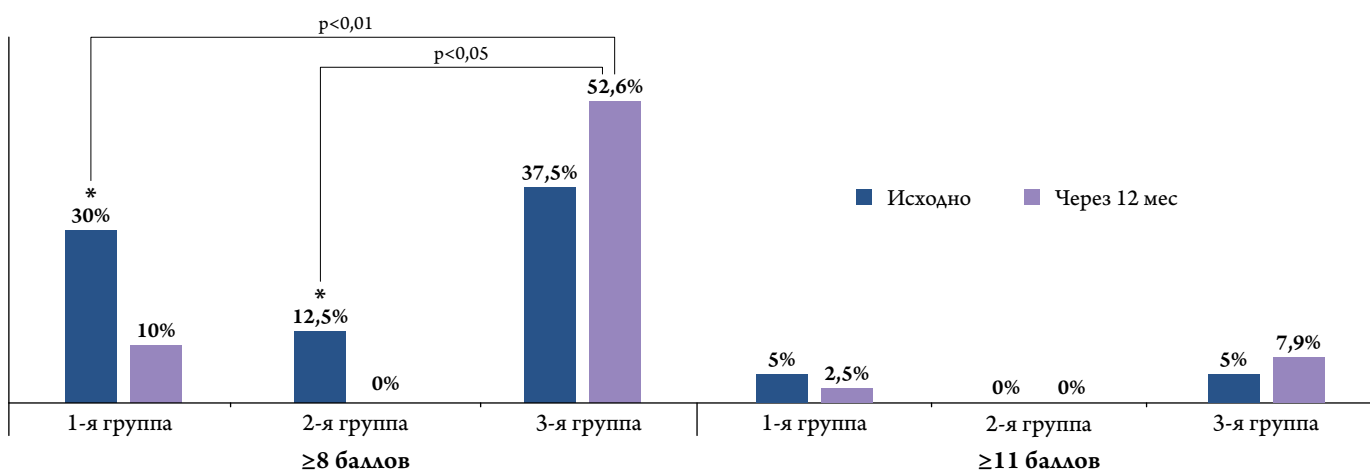
ка в отношении тревожной и депрессивной симптоматики (как по сравнению с исходными показателями, так и с динамикой в КГ), в то время как в КГ динамика тревожной симптоматики практически отсутствовала,

Рисунок 2. Доли пациентов с тревожной симптоматикой (HADS-A≥8 баллов) и клинически значимой тревожной симптоматикой (HADS-A≥11 баллов) в трех группах исследования в течение 12 мес наблюдения



*p<0,01 – для динамики показателя от исходного внутри группы.

Рисунок 3. Доли пациентов с депрессивной симптоматикой (по шкале HADS-D≥8 баллов) и клинически значимой депрессивной симптоматикой (по шкале HADS-D≥11 баллов) в группах вмешательства и контроля в течение 12 мес наблюдения



*p<0,05 – для динамики показателя от исходного внутри группы.

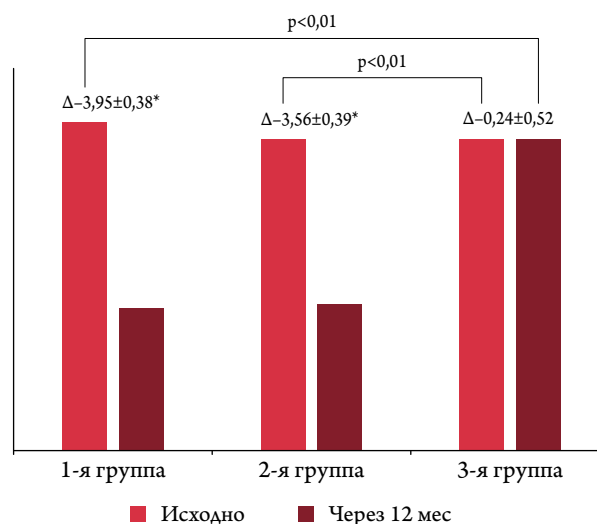
а выраженность депрессивной симптоматики даже увеличилась (табл. 1).

Кроме того, в группах вмешательства к концу периода наблюдения произошло убедительное уменьшение доли пациентов с тревожной симптоматикой любой степени выраженности (от 40 и 45% до 10 и 7,5% в 1-й и 2-й группах соответственно; $p<0,01$ в обоих случаях), тогда как в КГ доля таких пациентов даже незначительно увеличилась, что обусловило достоверность различий наблюдавшейся динамики с КГ ($p<0,01$ для обоих сравнений). При этом следует отметить, что в большинстве случаев речь шла о субклиническом уровне тревоги, а доля пациентов с клинически значимой тревожной симптоматикой (≥ 11 баллов по подшкале HADS-A) достоверно не изменилась во всех трех группах исследования (рис. 2).

Подобная динамика наблюдалась и в отношении депрессивной симптоматики (рис. 3). В обеих группах вмешательства в течение 1 года наблюдения произошло уменьшение доли пациентов с депрессивной симптоматикой, при этом во 2-й группе (получавшей текстовые сообщения) их число сократилось до нуля ($p<0,05$ в обоих случаях). Напротив, в КГ доля таких пациентов статистической незначимо увеличилась, что обусловило достоверность различий между изменениями этих показателей в двух группах вмешательства и в КГ ($p<0,01$ для обоих сравнений). Как и в случае с тревожностью, наблюдавшаяся картина относилась к субклинической депрессивной симптоматике, поскольку пациенты с более выраженными симптомами (≥ 11 баллов по подшкале HADS-D) были представлены в меньшинстве (во 2-й группе их не было), и их доля не претерпела статистически значимой динамики.

В число изученных в данном исследовании психосоциальных ФР развития ССЗ входил стресс, уровень которого оценивался при каждом визите по 10-балльной ВАШ

Рисунок 4. Динамика уровня стресса в двух группах вмешательства и контрольной группе за год наблюдения



* $p<0,01$ – для динамики показателя от исходного внутри группы.

(рис. 4). У пациентов в обеих группах, в которых проводились ПВП с дистанционной поддержкой, в течение года произошло достоверное снижение уровня стресса как по сравнению с исходным ($p<0,01$ в обоих случаях), так и по сравнению с КГ, в которой этот показатель практически не изменился (для обоих межгрупповых сравнений $p<0,01$).

Представленные позитивные изменения психоэмоционального состояния пациентов в группах вмешательства не могли не отразиться на КЖ. Результаты оценки КЖ по данным опросника HeartQoL, который предлагался пациентам при каждом визите, представлены в табл. 2. Видно, что оба варианта ПВП обеспечили достоверный прирост КЖ пациентов как по сравнению с исходными значениями, так и по сравнению с КГ, в которой КЖ незначительно снизилось ($p<0,01$ для всех сравнений).

Таблица 2. Динамика качества жизни по данным опросника HeartQoL в группах наблюдения

Показатель	1-я группа, ПВП-1 (n=40)	2-я группа, ПВП-2 (n=40)	3-я группа, КГ (n=40)	P ₁₋₃	P ₂₋₃
Общая оценка качества жизни по данным опросника HeartQoL, M±CO, баллы					
Исходно	1,77±0,50	1,80±0,65	1,76±0,49	<0,01	<0,01
Через 12 мес	2,84±0,13	2,77±0,46	1,70±0,58		
Динамика за 12 мес	+1,07±0,08*	+0,98±0,13*	−0,05±0,08		
Оценка по подшкале физического состояния, M±CO, баллы					
Исходно	1,72±0,63	1,59±0,80	1,69±0,62	<0,01	<0,01
Через 12 мес	2,81±0,20	2,74±0,49	1,61±0,71		
Динамика за 12 мес	+1,05±0,53*	+0,90±0,80*	−0,03±0,50		
Оценка по подшкале эмоционального состояния, M±CO, баллы					
Исходно	1,79±0,54	1,88±0,64	1,78±0,52	<0,01	<0,01
Через 12 мес	2,85±0,15	2,78±0,46	1,74±0,60		
Динамика за 12 мес	+1,09±0,63*	+1,15±0,91*	−0,08±0,68		

HeartQoL – международный опросник качества жизни; M – среднее; CO – стандартное отклонение.

* – $p<0,01$ – для динамики показателя от исходного внутри группы.

Наблюдаемое улучшение касалось как интегральной оценки КЖ пациентов, так и в равной мере физического и эмоционального компонентов КЖ. Степень улучшения КЖ была примерно одинаковой на фоне обеих программ, хотя в группе ПВП-1 (с телефонной поддержкой) ассоциировалась с чуть лучшими результатами в отношении общей оценки и физической составляющей КЖ, а в группе, которая получала поддержку посредством текстовых сообщений, была незначительно выше оценка эмоционального состояния.

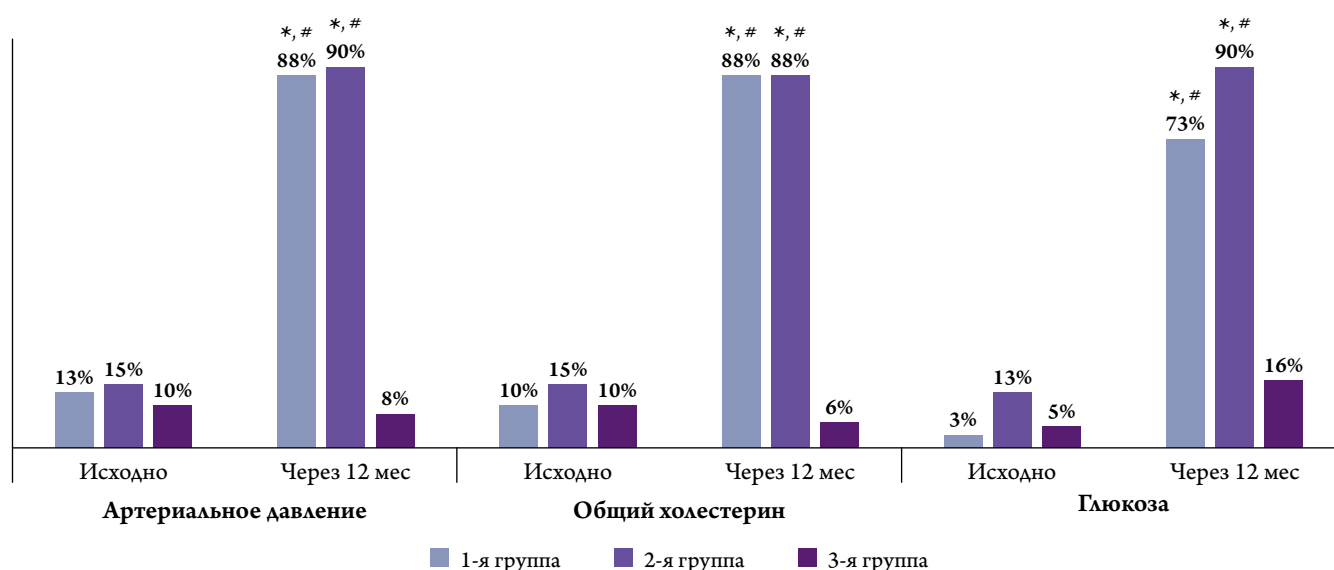
Обсуждение

Результаты исследования показали, что в популяции мотивированных в отношении обучения и изменения образа жизни пациентов с ИБС и АО две разработанные ПВП с долгосрочной дистанционной поддержкой обеспечивают улучшение контроля таких ключевых психологических ФР развития ССЗ, как стресс, тревожная и депрессивная симптоматика, а также повышение КЖ, причем за счет как эмоциональной, так и физической составляющей. При этом значимых различий между двумя изученными вариантами ПВП (с использованием телефонной связи с пациентами или с помощью текстовых сообщений через СМС, электронную почту или различные мессенджеры) не отмечалось, хотя большее снижение выраженности тревожной симптоматики, большее сокращение доли лиц с депрессивной симптоматикой и доли лиц со средним уровнем стресса отмечалось в группе с телефонной поддержкой. Тем не менее эти различия были незначительными и не должны определять выбор ПВП на практике: существенно большее значение

здесь должны иметь возможности лечебного учреждения или индивидуальные предпочтения пациента.

Полученные в настоящем исследовании данные согласуются с результатами целого ряда более ранних публикаций. Во-первых, возможность улучшения КЖ на фоне профилактических программ с образовательным компонентом была показана в опубликованном в 2017 г. Кохрановском обзоре, посвященном роли обучения пациентов в лечении ИБС [15]. Во-вторых, известно немало работ, продемонстрировавших снижение выраженности тревожной и/или депрессивной симптоматики на фоне различных образовательных вмешательств у пациентов с ССЗ. Они представлены в систематическом обзоре, посвященном различным стратегиям обучения пациентов с ССЗ в случае их госпитализации [16]. Что касается конкретных образовательных методик, то возможность снижения уровней психосоциальных ФР была показана для сочетания очного обучения с предоставлением печатных информационных буклетов в группе пациентов с ИБС, перенесших инфаркт миокарда (ИМ) [17], а также для различных модальностей обучения, которые позволяют упростить процесс информирования пациентов, снизить нагрузку на медицинских работников и увеличить охват нуждающихся образовательными вмешательствами, например, за счет обучения с использованием аудиозаписей [18] и мультимедийных материалов [19]. Дистанционное консультирование пациентов с ИБС по телефону по данным ранее проведенных исследований также оказывало позитивное влияние в отношении тревожной и депрессивной симптоматики, хотя в настоящем исследовании эти эффекты

Рисунок 5. Динамика информированности пациентов в отношении целевых уровней отдельных факторов риска развития и прогрессирования ССЗ в трех группах исследования



* – $p < 0,01$ – для различия показателя через 12 мес по сравнению с исходным внутри группы; # – $p < 0,01$ для различия между изменением показателя за 12 мес в группе вмешательства и в контрольной группе. ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания.

были даже более выраженными. Так, в австралийском исследовании ProActive Heart [20], в котором участвовали пациенты после перенесенного ИМ, 10 сессий телефонных контактов и обучения обеспечили через 6 мес снижение тревожности по шкале HADS по сравнению с обычным лечением на $-0,7$ балла (95% доверительный интервал от $-1,4$ до $-0,02$), при этом динамика депрессивной симптоматики не достигла статистической значимости. На различия по эффективности вмешательств в сравнении с нашей работой могли повлиять различия дизайна исследований: меньшая длительность наблюдения, включение пациентов после ИМ, а не пациентов со стабильной ИБС, особенности проводимых вмешательств. Наконец, установлено, что тревожность пациентов с ИБС может снижаться и в тех случаях, когда обучение строится на использовании электронных технологий долговременной поддержки [21].

Обсуждения также заслуживают и потенциальные механизмы, которые могут лежать в основе наблюдавшегося улучшения психологического статуса пациентов из двух групп ПВП. Во-первых, наблюдаемые эффекты могли быть обусловлены формированием гармоничных взаимоотношений врача и пациента, поскольку известно, что такие отношения являются одной из важных детерминант психологического состояния пациентов и их способности справляться со своим заболеванием [22].

Во-вторых, очевидно, играет роль сам факт повышения медицинской информированности пациентов, поскольку получение реалистичной информации о заболевании способствует уменьшению необоснованных страхов. Так, показано, что повышение медицинской информированности пациентов, ожидающих оперативных вмешательств, снижает уровень их тревожности [23]. В нашем исследовании удалось добиться очень значимого повышения медицинской информированности пациен-

тов в отношении знания целевых уровней отдельных ФР в обеих группах вмешательства (рис. 5).

В опубликованной литературе выражаются опасения [24], что улучшение психологического состояния пациентов после прохождения кардиореабилитации и ПВП может носить транзиторный характер и нивелироваться при долгосрочном наблюдении. В нашем исследовании этого не наблюдалось: через год после начала вмешательства было отмечено достоверное улучшение всех изучавшихся параметров психологического статуса и КЖ пациентов. Очевидно, такой эффект обусловлен использованием в структуре ПВП различных форм долгосрочной поддержки пациентов.

Заключение

В рамках проспективного рандомизированного клинического исследования удалось показать, что две разработанные программы вторичной профилактики с долгосрочной дистанционной поддержкой для пациентов с ишемической болезнью сердца и абдоминальным ожирением обеспечивают улучшение ключевых показателей психологического статуса пациентов: уменьшение выраженности тревожной и депрессивной симптоматики, снижение уровня стресса, а также повышение качества жизни. Указанные положительные изменения произошли на фоне значительного роста медицинской информированности пациентов с ишемической болезнью сердца.

Результаты проведенной работы могут помочь оптимизировать подходы к оказанию медицинской помощи пациентам с ишемической болезнью сердца и ожирением на амбулаторном этапе в рамках организации диспансерного наблюдения, а также открывают новые возможности для контроля психосоциальных факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний и улучшения общего клинического состояния у пациентов этой категории.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Boytsov S.A., Pogosova N.V., Bubnova M.G., Drapkina O.M., Gavrilova N.E., Yeganyan R.A. et al. Cardiovascular prevention 2017. National guidelines. Russian Journal of Cardiology. 2018;23(6):7–122. [Russian: Бойцов С.А., Погосова Н.В., Бубнова М.Г., Драпкина О.М., Гаврилова Н.Е., Егян Р.А. и др. Кардиоваскулярная профилактика 2017. Российские национальные рекомендации. Российский кардиологический журнал. 2018;23(6):7–122]. DOI: 10.15829/1560-4071-2018-6-7-122
- Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, Albus C, Brotons C, Catapano AL et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). European Heart Journal. 2016;37(29):2315–81. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw106
- Pogosova N, Kotseva K, De Bacquer D, von Känel R, De Smedt D, Bruthans J et al. Psychosocial risk factors in relation to other cardiovascular risk factors in coronary heart disease: Results from the EUROASPIRE IV survey. A registry from the European Society of Cardiology. European Journal of Preventive Cardiology. 2017;24(13):1371–80. DOI: 10.1177/2047487317711334
- Pogosova N.V., Boytsov S.A., Oganov R.G., Kostyuk G.P., Sokolova O.Yu., Yufereva Yu.M. et al. Psychosocial Risk Factors in Ambulatory Patients With Arterial Hypertension and Ischemic Heart Disease of 30 Cities in Russia: Data from the KOMETA (Comet) Study. Kardiologiya. 2018;58(11):5–16. [Russian: Погосова Н.В., Бойцов С.А., Оганов Р.Г., Костюк Г.П., Соколова О.Ю., Юферева Ю.М. и др. Психосоциальные факторы риска у амбулаторных пациентов с артериальной гипертензией и ишемической болезнью сердца в 30 городах России: по данным исследования КОМЕТА. Кардиология. 2018;58(11):5–16]. DOI: 10.18087/cardio.2018.11.10193
- Oganov R.G., Pogosova G.V., Koltunov I.E., Romasenko L.V., Deev A.D., Yufereva Yu.M. Depressive Symptoms Worsen Cardiovascular Prognosis and Shortens Length of Life in Patients With Arterial Hypertension and Ischemic Heart

- Disease. *Kardiologiya*. 2011;51(2):59–66. [Russian: Органов П.Г., Поросова Г.В., Колтунов И.Е., Ромасенко Л.В., Деев А.Д., Юферева Ю.М. Депрессивная симптоматика ухудшает прогноз сердечно-сосудистых заболеваний и снижает продолжительность жизни больных артериальной гипертензией и ишемической болезнью сердца. *Кардиология*. 2011;51(2):59–66]
6. Lichtman JH, Froelicher ES, Blumenthal JA, Carney RM, Doering LV, Frasure-Smith N et al. Depression as a Risk Factor for Poor Prognosis Among Patients With Acute Coronary Syndrome: Systematic Review and Recommendations: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2014;129(12):1350–69. DOI: 10.1161/CIR.000000000000019
7. Meijer A, Conradi HJ, Bos EH, Thoms BD, van Melle JP, de Jonge P. Prognostic association of depression following myocardial infarction with mortality and cardiovascular events: a meta-analysis of 25 years of research. *General Hospital Psychiatry*. 2011;33(3):203–16. DOI: 10.1016/j.genhosppsych.2011.02.007
8. Celano CM, Millstein RA, Bedoya CA, Healy BC, Roest AM, Huffman JC. Association between anxiety and mortality in patients with coronary artery disease: A meta-analysis. *American Heart Journal*. 2015;170(6):1105–15. DOI: 10.1016/j.ahj.2015.09.013
9. Luppino FS, de Wit LM, Bouvy PF, Stijnen T, Cuijpers P, Penninx BWJH et al. Overweight, Obesity, and Depression: A Systematic Review and Meta-analysis of Longitudinal Studies. *Archives of General Psychiatry*. 2010;67(3):220–9. DOI: 10.1001/archgenpsychiatry.2010.2
10. Tyrrell J, Mulugeta A, Wood AR, Zhou A, Beaumont RN, Tuke MA et al. Using genetics to understand the causal influence of higher BMI on depression. *International Journal of Epidemiology*. 2019;48(3):834–48. DOI: 10.1093/ije/dyy223
11. Pogossova N.V., Salbieva A.O., Sokolova O.Yu., Ausheva A.K., Karpova A.V., Eganyan R.A. et al. The Efficacy of Secondary Prevention Programs with Remote Support in Ischemic Heart Disease Patients with Abdominal Obesity. *Kardiologiya*. 2019;59(11):21–30. [Russian: Поросова Н.В., Салбиева А.О., Соколова О.Ю., Аушева А.К., Карпова А.В., Еганын Р.А. и др. Эффективность программ вторичной профилактики с дистанционной поддержкой у пациентов с ишемической болезнью сердца и абдоминальным ожирением. *Кардиология*. 2019;59(11):21–30]. DOI: 10.18087/cardio.2019.11.n739
12. Craig CL, Marshall AL, Sjöström M, Bauman AE, Booth ML, Ainsworth BE et al. International physical activity questionnaire: 12-country reliability and validity. *Medicine and Science in Sports and Exercise*. 2003;35(8):1381–95. DOI: 10.1249/01.MSS.0000078924.61453.FB
13. Zigmond AS, Snaith RP. The hospital anxiety and depression scale. *Acta Psychiatrica Scandinavica*. 1983;67(6):361–70. PMID: 6880820
14. Pogossova N.V., Baycharov I.H., Sokolova O.Yu., Vygodin V.A. The New European Questionnaire for Assessment of Quality of Life of Patients With Ischemic Heart Disease: HeartQoL. *Kardiologiya*. 2016;56(8):66–72. [Russian: Поросова Н.В., Байчоров И.Х., Соколова О.Ю., Выгодин В.А. Новый европейский опросник HeartQoL для оценки качества жизни больных ишемической болезнью сердца. *Кардиология*. 2016;56(8):66–72]. DOI: 10.18565/cardio.2016.8.66-72
15. Anderson L, Brown JP, Clark AM, Dalal H, Rossau HK, Bridges C et al. Patient education in the management of coronary heart disease. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2017;6:CD008895. DOI: 10.1002/14651858.CD008895.pub3
16. Commodore-Mensah Y, Dennison Himmelfarb CR. Patient Education Strategies for Hospitalized Cardiovascular Patients: A Systematic Review. *The Journal of Cardiovascular Nursing*. 2012;27(2):154–74. DOI: 10.1097/JCN.0b013e318239f60f
17. Esmaeili Vardanjani SA, Fanisaberi L, Alirezaee Shahraki F, Khalilzadeh A, Tavakoli Vardanjani A, Ghani Dehkordi F. The Effect of Face-to-Face Education and Educational Booklet on Heart Health Indexes of the Hospitalized Patients with Myocardial Infarction. *Nursing Research and Practice*. 2013;2013:675634. DOI: 10.1155/2013/675634
18. Hoseini S, Soltani F, Babaei Beygi M, Zarifsanee N. The effect of educational audiotape programme on anxiety and depression in patients undergoing coronary artery bypass graft. *Journal of Clinical Nursing*. 2013;22(11–12):1613–9. DOI: 10.1111/jocn.12125
19. Tsai S-T, Chou F-H. The effectiveness of multimedia nursing education on reducing illness-related anxiety and uncertainty in myocardial infarction patients after percutaneous coronary intervention. *Hu Li Za Zhi The Journal of Nursing*. 2012;59(4):43–53. DOI: 10.6224/JN.59.3.43
20. O'Neil A, Hawkes AL, Atherton JJ, Patrao TA, Sanderson K, Wolfe R et al. Telephone-delivered health coaching improves anxiety outcomes after myocardial infarction: the 'ProActive Heart' trial. *European Journal of Preventive Cardiology*. 2014;21(1):30–8. DOI: 10.1177/2047487312460515
21. Saki A, Bahabadi AH, Noghabi AA, Mehran A. Comparison of face-to-face and electronic education methods on anxiety in patients with acute myocardial infarction. *Hayat*. 2014;20(1):6–14. [Av at: <http://hayat.tums.ac.ir/article-1-684-en.html>]
22. Chipidza FE, Wallwork RS, Stern TA. Impact of the Doctor-Patient Relationship. *The Primary Care Companion For CNS Disorders*. 2015;17(5). DOI: 10.4088/PCC.15f01840
23. Kesänen J, Leino-Kilpi H, Lund T, Montin L, Puukka P, Valkeapää K. Increased preoperative knowledge reduces surgery-related anxiety: a randomised clinical trial in 100 spinal stenosis patients. *European Spine Journal*. 2017;26(10):2520–8. DOI: 10.1007/s00586-017-4963-4
24. Wells A. Metacognitive Therapy for anxiety and depression in cardiac rehabilitation: Commentary on the UK National Institute of Health Research funded PATHWAY programme. *Journal of Cardiology and Cardiovascular Sciences*. 2018;2(3):10–4. DOI: 10.29245/2578-3025/2018/3.1131

Поступила 25.06.19 (Received 25.06.19)

Тмоян Н. А., Афанасьева О. И., Ежов М. В., Клесарева Е. А.,
Афанасьева М. И., Разова О. А., Балахонова Т. В., Покровский С. Н.

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава России, Москва, Россия

ЛИПОПРОТЕИД(А), ПОЛИМОРФИЗМ АПОБЕЛКА(А) И АУТОАНТИТЕЛА ПРОТИВ ЛИПОПРОТЕИДА(А) ПРИ СТЕНОЗИРУЮЩЕМ АТЕРОСКЛЕРОЗЕ СОННЫХ АРТЕРИЙ

Ключевые слова: липопротеид(а); гиперлиппротеидемия(а); апобелок(а);
аутоантитела; атеросклероз сонных артерий; ишемическая болезнь сердца.

Ссылка для цитирования: Тмоян Н. А., Афанасьева О. И., Ежов М. В., Клесарева Е. А., Афанасьева М. И., Разова О. А., Балахонова Т. В., Покровский С. Н. Липопротеид(а), полиморфизм апобелка(а) и аутоантитела против липопротеида(а) при стенозирующем атеросклерозе сонных артерий. Кардиология. 2019;59(12):20–27.

РЕЗЮМЕ

Цель исследования. Изучение связи липопротеида(а) [Лп(а)], полиморфизма апобелка(а) [апо(а)] и аутоантител против Лп(а) со стенозирующим ($\geq 50\%$) атеросклерозом сонных артерий (СА) у пациентов с документированной ишемической болезнью сердца (ИБС) или в ее отсутствие. **Материалы и методы.** В исследование были включены 785 пациентов в возрасте от 21 до 92 лет, имеющих данные инструментального исследования коронарных, СА и артерий нижних конечностей. Стенозирующий атеросклероз СА был выявлен у 447 пациентов, которые были разделены на 2 группы в зависимости от наличия ($n=344$) или отсутствия ИБС ($n=103$). Контрольную группу составили 338 пациентов без стенозирующего атеросклероза артерий трех бассейнов. В сыворотке крови пациентов проведено определение концентрации липидов, Лп(а), уровня циркулирующих аутоантител против Лп(а) и фенотипирование апо(а). **Результаты.** В группе со стенозирующим атеросклерозом СА по сравнению с контрольной группой было больше мужчин, старше средний возраст, выше частота развития артериальной гипертензии, сахарного диабета 2-го типа, курения, концентрация Лп(а) (медиана [интерквартильный интервал]: 30 [11; 63] против 14 [5; 30] мг/дл, $p<0,01$). У пациентов со стенозирующим каротидным атеросклерозом уровень Лп(а) был выше при наличии ИБС, чем в ее отсутствие: 32 [12; 72] против 24 [8; 50] мг/дл соответственно ($p=0,01$). Повышенный уровень Лп(а) (≥ 30 мг/дл), наличие низкомолекулярного фенотипа апо(а) [НМФ апо(а)] ассоциировались со стенозирующим атеросклерозом СА с отношением шансов (ОШ) 2,9 (при 95% доверительном интервале (ДИ) от 2,1 до 4,0; $p<0,01$) и 2,3 (при 95% ДИ от 1,6 до 3,4; $p<0,01$) соответственно. По данным логистического регрессионного анализа, как повышенный уровень Лп(а), так и НМФ апо(а) продемонстрировали независимую связь со стенозирующим атеросклерозом СА у обследованных пациентов независимо от наличия ИБС. Уровень аутоантител против Лп(а), относящихся к иммуноглобулинам класса М (IgM), в сыворотке крови у пациентов контрольной группы был выше, чем у больных со стенозирующим атеросклерозом СА ($p=0,02$). **Заключение.** Уровень Лп(а) ≥ 30 мг/дл и низкомолекулярный фенотип апобелка(а) являются предикторами стенозирующего атеросклероза СА независимо от наличия ИБС и других факторов риска, при этом выявлена обратная связь между уровнем аутоантител класса IgM против Лп(а) и тяжестью атеросклероза СА.

Tmoyan N. A., Afanasieva O. I., Ezhov M. V., Klesareva E. A.,
Afanasieva M. I., Razova O. A., Balakhonova T. V., Pokrovsky S. N.

National Medical Research Center for Cardiology, Moscow, Russia

LIPOPROTEIN(A) LEVEL, APOLIPOPROTEIN(A) POLYMORPHISM AND AUTOANTIBODIES AGAINST LIPOPROTEIN(A) IN PATIENTS WITH STENOTIC CAROTID ATHEROSCLEROSIS

Keywords: lipoprotein(a); apolipoprotein(a); autoantibody; carotid atherosclerosis; coronary heart disease.

For citation: Tmoyan N. A., Afanasieva O. I., Ezhov M. V., Klesareva E. A., Afanasieva M. I., Razova O. A., Balakhonova T. V., Pokrovsky S. N. Lipoprotein(a) Level, Apolipoprotein(a) Polymorphism and Autoantibodies Against Lipoprotein(a) in Patients with Stenotic Carotid Atherosclerosis. Kardiologiia. 2019;59(12):20–27.

SUMMARY

Aim. Comparative assessment of respiratory indicators according to multifunctional monitoring (PFM) with the recommended standard for a complete polysomnographic study and an assessment of the effect of blood pressure (BP) measurements in PFM on sleep quality. Trials on the association of Lp(a) and carotid atherosclerosis are limited. The aim of the study was to investigate the association of Lp(a), apolipoprotein(a) [apo(a)] polymorphism and autoantibodies to Lp(a) with stenotic ($\geq 50\%$) carotid atherosclerosis in dependence on CHD presence. **Materials and methods.** The study included 785 patients at the age from 21 to 92 with data of instrumental

examination of coronary, carotid and lower limbs arteries. Stenotic carotid atherosclerosis was diagnosed in 447 patients who were divided into two groups depending on presence (n=344) or absence (n=103) of CHD. The control group comprised of 338 patients without stenotic atherosclerosis of coronary, carotid and lower limbs arteries. In the blood serum of patients levels of Lp(a), autoantibodies to Lp(a) were determined and also apo(a) phenotyping was conducted. *Results.* There were more males, higher average age and frequency of hypertension, type 2 diabetes mellitus, smoking, Lp(a) concentration (median [interquartile range]): 30 [11; 63] vs. 14 [5; 30] mg/dl, $p<0.01$) in the group with stenotic carotid atherosclerosis in comparison with control group. Besides, Lp(a) level was higher in CHD subgroup than in patients with stenotic carotid atherosclerosis without CHD: 32 [12; 72] vs. 24 [8; 50] mg/dl, respectively, $p=0.01$. Elevated (≥ 30 mg/dl) Lp(a) level, low molecular weight apolipoprotein(a) [(LMW apo(a)) phenotype were associated with stenotic carotid atherosclerosis (odds ratio (OR) 2.9; 95% confidence interval (CI) 2.1–4.0, $p<0.01$ and OR 2.3; 95% CI 1.6–3.4, $p<0.01$, respectively). Logistic regression analysis showed independent association of elevated Lp(a) level and LMW apo(a) phenotype with stenotic carotid atherosclerosis both in the presence and absence of CHD. The level of IgM autoantibodies to Lp(a) was higher in control group than in patients with stenotic carotid atherosclerosis, $p=0.02$. *Conclusion* The level of Lp(a) ≥ 30 mg/dl and low molecular weight phenotype of apoprotein(a) are predictors of stenotic atherosclerosis CA, regardless of the presence of coronary heart disease and other risk factors, while a reverse relationship was found between the level of autoantibodies of the IgM class against Lp(a) and the severity of atherosclerosis CA.

Information about the corresponding author: Tmoyan Narek A. – researcher. E-mail: ntmoyan@gmail.com

Липопротеид(а) [Лп(а)] представляет собой сложный надмолекулярный комплекс, состоящий из подобной липопротеидам низкой плотности (ЛНП) частицы, в которой молекула апобелка В₁₀₀ ковалентно связана с молекулой уникального, полиморфного и гликозилированного апобелка(а) [апо(а)] одной дисульфидной связью. Концентрация Лп(а) генетически детерминирована, обусловлена геном LPA, варьирует от 0,1 до 300 мг/дл и более [1, 2]. Первичная структура повторяющихся кринглов доменов молекулы апо(а) имеет высокую, более 90%, степень гомологии с первичной структурой IV крингла молекулы плазминогена. Однако в отличие от плазминогена, апо(а) имеет множество изоформ за счет повторов (от 2 до 40) IV крингла 2-го типа (KIV₂), что обеспечивает полиморфизм как самой молекулы апо(а), так и частицы Лп(а) [3]. При наличии у пациента хотя бы одной изоформы апо(а) с молекулярной массой 580 кДа и менее принято говорить о низкомолекулярном фенотипе апо(а) [НМФ апо(а)] [4].

Крупные эпидемиологические исследования, мета-анализы, исследования менделевской рандомизации доказали причинную роль Лп(а) в развитии инфаркта миокарда (ИМ) и ишемического инсульта [5–10]. Атеросклероз сонных артерий (СА) ассоциируется с увеличением риска развития как cerebrovasкулярных осложнений, так и ИМ и сердечно-сосудистой смерти [11]. В обзоре 17 исследований, включавших 11391 пациента с бессимптомными стенозами СА $>50\%$, установлено, что в течение 5 лет наблюдения частота смерти от всех причин достигала 23,6% [12]. В общей популяции распространенность стенозирующего ($\geq 50\%$) атеросклероза СА составляет 4,2%, а среди лиц старше 70 лет она выше и встречается у 12,5% мужчин и 6,9% женщин [13]. В ряде исследований установлена связь между уровнем Лп(а) и атеросклерозом СА [14, 15],

тогда как в других ее не было выявлено [16, 17]. Связь аутоантител против Лп(а) с атеросклерозом СА ранее не изучалась.

Цель исследования: изучение связи Лп(а), фенотипов апо(а) и аутоантител против Лп(а) со стенозирующим атеросклерозом СА у пациентов с документированной ишемической болезнью сердца (ИБС).

Материалы и методы

В исследование были включены 785 пациентов, мужчины и женщины, старше 18 лет, имеющие результаты инструментального обследования трех сосудистых бассейнов: коронарных, сонных и артерий нижних конечностей. Стенозирующий ($\geq 50\%$) атеросклероз СА выявлен у 447 пациентов, которые были разделены на 2 группы в зависимости от наличия ИБС: в группу с ИБС включены 344 пациента, в группу без ИБС – 103 пациента. Контрольную группу составили 338 пациентов без стенозирующего атеросклероза коронарных, сонных и артерий нижних конечностей. Критериями исключения являлись острый коронарный синдром, инфекционные и воспалительные заболевания в предшествующие 3 мес; хроническая болезнь почек IV–V стадии; системные заболевания соединительной ткани; выраженная дисфункция щитовидной железы (уровень тиреотропного гормона в 2 раза ниже или в 2 раза выше нормы); острый гепатит, цирроз печени; хроническая сердечная недостаточность III–IV функционального класса; применение лекарственных средств, влияющих на уровень Лп(а) (никотиновая кислота, ингибиторы пропротеино-вой конвертазы субтилизин/кексинного 9-го типа).

Протокол исследования был одобрен этическим комитетом «НМИЦ кардиологии» Минздрава России. До включения в исследование у всех пациентов было получено письменное информированное согласие. Исследование было выполнено в соответствии

со стандартами надлежащей клинической практики и принципами Хельсинкской декларации.

Ишемический инсульт перенес 91 пациент: 70 (20%) в подгруппе с ИБС и 21 (20%) в подгруппе без ИБС. ИМ в анамнезе имели 189 (55%) больных с ИБС. Реваскуляризация СА ранее проводилась 160 (36%) пациентам со стенозирующим атеросклерозом СА и клинической картиной ишемии головного мозга.

Стенозирующий атеросклероз СА диагностировался при наличии атеросклеротической бляшки, суживающей просвет хотя бы одной магистральной СА более 50% по диаметру, по данным дуплексного сканирования. ИБС считали доказанной при стенозировании как минимум одной магистральной коронарной артерии более 50% по диаметру по результатам ангиографии и при подтвержденной ишемии миокарда.

Концентрацию общего холестерина (ОХС), триглицеридов (ТГ), холестерина (ХС) липопротеидов высокой плотности (ЛВП) определяли в сыворотке крови всех пациентов ферментативным колориметрическим методом на анализаторе Architect C-8000 («Abbott», США), концентрацию Лп(а) – методом иммуноферментного анализа [18]. Уровень ХС ЛНП рассчитывали по формуле Фридвальда [19], а скорректированный по уровню Лп(а) ХС ЛНП_{корр} – по модифицированной формуле Фридвальда [20]:

$$ХС\ ЛНП_{корр} = ОХС - ХС\ ЛВП - ТГ/2,2 - 0,3 \times Лп(а)/38,7,$$

где ХС ЛНП_{корр} – уровень ХС ЛНП, скорректированный по содержанию ХС в частицах Лп(а). Фенотипирование апо(а) проводили в сыворотке крови 512 пациентов методом электрофореза в полиакриламидном геле в денатурирующих условиях с последующим иммуноблоттингом с использованием моноспецифических поликлональных антител барана против Лп(а) человека

[21]. К НМФ апо(а) относили образцы, имеющие хотя бы одну полосу апо(а) в иммуноблоттинге с подвижностью S2 и более, что соответствует количеству повторов KIV222 и менее, к высокомолекулярному фенотипу апо(а) – с подвижностью менее S2 (количество повторов более 22) [4, 22]. Уровень специфических аутоантител против Лп(а) и ЛНП определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа в сыворотке крови 375 пациентов согласно ранее разработанной нами методике [23], модифицированной для выявления аутоантител к апоВ₁₀₀-содержащим липопротеидам.

Данные представляли в виде медианы с указанием 25-го и 75-го перцентилей (Ме [Q1; Q3] или 95% доверительного интервала (ДИ), сравнение показателей выполняли с использованием тестов Манна–Уитни и Краскела–Уоллиса, а также точного критерия Фишера. Для оценки значимости связи изучаемых параметров с наличием атеросклероза использовали метод Спирмена, а также рассчитывали отношение шансов (ОШ) с 95% ДИ. Многофакторный анализ выполняли методом логистической регрессии, в модель вводили факторы риска, продемонстрировавшие связь со стенозирующим атеросклерозом СА при однофакторном корреляционном анализе, с учетом отсутствия внутренних корреляций между параметрами. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

В группес стенозирующим атеросклерозом СА (n=447) по сравнению с контрольной группой (n=338) было больше мужчин, старше средний возраст, выше частота развития артериальной гипертензии, сахарного диабета 2-го типа, курения (см. табл. 1). Показатели липидного состава крови, такие как концентрация ОХС, ТГ, ХС ЛНП и ХС ЛНП_{корр}

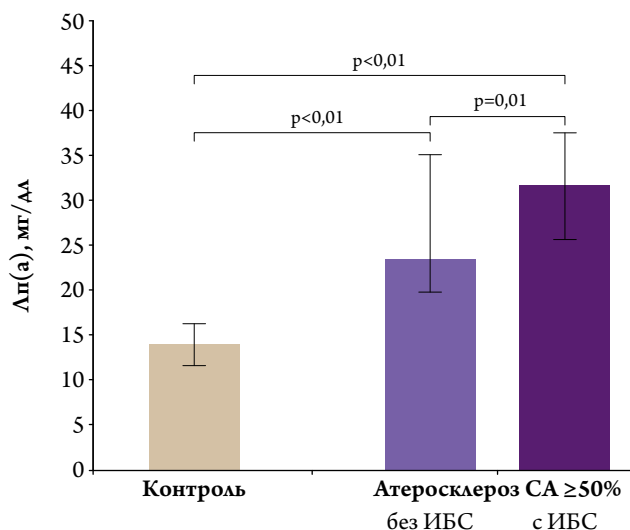
Таблица 1. Общая характеристика обследованных пациентов

Показатель	Стенозирующий атеросклероз СА (n=447)		Контрольная группа (n=338)
	ИБС (n=344)	без ИБС (n=103)	
Возраст, годы	68 [62; 76]**	65 [60; 72]**	57 [48; 64]
Мужчины	265 (77%)*	61 (59%)*	151 (45%)
АГ	305 (89%)*	86 (83%)*	195 (58%)
Курение	171 (50%)*	40 (39%)*	94 (28%)
СД 2-го типа	109 (32%)*	21 (20%)	49 (14%)
ОХС, ммоль/л	4,4 [3,7; 5,5]**	4,9 [4,1; 6,1]**	6,0 [5,1; 6,9]
ТГ, ммоль/л	1,4 [1,1; 1,9]**	1,6 [1,1; 2,2]*	1,8 [1,3; 2,4]
ХС ЛВП, ммоль/л	1,1 [1,0; 1,3]**	1,4 [1,2; 1,6]**	1,2 [1,1; 1,5]
ХС ЛНП, ммоль/л	2,5 [2,0; 3,4]**	2,6 [2,0; 3,4]**	3,9 [3,1; 4,7]
ХС ЛНП _{корр} , ммоль/л	2,2 [1,6; 3,1]**	2,3 [1,8; 3,1]**	3,7 [2,8; 4,4]

Данные представлены в виде абсолютного числа больных (%) или медианы [25-й перцентиль; 75-й перцентиль]. СА – сонные артерии; ИБС – ишемическая болезнь сердца; АГ – артериальная гипертензия; СД – сахарный диабет; ОХС – общий холестерин; ТГ – триглицериды; ХС ЛВП – холестерин липопротеидов высокой плотности; ХС ЛНП – холестерин липопротеидов низкой плотности; ХС ЛНП_{корр} – холестерин липопротеидов низкой плотности, скорректированный по уровню липопротеида(а).

* – $p < 0,05$ при сравнении с подгруппой без ИБС, ** – $p < 0,01$ при сравнении с контрольной группой, # – $p < 0,05$ при сравнении с контрольной группой.

Рисунок 1. Концентрация липопропротеида(а) у обследованных пациентов



Данные представлены в виде медианы и 95% доверительного интервала. Лп(а) – липопропротеид(а); СА – сонные артерии; ИБС – ишемическая болезнь сердца.

были ниже у пациентов с гемодинамически значимым поражением СА. Терапия статинами проводилась у 92% больных со стенозирующим атеросклерозом СА и 23% лиц контрольной группы ($p<0,01$).

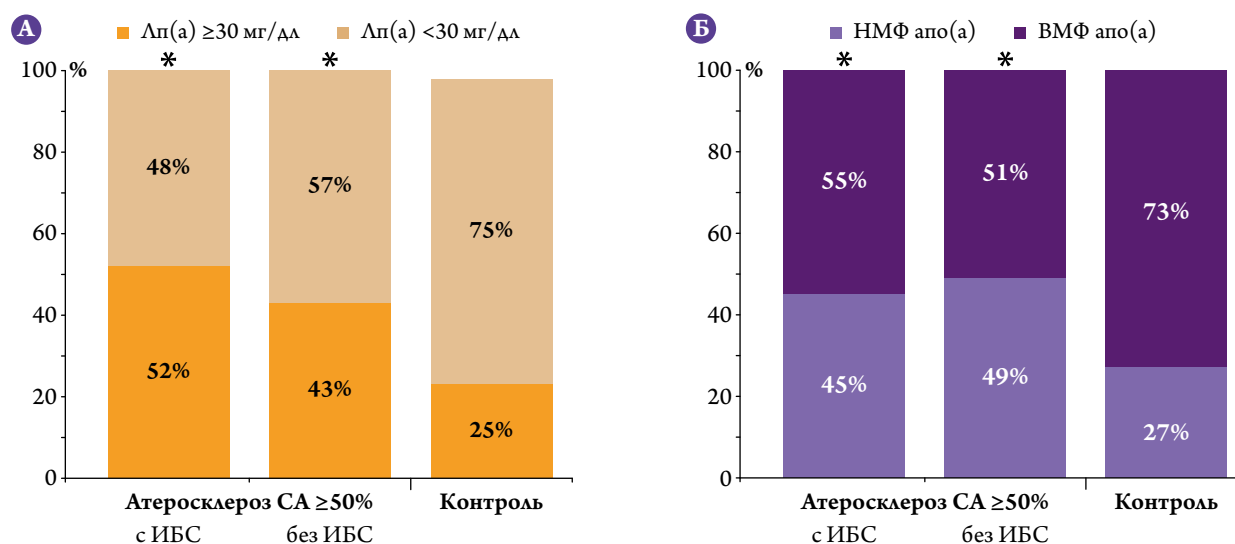
Концентрация Лп(а) у больных со стенозирующим поражением СА была значительно выше, чем у лиц контрольной группы: 30 [11; 63] и 14 [5; 30] мг/дл соответственно ($p<0,01$). Кроме того, уровень Лп(а) у больных со стенозирующим атеросклерозом СА и ИБС был статистически значимо выше, чем у пациентов без ИБС: 32 [12; 72] и 24 [8; 50] мг/дл соответственно ($p=0,01$; рис. 1).

Учитывая различия в терапии статинами, проводили сравнительный анализ концентрации Лп(а) в зависимости от такой терапии. В подгруппе больных со стенозирующим атеросклерозом сонных артерий, принимавших статины, концентрация Лп(а) составила 30 [10; 65] мг/дл, в подгруппе больных без приема статинов – 27 [15; 50] мг/дл ($p=0,9$). Аналогичный результат получен и среди лиц контрольной группы: 13 [5; 26] мг/дл у принимавших и 14 [6; 33] мг/дл у не принимавших статины ($p=0,9$).

Гиперлиппротеидемия(а) [концентрация Лп(а) ≥ 30 мг/дл] и НМФ апо(а) у больных со стенозирующим атеросклерозом СА встречались чаще, чем у лиц контрольной группы: 50% против 25% и 46% против 27%, соответственно, ($p<0,01$) в обоих случаях. ОШ стенозирующего атеросклероза СА составило 2,9 (при 95% ДИ от 2,1 до 4,0; $p<0,01$) при наличии у пациента гиперлиппротеидемии(а) и 2,3 (при 95% ДИ от 1,6 до 3,4; $p<0,01$) при наличии НМФ апо(а) по сравнению с пациентами с уровнем Лп(а) менее 30 мг/дл или высокомолекулярного фенотипа апо(а) соответственно. При этом у больных со стенозирующим каротидным атеросклерозом наличие ИБС достоверно не влияло как на частоту повышенного уровня Лп(а), так и на наличие НМФ апо(а) (рис. 2).

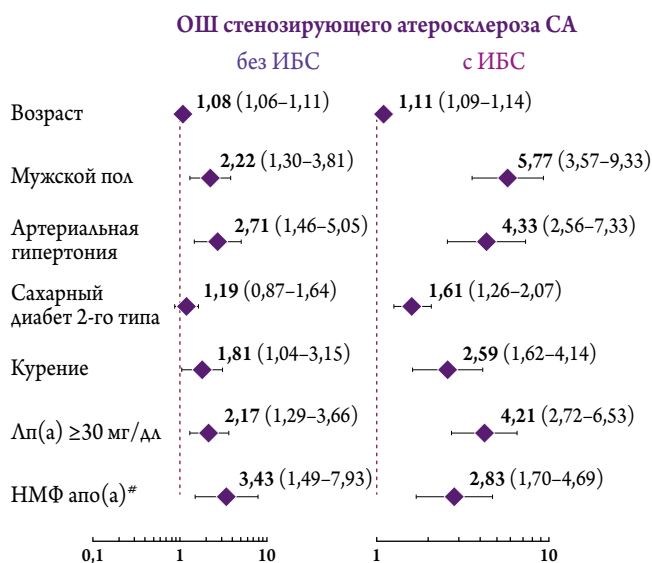
По результатам логистического регрессионного анализа с включением в модель возраста, пола, артериальной гипертензии, сахарного диабета 2-го типа, статуса курения, концентрации Лп(а) и фенотипов апо(а), повышенный уровень Лп(а) и НМФ апо(а) сохраняли свою независимую связь с наличием стенозирующего атеросклероза СА (рис. 3).

Рисунок 2. Распределение повышенного уровня липопропротеида(а) (А) и фенотипов апобелка(а) (Б) в исследуемых группах



* – $p<0,01$ при сравнении с контрольной группой. СА – сонные артерии; ИБС – ишемическая болезнь сердца; Лп(а) – липопропротеид(а); НМФ апо(а) – низкомолекулярный фенотип апобелка(а); ВМФ апо(а) – высокомолекулярный фенотип апобелка(а).

Рисунок 3. Результаты логистического регрессионного анализа связи факторов риска атеросклероза с наличием стенозирующего атеросклероза сонных артерий



[#] – уровень Лп(а) и НМФ апо(а), вводились в модель попеременно, с учетом взаимосвязи между концентрацией Лп(а) и фенотипами апо(а). ОШ – отношение шансов; СА – сонные артерии; ИБС – ишемическая болезнь сердца; НМФ – низкомолекулярный фенотип; апо(а) – апобелок(а); ЛП(а) – липопротеид(а).

Уровень аутоантител IgM против Лп(а) у пациентов контрольной группы был статистически значимо выше, чем у больных с гемодинамически значимым поражением СА: 104 [80; 128] против 90 [71; 116] лабораторных единиц (лаб. ед.) соответственно ($p=0,02$). При сочетании гиперлипопротеидемии(а) и уровня IgM аутоантител против Лп(а) ниже медианы (93 лаб. ед.) частота стенозирующего атеросклероза СА существенно возрастала (ОШ 5,5 при 95% ДИ от 2,2 до 14,0; $p<0,01$). При этом мы не выявили различий между подгруппами пациентов с тяжелым атеросклерозом СА в зависимости от наличия ИБС. Достоверных различий по уровню аутоантител против Лп(а), принадлежащих к иммуноглобулинам класса G, между пациентами различных групп не обнаружено.

Обсуждение

В данной работе гиперлипопротеидемия(а) выявлена у 309 (39%) из 785 лиц, что сопоставимо с результатами проведенного в США исследования с участием более 530 тыс. человек, в котором концентрация Лп(а) свыше 30 мг/дл встречалась у 35% участников из одной популяции [24]. Нами показано, что у больных со стенозирующим атеросклерозом СА частота повышенного уровня Лп(а) была больше и составила 50%, что согласуется с результатами, полученными в наших предыдущих исследованиях, – 40% у пациентов с коронарным

атеросклерозом [25] и 54% у больных со стенозирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей [26]. Таким образом, в трех различных исследованиях нами подтверждена прямая связь Лп(а) с атеросклерозом различных сосудистых бассейнов. Более низкие показатели липидного состава крови у пациентов со стенозирующим атеросклерозом СА при сравнении с лицами контрольной группы объясняются более частым применением статинов. Накопленные к настоящему времени данные свидетельствуют, что применение статинов может повышать концентрацию Лп(а) на 10–20% [27]. По результатам нашего исследования, при разделении пациентов на подгруппы в зависимости от приема статинов различий по уровню Лп(а) не выявлено.

Нами обнаружена независимая связь между повышенным уровнем Лп(а) и стенозирующим атеросклерозом СА. Кроме концентрации Лп(а) мы определили фенотипы апо(а), вносящие вклад в атерогенность Лп(а). Показано, что НМФ апо(а) является независимым фактором риска развития стенозирующего атеросклероза СА. Сходные результаты получены в проведенном во Франции ретроспективном исследовании 196 пациентов, перенесших ишемический инсульт. Было показано, что концентрация Лп(а) у пациентов со стенозирующим атеросклерозом СА (73 мг/дл) значительно выше, чем у пациентов как без атеросклеротических изменений СА (26 мг/дл), так и без стенозирующего атеросклероза СА (44 мг/дл; $p<0,01$ в обоих случаях) [14]. Исследование, проведенное в Южной Корее, с участием 1012 пациентов, перенесших ишемический инсульт или транзиторную ишемическую атаку, продемонстрировало, что концентрация Лп(а) у пациентов со стенозирующим атеросклерозом СА выше, чем у пациентов контрольной группы (32 мг/дл против 25 мг/дл; $p<0,001$) [28]. Уровень Лп(а) 50 мг/дл и более являлся независимым предиктором прогрессирования атеросклероза СА по данным магнитно-резонансной томографии, несмотря на интенсивную липидснижающую терапию с достижением уровня ХС ЛНП <70 мг/дл при дополнительном анализе исследования AIM-HIGH, включавшем двухлетнее наблюдение 152 пациентов [15]. В России в двух исследованиях у 135 и 38 пациентов показана связь Лп(а) с выраженностью атеросклероза СА по данным дуплексного сканирования [29, 30].

Ряд исследований не выявил связи между уровнем Лп(а) и атеросклерозом СА, что может объясняться как небольшим количеством наблюдений, так и наличием другого мощного фактора риска развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), например семейной гиперхолестеринемии. В исследовании с участием 263 мужчин с ИБС, выполненном в Австралии, не выяв-

лено связи между концентрацией Лп(а), полиморфизмом апо(а) и наличием атеросклеротических бляшек в СА [17]. В Голландии также не выявлено связи между Лп(а) и атеросклеротическими бляшками в СА у 191 пациента с семейной гиперхолестеринемией, получавших терапию статинами (50% мужчин, средний возраст 48 ± 15 лет) [16].

В нашем исследовании концентрация Лп(а) у больных с ИБС и стенозирующим атеросклерозом СА была статистически значимо выше, чем у пациентов без ИБС. Это позволяет предположить, что чем выше уровень Лп(а), тем тяжелее проявления атеросклероза. В исследовании, проведенном в Южной Корее с включением 757 пациентов с ИБС, также выявлена ассоциация между концентрацией Лп(а) и стенозирующим атеросклерозом СА ($p < 0,01$ при сравнении с лицами с атеросклеротическими бляшками СА со стенозами менее 50%) [31].

В последние годы накоплен большой массив данных, свидетельствующих об активном участии воспаления в развитии и прогрессировании атеросклероза, при этом важную роль играет как гуморальный, так и клеточный, врожденный и приобретенный иммунитет [32, 33]. Наше исследование оценивало вклад Лп(а) как возможного аутоантигена в развитии стенозирующего атеросклероза СА, для чего был определен уровень циркулирующих аутоантител против Лп(а). Взаимосвязь аутоантител, специфичных к Лп(а), с атеросклерозом СА не изучалась. Наличие более высокого уровня специфических IgM аутоантител против Лп(а) у пациентов без гемодинамически значимого атеросклероза по сравнению с больными со стенозирующим поражением СА согласуется с результатами австралийского исследования, показавшего, что IgM аутоантитела к окисленным ЛНП дают кардиопротективный эффект [34]. В 15-летнем проспективном исследовании показано, что более высокий уровень IgM аутоантител против ЛНП, модифицированных малоновым диальдегидом (МДА-ЛНП), ассоциирован с низким риском развития острого коронарного синдрома (относительный риск – ОР 0,79 при 95% ДИ от 0,66 до 0,95; $p = 0,01$) и вновь зарегистрированных ССЗ (ОР 0,69 при 95% ДИ от 0,50 до 0,94; $p = 0,02$) [35]. Согласно данным другого проспективного исследования уровень IgG аутоантител против МДА-ЛНП независимо связан с временем развития сердечно-сосудистых осложнений (ОР 1,76 при 95% ДИ от 1,16 до 2,72; $p < 0,01$ при сравнении четвертого квартиля с первым) при медиане наблюдения 10,5 года [36].

Необходимо отметить, что не выявлена связь между аутоантителами и ССЗ в ряде более ранних клинических исследований, в том числе крупном исследовании, проведенном в США, в котором у 2471 пациента нали-

чие аутоантител классов IgM и IgG против МДА-ЛНП не было связано с ИБС [37].

Совокупность имеющихся данных позволяет предположить, что повышенный уровень аутоантител класса IgG напрямую связан с частотой развития ССЗ, в то время как повышенный уровень аутоантител класса IgM способен давать кардиопротективный эффект. Механизмы такого эффекта аутоантител класса IgM активно изучаются и очевидно связаны с их способностью выведения из кровотока возможных аутоантигенов, в частности, Лп(а) [38–40]. Изучение иммуновоспалительных механизмов действия Лп(а), как генетически детерминированного фактора атеросклероза, является перспективным направлением современной клинической науки [27, 41].

Нами не выявлено взаимосвязей между уровнем IgG против Лп(а) и стенозирующим атеросклерозом СА. В данной работе в контрольной группе женщин было больше, а группа со стенозирующим атеросклерозом СА в основном состояла из мужчин. У 3509 лиц из Dallas Heart Study показано, что уровень аутоантител значительно различается в зависимости от пола [36], что может являться причиной отсутствия связи между уровнем аутоантител класса IgG и наличием стенозирующего атеросклероза СА.

Известно, что аутоиммунные заболевания и хроническое воспаление способствуют развитию ССЗ атеросклеротического генеза [42, 43]. В исследовании CANTOS с участием более 10 тыс. пациентов применение канакинумаба 150 мг каждые 3 мес подкожно (моноклональное антитело против интерлейкина-1 β) у больных с ИМ в анамнезе и повышенным уровнем С-реактивного белка (≥ 2 мг/л) снизило риск развития таких осложнений, как нефатальный ИМ, нефатальный инсульт, сердечно-сосудистая смерть на 15% по сравнению с плацебо ($p = 0,02$), не влияя при этом на уровень липидов, что доказывает важную роль воспаления в развитии ССЗ [44]. Исследование CANTOS подтвердило гипотезу о воспалительной природе ССЗ.

Возрастающий интерес к изучению роли гуморальных и клеточных звеньев иммунитета в развитии атеросклероза и сопутствующих осложнений, как и поиск новых диагностических методов и терапевтических подходов воздействия на воспаление применительно к атеросклерозу, свидетельствует о перспективности полученных результатов для повышения эффективности профилактики и лечения ССЗ [45, 46].

Заключение

Основные результаты данной работы заключаются в том, что показана независимая связь гиперлипотеидемии(а) и наличия у пациента низкомолекулярного фенотипа апобелка(а) со стенозирующим

атеросклерозом сонных артерий как при наличии ишемической болезни сердца, так и в ее отсутствие. Более низкий уровень аутоантител класса IgM, специфичных к Лп(а), ассоциируется с наличием стенозирующего атеросклероза сонных артерий, особенно на фоне гиперлипопротеидемии(а). Значение концентрации

Лп(а) как независимого фактора риска возникновения и развития атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний должно приниматься во внимание при разработке алгоритмов по ведению данных пациентов.

Конфликт интересов: отсутствует.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Langsted A, Kamstrup PR, Nordestgaard BG. Lipoprotein(a): Fasting and nonfasting levels, inflammation, and cardiovascular risk. *Atherosclerosis*. 2014;234(1):95–101. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2014.01.049
- Kronenberg F. Lipoprotein(a) in various conditions: To keep a sense of proportions. *Atherosclerosis*. 2014;234(1):249–51. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2014.01.054
- Kronenberg F, Utermann G. Lipoprotein(a): resurrected by genetics. *Journal of Internal Medicine*. 2013;273(1):6–30. DOI: 10.1111/j.1365-2796.2012.02592.x
- Erqou S, Thompson A, Di Angelantonio E, Saleheen D, Kaptoge S, Marcovina S et al. Apolipoprotein(a) Isoforms and the Risk of Vascular Disease. *Journal of the American College of Cardiology*. 2010;55(19):2160–7. DOI: 10.1016/j.jacc.2009.10.080
- Kamstrup PR. Genetically Elevated Lipoprotein(a) and Increased Risk of Myocardial Infarction. *JAMA*. 2009;301(22):2331–9. DOI: 10.1001/jama.2009.801
- Erqou S, Kaptoge S, Perry PL, Di Angelantonio E, Thompson A, White IR et al. Lipoprotein(a) Concentration and the Risk of Coronary Heart Disease, Stroke, and Nonvascular Mortality. *JAMA*. 2009;302(4):412–23. DOI: 10.1001/jama.2009.1063
- Tsimikas S, Mallat Z, Talmud PJ, Kastelein JJP, Wareham NJ, Sandhu MS et al. Oxidation-Specific Biomarkers, Lipoprotein(a), and Risk of Fatal and Nonfatal Coronary Events. *Journal of the American College of Cardiology*. 2010;56(12):946–55. DOI: 10.1016/j.jacc.2010.04.048
- Kiechl S, Willeit J, Mayr M, Viehweider B, Oberhollenzer M, Kronenberg F et al. Oxidized Phospholipids, Lipoprotein(a), Lipoprotein-Associated Phospholipase A2 Activity, and 10-Year Cardiovascular Outcomes: Detailed Results From the Bruneck Study. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 2007;27(8):1788–95. DOI: 10.1161/ATVBAHA.107.145805
- Beheshtian A, Shitole SG, Segal AZ, Leifer D, Tracy RP, Rader DJ et al. Lipoprotein(a) level, apolipoprotein(a) size, and risk of unexplained ischemic stroke in young and middle-aged adults. *Atherosclerosis*. 2016;253:47–53. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2016.08.013
- Nave AH, Lange KS, Leonards CO, Siegerink B, Doehner W, Landmesser U et al. Lipoprotein(a) as a risk factor for ischemic stroke: A meta-analysis. *Atherosclerosis*. 2015;242(2):496–503. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2015.08.021
- Belcaro G. Carotid and femoral ultrasound morphology screening and cardiovascular events in low risk subjects: a 10-year follow-up study (the CAFES-CAVE study). *Atherosclerosis*. 2001;156(2):379–87. DOI: 10.1016/S0021-9150(00)00665-1
- Giannopoulos A, Kakkos S, Abbott A, Naylor AR, Richards T, Mikhailidis DP et al. Long-term Mortality in Patients with Asymptomatic Carotid Stenosis: Implications for Statin Therapy. *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery*. 2015;50(5):S73–82. DOI: 10.1016/j.ejvs.2015.06.115
- de Weerd M, Greving JP, de Jong AWF, Buskens E, Bots ML. Prevalence of Asymptomatic Carotid Artery Stenosis According to Age and Sex: Systematic Review and Meta-regression Analysis. *Stroke*. 2009;40(4):1105–13. DOI: 10.1161/STROKEAHA.108.532218
- Nasr N, Ruidavets JB, Farghali A, Guidolin B, Perret B, Larrue V. Lipoprotein(a) and Carotid Atherosclerosis in Young Patients With Stroke. *Stroke*. 2011;42(12):3616–8. DOI: 10.1161/STROKEAHA.111.624684
- Hippe DS, Phan BAP, Sun J, Isquith DA, O'Brien KD, Crouse JR et al. Lp(a) (Lipoprotein(a)) Levels Predict Progression of Carotid Atherosclerosis in Subjects With Atherosclerotic Cardiovascular Disease on Intensive Lipid Therapy: An Analysis of the AIM-HIGH (Atherothrombosis Intervention in Metabolic Syndrome With Low HDL/High Triglycerides: Impact on Global Health Outcomes) Carotid Magnetic Resonance Imaging Substudy—Brief Report. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 2018;38(3):673–8. DOI: 10.1161/ATVBAHA.117.310368
- Bos S, Duvekot MHC, Touw-Blommesteijn AC, Verhoeven AJM, Mulder MT, Watts GF et al. Lipoprotein(a) levels are not associated with carotid plaques and carotid intima media thickness in statin-treated patients with familial hypercholesterolemia. *Atherosclerosis*. 2015;242(1):226–9. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2015.07.024
- Ooi EMM, Ellis KL, Barrett PHughR, Watts GF, Hung J, Beilby JP et al. Lipoprotein(a) and apolipoprotein(a) isoform size: Associations with angiographic extent and severity of coronary artery disease, and carotid artery plaque. *Atherosclerosis*. 2018;275:232–8. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2018.06.863
- Afanas'eva O.I., Adamova I.Yu., Benevolenskaya G.F., Pokrovsky S.N. An immunoenzyme method for determining lipoprotein(a). *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 1995;120(10):398–401. [Russian: Афанасьева О.И., Адамова И.Ю., Беневоленская Г.Ф., Покровский С.Н. Иммуноферментный метод определения липопротеида(а). Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 1995;120(10):398–401]
- Friedewald WT, Levy RI, Fredrickson DS. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. *Clinical Chemistry*. 1972;18(6):499–502. PMID: 4337382
- Dahlén GH. Incidence of Lp(a) lipoprotein among populations. In: Scanu AM (ed). *Lipoprotein(a)*. San Diego: Academic Press;1990.
- Afanas'eva O.I., Ezhov M.V., Afanas'eva M.I., Safarova M.S., Berestetskaya Yu.V., Pokrovsky S.N. Correlations of low molecular weight phenotype of apoprotein(a) and serum level of lipoprotein(a) with multifocal atherosclerosis in patients with coronary heart disease. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2010;6(4):474–80. [Russian: Афанасьева О.И., Ежов М.В., Афанасьева М.И., Сафарова М.С., Берестецкая Ю.В., Покровский С.Н. Связь низкомолекулярного фенотипа апобелка(а) и концентрации липопротеида(а) с мультифокальным атеросклерозом у больных ишемической болезнью сердца. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2010;6(4):474–80]. DOI: 10.20996/1819-6446-2010-6-4-474-480
- Kraft HG, Lingenhel A, Köchl S, Hoppichler F, Kronenberg F, Abe A et al. Apolipoprotein(a) Kringle IV Repeat Number Predicts Risk for Coronary Heart Disease. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 1996;16(6):713–9. DOI: 10.1161/01.ATV.16.6.713
- Afanas'eva O.I., Klesaryeva E.A., Efremov E.E., Sidorova M.V., Beshpalova J.D., Levashov P.A. et al. The immune-enzyme analysis based on chimeric molecule and oligopeptide fragmentations to detect autoantibodies to β_1 -adrenergic receptor in patients with dilation cardiomyopathy. *Russian Clinical Laboratory Diagnostics*. 2013;4:24–7. [Russian: Афанасьева О.И., Клесарева Е.А.,

- Ефремов Е.Е., Сидорова М.В., Беспалова Ж.Д., Левашов П.А. и др. Иммуноферментный метод на основе химерной молекулы и олигопептидных фрагментов для определения аутоантител к β_1 -адренорецептору у больных дилатационной кардиомиопатией. Клиническая лабораторная диагностика. 2013;4:24-7]
24. Varvel S, McConnell JP, Tsimikas S. Prevalence of Elevated Lp(a) Mass Levels and Patient Thresholds in 532 359 Patients in the United States. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 2016;36(11):2239–45. DOI: 10.1161/ATVBAHA.116.308011
25. Ezhov M.V., Afanas'eva O.I., Benevolenskaia G.F., Savchenko A.P., Balakhonova T.V., Liakishev A.A. et al. Association of lipoprotein(a) and apolipoprotein(a) phenotypes with coronary and carotid atherosclerosis in CHD men. *Therapeutic Archive*. 2000;72(1):28–32. [Russian: Ежов М.В., Афанасьева О.И., Беневоленская Г.Ф., Савченко А.П., Балахонова Т.В., Лякишев А.А., Покровский С.Н. Связь липопротеида(а) и фенотипа аполипопротеина(а) с атеросклерозом у мужчин с ишемической болезнью сердца. *Терапевтический архив*. 2000;72(1):28–32]
26. Tmoyan N.A., Ezhov M.V., Afanas'eva O.I., Klesareva E.A., Razova O.A., Kukharchuk V.V. et al. The association of lipoprotein(a) and apolipoprotein(a) phenotypes with peripheral artery disease. *Therapeutic Archive*. 2018;90(9):31–6. [Russian: Тмоян Н.А., Ежов М.В., Афанасьева О.И., Клесарева Е.А., Разова О.А., Кухарчук В.В. и др. Связь липопротеида(а) и фенотипов аполипопротеина(а) со стенозирующим атеросклерозом периферических артерий. *Терапевтический архив*. 2018;90(9):31–6]. DOI: 10.26442/terarkh201890931-36
27. Tsimikas S. A Test in Context: Lipoprotein(a): Diagnosis, Prognosis, Controversies, and Emerging Therapies. *Journal of the American College of Cardiology*. 2017;69(6):692–711. DOI: 10.1016/j.jacc.2016.11.042
28. Kim BS, Jung HS, Bang OY, Chung CS, Lee KH, Kim GM. Elevated serum lipoprotein(a) as a potential predictor for combined intracranial and extracranial artery stenosis in patients with ischemic stroke. *Atherosclerosis*. 2010;212(2):682–8. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2010.07.007
29. Afanas'eva O.I., Ezhov M.V., Safarova M.S., Afanas'eva M.I., Adamova I.Yu., Pokrovsky S.N. Lipoprotein(a) polymorphism as a risk factor of coronary and carotid atherosclerosis and its complications in women. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2010;9(6):10–6. [Russian: Афанасьева О.И., Ежов М.В., Сафарова М.С., Афанасьева М.И., Адамова И.Ю., Покровский С.Н. Полиморфизм липопротеида(а) как фактор риска коронарного и каротидного атеросклероза и его осложнений у женщин. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2010;9(6):10–6]
30. Baidina T.V., Danilova M.A., Mishlanov V.Yu. Lipoprotein(a) in patients with carotid atherosclerosis. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2018;118(8):82–4. [Russian: Байдина Т.В., Данилова М.А., Мишланов В.Ю. Липопротеин(а) у больных с каротидным атеросклерозом. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2018;118(8):82–4]. DOI: 10.17116/jnevro201811808182
31. Kim SJ, Song P, Park JH, Lee YT, Kim WS, Park YG et al. Biomarkers of Asymptomatic Carotid Stenosis in Patients Undergoing Coronary Artery Bypass Grafting. *Stroke*. 2011;42(3):734–9. DOI: 10.1161/STROKEAHA.110.595546
32. Libby P, Loscalzo J, Ridker PM, Farkouh ME, Hsue PY, Fuster V et al. Inflammation, Immunity, and Infection in Atherothrombosis. *Journal of the American College of Cardiology*. 2018;72(17):2071–81. DOI: 10.1016/j.jacc.2018.08.1043
33. Iseme RA, McEvoy M, Kelly B, Agnew L, Walker FR, Handley T et al. A role for autoantibodies in atherogenesis. *Cardiovascular Research*. 2017;113(10):1102–12. DOI: 10.1093/cvr/cvx112
34. Kyaw T, Tipping P, Bobik A, Toh B-H. Protective Role of Natural IgM-Producing B1a Cells in Atherosclerosis. *Trends in Cardiovascular Medicine*. 2012;22(2):48–53. DOI: 10.1016/j.tcm.2012.06.011
35. Tsimikas S, Willeit P, Willeit J, Santer P, Mayr M, Xu Q et al. Oxidation-Specific Biomarkers, Prospective 15-Year Cardiovascular and Stroke Outcomes, and Net Reclassification of Cardiovascular Events. *Journal of the American College of Cardiology*. 2012;60(21):2218–29. DOI: 10.1016/j.jacc.2012.08.979
36. Prasad A, Clopton P, Ayers C, Khera A, de Lemos JA, Witztum JL et al. Relationship of Autoantibodies to MDA-LDL and ApoB-Immune Complexes to Sex, Ethnicity, Subclinical Atherosclerosis, and Cardiovascular Events. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 2017;37(6):1213–21. DOI: 10.1161/ATVBAHA.117.309101
37. Ravandi A, Boekholdt SM, Mallat Z, Talmud PJ, Kastelein JJP, Wareham NJ et al. Relationship of IgG and IgM autoantibodies and immune complexes to oxidized LDL with markers of oxidation and inflammation and cardiovascular events: results from the EPIC-Norfolk Study. *Journal of Lipid Research*. 2011;52(10):1829–36. DOI: 10.1194/jlr.M015776
38. Tsiatoulas D, Perkmann T, Afonyushkin T, Mangold A, Prohaska TA, Papac-Milicevic N et al. Circulating microparticles carry oxidation-specific epitopes and are recognized by natural IgM antibodies. *Journal of Lipid Research*. 2015;56(2):440–8. DOI: 10.1194/jlr.P054569
39. Rahman M, Sing S, Golabkesh Z, Fiskesund R, Gustafsson T, Jogestrand T et al. IgM antibodies against malondialdehyde and phosphorylcholine are together strong protection markers for atherosclerosis in systemic lupus erythematosus: Regulation and underlying mechanisms. *Clinical Immunology*. 2016;166–167:27–37. DOI: 10.1016/j.clim.2016.04.007
40. Afanas'eva O.I., Pylaeva E.A., Klesareva E.A., Potekhina A.V., Provatorov S.I., Afanas'eva M.I. et al. Lipoprotein(a), its autoantibodies, and circulating T lymphocyte subpopulations as independent risk factors for coronary artery atherosclerosis. *Therapeutic Archive*. 2016;88(9):31–8. [Russian: Афанасьева О.И., Пылаева Е.А., Клесарева Е.А., Потехина А.В., Проваторов С.И., Афанасьева М.И. и др. Липопротеид(а), аутоантитела к нему и циркулирующие субпопуляции Т-лимфоцитов как независимые факторы риска атеросклероза коронарных артерий. *Терапевтический архив*. 2016;88(9):31–8]. DOI: 10.17116/terarkh201688931-38
41. Ali L, Schnitzler JG, Kroon J. Metabolism: The road to inflammation and atherosclerosis. *Current Opinion in Lipidology*. 2018;29(6):474–80. DOI: 10.1097/MOL.0000000000000550
42. Viola J, Soehnlein O. Atherosclerosis – A matter of unresolved inflammation. *Seminars in Immunology*. 2015;27(3):184–93. DOI: 10.1016/j.smim.2015.03.013
43. Escárcega RO, Lipinski MJ, García-Carrasco M, Mendoza-Pinto C, Galvez-Romero JL, Cervera R. Inflammation and atherosclerosis: Cardiovascular evaluation in patients with autoimmune diseases. *Autoimmunity Reviews*. 2018;17(7):703–8. DOI: 10.1016/j.autrev.2018.01.021
44. Ridker PM, Everett BM, Thuren T, MacFadyen JG, Chang WH, Ballantyne C et al. Antiinflammatory Therapy with Canakinumab for Atherosclerotic Disease. *New England Journal of Medicine*. 2017;377(12):1119–31. DOI: 10.1056/NEJMoa1707914
45. Moriya J. Critical roles of inflammation in atherosclerosis. *Journal of Cardiology*. 2019;73(1):22–7. DOI: 10.1016/j.jcc.2018.05.010
46. Suciu CF, Prete M, Ruscitti P, Favoino E, Giacomelli R, Perosa F. Oxidized low density lipoproteins: The bridge between atherosclerosis and autoimmunity. Possible implications in accelerated atherosclerosis and for immune intervention in autoimmune rheumatic disorders. *Autoimmunity Reviews*. 2018;17(4):366–75. DOI: 10.1016/j.autrev.2017.11.028

Поступила 14.03.19 (Received 14.03.19)

Козлов С. Г.¹, Чернова О. В.¹, Веселова Т. Н.¹, Терновой С. К.^{1,2}

¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава России, Москва, Россия

² ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

КОМПЬЮТЕРНАЯ ТОМОГРАФИЧЕСКАЯ АНГИОГРАФИЯ КОРОНАРНЫХ АРТЕРИЙ В ДИАГНОСТИКЕ СТЕНОЗИРУЮЩЕГО КОРОНАРНОГО АТЕРОСКЛЕРОЗА У ПАЦИЕНТОВ В ВОЗРАСТЕ 70 ЛЕТ И СТАРШЕ

Ключевые слова: пациенты пожилого и старческого возраста, компьютерная томографическая ангиография, стенозирующий коронарный атеросклероз.

Ссылка для цитирования: Козлов С. Г., Чернова О. В., Веселова Т. Н., Терновой С. К.

Компьютерная томографическая ангиография коронарных артерий в диагностике стенозирующего коронарного атеросклероза у пациентов в возрасте 70 лет и старше. Кардиология. 2019;59(12):28–34.

РЕЗЮМЕ

Цель. Оценка значимости результатов компьютерной томографической ангиографии (КТА) для диагностики стенозирующего коронарного атеросклероза (СКА) у пациентов в возрасте 70 лет и старше с подозрением на наличие стабильной ишемической болезни сердца (ИБС). **Материалы и методы.** В исследование включены 390 пациентов в возрасте ≥ 70 (в среднем 75 ± 5) лет с подозрением на наличие стабильной ИБС, которым в плановом порядке была выполнена инвазивная коронарография (КГ). На первом этапе была оценена частота обнаружения СКА в зависимости от пола и характера боли в грудной клетке и определен контингент больных, у которых проведение КТА с целью диагностики ИБС является целесообразным. На втором этапе были оценены диагностическая значимость и экономическая целесообразность КТА при обследовании 82 пациентов с атипичной стенокардией и неангинозной болью. **Результаты.** Частота обнаружения СКА у пациентов с типичной стенокардией была очень высокой ($>85\%$), в связи с чем они были исключены из окончательного анализа. У 48 (59%) из 82 пациентов с атипичной стенокардией и неангинозной болью, которым была проведена КТА, имелось стенозирующее поражение коронарных артерий. Данные КТА совпали с результатами КГ во всех случаях. Из 34 пациентов без стенозирующего атеросклероза коронарных артерий данные КТА и КГ совпали в 88% случаев. Чувствительность, специфичность, прогностическая ценность положительного (ПЦ+) результата и прогностическая ценность отрицательного (ПЦ–) результата КТА в диагностике СКА составили соответственно 100, 88, 92 и 100%. Отношение правдоподобия положительного (ОП+) результата было равно 8,3, отношение правдоподобия отрицательного (ОП–) результата – 0. Положительный результат увеличивал вероятность наличия СКА с 59 до 86%, отрицательный результат уменьшал вероятность до 0. **Выводы.** У пациентов в возрасте 70 лет и старше с атипичной стенокардией и неангинозной болью отрицательный результат КТА позволяет исключить СКА. ОП+ результата свидетельствует об умеренно выраженном различии между претестовой и послетестовой вероятностью наличия СКА. В случае невозможности осуществления или неинформативности нагрузочных проб проведение КТА пациентам в возрасте 70 лет и старше с атипичной стенокардией и неангинозной болью позволяет повысить эффективность КГ и уменьшить частоту развития малых осложнений без удорожания стоимости обследования пациентов.

Kozlov S. G.¹, Chernova O. V.¹, Veselova T. N.¹, Ternovoy S. K.^{1,2}

¹ National Medical Research Center for Cardiology, Moscow, Russia

² Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

THE DIAGNOSTIC ACCURACY OF CORONARY COMPUTED TOMOGRAPHY ANGIOGRAPHY IN THE DIAGNOSIS OF STABLE CORONARY ARTERY DISEASE IN PATIENTS AGED 70 YEARS AND OLDER

Keywords: older adults; coronary computed tomography angiography; obstructive coronary atherosclerosis.

For citation: Kozlov S. G., Chernova O. V., Veselova T. N., Ternovoy S. K. The Diagnostic Accuracy of Coronary Computed Tomography Angiography in the Diagnosis of Stable Coronary Artery Disease in Patients Aged 70 Years and Older. Kardiologiia. 2019;59(12):28–34.

SUMMARY

Aim. The purpose of this study was to evaluate the diagnostic accuracy of coronary computed tomography angiography (CCTA) in the diagnosis of stable coronary artery disease (CAD) in patients aged ≥ 70 years. **Materials and methods.** The study included 390 patients aged ≥ 70 years with symptoms suggested stable CAD which underwent elective coronary artery angiography (CAG). Initially

the prevalence of angiographically significant CAD was estimated according to the gender and chest pain character, and identifications of patients in whom CCTA was appropriate. After that diagnostic accuracy and cost-efficiency of CCTA in the diagnosis of stable CAD in 82 patients with atypical angina and non-anginal chest pain were evaluated. *Results.* The prevalence of obstructive CAD in patients with typical angina was very high and they were excluded from the final analysis. Among 82 patients with atypical angina and non-anginal pain which underwent CCTA 48 (59%) patients had obstructive CAD. CCTA data matched with results of CAG in all cases. Among 34 patients that had non-obstructive CAD the results of CCTA and CAG matched in 88% cases. CCTA has sensitivity, specificity, positive predictive value, negative predictive value of 100%, 88%, 92% and 100% respectively. The likelihood ratio for positive result was 8.3, likelihood ratio for negative result was 0.3. Positive result increased post-test probability of obstructive CAD from 59% to 86%, negative result reduced post-test probability of obstructive CAD to 0%. *Conclusion.* Negative CCTA result in patients aged 70 years and older with atypical angina and non-anginal pain allows to exclude the presence of obstructive CAD. The likelihood ratio for positive result indicates a moderately difference between the pre-test and post-test probability of the presence of obstructive CAD. In patients aged ≥ 70 years with atypical angina or non-anginal chest pain which have inconclusive results of functional testing or unable undergo functional testing CCTA allows to increase diagnostic yield of CAG and reduce the frequency of minor complications and diagnostic evaluation costs.

Information about the corresponding author: Chernova Olga V. – graduate student. E-mail: glazunova-23@mail.ru

По мере оснащения медицинских учреждений оборудованием, позволяющим осуществлять компьютерную томографическую ангиографию (КТА) коронарных артерий (КА), а также с накоплением опыта проведения подобных исследований КТА находит все большее распространение для диагностики ишемической болезни сердца (ИБС) [1]. По сравнению с пробами с физической нагрузкой КТА более точна в выявлении стенозирующего атеросклеротического поражения КА, лежащего в основе ИБС [2–5]. Тем не менее пробы с физической нагрузкой продолжают оставаться наиболее часто используемым способом диагностики стабильной ИБС. Во многом это связано с тем, что они более доступны, просты в исполнении и экономически менее затратны, чем КТА. Наряду с этим пробы с физической нагрузкой позволяют выявить наличие индуцируемой ишемии миокарда и ее выраженность в ответ на нагрузку, что имеет значение для оценки прогноза и выбора способа лечения. Согласно европейским рекомендациям и рекомендациям, опубликованным в США, наиболее подходящими кандидатами для проведения КТА с целью диагностики стабильной ИБС являются пациенты с промежуточной претестовой вероятностью наличия ИБС, у которых отсутствует возможность выполнения нагрузочных проб, а также пациенты, у которых нагрузочная проба не была доведена до диагностических критериев [6, 7]. В отличие от этих рекомендаций, в рекомендациях Национального института совершенствования клинической практики Великобритании проведение КТА рассматривается как метод выбора [8].

Все пациенты в возрасте 70 лет и старше (за исключением мужчин с типичной стенокардией) вне зависимости от пола и характера боли в грудной клетке имеют такую претестовую вероятность, которая предполагает проведение неинвазивных нагрузочных проб для установления диагноза стабильной ИБС [6]. Тем не менее проведение проб с физической нагрузкой у этих больных часто невозможно из-за детренированности или наличия сопут-

ствующих заболеваний. Осуществление фармакологических нагрузочных проб вызывает опасение развития осложнений [9]. В подобной ситуации возникает вопрос о том, каков должен быть план дальнейших действий: проведение КТА для решения вопроса о целесообразности направления больного на коронарографию (КГ) или проведение КГ без КТА. В первом случае больной подвергается большей лучевой нагрузке, ему вводится больший объем контрастного вещества, что сопряжено с риском развития нефропатии. Подобный подход может приводить к большему расходованию средств. Во втором случае пациент подвергается неоправданному риску возникновения осложнений, связанных с проведением инвазивной КГ, особенно у больных без стенозирующего поражения КА. Эта процедура часто психологически тяжело переносится пожилыми больными. Исследований, которые могли бы ответить на поставленный вопрос у пациентов старших возрастных категорий, не проводилось. Целью настоящего исследования явились оценка значимости результатов КТА для диагностики стенозирующего коронарного атеросклероза (СКА) у пациентов в возрасте 70 лет и старше с подозрением на наличие стабильной ИБС и определение клинической и экономической эффективности КТА для оценки целесообразности проведения инвазивной КГ.

Материалы и методы

В исследование были включены 390 пациентов – 174 мужчины и 216 женщин в возрасте ≥ 70 (в среднем 75 ± 5) лет, последовательно госпитализированных с подозрением на наличие стабильной ИБС в отдел проблем атеросклероза, которым в плановом порядке была проведена КГ. В исследование не включали пациентов с инфарктом миокарда (ИМ) в анамнезе, подвергшихся ранее коронарной ангиопластике или коронарному шунтированию, с подозрением на острый ИМ или нестабильную стенокардию; с гипертрофической и дилатационной

кардиомиопатией, тромбоэмболией легочной артерии, тяжелыми клапанными пороками сердца, застойной сердечной недостаточностью, анемией 2–3-й степени. Характер болей в грудной клетке оценивали как типичную стенокардию, атипичную стенокардию и неангинозную боль [10]. Среди вошедших в исследование мужчин у 81 (47%) была типичная стенокардия, у 65 (37%) – атипичная стенокардия, у 28 (16%) – неангинозная боль или одышка при физической нагрузке, которая была расценена как эквивалент стенокардии. Среди женщин у 52 (24%) имелась типичная стенокардия, у 113 (52%) – атипичная стенокардия, у 51 (24%) – неангинозная боль. Тяжесть стенокардии напряжения оценивали по критериям, предложенным Canadian Cardiovascular Society [11]. Количественную оценку поражения КА осуществляли визуально и с помощью программного обеспечения Xcelera («Philips», Нидерланды). Гемодинамически значимым считали уменьшение диаметра просвета ствола левой КА и/или одной из магистральных (передней нисходящей, огибающей, правой) коронарных артерий (МКА) на 50% и более [12].

Протокол исследования был одобрен этическим комитетом ФГБУ «НМИЦ кардиологии» МЗ РФ. На первом этапе была оценена частота обнаружения СКА в зависимости от пола и характера боли в грудной клетке и определен контингент больных, у которых проведение КТА с целью диагностики ИБС является целесообразным. На втором этапе оценивали значимость результатов КТА для диагностики СКА у пациентов в возрасте 70 лет и старше с атипичной стенокардией и неангинозной болью в грудной клетке. Из них на КТА было направлено 92 пациента. Выполнение исследования было невозможно у 10 (11%) больных из-за выраженного кальциноза КА (индекс Агатстона >400 баллов).

В исследование не включали пациентов с мерцательной аритмией или трепетанием предсердий; частой (>5 в минуту) экстрасистолой; аллергической реакцией на йодсодержащие контрастные препараты; почечной недостаточностью (уровень креатинина в крови >1,5 мг/дл и/или скорость клубочковой фильтрации <40 мл/мин); массой тела более 100 кг. Непосредственно перед исследованием у всех пациентов было получено информированное согласие на введение контрастного препарата. Пациенты с частотой сердечных сокращений (ЧСС) >70 уд/мин получали β-адреноблокаторы для достижения ЧСС <70 уд/мин.

КТА выполняли на компьютерном томографе Aquilion 64 («Toshiba», Япония) с синхронизацией с электрокардиограммой (ЭКГ) при задержке дыхания пациента. До исследования в локтевую вену устанавливали катетер калибром 1–1,3 мм и накладывали электроды ЭКГ для регистрации основных отведе-

ний. Исследование проводили в положении больного лежа на спине при движении стола от головы к ногам, от уровня дуги аорты до диафрагмы. Протокол проведения КТА включал выполнение топограммы, нативную и артериальную фазы исследования: 1-я фаза (нативная) выполнялась до введения контрастного препарата; 2-я фаза (артериальная) выполнялась в спиральном режиме томографии, который обеспечивает одновременное получение 64 срезов толщиной 0,5 мм за 400 мс (время полного оборота трубки) при непрерывном движении стола с пациентом. Ток и напряжение на трубке составляли соответственно: 400 мА и 120 кВ. Контрастный препарат (оптирей-350 или омнипак-350) в дозе 100–150 мл (1,5 мл на 1 кг массы тела) вводили внутривенно со скоростью 5 мл/с автоматическим шприцем. Оценку проходимости КА осуществляли при анализе изображений сердца на поперечных томографических срезах. Для более детальной оценки состояния коронарного русла на рабочей станции томографа выполняли многоплоскостные и трехмерные реконструкции изображений с полуавтоматическим расчетом степени стеноза. Оценку КА производили по сегментам, согласно рекомендациям Американской ассоциации сердца [13]. Степень стеноза КА определяли по следующим параметрам: проходимость КА – отсутствие стеноза или стеноз <50%; гемодинамически значимый стеноз – стеноз >50%; окклюзия КА. Качество изображений оценивали по следующим параметрам: отличное – изображение без артефактов; хорошее – определяются незначительные артефакты от движения КА, движения стола или умеренного кальциноза, не препятствующие оценке просвета КА; плохое – выраженные артефакты от движения КА, движения стола или кальциноза, препятствующие оценке просвета артерии. КА диаметром менее 2 мм в исследование не входили.

Рассчитывали чувствительность КТА в диагностике СКА по формуле:

$$\text{чувствительность} = \text{ИП} / (\text{ИП} + \text{ЛО}),$$

где ИП – истинно положительный результат пробы, ЛО – ложноотрицательный результат пробы, специфичность – по формуле:

$$\text{специфичность} = \text{ИО} / (\text{ИО} + \text{АП}),$$

где ИО – истинно отрицательный результат пробы, АП – ложноположительный результат пробы.

Предсказующую ценность положительного (ПЦ+) результата рассчитывали по формуле:

$$\text{ПЦ+ результата} = \text{ИП} / (\text{ИП} + \text{АП}),$$

Предсказующую ценность отрицательного (ПЦ–) результата – по формуле:

$$\text{ПЦ– результата} = \text{ИО} / (\text{ИО} + \text{ЛО}),$$

предсказующую точность (ПТ) результатов – по формуле:

$$\text{ПТ результатов} = \text{ИП} + \text{ИО} / (\text{ИП} + \text{АП} + \text{ИО} + \text{ЛО}).$$

Отношение правдоподобия положительного (ОП+) результата рассчитывали по формуле:

$$\text{ОП+ результата} = \frac{\text{чувствительность}}{(1 - \text{специфичность})},$$

отношение правдоподобия отрицательного (ОП-) результата – по формуле:

$$\text{ОП- результата} = \frac{(1 - \text{чувствительность})}{\text{специфичность}}.$$

Послетестовую вероятность рассчитывали по формуле:

$$\text{послетестовая вероятность} = \frac{(\text{претестовая вероятность} / [1 - \text{претестовая вероятность}]) \times \text{ОП}}{(\text{претестовая вероятность} / [1 - \text{претестовая вероятность}]) \times \text{ОП} + 1)} \quad [14].$$

Наряду с этим оценивали частоту развития тяжелых (смерть, ИМ, инсульт, контрастиндуцированная нефропатия) и малых осложнений при проведении обоих исследований. Стоимость исследований рассчитывали с учетом нормативного документа (медико-экономического стандарта), описывающего оптимальный объем медицинской помощи в рамках Московской городской программы ОМС в пределах предусмотренного объема финансирования в 2018 г.

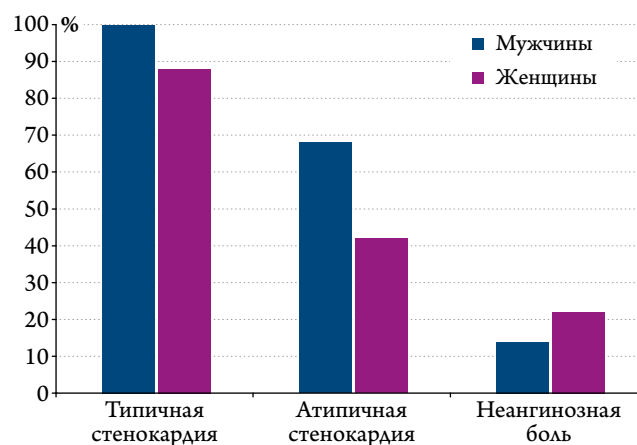
Полученные данные обработаны с использованием программы Statistica 6.0. Количественные данные представлены в виде среднего значения $\pm$ стандартное отклонение. Для проверки статистических гипотез о виде распределения использовали критерий Шапиро–Уилка. Для сравнительного анализа данных пациентов обеих групп применяли методы непараметрической статистики: точный критерий Фишера и критерий χ^2 с поправкой Йетса – при сравнении качественных признаков, U-критерия Манна–Уитни – при сравнении количественных признаков. Величину уровня значимости p принимали равной 0,05.

Результаты

По данным инвазивной КГ, СКА был выявлен у 81 (100%) мужчины и у 46 (88%) из 52 женщин с типичной стенокардией, у 44 (68%) из 65 мужчин и у 48 (42%) из 113 женщин с атипичной стенокардией, а также у 4 (14%) из 28 мужчин и у 11 (22%) из 51 женщины с неангинозной болью в грудной клетке (рис. 1).

В связи с тем что частота обнаружения СКА у пациентов с типичной стенокардией (как у мужчин, так и у женщин) была очень высокой ($>85\%$), анализ результатов КТА у них не проводился, так как при такой распространенности СКА ее проведение с диагностической целью нецелесообразно. Из 257 пациентов с атипичной стенокардией и неангинозной болью, которым

Рисунок 1. Частота обнаружения СКА по данным КГ в зависимости от пола и характера боли в грудной клетке



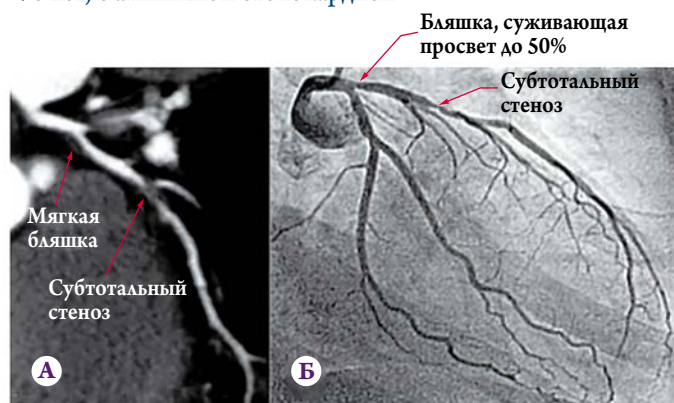
СКА – стенозирующий коронарный атеросклероз;
КГ – коронарография.

была выполнена инвазивная КГ без предшествующей КТА, у 107 имелся СКА, у 150 подобное поражение КА отсутствовало. Вероятность обнаружения СКА у мужчин и у женщин с атипичной стенокардией и неангинозной болью в грудной клетке составила 42% (при 95% доверительном интервале от 36 до 48%). Характеристика пациентов с атипичной стенокардией и неангинозной болью в грудной клетке, которым была проведена инвазивная КГ без предшествующей и с предшествующей этому исследованию КТА: обе группы не различались по возрасту пациентов, соотношению мужчин и женщин, наличию у них артериальной гипертензии, дислипидемии, сахарного диабета, отягощенной наследственности в отношении ИБС, количеству курящих. У пациентов обеих групп одинаково часто встречались атипичная стенокардия и неангинозная боль в грудной клетке. У пациентов, которым перед КГ выполнялась КТА, чаще диагностировался СКА.

Среди 82 пациентов с атипичной стенокардией и неангинозной болью, у которых проведение КТА предшествовало выполнению инвазивной КГ, у 48 (59%), по данным последней, имелся СКА. У всех пациентов результаты КТА также свидетельствовали о наличии стенозирующего поражения КА. Чувствительность КТА в диагностике стабильной ИБС, обусловленной стенозирующим поражением КА, составила 100%. На рис. 2 представлены коронарограммы пациентки А., 78 лет, на которых видно полное совпадение результатов КТА и КГ.

У 30 (88%) из 34 пациентов без СКА, по данным инвазивной КГ, результаты КТА также свидетельствовали об отсутствии стенозирующего поражения КА, у 4 (12%) больных результаты КТА свидетельствовали о наличии подобного поражения КА. Специфичность КТА в диагностике стабильной ИБС, обусловленной стенозирующим поражением КА, составила 88%, ПЦ+ результата

Рисунок 2. Ангиограммы пациентки А., 78 лет, с атипичной стенокардией



А – КТА: в стволе левой КА выявляется мягкая бляшка, суживающая просвет артерии до 50% и переходящая на переднюю нисходящую артерию, в среднем сегменте которой на уровне отхождения 2-й диагональной артерии визуализируется мягкая бляшка с субтотальным сужением просвета сосуда;

Б – КТГ: полученные данные полностью подтверждены. КТА – компьютерная томографическая ангиография; КА – коронарная артерия; КТГ – коронарография.

достигала 92%, ПЦ– результата – 100%, ПТ результатов – 95%, ОП+ результата – 8,3, ОП– результата – 0. Положительный результат КТА увеличивал вероятность наличия СКА с 59 до 86%, отрицательный результат уменьшал вероятность до 0.

Не отмечено тяжелых осложнений (смерть, ИМ, инсульт, нефропатия) при проведении обоих исследований. Малые осложнения после выполнения КТГ отмечались у 19 (4,9%) из 390 пациентов: в 5 (1,3%) случаях – кровотечение в месте пункции артерий, в 9 (2,3%) случаях – гематома в месте пункции артерий, в 5 (1,3%) случаях – окклюзия лучевой артерии.

Если бы направление на КТГ пациентов с атипичной стенокардией или неангинозной болью в грудной клетке осуществлялось только при положительном результате КТА, это позволило бы избежать проведения КТГ у 30 (37%) из 82 больных без ущерба для диагностики ИБС, так как отрицательный результат КТА уменьшает вероятность наличия стенозирующего поражения КА до 0. Число пациентов, у которых при проведении КТГ отсутствует стенозирующее поражение КА, составило бы 8% (4 из 52 больных с положительным результатом КТА). Стоимость пребывания одного пациента в стационаре, включая проведение КТГ, составляла 28486 руб. Исходя из этого, стоимость пребывания в стационаре 30 пациентов, которые могли бы избежать госпитализации и проведения КТГ, с учетом отрицательного результата КТА на амбулаторном этапе, равна 854580 руб. Стоимость КТА в амбулаторных условиях, включая комплекс необходимых перед ее проведением исследований, составляет 7500 руб. Общая стоимость

52 КТА, которые были положительными и могли быть выполнены на амбулаторном этапе, равна 390000 руб., что составляет 46% от суммы, затраченной на пребывание пациентов и проведение КТГ, не выявившей обструктивного поражения КА. Риск систематических ошибок настоящего исследования, согласно вопроснику QUADAS Score [15], равнялся 7 баллам, т. е. является низким значением.

Обсуждение

Часто, когда речь идет о диагностике стабильной ИБС, подразумевается диагностика СКА. Целесообразность неинвазивной диагностики у пациентов с подозрением на наличие стабильной ИБС определяют после оценки претестовой вероятности наличия СКА, исходя из возраста, пола и характера болей в грудной клетке [6, 7]. Согласно европейским рекомендациям, все пациенты в возрасте 70 лет и старше, за исключением мужчин с типичной стенокардией, имеют вне зависимости от пола и характера боли в грудной клетке промежуточную претестовую вероятность и, соответственно, являются кандидатами для проведения неинвазивной диагностики [6]. У мужчин этого возраста с типичной стенокардией претестовая вероятность настолько велика, что позволяет считать диагноз ИБС фактически установленным. Однако в ряде исследований приведены иные, чем в европейских рекомендациях, значения претестовой вероятности [16, 17]. Исходя из этого на первоначальном этапе мы оценили частоту обнаружения СКА, по сути своей, представляющую собой претестовую вероятность, в зависимости от пола и характера боли в грудной клетке у пациентов 70 лет и старше, которым была проведена инвазивная КТГ. Во всех случаях, за исключением женщин с типичной стенокардией, частота обнаружения была такая, какая была спрогнозирована в европейских рекомендациях. Частота обнаружения СКА у женщин с типичной стенокардией была более высокой, как у мужчин с типичной стенокардией, позволяющей считать диагноз ИБС установленным. Исходя из этого у женщин и у мужчин с типичной стенокардией оценка неинвазивной диагностики стабильной ИБС не осуществлялась.

Согласно результатам настоящего исследования, чувствительность и специфичность КТА в диагностике стабильной ИБС, обусловленной СКА, у пациентов в возрасте 70 лет и старше с атипичной стенокардией и неангинозной болью в грудной клетке составили 100 и 88% соответственно, ПЦ+ и ПЦ– результата равнялись 92 и 100% соответственно, ОП+ и ОП– результата – 8,3 и 0 соответственно. Полученное нами значение ОП+ результата указывает на умеренно выраженные различия, а значение ОП– результата – на выраженные различия между пре- и послетестовой вероятностью наличия СКА. Положительный результат КТА увеличивал

вероятность наличия СКА с 59 до 86%, отрицательный результат уменьшал вероятность до 0.

Наши данные согласуются с результатами других исследований, в которые были включены пациенты с промежуточной претестовой вероятностью [2, 18, 19]. В исследование W.B. Meijboom и соавт. [18] вошли 83 пациента (средний возраст 61 ± 8 лет) с промежуточной претестовой вероятностью наличия СКА. Частота его обнаружения, по данным инвазивной КГ, составила 39%, чувствительность и специфичность КТА в диагностике СКА – 100 и 84% соответственно, ПЦ+ и ПЦ– результата – 80 и 100% соответственно, ОП+ и ОП– результата – 6,38 и 0 соответственно. Положительный результат КТА увеличивал вероятность наличия СКА до 88%, отрицательный результат уменьшал до 0. Согласно результатам исследования ACCURACY, чувствительность, специфичность, ПЦ+ результата, ПЦ– результата, ОП+ результата и ОП– результата КТА равнялись соответственно 95, 83, 64, 99, 5,56 и 0,06 [20]. Более низкое значение ПЦ+ результата было обусловлено низкой частотой обнаружения стенозирующего поражения КА, которое отмечали в 25% случаев. Согласно мета-анализу результатов 18 исследований, чувствительность, специфичность, ПЦ+ результата и ПЦ– результата КТА в диагностике СКА составили 98, 82, 91 и 99% соответственно [21]. Сообщается об аналогичной диагностической значимости результатов КТА у мужчин и женщин с низкой и промежуточной претестовой вероятностью [22].

Ни у одного из пациентов при проведении обоих исследований не возникло таких осложнений, как смерть, ИМ, инсульт, острая почечная недостаточность. При проведении КГ, в отличие от КТА, отмечались малые осложнения, такие как кровотечение и гематома в месте пункции артерий, а также окклюзия лучевой артерии. Об отсутствии различия по частоте возникновения тяжелых осложнений при проведении КГ и КТА, а также о большей частоте малых осложнений при проведении КГ сообщают и другие авторы [23].

Во многих исследованиях показано, что у многих пациентов, которым проводится КГ, нет стенозирующего поражения КА. В исследование M. R. Patel и соавт. [24] были включены 398 978 пациентов из 663 госпиталей США, не имевших на момент проведения плановой КГ установленного диагноза ИБС. Согласно результа-

там исследования, только у 41% больных имелось стенозирующее поражение (сужение $\geq 50\%$) ствола левой КА или хотя бы одной МКА. В другом исследовании, в которое вошли 565 504 подвергшихся плановой КГ пациента без установленного на момент ее проведения диагноза ИБС, медиана (25-й перцентиль; 75-й перцентиль) обнаружения обструктивного поражения КА была равна 45% (39%; 52%) [25]. Проведение КГ в тех случаях, когда этого можно было бы избежать, сопряжено со значительным расходом средств и риском, хотя и достаточно небольшим, развития тяжелых осложнений, который выше у пациентов старших возрастных групп. Частота проведения у пациентов в возрасте 70 лет и старше с атипичной стенокардией и неангинозной болью КГ, не выявившей СКА, составила в нашем исследовании 58%, что сопоставимо с приведенными выше данными. Если бы КТА у этих пациентов проводилась на амбулаторном этапе, а направление на КГ осуществлялось только при положительном результате КТА, это позволило бы избежать проведения КГ у 37% больных. Число пациентов, у которых при проведении КГ отсутствует стенозирующее поражение КА, составило бы 8%. Подобный алгоритм действий также привел бы к снижению общих затрат. Следует отметить, что ограничением настоящего исследования является то, что оно было нерандомизированным.

Выводы

У пациентов в возрасте 70 лет и старше с атипичной стенокардией и неангинозной болью отрицательный результат компьютерной томографической ангиографии позволяет исключить наличие стенозирующего коронарного атеросклероза. Отношение правдоподобия положительного результата свидетельствует об умеренно выраженном различии между претестовой и послетестовой вероятностью наличия стенозирующего коронарного атеросклероза. В случае невозможности осуществления или неинформативности нагрузочных проб проведение компьютерной томографической ангиографии пациентам в возрасте 70 лет и старше с атипичной стенокардией и неангинозной болью позволяет повысить эффективность коронарографии и уменьшить частоту развития малых осложнений без удорожания стоимости обследования пациентов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. ElManaa H.E., Shchekochikhin D.Yu., Shabanova M.S., Gognieva D.G., Lomonosova A.A., Gogiberidze N.A. et al. Coronary computed tomographic angiography in the diagnosis of coronary artery disease in outpatient settings. Russian Electronic Journal of Radiology. 2018;8(2):40–8. [Russian: Ел Манаа Х.Э., Шечкохихин Д.Ю., Шабанова М.С., Гогниева Д.Г., Ломоносова А.А., Гогибридзе Н.А. и др. Возможности МСКТ-коронарографии в диагностике ишемической болезни сердца у пациентов в амбулаторной практике. Российский электронный журнал радиологии. 2018;8(2):40–48]. DOI: 10.21569/2222-7415-2018-8-2-40-48
2. Weustink AC. Diagnostic Accuracy and Clinical Utility of Noninvasive Testing for Coronary Artery Disease. Annals of Internal Medicine. 2010;152(10):630–9. DOI: 10.7326/0003-4819-152-10-201005180-00003

3. Nielsen LH, Ortner N, Norgaard BL, Achenbach S, Leipsic J, Abdulla J. The diagnostic accuracy and outcomes after coronary computed tomography angiography vs. conventional functional testing in patients with stable angina pectoris: a systematic review and meta-analysis. *European Heart Journal - Cardiovascular Imaging*. 2014;15(9):961–71. DOI: 10.1093/ehjci/jeu027
4. Yin X, Wang J, Zheng W, Ma J, Hao P, Chen Y. Diagnostic performance of coronary computed tomography angiography versus exercise electrocardiography for coronary artery disease: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Thoracic Disease*. 2016;8(7):1688–96. DOI: 10.21037/jtd.2016.06.06
5. Sinitsyn V.E., Ternovoy S.K., Ustyujanin D.V., Veselova T.N., Matchin Yu.G. Diagnostic Value of CT Angiography in Coronary Arteries Stenoses Detection. *Kardiologiya*. 2008;48(1):9–14. [Russian: Синицын В.Е., Терновой С.К., Устюжанин Д.В., Веселова Т.Н., Матчин Ю.Г. Диагностическое значение КТ-ангиографии в выявлении гемодинамически значимых стенозов коронарных артерий. *Кардиология*. 2008;48(1):9–14]
6. 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/eh296
7. Fihn SD, Gardin JM, Abrams J, Berra K, Blankenship JC, Dallas AP et al. 2012 ACCF/AHA/ACP/AATS/PCNA/SCAI/STS Guideline for the diagnosis and management of patients with stable ischemic heart disease: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines, and the American College of Physicians, American Association for Thoracic Surgery, Preventive Cardiovascular Nurses Association, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons. *Journal of the American College of Cardiology*. 2012;60(24):e44–164. DOI: 10.1016/j.jacc.2012.07.013
8. Timmis A, Roobottom CA. National Institute for Health and Care Excellence updates the stable chest pain guideline with radical changes to the diagnostic paradigm. *Heart*. 2017;103(13):982–6. DOI: 10.1136/heartjnl-2015-308341
9. Varga A, Garcia MAR, Picano E. Safety of Stress Echocardiography (from the International Stress Echo Complication Registry). *The American Journal of Cardiology*. 2006;98(4):541–3. DOI: 10.1016/j.amjcard.2006.02.064
10. Diamond GA. A clinically relevant classification of chest discomfort. *Journal of the American College of Cardiology*. 1983;1(2):574–5. DOI: 10.1016/S0735-1097(83)80093-X
11. Campeau L. Letter: Grading of angina pectoris. *Circulation*. 1976;54(3):522–3. PMID: 947585
12. Rosenthal RL. The 50% Coronary Stenosis. *The American Journal of Cardiology*. 2015;115(8):1162–5. DOI: 10.1016/j.amjcard.2015.01.553
13. Austen W, Edwards J, Frye R, Gensini G, Gott V, Griffith L et al. A reporting system on patients evaluated for coronary artery disease. Report of the Ad Hoc Committee for Grading of Coronary Artery Disease, Council on Cardiovascular Surgery, American Heart Association. *Circulation*. 1975;51(4 Suppl):5–40. DOI: 10.1161/01.CIR.51.4.5
14. Jaeschke R. Users' guides to the medical literature. III. How to use an article about a diagnostic test. B. What are the results and will they help me in caring for my patients? The Evidence-Based Medicine Working Group. *JAMA: The Journal of the American Medical Association*. 1994;271(9):703–7. DOI: 10.1001/jama.271.9.703
15. Whiting PF, Weswood ME, Rutjes AW, Reitsma JB, Bossuyt PN, Kleijnen J. Evaluation of QUADAS, a tool for the quality assessment of diagnostic accuracy studies. *BMC Medical Research Methodology*. 2006;6(1):9. DOI: 10.1186/1471-2288-6-9
16. Reeh J, Thering CB, Heitmann M, Højberg S, Sørup C, Bech J et al. Prediction of obstructive coronary artery disease and prognosis in patients with suspected stable angina. *European Heart Journal*. 2019;40(18):1426–35. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy806
17. Foldyna B, Udelsom JE, Karády J, Banerji D, Lu MT, Mayrhofer T et al. Pretest probability for patients with suspected obstructive coronary artery disease: re-evaluating Diamond–Forrester for the contemporary era and clinical implications: insights from the PROMISE trial. *European Heart Journal - Cardiovascular Imaging*. 2019;20(5):574–81. DOI: 10.1093/ehjci/jey182
18. Meijboom WB, van Mieghem CAG, Mollet NR, Pugliese F, Weustink AC, van Pelt N et al. 64-Slice Computed Tomography Coronary Angiography in Patients With High, Intermediate, or Low Pretest Probability of Significant Coronary Artery Disease. *Journal of the American College of Cardiology*. 2007;50(15):1469–75. DOI: 10.1016/j.jacc.2007.07.007
19. van Werkhoven JM, Heijnenbroek MW, Schuijf JD, Jukema JW, Boogers MM, van der Wall EE et al. Diagnostic Accuracy of 64-Slice Multislice Computed Tomographic Coronary Angiography in Patients With an Intermediate Pretest Likelihood for Coronary Artery Disease. *The American Journal of Cardiology*. 2010;105(3):302–5. DOI: 10.1016/j.amjcard.2009.09.029
20. Budoff MJ, Dowe D, Jollis JG, Gitter M, Sutherland J, Halamert E et al. Diagnostic Performance of 64-Multidetector Row Coronary Computed Tomographic Angiography for Evaluation of Coronary Artery Stenosis in Individuals Without Known Coronary Artery Disease. *Journal of the American College of Cardiology*. 2008;52(21):1724–32. DOI: 10.1016/j.jacc.2008.07.031
21. Paech DC, Weston AR. A systematic review of the clinical effectiveness of 64-slice or higher computed tomography angiography as an alternative to invasive coronary angiography in the investigation of suspected coronary artery disease. *BMC Cardiovascular Disorders*. 2011;11(1):32. DOI: 10.1186/1471-2261-11-32
22. Dharampal AS, Papadopoulou SL, Rossi A, Weustink AC, Mollet NRA, Meijboom WB et al. Computed tomography coronary angiography accuracy in women and men at low to intermediate risk of coronary artery disease. *European Radiology*. 2012;22(11):2415–23. DOI: 10.1007/s00330-012-2503-5
23. Dewey M, Rief M, Martus P, Kendziora B, Feger S, Dreger H et al. Evaluation of computed tomography in patients with atypical angina or chest pain clinically referred for invasive coronary angiography: randomised controlled trial. *BMJ*. 2016;355:i6420. DOI: 10.1136/bmj.i6420
24. Patel MR, Peterson ED, Dai D, Brennan JM, Redberg RF, Anderson HV et al. Low Diagnostic Yield of Elective Coronary Angiography. *New England Journal of Medicine*. 2010;362(10):886–95. DOI: 10.1056/NEJMoa0907272
25. Douglas PS, Patel MR, Bailey SR, Dai D, Kaltenbach L, Brindis RG et al. Hospital Variability in the Rate of Finding Obstructive Coronary Artery Disease at Elective, Diagnostic Coronary Angiography. *Journal of the American College of Cardiology*. 2011;58(8):801–9. DOI: 10.1016/j.jacc.2011.05.019

Поступила 26.04.19 (Received 26.04.19)

Васильцева О. Я., Ворожцова И. Н., Лавров А. Г., Карпов Р. С.

ФГБНУ «НИИ кардиологии», «Томский национальный исследовательский медицинский центр» РАН, Томск

ЗНАЧЕНИЕ ТИПА КРОВΟΣНАБЖЕНИЯ СЕРДЦА ДЛЯ ПРОГНОЗА ПРИ ЛЕГОЧНОЙ ЭМБОЛИИ

Ключевые слова: тромбоз легочной артерии; кровоснабжение сердца; атеросклероз коронарных артерий.

Ссылка для цитирования: Васильцева О. Я., Ворожцова И. Н., Лавров А. Г., Карпов Р. С.

Значение типа кровоснабжения сердца для прогноза при легочной эмболии. Кардиология. 2019;59(12):35–43.

РЕЗЮМЕ

Цель исследования. Изучение распределения типов кровоснабжения сердца (левовенечный, правовенечный и смешанный) у пациентов с тромбозом легочной артерии (ТЭЛА) летального и нелетального исхода. **Материалы и методы.** Выполнен анализ более 36 тыс. историй болезни, протоколов и заключений патологоанатомических исследований пациентов, госпитализированных за десятилетний период (2003–2012 гг.). В исследование были включены 893 случая ТЭЛА. Данные о типе кровоснабжения сердца и детальное описание коронарного русла имелись в 264 случаях: у 171 пациента с ТЭЛА и летальным исходом и у 93 – с нелетальным. **Результаты.** В группе с ТЭЛА и нелетальным исходом обнаружено явное преобладание пациентов с правым типом кровоснабжения сердца – 78,5% против 7% в группе умерших с ТЭЛА ($p < 0,0001$). Соответственно лица с «неправым типом кровоснабжения» (левым и смешанным) существенно преобладали среди пациентов с ТЭЛА и летальным исходом. При этом умершие пациенты с правым типом кровоснабжения сердца во всех случаях имели стеноз правой коронарной артерии (ПКА) более 60%. Доминирование в коронарном кровоснабжении ПКА в отсутствие ее значимых стенозов создает более благоприятные гемодинамические условия для выживания у пациентов с ТЭЛА. Обладатели других типов организации коронарного кровотока («неправый тип кровоснабжения сердца») имеют худший прогноз как в отсутствие коронарного атеросклероза, так и, тем более, при его наличии, особенно в случае значительного атеросклеротического поражения бассейна ПКА. При этом у пациентов с правым типом кровоснабжения сердца и гемодинамически значимым атеросклерозом ПКА в условиях развития ТЭЛА прогноз также неблагоприятный. **Заключение.** У пациентов с коронарным атеросклерозом своевременное восстановление кровотока в ПКА (стентирование коронарных артерий) имеет большое значение для прогноза, связанного не только с ишемической болезнью сердца, но и с ТЭЛА.

Vasiltseva O. Ya., Vorozhtsova I. N., Lavrov A. G., Karpov R. S.

Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Centre, Tomsk, Russia

THE IMPORTANCE OF THE TYPE OF HEART CIRCULATION FOR THE PROGNOSIS OF PULMONARY EMBOLISM

Keywords: pulmonary embolism; type of heart circulation; coronary arteries atherosclerosis.

For citation: Vasiltseva O. Ya., Vorozhtsova I. N., Lavrov A. G., Karpov R. S. *The Importance of the Type of Heart Circulation for the Prognosis of Pulmonary Embolism.* Kardiologiia. 2019;59(12):35–43.

SUMMARY

Aim. To study the distribution of the type of heart circulation (left- dominant, right- dominant, and mixed (balanced) in patients with pulmonary thromboembolism of fatal and non-fatal outcome. **Materials and methods.** More than 36,000 case histories, protocols and findings of post-mortem examinations of patients hospitalized in 2003–2012 were subjected to analysis. (ten year period). Statistical processing of the actual material was carried out using the SAS 9 and SPSS 21 software packages. The critical level of significance p for all used procedures of statistical analysis was assumed to be 0.05. **Results of the study.** The study included 893 cases of pulmonary embolism registered in the data of the case histories and materials of the pathoanatomical studies. Data on the type of heart circulation and a detailed description of the coronary artery atherosclerosis were present in 264 cases: in 171 patients with pulmonary embolism and fatal outcome, and in 93 patients with pulmonary embolism and non-fatal outcome. A clear predominance was found in the group with pulmonary embolism and non-fatal outcome of patients with the right type of heart circulation – 78.5% versus 7% in the group of people who died with pulmonary embolism ($p < 0.0001$). Accordingly, persons with “non-right type of heart circulation” (left and balanced) predominantly prevailed among patients with pulmonary embolism and fatal outcome. At the same time, the dead with the right type of heart circulation in all cases had a stenosis of the right coronary artery (RCA) more than 60%. RCA dominance in the heart circulation with absence its significant stenosis creates more favorable hemodynamic conditions for survival in patients with pulmonary embolism. Owners of other types of organization of coronary blood flow (“non-right type of heart circulation”) have a worse prognosis both in the absence of coronary atherosclerosis and, moreover, in its presence, especially in the case of significant atherosclerotic lesion of the RCA pool. At the same time, in patients with the right type of heart circulation and hemodynamically

significant atherosclerosis RCA in conditions of pulmonary embolism the prognosis is also unfavorable. In view of the above, in patients with coronary atherosclerosis, timely restoration of blood flow in RCA (coronary artery stenting) is great importance in relation to the prognosis associated not only with coronary heart disease, but also with PE.

Information about the corresponding author: Vasil'tseva Oksana Ya. – MD. E-mail: vasil'tseva@cardio-tomsk.ru

Внедрение в клиническую кардиологию повседневного использования селективной коронарографии и вентрикулографии позволило изучать анатомию и функциональную организацию кровоснабжения сердца с качественно новых позиций. Однако имеющиеся в настоящее время знания о коронарном кровотоке, закономерностях отхождения, ветвления, следования и распределения коронарных артерий (КА) пока не позволили сформировать единый подход к анатомической классификации кровоснабжения сердца в связи со значительной вариативностью венозной кровеносной системы человека [1, 2]. Исторически известны градации, включающие 3, 5, 7 и более типов кровоснабжения сердца сообразно с доминированием либо бассейна левой КА (ЛКА), либо бассейна правой КА (ПКА), проявляющимся прежде всего их участием в формировании задней межжелудочковой ветви [3, 4]. Однако это выделение, главным образом, имеет отношение к кровоснабжению желудочков сердца, а известные варианты архитектоники предсердных ветвей венозных артерий не совпадают и не идентичны основным типам кровоснабжения желудочков [5]. В то же время выявлено соответствие между левовенечным, правовенечным, равномерным (смешанным) типами кровоснабжения сердца и распределением поверхностных вен сердца при делении их на 3 типа: с преобладанием системы большой вены сердца, с равномерным распределением (одинаково хорошо развитыми большой и средней венами сердца) и с преобладанием системы средней вены сердца [6]. Одним из ключевых направлений изучения кардиальной ангиоархитектоники также является систематизация знаний в отношении кровоснабжения синусного узла, которое связано с анатомическими вариациями кровеносной системы предсердий [7, 8] и осуществляется, как правило, синоатриальной артерией, которая в 50–60% случаев отходит от ПКА [9, 10].

При этом единый подход в представлениях о кровоснабжении сердца важен не только с позиции знаний о вариантах нормальной анатомии, но имеет большое практическое значение для понимания возможных влияний изменчивости морфологических характеристик венозной кровеносной системы на клиническое течение и прогноз как сердечно-сосудистой патологии, так и заболеваний других органов [2].

Нами проанализированы данные о типе кровоснабжения сердца (левовенечный, правовенечный и смешанный, или равномерный) у пациентов с тромбоэмболией

легочной артерии (ТЭЛА) по материалам госпитального Регистра ТЭЛА г. Томска. В работе использовались принципы анатомической классификации кровоснабжения сердца, изложенные в фундаментальных монографиях [10–12].

Цель исследования: изучить распределение типов кровоснабжения сердца (левовенечный, правовенечный и смешанный) у пациентов с ТЭЛА с летальным и нелетальным исходом.

Материалы и методы

Исследование проводилось с использованием базы данных городского госпитального Регистра ТЭЛА среднеурбанизированного города Западной Сибири, Томска, включающей данные случаев ТЭЛА с летальным и нелетальным исходом. Анализ были подвергнуты материалы более 36 тыс. историй болезни, а также протоколы и заключения патологоанатомических исследований пациентов с ТЭЛА, лечившихся в стационарах Томска в 2003–2012 гг. (10-летний период).

В процессе системного патологоанатомического исследования использовался метод полного извлечения органов (полная эвисцерация по Шору). При обнаружении патологоанатомических изменений легкие описывались по бронхолегочным сегментам [13]. Согласно известной частоте локализации тромбов и причин тромбообразования производился последовательный поиск тромбов в системе поверхностных и глубоких вен нижних конечностей, начиная с дистальных отделов и заканчивая подвздошными венами. Вскрытие сердца проводилось «по току крови». Последовательно исследовались правое предсердие (не отсекая ушко полностью) и правый желудочек (ПЖ), затем ветви легочной артерии (ЛА), левое предсердие, левый желудочек (ЛЖ), аорта. В процессе оценки полости правого предсердия изучалось его содержимое, оценивались объем, толщина стенок, их внутренняя поверхность. Кроме того, изучалось состояние венозного синуса и перегородки, где ранее имелось овальное окно. Оценивалась предсердная поверхность трехстворчатых клапанов, проверялась проходимость предсердно-желудочкового отверстия. Проводился тщательный осмотр полостей сердца. Исследовалось состояние эндокарда в отношении наличия пристеночных тромбов между трабекулами и в ушках предсердий. В дальнейшем для подтверждения патологоанатоми-

ческого диагноза образцы тромбов изучались в гистологической лаборатории под микроскопом. Русло ЛА изучалось в соответствии с рекомендациями с использованием общепринятых критериев эмболического поражения, к которым относятся:

1. Более рыхлая структура тромба по сравнению с тромбозом *in situ*;
2. Подвижность тромботических масс, их смещаемость под давлением;
3. Расположение в дистальной части сосуда;
4. Интактные стенки тромбированного сосуда [14, 15].

По материалам историй болезни умерших пациентов с ТЭЛА анализировались результаты всех лабораторных и инструментальных исследований, проводившихся на госпитальном этапе.

Статистическая обработка полученных данных проводилась с использованием пакетов программ SAS 9 и SPSS 21. Для оценки соответствия характера распределения количественных данных нормальному закону распределения использовали критерии Шапиро–Уилка и Колмогорова–Смирнова с поправкой Лиллиефорса. Однородность генеральных дисперсий оценивали с помощью критерия Фишера и Левена. Анализ качественных признаков проводился посредством таблиц сопряженности с использованием критерия χ^2 Пирсона. Оценку статистической значимости различий между долями проводили с использованием z-критерия. Для определения зависимостей между признаками использовали коэффициент сопряженности Пирсона и коэффициент Крамера. Количественные данные представлены в виде среднего и его стандартного отклонения ($M \pm SD$). Критический уровень значимости p принимали равным 0,05.

Результаты

На основании данных анализа более 36 тыс. историй болезни и протоколов аутопсии за 2003–2012 гг. выявлено 986 случаев ТЭЛА, в том числе 751 случай с летальным исходом и 235 – с нелетальным исходом у пациентов в возрасте 18 лет и старше. Однако поскольку в 93 случаях у лиц с нелетальным исходом диагноз ТЭЛА был поставлен без использования таких методов исследования, как компьютерная томография с контрастированием ЛА, ангиопульмонография или вентилиционно-перфузионная скintiграфия, они не включались в исследование. Таким образом, в исследование были включены 893 случая ТЭЛА. Во всех случаях диагноз ТЭЛА был поставлен по данным инструментальных исследований и/или материалов аутопсии. При нелетальном исходе в исследование включались только случаи ТЭЛА, диагностированные согласно стандартам диагностики изучаемой патологии [16]. Согласно данным аутопсии и коронаровентрикулографии (КВГ), аномалии развития венечной системы у пациентов с ТЭЛА не выявлены. Однако данные о типе кровоснабжения сердца и детальное описание коронарного русла имелись только в 264 случаях: у 171 пациента с ТЭЛА и летальным исходом, из которых у 69 она стала основной причиной смерти, и у 93 пациентов с ТЭЛА и нелетальным исходом, которые и были подвергнуты дальнейшему анализу.

У пациентов с ТЭЛА и летальным исходом ($n=171$) левый тип кровоснабжения сердца встречался наиболее часто – в 49% случаев, смешанный тип – в 44%, правый тип – в 7% (табл. 1). Среди пациентов, у которых ТЭЛА стала основной причиной смерти, левый тип кровоснабжения сердца обнаружен у 47,8%, смешанный – у 46,4%,

Таблица 1. Объем тромбоэмболического поражения легочной артерии и тип кровоснабжения сердца у пациентов с летальным исходом ($n=171$)

Показатель	Тип кровоснабжения сердца, абс. (%)			
	левый	смешанный	правый	всего
Массивная ТЭЛА	42 (50)	37 (44)	5 (6)	84 (49)
Субмассивная ТЭЛА	21 (55)	15 (40)	2 (5)	38 (22)
Сегментарная ТЭЛА	20 (41)	23 (47)	6 (12)	49 (29)
Итого ТЭЛА	83 (49)	75 (44)	13 (7)	171 (100)

ТЭЛА – тромбоэмболия легочной артерии; абс. – абсолютное значение.

Таблица 2. Объем тромбоэмболического поражения легочной артерии и тип кровоснабжения сердца у пациентов с ТЭЛА как основной причиной смерти ($n=69$)

Показатель	Тип кровоснабжения сердца, абс. (%)			
	левый	смешанный	правый	всего
Массивная ТЭЛА	31 (50)	27 (43,5)	4 (6,5)	62 (89,9)
Субмассивная ТЭЛА	2 (28,6)	5 (71,4)	–	7 (10,1)
Сегментарная ТЭЛА	–	–	–	–
Итого ТЭЛА	33 (47,8)	32 (46,4)	4 (5,8)	69 (100)

ТЭЛА – тромбоэмболия легочной артерии; абс. – абсолютное значение.

Таблица 3. Объем тромбоэмболического поражения легочной артерии и тип кровоснабжения сердца у пациентов с нелетальным исходом (n=93)

Показатель	Тип кровоснабжения сердца, абс. (%)			
	левый	смешанный	правый	всего
Массивная ТЭЛА	–	–	–	–
Субмассивная ТЭЛА	6 (9,5)	6 (9,5)	50 (81)	62 (67)
Сегментарная ТЭЛА	2 (6,5)	6 (19,4)	23 (74,1)	31 (33)
Итого ТЭЛА	8 (8,5)	12 (13)	73 (78,5)	93 (100)

ТЭЛА – тромбоэмболия легочной артерии; абс. – абсолютное значение.

правый – у 5,8% (табл.2). При этом среди пациентов с ТЭЛА и нелетальным исходом (n=93) наиболее часто встречался правый тип кровоснабжения сердца, который был выявлен у 78,5% пациентов. Левый тип кровоснабжения выявлен у 8%, смешанный – у 12% пациентов этой группы (табл. 3).

Таким образом, нами обнаружено явное преобладание в группе с ТЭЛА и нелетальным исходом пациентов с правым типом кровоснабжения – 78,5% против 7% в группе умерших с ТЭЛА в целом и 78,5% против 5,8% среди пациентов, у которых ТЭЛА стала основной причиной смерти ($p<0,0001$ в обоих случаях). Для объяснения выявленного факта был проанализирован объем тромбоэмболического поражения ЛА. Массивный объем поражения ЛА, который вызывает экстремальные нарушения кровообращения, в большинстве случаев несовместимые с жизнью, установлен у 49% пациентов, субмассивный – у 22%, сегментарный объем – у 29%. При этом, независимо от объема тромбоэмболического поражения ЛА, у пациентов с летальным исходом правый тип кровоснабжения сердца встречался наиболее редко, достигая наибольших различий между пациентами с нелетальным и летальным исходом, у которых ТЭЛА стала основной причиной смерти (5,8% против 78,5%; $p<0,001$).

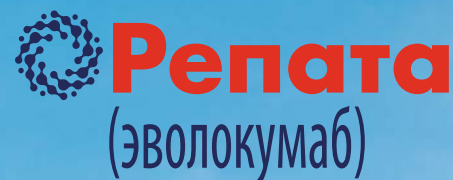
Анализ объема тромбоэмболического поражения ЛА в группе с нелетальным исходом позволил установить, что массивная ТЭЛА у пациентов не выявлена (0), субмассивная обнаружена у 67%, сегментарная – у 33%. При этом оказалось, что 81% пациентов с субмассивным объемом поражения ЛА имели правый тип кровоснабжения сердца.

Позднее нами было изучено состояние КА у пациентов с ТЭЛА в обеих группах по данным аутопсии (в случаях с летальным исходом) и КВГ (в случаях с нелетальным исходом). В группе с ТЭЛА и летальным исходом атеросклероз КА различной степени выраженности обнаружен в 164 (95,9%) случаях. Выявлены стенозы ветвей ЛКА и ПКА различной степени (от 24% до субтотального и полной окклюзии). У 158 пациентов этой группы с левым и смешанным типами кровоснабжения сердца в отношении атеросклеротического поражения ЛКА и ее ветвей выявлены следующие данные: у 7 пациентов коро-

нарный атеросклероз не обнаружен, стеноз ствола ЛКА 50% диагностирован у 1 пациента, стеноз передней нисходящей артерии (ПНА) – у 96% (145 пациентов), причем у 78% (118 пациентов) – 50% и более. Кроме того, у 22% (33 пациента) имелись стенозы I диагональной артерии (I ДА) и огибающей артерии (ОА) от 30 до 75%. Среди 13 пациентов с правым типом кровоснабжения сердца у всех обнаружен стеноз ПНА от 25% до субтотального, причем у 67% (9 пациентов) – стеноз 50% и более. Кроме того, у 3 пациентов имелись стенозы I ДА от 30 до 50% и у 3 – ОА (у 2 стеноз 75% просвета и у одного полная окклюзия артерии). При этом представляет интерес, что среди пациентов с ТЭЛА и летальным исходом, имевших правый тип кровоснабжения сердца, во всех случаях выявлен стеноз ПКА 60% и более. Среди лиц, у которых ТЭЛА была основной причиной смерти (n=69), картина была аналогичной.

В группе с ТЭЛА и нелетальным исходом у всех пациентов ПКА была свободна от стенотического поражения, за исключением 2 случаев. У одного пациента имелся атеросклероз с поражением до 25% просвета, у другого был диагностирован каскадный стеноз ПКА, но к моменту развития ТЭЛА эта КА уже была стентирована. У 20 пациентов с «неправым типом коронарного кровотока» стенозы ПНА выявлены во всех случаях, причем суживающие просвет артерии на 50% и более у 65% (13 пациентов), стенозы I ДА от 30 до 50% – у 50%, стеноз ОА 25–30% – у 2 пациентов, полная окклюзия ветви тупого края – у одного пациента. При этом у пациентов с правым типом кровоснабжения сердца в 6 случаях коронарный атеросклероз не обнаружен. Стеноз ствола ЛКА 50% выявлен в 1 случае, стеноз ПНА – у 92% (67 человек), в том числе стенозы 50% и более – у 75% (50 пациентов), стенозы I ДА до 50% выявлены у 15% (10 пациентов), стенозы ОА 25–50% – у 3 пациентов и субтотальный – у одного пациента. Обращает внимание, что как при субмассивном, так и при сегментарном объеме поражения пациенты с правым типом кровоснабжения сердца в этой группе преобладали.

Таким образом, несмотря на выраженную коморбидность умерших пациентов с ТЭЛА [17], лица с «неправым типом кровоснабжения» (левым и смешанным)



СПАСИТЕЛЬНОЕ РЕШЕНИЕ, КОГДА РИСК ОЧЕНЬ ВЫСОК

Применение препарата Репата снижает риск сердечно-сосудистых событий на 20% (инфаркт миокарда, инсульт, сердечно-сосудистая смерть) у пациентов с атеросклеротическими сердечно-сосудистыми заболеваниями и сохраняющимся высоким уровнем ХС-ЛПНП на терапии статинами*

*Пациенты после ИМ, инсульта и с атеросклеротическими заболеваниями сосудов нижних конечностей исходно получали максимально переносимую дозу статинов $\pm$ эзетимиб. ХС-ЛПНП = холестерин липопротеинов низкой плотности

Sabatine et al. 2017

КРАТКАЯ ИНФОРМАЦИЯ О ЛЕКАРСТВЕННОМ ПРЕПАРАТЕ РЕПАТА (ЭВОЛОКУМАБ) РАСТВОР ДЛЯ ПОДКОЖНОГО ВВЕДЕНИЯ 140 МГ/МЛ ПОЖАЛУЙСТА, ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ПОЛНОЙ ИНСТРУКЦИЕЙ ПО ПРИМЕНЕНИЮ ПЕРЕД НАЗНАЧЕНИЕМ ПРЕПАРАТА.

Регистрационный номер: ЛП-003574

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА: Эволокумаб является полностью человеческим моноклональным иммуноглобулином G2 (IgG2), который избирательно соединяется с пропротеин конвертазой субтилизин/кексин типа 9 (PCSK9), предотвращая PCSK9-опосредованный распад рецепторов липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) и приводит к снижению сывороточной концентрации холестерина ЛПНП (ХС-ЛПНП). Было показано, что у пациентов с первичной гиперхолестеринемией и смешанной дислипидемией эволокумаб снижал ХС-ЛПНП до 75%, а также общий холестерин (ОХ), аполипопротеин В (АпоВ), холестерин липопротеинов невысокой плотности, холестерин липопротеинов очень низкой плотности, триглицериды и липопротеин (а), одновременно повышал холестерин липопротеинов высокой плотности (ХС-ЛПВП) и аполипопротеин А1 (АпоА1), улучшая соотношение ОХ/ХС-ЛПВП и АпоВ/АпоА1. Регресс коронарного атеросклероза отмечался у 64% пациентов, получавших препарат Репата. Кроме этого, было показано, что Репата значительно снижала риск сердечно-сосудистых событий (смерть по сердечно-сосудистой причине, ИМ, инсульт, необходимость проведения процедуры коронарной реваскуляризации или госпитализации по причине нестабильной стенокардии) у взрослых с диагностированными атеросклеротическими сердечно-сосудистыми заболеваниями. Относительный риск МАСЕ (смерть по сердечно-сосудистой причине, ИМ или инсульта) был достоверно снижен на 20%.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ: 1) **Диагностированные сердечно-сосудистые заболевания, обусловленные атеросклерозом (инфаркт миокарда, инсульт или заболевания артерий нижних конечностей)** Репата назначается взрослым с целью снижения риска сердечно-сосудистых осложнений посредством

снижения концентрации ХС-ЛПНП, в дополнение к коррекции других факторов риска (в комбинации с максимально переносимой дозой статина, или в комбинации с максимально переносимой дозой статина и другой гиполипидемической терапией, а также в монотерапии или в комбинации с другой гиполипидемической терапией у пациентов с непереносимостью статинов или имеющих противопоказания к их применению); 2) **Гиперхолестеринемия и смешанная дислипидемия** Репата назначается взрослым с первичной гиперхолестеринемией (гетерозиготной семейной и несемейной) или со смешанной дислипидемией в качестве дополнения к диете (в комбинации со статином и другой гиполипидемической терапией у пациентов, не достигших целевых уровней ХС-ЛПНП при максимально переносимой дозе статина, а также в монотерапии или в комбинации с другой гиполипидемической терапией у пациентов с непереносимостью статинов, или имеющих противопоказания к их применению); 3) **Гомозиготная семейная гиперхолестеринемия (гоСГХС)** Репата назначается взрослым и подросткам в возрасте 12 лет и старше с гомозиготной семейной гиперхолестеринемией в комбинации с другой гиполипидемической терапией.

ПРОТИВПОКАЗАНИЯ: повышенная чувствительность к любому из компонентов препарата; детский возраст до 18 лет при первичной гиперхолестеринемии и при смешанной дислипидемии (эффективность и безопасность не установлены); детский возраст до 12 лет при гомозиготной семейной гиперхолестеринемии (эффективность и безопасность не установлены).

СОСТОРОЖНОСТЬЮ: тяжелые почечная и печеночная (класс С по классификации Чайлд-Пью) недостаточность; беременность и период грудного вскармливания (неизвестно, выделяется ли эволокумаб с грудным молоком).

ПОДРОБНЫЕ ИНСТРУКЦИИ ПО СПОСОБУ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗАМ

ПРИВЕДЕННЫ В ПОЛНОЙ ИНСТРУКЦИИ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ, ПОЖАЛУЙСТА, ПЕРЕД НАЧАЛОМ ПРИМЕНЕНИЯ ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ПОЛНОЙ ИНФОРМАЦИЕЙ ПО ПРЕПАРАТУ.

Диагностированное сердечно-сосудистое заболевание атеросклеротического генеза или первичная гиперхолестеринемия и смешанная дислипидемия у взрослых: рекомендуемая доза составляет 140 мг каждые 2 недели или 420 мг раз в месяц подкожно, обе дозы являются клинически эквивалентными. **Гомозиготная семейная гиперхолестеринемия** взрослым и подросткам в возрасте от 12 лет: первоначальная доза составляет 420 мг раз в месяц подкожно. После 12 недель лечения частота дозирования может быть увеличена до 420 мг раз в 2 недели, если клинического ответа не наблюдается. Информация по применению у отдельных групп пациентов и инструкции по введению препарата приведены в полной версии инструкции по применению препарата Репата.

НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ РЕАКЦИИ: К наиболее частым нежелательным реакциям в регистрационных исследованиях относились: назофарингит, инфекции верхних дыхательных путей, боль в спине, артралгия, грипп и реакции в месте инъекции. Профиль безопасности в популяции Го-СГХС аналогичен таковому у пациентов с первичной гиперхолестеринемией и смешанной дислипидемией.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ: не требуется коррекции доз статинов при одновременном назначении с препаратом Репата.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ: перед началом терапии препаратом Репата следует оценить возможные вторичные причины гиперлипидемии или смешанной дислипидемии (например, нефротический синдром и гипотиреоз) и предпринять меры для адекватного контроля ассоциированных заболеваний (см. также раздел «СОСТОРОЖНОСТЬЮ»).

За дополнительной информацией по препарату, пожалуйста, обращайтесь:

ООО «Амджен»:

Россия, 123317, Москва,

Пресненская наб., д. 8, стр. 1, 7-й эт.

Тел.: +7 (495) 745-0478, факс: +7 (499) 995-19-65

RU-P-145-0819-077095

AMGEN®

Cardiovascular

существенно преобладали как среди умерших пациентов в целом, так и среди пациентов, у которых она стала основной причиной смерти, составив 93 и 94,2% соответственно против 21,5% в группе с ТЭЛА и нелетальным исходом ($p < 0,0001$ в обоих случаях). При этом у 7 пациентов с левым и смешанным типами кровоснабжения признаков коронарного атеросклероза по данным аутопсии не выявлено. Сопоставление данных по атеросклеротическому поражению бассейна ЛКА у пациентов с летальным и нелетальным исходом показало, что в группе умерших имелся диффузный атеросклеротический процесс с большим количеством пораженных КА. Однако в отношении величины стенозирования ЛКА, ПНА, ОА между группами пациентов с летальным исходом и нелетальным исходом существенные различия не выявлены.

В то же время среди пациентов с ТЭЛА и нелетальным исходом значительно преобладали пациенты с правым типом кровоснабжения сердца (78,5%), причем просвет ПКА у них был свободен, либо имелись стенозы до 25%. Среди пациентов с ТЭЛА и летальным исходом пациенты с правым типом кровоснабжения сердца составили лишь 7%, при этом у них имелись стенозы ПКА 60% и более.

Обсуждение

Представляет интерес, что в группе с ТЭЛА и летальным исходом левый тип кровоснабжения сердца встречался наиболее часто (49%). При этом в целом в популяции такой вариант организации венозного кровотока наблюдается лишь в 10–20% случаев, а преобладает правый тип [10, 18–20]. В то же время правый тип в группе с летальным исходом выявлялся наиболее редко. При этом ТЭЛА как причина смерти у пациентов с правым типом кровоснабжения сердца зафиксирована только у пациентов с массивным тромбоэмболическим поражением.

Широко известно, что у пациентов с коронарным атеросклерозом доминантность кровоснабжения сердца имеет большое значение для клинического течения ишемической болезни сердца (ИБС) и размера зоны инфаркта миокарда [21]. Согласно полученным нами данным, обладатели правого типа кровоснабжения сердца имеют преимущество перед лицами с другими типами организации коронарного кровотока при развитии ТЭЛА, повышая их шансы на выживание.

В условиях быстрого увеличения постнагрузки на ПЖ его способность выполнить необходимый объем работы становится одним из ключевых факторов, позволяющих организму справиться с острой ТЭЛА. Очевидно, что отсутствие гемодинамически значимых стенозов ПКА создает лучшие возможности для решения такой задачи. Это подтвердило наше исследование, по данным которого у 97,8% пациентов с нелетальным исходом на момент развития ТЭЛА атеросклеротическое пора-

жение ПКА отсутствовало, а имевшиеся в 2,2% случаев (2 пациента) стенозы не превышали 25%. В то же время в группе пациентов с ТЭЛА и летальным исходом у всех 13 пациентов с доминирующей ПКА имелись стенозы до 60% просвета сосуда.

В настоящее время сформировались определенные представления о регуляции кровоснабжения ЛЖ, согласно которым субэндокардиальный кровоток в нем осуществляется преимущественно в фазу диастолы, продолжительность которой укорачивается при тахикардии [12, 22]. Созданная для ЛЖ концепция регуляции коронарного кровотока в целом применима и для ПЖ. Однако в экспериментах на собаках выявлены некоторые отличия, связанные с зоной кровоснабжаемой ПКА [12]. Поскольку в норме артериальное давление в правом коронарном бассейне значительно превышает давление в ПЖ, влияние компрессионных факторов (обусловленных частотой ритма сердца, напряжением стенки миокарда, сократимостью желудочка), определяющих резерв коронарного кровотока, в нем минимально [23]. При этом потребление кислорода ПЖ меньше, чем ЛЖ, а коронарное венозное насыщение кислородом выше, чем в коронарных сосудах левых отделов. Вследствие наличия значительного резерва экстракции кислорода, когда коронарный кровоток значительно уменьшается по мере снижения давления, доставка кислорода сохраняется на прежнем уровне за счет повышения экстракции. Эти различия специфичны для зоны ПЖ, кровоснабжаемой ПКА, поэтому чем больше площадь ПЖ, обеспечиваемая ПКА, тем более присущи ему эти особенности. Кроме того, необходимо отметить следующее: известная анатомическая закономерность, что диаметр артерии тем больше, чем больше площадь кровоснабжаемого ею участка, подтверждена и в отношении ПКА при правовенечном типе кровоснабжения [1, 24]. Это свидетельствует о большей объемной скорости кровотока в ПКА при соответствующем варианте ангиоархитектоники.

Вероятно, описанные механизмы становятся критически важными в условиях быстрого увеличения постнагрузки на ПЖ. В таком случае полученные нами результаты можно объяснить следующим образом. Возникающая при острой ТЭЛА сегментарного объема тахикардия приводит к некоторому укорочению диастолы, но напряжение стенки ПЖ изменяется минимально, поскольку давление в ЛА повышается незначительно и кратковременно. При этом по указанным причинам (резервы экстракции кислорода и минимальное воздействие компрессионных факторов) кровоснабжение ПЖ у пациентов с доминирующей и не пораженной атеросклерозом ПКА практически не страдает.

При субмассивной ТЭЛА тахикардия также приводит к укорочению диастолы, напряжение стенки ПЖ

в связи с более значительным повышением постнагрузки увеличивается в большей степени. Однако у пациентов с правым типом кровоснабжения влияние компрессионных факторов на кровоток выражено в меньшей степени, чем при других типах кровоснабжения сердца, поскольку ввиду одностовольно-бифуркационного типа деления ПКА и меньшей толщины мышечного слоя стенки ПЖ для ее интрамурально расположенных ветвей создается меньшая компрессия по сравнению с воздействием, оказываемым на ветви дихотомически делящейся ЛКА более мощным миокардом ЛЖ [2]. Таким образом, на фоне увеличения частоты сердечных сокращений зависимость коронарного кровотока от фаз сердечного цикла в ПКА менее выражена. Поэтому у лиц с доминирующей и не пораженной атеросклерозом ПКА субэндокардиальный кровоток в ПЖ также страдает в меньшей степени, чем при иных вариантах организации коронарного кровоснабжения. Однако данные литературы по этому вопросу пока фрагментарны и неоднозначны [25].

При развитии массивной ТЭЛА значительное повышение давления в системе ЛА и, как следствие, ее дилатация могут сопровождаться сдавлением ствола ЛКА ввиду его анатомической близости [26–30]. Согласно данным R. Badagliacca и соавт., у лиц с высокой хронической легочной гипертензией (ЛГ) сдавление ствола ЛКА развивается в 76,6% случаев. При этом, по мнению авторов, у лиц с идиопатической ЛГ и ЛГ при системных заболеваниях соединительной ткани дилатация ЛА не связана с повышенным риском смерти [31]. Однако у пациентов с атеросклеротическим поражением ЛКА ее сдавление при острой ТЭЛА в силу ряда причин может иметь более тяжелые гемодинамические последствия. Во-первых, сдавление ЛКА вследствие выраженной ЛГ, которой обычно сопровождается массивная ТЭЛА, происходит в короткий временной период, измеряемый минутами или часами, что значительно сокращает возможности подключения адаптационных механизмов; во-вторых, сдавление ЛКА при массивной ТЭЛА развивается в условиях шока или гипотонии, когда возможности ауторегуляции коронарного кровотока в бассейнах как ЛКА, так и ПКА значительно снижены; в-третьих, сдавление ЛКА в данном случае развивается у лиц со сниженным коронарным резервом. Вероятно, указанные обстоятельства являются одной из веских причин, ввиду которых в нашем исследовании, в котором у 97% пациентов имелся коронарный

атеросклероз, случаев с массивной ТЭЛА и нелетальным исходом не было.

Таким образом, по-видимому, у пациентов с доминантной ПКА существует некоторый гемодинамический резерв кровоснабжения правых отделов сердца, который в условиях быстрого подъема давления в ЛА становится востребованным. Исходя из изложенного, среди лиц с хронической тромбоэмболической ЛГ должны преобладать пациенты с правым типом коронарного кровотока, поскольку именно они становятся ее основными «поставщиками», при этом наличие гипертрофии ПЖ не создает ее обладателям дополнительных преимуществ, поскольку увеличивает компрессионное воздействие на КА.

С учетом изложенного у пациентов с коронарным атеросклерозом своевременное восстановление адекватного гемодинамического потребностям сердца и организма в целом кровотока в ПКА (стентирование КА) имеет большое значение в отношении прогноза, связанного не только с ИБС, но и с ТЭЛА.

Заключение

При развитии тромбоэмболии легочной артерии клинический исход, несомненно, определяется множеством факторов. Вероятно, типологическая изменчивость морфологии коронарных артерий также вносит вклад в его формирование. Согласно полученным нами данным, у пациентов с правым типом кровоснабжения сердца состояние правой коронарной артерии определяет прогноз в отношении не только ишемической болезни сердца и зоны инфаркта соответствующей локализации, но и тромбоэмболии легочной артерии. Доминирование в венечном кровоснабжении правой коронарной артерии в отсутствие ее гемодинамически значимых стенозов создает более благоприятные гемодинамические условия для выживания у пациентов с легочной эмболией. Обладатели других типов организации коронарного кровотока («неправый тип кровоснабжения сердца») имеют худший прогноз как в отсутствие коронарного атеросклероза, так и, тем более, при его наличии, особенно в случае значительного атеросклеротического поражения бассейна правой коронарной артерии. При этом у пациентов с правым типом кровоснабжения сердца и гемодинамически значимым атеросклерозом правой коронарной артерии в условиях развития тромбоэмболии легочной артерии прогноз также неблагоприятный.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Milyukov V.E., Zharikova T.S. The problematic issues of the assessment of myocardial blood supply. Clinical medicine. 2016;94(9):645–50. [Russian: Милуков В.Е., Жарикова Т.С. Проблемные вопросы оценки кровоснабжения миокарда. Клиническая медицина. 2016;94(9):645–50]. DOI: 10.18821/0023-2149-2016-94-9-645-650
2. Milyukov V.E., Dolgov E.N., Zharikova T.S. Clinical significance of angioarchitecture of the hemocirculatory heart bed in the choice of treatment tactics of coronary heart disease. Russian Journal of Cardiology. 2014;7(112):106–8. [Russian: Милуков В.Е., Долгов Е.Н., Жарикова Т.С. Клиническая значимость ангио-

- архитектоники гемоциркуляторного русла сердца в вопросах выбора лечебной тактики ишемической болезни сердца. Российский кардиологический журнал. 2014;7(112):106-8]. DOI: 10.15829/1560-4071-2014-7-106-108
3. Milyukov V.E., Zharikova T.S. Anatomical and radiological evaluation criteria and classification options for the architectonics of the myocardial blood stream. Regional blood circulation and microcirculation. 2014;13(2):4-10. [Russian: Милуков В.Е., Жарикова Т.С. Анатомические и рентгенологические критерии оценки и варианты классификации архитектоники кровеносного русла миокарда. Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2014;13(2):4-10]
4. Zharikova T.S., Milyukov V.E., Nikolenko V.N. Individually-typological and combined variability of the morphological characteristics of the coronary arteries. The Scientific Notes of the I. P. Pavlov St. Petersburg State Medical University. 2015;22(4):80-3. [Russian: Жарикова Т.С., Милуков В.Е., Николенько В.Н. Индивидуально-типологическая и сочетанная изменчивость морфологических характеристик коронарных артерий. Ученые записки СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова. 2015;22(4):80-3]
5. Vargin M.P., Chaplygina E.V., Kaplunova O.A., Litvinova L.V., Kornienko N.A. Functional anatomy of the heart in the works of Rostov anatomists. Journal of Fundamental Medicine and Biology. 2012;2:10-4. [Russian: Варегин М.П., Чаплыгина Е.В., Каплунова О.А., Литвинова Л.В., Корниенко Н.А. Функциональная анатомия сердца в трудах ростовских анатомов. Журнал фундаментальной медицины и биологии. 2012;2:10-4]
6. Chaplygina E.V., Kaplunova O.A., Vargin M.P., Evtushenko A.V., Kornienko A.A., Kornienko N.A. et al. Variable anatomy of the arteries and veins of the heart. Journal of Fundamental Medicine and Biology. 2013;3:50-5. [Russian: Чаплыгина Е.В., Каплунова О.А., Варегин М.П., Евтушенко А.В., Корниенко А.А., Корниенко Н.А. и др. Вариантная анатомия артерий и вен сердца. Журнал фундаментальной медицины и биологии. 2013;3:50-5]
7. Sokolov V.V., Vargin M.P. Anatomy of the sinus-atrial and the sources of its vascularization in humans. Archive of anatomy, histology and embryology. 1990;98(6):5-12. [Russian: Соколов В.В., Варегин М.П. Анатомия синусно-предсердного и источники его васкуляризации у человека. Архив анатомии, гистологии и эмбриологии. 1990;98(6):5-12]
8. Sokolov V.V., Evtushenko A.V., Vargin M.P., Harlamov E.V. Variant angioarchitecture of the atrial arteries and features of the blood supply to the nodes of the conducting system of the human heart. Tauride Medical-Biological Herald. 2006;9(3):143-5. [Russian: Соколов В.В., Евтушенко А.В., Варегин М.П., Харламов Е.В. Вариантная ангиоархитектоника предсердных артерий и особенности кровоснабжения узлов проводящей системы сердца человека. Таврический медико-биологический вестник. 2006;9(3):143-5]
9. Yalymov A.A., Zadionchenko V.S., Shekhyan G.G., Shchikota A.M., Timofeeva N.Yu., Snetkova A.A. Diagnosis and treatment of sick sinus syndrome. Russian Medical Journal. 2012;20(25):1309-14. [Russian: Ялымов А.А., Задионченко В.С., Шехян Г.Г., Щикота А.М. Тимофеева Н.Ю. Снеткова А.А. Диагностика и лечение синдрома слабости синусового узла. РМЖ. 2012;20(25):1309-14]
10. Anderson R.G., Spajser D.E., Hlavachek E.M., Kuk E.M., Bejker K.L. Surgical anatomy of the heart according to Wilkoskon. -M.: Logosfera; 2015. - 106-124 p. [Russian: Андерсон Р.Г., Спайсер Д.Е., Хлавачек Э.М., Кук Э.М., Бейкер К.Л. Хирургическая анатомия сердца по Уилкоксу. - М.: Логосфера, 2015. - С. 106-124]. ISBN 978-5-98657-054-9
11. Sinel'nikov R.D., Sinel'nikov Ya.R. Atlas of human anatomy. -M.: Medicine;1996. - 34-38 p. [Russian: Синельников Р.Д., Синельников Я.Р. Атлас анатомии человека. - М.: Медицина, 1996. - С. 34-38]. ISBN 5-225-02722-9
12. Libby P, Bonou RO, Mann DL, Zajps DP. Braunwald's heart disease: a textbook of cardiovascular medicine. In 4 volumes. 8th. ed. Vol.3. -M.: Logosfera; 2013. - 728 p. [Russian: Либби П., Боноу Р.О., Манн Д.Л., Зайпс Д.П. Болезни сердца по Браунвальду: руководство по сердечно-сосудистой медицине. в 4-х томах. 8-е изд. т.3 - М.: Логосфера, 2013. - 728с]. ISBN 978-5-98657-034-1
13. Avtandilov G.G. Fundamentals of pathological practice. Guide. -M.: RMAPO;1994. - 324 p. [Russian: Автандилов Г.Г. Основы патологоанатомической практики. Руководство. - М.: РМАПО, 1994. - 324с]. ISBN 978-5-7249-0286-1
14. Pal'cev M.A., Kakturskij L.V., Zarat'yanc O.V. Pathoanatomical anatomy. National leadership. -M.: GEOTAR-Media; 2011. -1264 p. [Russian: Пальцев М.А., Кактурский Л.В., Заратьянц О.В. Патологоанатомическая анатомия. Национальное руководство. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. - 1264с]. ISBN 978-5-9704-3154-2
15. Brain embolism. Caplan LR, Manning WJ, editors -New York: Informa Healthcare; 2006. - 348 p. ISBN 978-0-8247-2929-5
16. Order of the Ministry of Healthcare and Social Development of the Russian Federation No. 446 dated June 27, 2007 "On approving the standard of medical care for patients with pulmonary thromboembolism with reference to an acute pulmonary heart (when providing specialized care)". 2007. [Russian: Приказ Министерства здравоохранения и социального развития РФ от 27 июня 2007 г. N 446 Об утверждении стандарта медицинской помощи больным с легочной тромбоэмболией с упоминанием об остром легочном сердце (при оказании специализированной помощи). Av. at: <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/4084895/>]
17. Vasil'ceva O.Ya., Vorozhova I.N., Krestinin A.V., Stefanova E.V., Karpov R.S. The influence of the main nosological pathology and the chosen medical strategy on the outcome of pulmonary embolism. Kardiologiya. 2017;57(1):37-41. [Russian: Васильцева О.Я., Ворожцова И.Н., Крестинин А.В., Стефанова Е.В., Карпов Р.С. Влияние основной нозологической патологии и выбранной врачебной стратегии на исход тромбоэмболии легочной артерии. Кардиология. 2017;57(1):37-41]. DOI: 10.18565/cardio.2017.1.37-41
18. Loukas M, Curry B, Bowers M, Louis RG, Bartczak A, Kiedrowski M et al. The relationship of myocardial bridges to coronary artery dominance in the adult human heart. Journal of Anatomy. 2006;209(1):43-50. DOI: 10.1111/j.1469-7580.2006.00590.x
19. Omerbasic E, Hasanovic A, Omerbasic A, Pandur S. Prognostic Value of Anatomical Dominance of Coronary Circulation in Patients with Surgical Myocardial Revascularization. Medical Archives. 2015;69(1):6-9. DOI: 10.5455/medarh.2015.69.6-9
20. Bokeriya L.A., Berishvili I.I. Surgical anatomy of the coronary arteries. -M.: NMRCCS them. A.N. Bakuleva RAMS; 2003. -297 p. [Russian: Бокерия Л.А., Беришвили И.И. Хирургическая анатомия венечных артерий. - М.: Изд-во НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН, 2003. - 297с]. ISBN 978-5-7982-0105-1
21. Barbarash O, Polikutina O, Tavlueva E, Barbarash N. Left main coronary artery stenosis: cardiologist view. Creative Cardiology. 2015;2:5-20. [Russian: Барбараш О.А., Поликутина О.М., Тавлуева Е.В., Барбараш Н.А. Поражение ствола левой коронарной артерии: взгляд кардиолога. Креативная кардиология. 2015;2:5-20]. DOI: 10.15275/kreatkard.2015.02.01
22. Khol Dzh.E. Medical physiology according to Gajton and Khol. Trans. from English; Ed. V.I. Kobrin, M.M. Galagudza, A.E. Umryukhin. 2nd ed., Rev. and add. -M.: Logosfera;2018. -1328 p. [Russian: Холл Дж.Э. Медицинская физиология по Гайтону и Холлу. Пер. с англ.; под ред. В.И. Кобрин, М.М. Галагузды, А.Е. Умрюхина. 2-е изд., испр. и доп. - М.: Логосфера, 2018. - 1328с]. ISBN 978-5-98657-060-0
23. Zong P, Tune JD, Downey HF. Mechanisms of Oxygen Demand/Supply Balance in the Right Ventricle. Experimental Biology and Medicine. 2005;230(8):507-19. DOI: 10.1177/153537020523000801
24. Dolgashova M.A., Korobkeev A.A. Structural and functional organization of the arterial bed of the human heart in various variants of branching of the coronary arteries in the first and second periods of adulthood. Bulletin of new medical technologies. 2010;17(2):114-5. [Russian: Долгашова М.А., Коробкеев А.А. Структурно-функциональная организация артериального русла

- сердца человека при различных вариантах ветвлений венечных артерий в первом и втором периодах зрелого возраста. Вестник новых медицинских технологий. 2010;17(2):114–5]
25. Zharikova T.S., Milyukov V.E., Nikolenko V.N., Korobkeev A.A., Lezhnina O.Yu. Variability of hemodynamically significant coronary arterial bed options depending on the phase of cardiac cycle. Medical news of the North Caucasus. 2015;10(4):424–8. [Russian: Жарикова Т.С., Милуков В.Е., Николенько В.Н., Коробкеев А.А., Лежнина О.Ю. Изменчивость гемодинамически значимых параметров коронарного артериального русла в зависимости от фаз сердечного цикла. Медицинский вестник Северного Кавказа. 2015;10(4):424–8]. DOI: 10.14300/mnnc.2015.10103
 26. Simakova M.A., Marukyan N.V., Gukov K.D., Zverev D.A., Moiseeva O.M. Left main coronary artery compression by pulmonary artery aneurism in patients with long standing pulmonary arterial hypertension. Kardiologiya. 2018;58(11S):22–32. [Russian: Симакова М.А., Марукян Н.В., Гуков К.Д., Зверев Д.А., Моисеева О.М. Компрессия ствола левой коронарной артерии аневризмой ствола легочной артерии у пациентов с длительно существующей легочной артериальной гипертензией. Кардиология. 2018;58(11S):22–32]. DOI: 10.18087/cardio.2580
 27. Albadri K, Jensen JM, Christiansen EH, Mellemkjær S, Nielsen-Kudsk JE. Left Main Coronary Artery Compression in Pulmonary Arterial Hypertension. Pulmonary Circulation. 2015;5(4):734–6. DOI: 10.1086/683690
 28. Dodd JD, Maree A, Palacios I, de Moor MM, Mooyaart EAQ, Shapiro MD et al. Left Main Coronary Artery Compression Syndrome: Evaluation With 64-Slice Cardiac Multidetector Computed Tomography. Circulation. 2007;115(1):e7–8. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.645622
 29. Sugiyama K, Koizumi N, Ogino H. Severe Compression of the Left Main Coronary Artery in a Patient with Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension. Annals of Thoracic and Cardiovascular Surgery. 2018;24(5):251–4. DOI: 10.5761/atcs.cr.17-00084
 30. Galiè N, Saia F, Palazzini M, Manes A, Russo V, Bacchi Reggiani ML et al. Left Main Coronary Artery Compression in Patients With Pulmonary Arterial Hypertension and Angina. Journal of the American College of Cardiology. 2017;69(23):2808–17. DOI: 10.1016/j.jacc.2017.03.597
 31. Badagliacca R, Poscia R, Pezzuto B, Papa S, Nona A, Mancone M et al. Pulmonary Arterial Dilatation in Pulmonary Hypertension: Prevalence and Prognostic Relevance. Cardiology. 2012;121(2):76–82. DOI: 10.1159/000336172

Поступила 30.06.19 (Received 30.06.19)

Капелько В. И.

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава России, Москва, Россия

ПОЧЕМУ РАССЛАБЛЕНИЕ МИОКАРДА ВСЕГДА ЗАМЕДЛЯЕТСЯ ПРИ ПАТОЛОГИИ СЕРДЦА?

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, сердце, диастола, расслабление, кальциевый транспорт, титин.

Ссылка для цитирования: Капелько В. И. Почему расслабление миокарда всегда замедляется при патологии сердца? Кардиология. 2019;59(12):44–51.

РЕЗЮМЕ

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) в большинстве случаев обусловлена снижением сократимости миокарда. Это, в частности, проявляется снижением максимальной скорости развития давления в левом желудочке. Одновременно снижается скорость снижения давления при расслаблении. Это обусловлено тем, что оба параметра зависят от концентрации Ca^{2+} в миоплазме. Однако при большинстве патологий сердца расслабление миокарда нарушается в большей степени, чем сокращение. В обзоре выдвинуто новое представление, согласно которому этот феномен обусловлен изменением структуры титина – саркомерного белка, соединяющего концы миозиновых нитей с концами саркомеров – линиями Z. Пружиноподобная структура молекулы титина сжимается при сокращении саркомеров и распрямляется при удалении Ca^{2+} из миофибрилл. Снижение ее упругости, направленное на облегчение наполнения левого желудочка, может снижать распрямляющую силу и тем самым – скорость расслабления. В обзоре приведены сведения о функции системы кальциевого транспорта и титина в норме и при ХСН, полученные на экспериментальных моделях и у пациентов.

Kapelko V. I.

National Medical Research Center for Cardiology, Moscow, Russia

WHY MYOCARDIAL RELAXATION ALWAYS SLOWS AT CARDIAC PATHOLOGY?

Keywords: chronic heart failure; heart; diastole; relaxation; calcium transport; titin.

For citation: Kapelko V. I. Why myocardial relaxation always slows at cardiac pathology? Kardiologiia. 2019;59(12):44–51.

SUMMARY

Chronic heart failure (CHF) in most cases caused by decreased myocardial contractility. This, in particular, is manifested by a decrease in the maximum rate of pressure rise in the left ventricle. At the same time, the rate of pressure fall at relaxation is also reduced. This is due to the fact that both parameters depend on the Ca^{2+} concentration in the myoplasm. However, in most heart pathologies, myocardial relaxation is impaired to a greater extent than contraction. The review put forward a new view that this phenomenon is caused by a change in the structure of titin, the sarcomer protein, that connects the ends of myosin filaments to the ends of sarcomers, the Z lines. Spring-like structure of titin molecule is compressed when sarcomers contract and straightened when Ca^{2+} is removed from myofibrils. Reducing its stiffness, aimed to facilitating left ventricular filling, can reduce the straightening force and thus – the rate of the relaxation. The review provides information on the function of calcium transport system and titin in the normal heart and in CHF, obtained on experimental models and in patients.

Information about the corresponding author: Kapelko Valery I. – MD, professor. E-mail: valk69@yandex.ru

Снижение сократительной способности миокарда лежит в основе большинства видов патологии сердца – от клапанных пороков до инфаркта миокарда (ИМ). Причины ее в каждом случае могут быть различными, но общим признаком является обязательное замедление расслабления. Это было обнаружено давно – в экспериментах при гипертрофии сердца [1] или ИМ [2], а затем у больных с гипертрофией [3], ишемической болезнью сердца (ИБС) [4], дилатационной кардиомиопатией [5, 6], митральным стенозом [6] и в дальнейшем

неоднократно подтверждено. Значение этих изменений для сократительной функции сердца рассмотрено в обзоре [7]. Неполное расслабление, особенно в его конечной фазе, совпадающей с моментом открытия атриовентрикулярных клапанов, повышает начальное диастолическое давление и ухудшает наполнение желудочка, а это, в свою очередь, влияет на систолу желудочка. Для поддержания прежнего минутного объема компенсаторно повышается давление в малом круге кровообращения.

В естественных условиях расслабление должно всегда соответствовать сокращению, так как оба процесса вызываются повышением концентрации Ca^{2+} в миоплазме, и ее изменения в равной степени активируют оба процесса. На этой основе для оценки качества процесса расслабления был предложен «индекс расслабления», рассчитываемый делением максимальной скорости снижения давления в левом желудочке (ЛЖ) на величину развимаемого давления [1]. Однако выявились ограничения. При повышении давления в ЛЖ у крыс до величин, близких к максимальным, связь между процессами ослаблялась – индекс расслабления снижался [1]. Аналогичный результат наблюдали при изучении связи на сердце собаки – линейная связь сохранялась до уровня 82% от максимального [8].

Внимательное изучение степени изменений сократимости и расслабимости миокарда позволило установить, что при патологии сердца расслабление снижается даже в большей степени, чем сокращение. Это показано при гипертрофии сердца крыс и кроликов [1], экспериментальном ИМ [2], катетеризации сердец пациентов с ИБС даже в случае сохраненной фракции изгнания [6], наконец, при действии метаболического ингибитора амита на изолированное сердце [9]. Преимущественное замедление расслабления при нарушении окислительного фосфорилирования выглядит странным, ведь примерно 80% всей энергии, расходуемой в кардиоцикле, приходится на долю систолы.

В дальнейшем было обнаружено, что расслабление реагирует сильнее, чем сокращение, на действие катехоламинов, повышенной концентрации Ca^{2+} в перфузате, повышенной частоты сокращений [10]. Эти данные позволили сделать вывод, что процесс расслабления более чувствительный, чем процесс сокращения, к действию факторов внешней среды, и его изменения могут повлечь изменения сократимости миокарда [11]. Следовательно, при основных заболеваниях системы кровообращения замедление расслабления может служить надежным индикатором начинающегося патологического процесса.

Расслабление миокарда представляет собой сложный процесс, во время которого сокращенные миофибриллы возвращаются в исходное положение, происходит удлинение ранее укороченных саркомеров. В процессе расслабления выделяют два компонента – активное и пассивное расслабление. Активным считается процесс, проходящий с затратой энергии, а именно – поглощение ионов Ca^{2+} , активировавших акт сокращения в миофибриллах, в структуры саркоплазматического ретикулаума (СР). Энергия расходуется на транспорт ионов против концентрационного градиента. Пассивный компонент реализуется с участием саркомерного белка титина. Далее будут рассмотрены механизмы обоих компонентов.

Активный компонент расслабления

Сократительная функция кардиомиоцитов обеспечивается фактически взаимодействием трех клеточных систем – системой ионного транспорта, сократительного аппарата и митохондриями, поставляющими энергию для этих систем. Это представление было выдвинуто давно [11] и послужило основой для плодотворного изучения их взаимодействия. Стремительный прогресс в этой области был достигнут в 70-х годах прошлого столетия благодаря трудам биохимиков (А. Katz, А. Fabiato и F. Fabiato) и физиологов (G. Langer). Было выяснено, что индуцированное возбуждением повышение уровня Ca^{2+} в кардиомиоцитах и их сокращение завершаются расслаблением главным образом благодаря активности Ca^{2+} АТФазы SERCA2a, обеспечивающей поглощение Ca^{2+} в СР. Накопленный в ретикулууме Ca^{2+} служит активатором миофибрилл при следующем возбуждении.

Система ионного транспорта – ионные каналы сарколеммы и СР – поставляет ионы Ca^{2+} главным образом в миофибриллы, где они активируют сокращение и затем удаляются в структуры СР, в результате возникает расслабление. В связи с тем, что связывающими кальций белками являются и тропонин С, и SERCA2a, возникает вполне естественный вопрос: почему Ca^{2+} не поглощается сразу в структуры СР без связывания с тропонином С и без вызывания сокращения? Сравнение чувствительности тропонина и кальциевой АТФазы к кальцию показало, что чувствительность транспортной кальциевой АТФазы значительно выше [11], поэтому, казалось бы, она должна поглощать Ca^{2+} в первую очередь, и сокращение в принципе может не развиваться. Наиболее естественно предполагать, что количество мест связывания Ca^{2+} на СР значительно меньше, чем на тропонине в миофибриллах. Поэтому, несмотря на то что тропонин С связывает Ca^{2+} с меньшим сродством, он, тем не менее, при наличии большого количества кальция в миоплазме связывает больше кальция, а затем постепенно отдает, потому что сродство к кальцию у него ниже, чем у СР. Обязательная смена сокращения расслаблением является уникальным свойством сердечной мышцы.

Выход Ca^{2+} из СР осуществляется при открытии воротного белка RyR2, называемого также рианодинорным рецептором из-за высокого сродства к алкалоиду рианодину. Связывание рианодина с RyR2 необратимо открывает канал выхода, и весь свободный Ca^{2+} выходит в цитоплазму, что используется в экспериментах на изолированных препаратах СР. Катионы Ca^{2+} удерживаются в СР благодаря наличию большого количества кислого белка кальсеквестрина. В естественных условиях выход Ca^{2+} из СР осуществляется под влиянием порции Ca^{2+} , входящей через так называемые медленные кальциевые каналы в кардиомиоциты. Вход этой порции Ca^{2+} обеспечивает фазу плато потенциала действия. Неконтролируемое

высвобождение Ca^{2+} , например под влиянием кофеина, создает основу для возникновения аритмий.

Наряду с СР Ca^{2+} из миоплазмы удаляется наружу благодаря деятельности $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ -обменника NCX. Этот процесс не является энергозатратным и осуществляется за счет высокого концентрационного градиента Na^+ . Повышение концентрации Ca^{2+} в цитоплазме при нормальном градиенте для Na^+ стимулирует вход 2 катионов Na^+ в обмен на вывод Ca^{2+} , а излишний Na^+ удаляется через Na^+/K^+ -АТФазу сарколеммы. Система также может транспортировать эти катионы через сарколемму в обоих направлениях, например, при повышенном уровне Na^+ в саркоплазме при ингибировании функции Na^+/K^+ -АТФазы сердечными гликозидами ионы Ca^{2+} входят извне. Расчеты показывают, что 70% всего саркоплазматического Ca^{2+} удаляется в СР, около 2% – в митохондрии и остальная часть – наружу [11]. Концентрация Ca^{2+} в цитоплазме – около 0,1 мкМ, в то время как его концентрация внутри СР близка к наружной – 2–3 мМ.

Очевидно, что система ионного транспорта не может бесконтрольно повышать уровень Ca^{2+} в миоплазме, а это чревато активацией лизосом и гибелью клетки. Должно быть обеспечено надежное удаление Ca^{2+} в СР, требующее затрат АТФ. Поэтому выделение Ca^{2+} в миоплазму находится под постоянным контролем митохондрий. Часть ионов Ca^{2+} попадает в митохондрии, где Ca^{2+} выступает в роли активатора некоторых ключевых ферментов цикла трикарбоновых кислот (Кребса) [12]. В результате повышение содержания Ca^{2+} в миоплазме не только усиливает сокращение миофибрилл, но одновременно ускоряет синтез АТФ. Однако, если по каким-то причинам митохондрии не смогут поставлять нужное количество АТФ для сокращения–расслабления, возникает опасность нерегулируемого повышения уровня Ca^{2+} в цитоплазме, и это делает необходимым постоянный контроль со стороны митохондрий.

Тетрамер RyR2 находится также под контролем различных киназ и фосфатаз, а также кальциевых белков – кальмодулина, кальмодулиновой киназы CaMKII, фосфоламбана, кальцинеина. Через эти белки, в частности, осуществляется активация кальциевого транспорта со стороны симпатической части вегетативной нервной системы. Все эти белки связываются с RyR2 с цитозольной стороны, а изнутри канал находится под контролем триадины и джанктина. Простое перечисление этих белков показывает, насколько сложна регуляция выхода Ca^{2+} из СР. Это вполне оправдано, потому что бесконтрольный выход Ca^{2+} чреват либо возникновением аритмий, либо гибелью клетки.

Анализ современных данных позволяет предполагать, что такой контроль осуществляется посредством выделения супероксида, обязательно образующегося

при прохождении молекул кислорода по электронно-транспортной цепи митохондрий. Митохондрии занимают пространство от одного RyR2 до другого и окружены продольными каналами СР [13]. Расстояние между мембранами этих структур составляет всего 40–180 нм. Следовательно, диффузия Ca^{2+} и супероксида между СР и митохондриями может осуществляться постоянно.

Тиоловые группы цистеина белков СР и кальциевых каналов чувствительны к редокс-регуляторам [14]. При этом супероксид, окисляя тиоловые группы, в умеренных дозах облегчает выход Ca^{2+} из СР, а в повышенных дозах оказывает противоположное действие. Количество супероксида возрастает при увеличении поглощения кислорода, сопровождающего усиление функции кардиомиоцитов. Но оно также возрастает и при нарушении этого транспорта – в условиях гипоксии. При этом возрастает активность цитоплазматического фермента ксантиноксидазы, и образуемый в повышенных количествах супероксид окисляет многие тиоловые группы в молекуле RyR2, что ограничивает выход Ca^{2+} из СР. Таким образом, в условиях окислительного стресса митохондрии ограничивают выделение Ca^{2+} из СР, чтобы снизить функцию и ограничить расход энергии.

Наряду с супероксидом другим постоянно действующим регулятором – от сокращения к сокращению – является нитроксид, образуемый внутриклеточной NO-синтазой NOS1, или эндотелиальной NO-синтазой NOS3. Оба фермента являются кальцийчувствительными, следовательно, нитроксид образуется при каждом возбуждении кардиомиоцита, причем пик его образования приходится на фазу расслабления [15]. Умеренное образование нитроксида ограничивает выход Ca^{2+} из СР посредством нитрозилирования белков канала RyR2. Тем самым предотвращается избыточная активация кардиомиоцитов при действии высокой концентрации Ca^{2+} .

Таким образом, NOS3 выступает в роли ограничителя поступления внешнего Ca^{2+} в клетки, и чем больше будет вход Ca^{2+} при возбуждении, тем сильнее ограничение его последующего поступления, что позволяет поддерживать оптимальный уровень Ca^{2+} в кардиомиоцитах. Уменьшение же количества Ca^{2+} , проникающего извне, неизбежно будет сопровождаться также уменьшением количества Ca^{2+} , высвобождаемого из СР. Для сохранения прежнего уровня активации сократительных белков нитрозилирование RyR2, осуществляемое NOS1, позволит поддерживать необходимый уровень сокращения. Применение донора нитроксида – S-нитрозоглутатиона позволило выяснить, что степень активации RyR2 – канала выхода Ca^{2+} из СР – зависит от количества тиоловых групп цистеина, подвергающихся окислению или нитрозилированию. Модификация 2 тиоловых групп уже активирует канал, 4 – сопровождается умеренной, а 11 – зна-

чительной активацией канала, в то время как увеличение степени активации еще в 2 раза приводит к необратимой активации канала [16]. Эта способность – проявление координированного действия активных форм кислорода на регуляторные процессы в клетках.

Окислительный стресс служит хорошим примером такого двойственного воздействия окисления. При низком парциальном давлении кислорода количество образующегося супероксида повышается вследствие нарушения транспорта кислорода по электронно-транспортной цепи, а также повышенной активности ксантиноксидазы. В результате кальциевые каналы окисляются в большей степени, что уменьшает выход Ca^{2+} из СР и ограничивает развитие силы. Уменьшается и вход внешнего Ca^{2+} , потому что открывается большее число АТФ-чувствительных калиевых каналов сарколеммы, ранее закрытых в условиях достаточного количества АТФ. Это снижает возбудимость сарколеммы из-за снижения калиевого градиента, что проявляется прежде всего замедлением частоты сокращений.

В последние годы благодаря совершенствованию экспериментальной техники удалось установить, что выход небольшого количества Ca^{2+} из СР происходит постоянно. Использование флуоресцентного индикатора в покоящихся, нестимулируемых изолированных кардиомиоцитах позволило наблюдать «вспышки» (sparks), обусловленные спонтанным выходом малых порций Ca^{2+} из СР. Они возникают в разных частях кардиомиоцитов, не вызывая общего возбуждения, но усиливаются при растяжении, причем только в растягиваемых участках саркомеров. Выяснилось, что их частота не меняется ни при блокаде Ca^{2+} -каналов, ни $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ -обменника [17]. Однако этот феномен полностью исчезает при блокаде NOX2 – встроенного в мембрану фермента, образующего супероксид с трансформацией NADH в NAD^+ . Таким образом, этот сарколеммный фермент наряду с митохондриями также служит постоянным регулятором выхода Ca^{2+} из СР. Скорость образования активных форм кислорода максимальна уже сразу после начала быстрого растяжения, причем есть соответствие между степенью растяжения и величиной или скоростью образования супероксида. Авторы полагают, что образование супероксида в кардиомиоцитах в ответ на растяжение – постоянный и обязательный компонент физиологической реакции, позволяющей синхронизировать выброс Ca^{2+} из СР в соответствии со степенью растяжения саркомеров. Однако в патологических условиях избыточное образование супероксида может запускать аритмогенные Ca^{2+} -волны.

Таким образом, начальное диастолическое давление – это продукт как полноты извлечения Ca^{2+} из миофибрилл, так и давления в легочных венах – чем выше давление

в них, тем раньше откроются клапаны, и тем выше будет начальное диастолическое давление в ЛЖ.

Пассивный компонент расслабления

Вначале предполагали, что растяжение сокращенных саркомеров происходит исключительно пассивно – за счет наполнения желудочка в начале диастолы, растягивающего внеклеточный матрикс миокарда и его саркомеры. Однако эксперименты на изолированных кардиомиоцитах опровергли эту версию – сокращающиеся кардиомиоциты, не имевшие связей друг с другом, исправно растягивались до прежней длины. Следовательно, в самих саркомерах существует механизм, возвращающий миозиновые нити к исходному положению, которое они занимали перед началом сокращения. Выяснилось, что эту функцию выполняет пружиноподобный белок титин (ранее – коннектин) – гигантский белок, имеющий массу более 3 МДа, самый крупный белок у млекопитающих. Он является неотъемлемой частью каждого саркомера и поэтому присутствует во всех поперечнополосатых мышцах. Титин обнаружен не только в кардиомиоцитах, но также в сосудах и других гладкомышечных органах, характеризующихся растяжимостью. Титин в основном состоит из последовательно связанных иммуноглобулина и фибронектина III типа доменов [18].

Этот белок кодируется единственным геном *TNN*. В результате альтернативного сплайсинга образуются различные изоформы титина. Для скелетных мышц характерно наличие упругой N2A-изоформы, в то время как в сердечных миоцитах экспрессируются две другие изоформы: N2B и N2BA. Их наличие обусловлено необходимостью различного растяжения саркомеров, чего не происходит в скелетной мышце, находящейся постоянно при оптимальной длине саркомеров. Изоформа N2BA является более длинной и более растяжимой. Увеличение ее содержания необходимо для увеличения растяжимости миокарда.

Соотношение N2BA/N2B варьирует в сердце взрослых млекопитающих, оно возрастает в следующем порядке: кролик < овца < человек = свинья < кошка < корова [19]. В сердцах мелких животных, в частности крысы, оно составляет примерно 20/80% [20]. В процессе онтогенеза происходит постепенное изменение их соотношения – доля более упругой формы N2B уменьшается, а доля более растяжимой формы N2BA возрастает. Это обусловлено необходимостью увеличения камер сердца и минутного объема.

В саркомере титин связан с миозином в области А-диска, свободно проходя при этом через I-диск и закрепляясь своим N-концом в Z-линии. Таким образом, он «заякоривает» миозиновые нити в центре саркомера, способствуя поддержанию высокоупорядоченной сар-

комерной структуры. При развитии сокращения миофибриллы, образуя связи с актиновыми, смещаются к линии Z, сжимая пружину титина, а при устранении Ca^{2+} из миофибрилл пружина титина распрямляется, возвращая концы миофибрилл в прежнее положение.

Прямые доказательства участия титина в расслаблении были получены в опытах на изолированных кардиомиоцитах. Обработка скинированных волокон сердца крысы раствором трипсина уменьшила восстанавливающую силу во время расслабления [21]. При этом исследование с помощью гель-электрофореза показало почти отсутствие титина при сохранении других саркомерных белков. В опытах на изолированных кардиомиоцитах с разным соотношением N2BA и N2B использовали метод быстрой смены активирующего сокращения раствора на расслабляющий раствор [22]. Восстанавливающая длина сила прямо коррелировала с повышенным содержанием упругой изоформы титина N2B. Можно предполагать, что распрямляющее титин действие начинается уже в начале расслабления, когда пружина титина максимально сдвинута и начинает распрямляться.

Поскольку титин связан не только с миомином, но еще с двумя десятками белков, изменения его упругости влияют на состояние белков цитоскелета, участвуют в формировании гипертрофического стимула и могут рассматриваться как молекулярный сенсор напряжения [20].

Однако помимо трансляционного пути существует физиологический тип регуляции состояния титина. Он осуществляется путем фосфорилирования отдельных частей его молекулы, что изменяет свойства титина. Фосфорилирование титина происходит при активации протеинкиназ A [23] или G [24], а также агонистов β -адренорецепторов, оксида азота и натрийуретических пептидов [23]. Фосфорилирование титина в основном происходит в упругой изоформе N2B, при этом ее упругость снижается, а упругость N2BA повышается [25]. Фосфорилирование титина протеинкиназой G увеличивает податливость миокарда, а именно эта протеинкиназа активируется под влиянием цГМФ, образуемого гуанилатциклазой под влиянием нитроксида. Таким образом, повышенное образование нитроксида при увеличенном наполнении сердца способствует растяжению титина и всего саркомера. Общим следствием является увеличение растяжимости миокарда.

Дефосфорилирование титина осуществляется протеинфосфатазами. Серинтреониновая фосфатаза 5 (PP5) дефосфорилирует изоформу N2B в миокарде. Обычно PP5 аутоингибирована, но активируется под влиянием некоторых факторов, например, шаперона Hsp90 [26]. Этим объясняется, почему под влиянием окисления ($0,1 \text{ mM H}_2\text{O}_2$) в молекуле титина образуются дисульфидные связи, в результате упругость молекулы возрастает,

в то время как глутатионилирование молекулы снижает ее. Кроме того, дефосфорилирование титина может возникнуть вследствие недостаточной активности NO-синтазы. В результате дефосфорилирования титина растет диастолическое давление и затрудняется наполнение сердца. В то же время повышенное диастолическое давление способствует увеличению связей между актиновыми и миофибриллами при растяжении миокарда [18, 19].

Все эти данные позволили сделать вывод, что упругость титина – главный регулятор сократительной активности поперечнополосатых мышц [18, 19, 27]. Изложенные данные показывают, что этот компонент расслабления миокарда нельзя считать исключительно пассивным, поскольку фосфорилирование титина требует участия ферментов, использующих энергию АТФ.

Кальциевый транспорт и структура титина при хронической сердечной недостаточности (ХСН)

Основу ХСН составляет сниженная сократимость миокарда. Причины ее многообразны: ими могут быть ишемия миокарда, окислительный стресс, дефектный синтез сократительных белков, неполное извлечение Ca^{2+} из миофибрилл, изменение внеклеточного матрикса (фиброз). Но, по-видимому, основной причиной служит изменение кальциевого транспорта в кардиомиоцитах.

Миокард или кардиомиоциты из сердец характеризуются сниженной силой сокращения и меньшей амплитудой кальциевого сигнала [28]. Установлена сниженная экспрессия SERCA2a, причем в большей степени, чем экспрессия фосфоламбана [29], следовательно, функция этой кальциевой АТФазы оказывается еще дополнительно сниженной. Эти изменения, несомненно, отражаются на скорости расслабления. Вместе с тем существуют данные о компенсаторном увеличении у пациентов с постинфарктным кардиосклерозом экспрессии и активности СаМКII [30]. Эта протеинкиназа фосфорилирует фосфоламбан и тем самым снимает его ингибирование с SERCA2a. Однако СаМКII также фосфорилирует и канал выхода Ca^{2+} из СР, способствуя его неконтролируемому выходу [31]. В условиях ослабления возврата Ca^{2+} в СР возрастает нагрузка на основную структуру удаления Ca^{2+} из клеток – натрий-кальциевый обменник. При ХСН у пациентов экспрессия этого обменника повышена [32], что вполне понятно в условиях ослабления основного пути удаления Ca^{2+} из миоплазмы.

Экспрессия RyR2, по-видимому, не изменена в сердцах больных с ХСН [33], но выход Ca^{2+} из СР также может быть нарушен при ХСН; он может быть спонтанным и неконтролируемым [34] из-за возросшей активности протеинкиназы A [35], фосфорилирующей канал RyR2. Причиной этого, видимо, является хроническая гиперка-

тивность β -адренергической стимуляции, используемой системой кровообращения для восстановления нарушенной сократимости миокарда. В большинстве моделей ХСН не обнаружено изменений экспрессии медленных кальциевых каналов [36].

Есть мнение, что основу ХСН составляет диастолическая дисфункция, возникающая из-за нарушения расслабления и наполнения ЛЖ [37]. Ее признаками служат удлинение кальциевого сигнала в кардиомиоцитах и в конечном итоге – повышение диастолического уровня Ca^{2+} в кардиомиоцитах. Эти признаки обнаружены в кардиомиоцитах, выделенных из сердец пациентов с конечной стадией ХСН [38]. Они указывают на дефектность функции кальциевого насоса – кальциевой АТФазы CP-SERCA2a . Действительно, снижение скорости поглощения Ca^{2+} было обнаружено на моделях ХСН, вызванных гипертрофией [39] или ишемией миокарда [40].

Анализ приведенных данных показывает, что основные изменения происходят в энергозависимых системах, требующих либо расхода АТФ, либо фосфорилирования. Это кальциевая АТФаза CP-SERCA2a , сниженное фосфорилирование фосфоламбана. В то же время системы, не требующие расхода энергии, – медленные кальциевые каналы, каналы выхода Ca^{2+} из CP-RyR2 , кальсеквестрин, удерживающий Ca^{2+} в CP , не подвергаются существенным изменениям. Таким образом, основные нарушения кальциевого транспорта происходят в энергозависимых звеньях, что позволяет предполагать первичность нарушений системы энергообразования в кардиомиоцитах как основы последующего развития диастолической и систолической дисфункции.

Кальциевый транспорт, как рассмотрено ранее, в высокой степени зависит от энергоснабжения, и митохондрии служат ключевым звеном этого процесса. Неудивительно, что при нарушении окислительного фосфорилирования в митохондриях, возникающего при гипоксии или ишемии миокарда, структура кальциевых пиков резко изменяется – они становятся удлиненными, не всегда согласованными с ритмом возбуждений; повышается и диастолический уровень кальциевых сигналов [41].

Прямые факты нарушения системы энергообеспечения обнаружены как на экспериментальных моделях ХСН, так и в клинике. При систолической дисфункции, вызванной применением доксорубина у крыс, со снижением фракции выброса на 22% содержание АТФ и аденин-нуклеотидов оставалось нормальным, но соотношение фосфокреатин/АТФ – одно из важнейших показателей состояния энергетического обмена, было существенно снижено [42]. При наличии нормального уровня креатина это означает, что снижена функция изофермента креатинфосфокиназы митохондрий, переносящей фосфорную связь с АТФ на креатин. Следовательно, происходит

недостаточное снабжение клеточных структур, использующих энергию АТФ.

Аналогичные изменения обнаружены у пациентов. В эксперименте и в клинических исследованиях показано нарушение образования АТФ в митохондриях – снижение активности комплексов дыхательной цепи и ферментов цикла трикарбоновых кислот, уменьшение экспрессии целого ряда митохондриальных белков, что ограничивает образование АТФ, функцию креатинкиназных систем в митохондриях и цитозоле и в целом работу сердца при нагрузках [43]. Выявлены связи между клеточными показателями биоэнергетики (содержание макроэргических фосфатов, отношение фосфокреатин/АТФ в сердце) и классами ХСН по NYHA или индексами систолической и диастолической функции. Считается, что отношение фосфокреатин/АТФ может быть предиктором смерти от сердечно-сосудистых заболеваний [44].

Анализ известных данных об изменении соотношения N2BA/N2B при различных видах кардиомиопатии показывает широкую вариабельность при разных моделях патологии. Повышенное отношение N2BA/N2B характерно для дилатационной или ишемической кардиомиопатии со снижением фракции выброса [45], пониженное – для концентрической кардиомиопатии или артериальной гипертонии [46]. Сходные изменения наблюдали при ХСН с нормальной фракцией выброса [47].

В общем увеличение изоформы N2BA характерно для ситуаций, связанных с увеличением диастолического объема, а снижение – для ситуаций, связанных с необходимостью преодоления повышенного сопротивления. Это соотношение может изменяться противоположным образом в динамике ХСН, как показано в экспериментах с постоянной электростимуляцией сердца собак с высокой частотой. Через 2 нед оно повышается [48], способствуя улучшению наполнения ЛЖ, но снижается через 4 нед [49], что благоприятствует развитию силы.

Способность протеинкиназы А повышать фосфорилирование титина могла бы сочетаться со снижением диастолической упругости миокарда, но она, напротив, была повышена [50]. Фосфорилирование титина, несомненно, является компенсаторной реакцией сердца при снижении его сократимости. Повышенная диастолическая упругость ЛЖ ранее рассматривалась как негативный фактор [49], однако противоположное изменение – сниженная диастолическая упругость – во многих работах сочеталось со сниженной мобилизацией сократимости при растяжении миокарда [18, 19].

Заключение

Приведенный материал свидетельствует о тесной связи расслабления и наполнения левого желудочка. Оба процесса закономерно изменяются при нарушении

нии сокращения; возникающие при этом изменения носят компенсаторный характер, имеющий целью поддержать нужный организму сердечный выброс. Изменения кальциевого транспорта направлены на ограничение входа Ca^{2+} в кардиомиоциты и активации миофибрилл. Кажущаяся парадоксальность такой компенсаторной реакции объясняется наложением митохондриями ограничений на выход Ca^{2+} из саркоплазматического ретикула и его поглощения обратно, а также повышением кальциевой чувствительности миофибрилл. В результате неизбежно возникает замедление расслабления.

Однако замедление расслабления при хронической сердечной недостаточности обусловлено не только ограничением кальциевого транспорта, но также изменением изоформ титина. Повышенная экспрессия растяжимой изоформы N2BA, облегчающая процесс наполнения желудочка в диастоле, сочетается со сниженной экспрес-

сией упругой изоформы N2B, участвующей в процессе расслабления.

Соотношение изоформ N2BA и N2B при разных видах патологии весьма вариабельно и может изменяться в процессе развития хронической сердечной недостаточности. Однако в целом можно полагать, что относительное преобладание растяжимой изоформы N2BA характерно для ситуаций, связанных с необходимостью увеличения диастолического объема, а снижение – для ситуаций, связанных с необходимостью преодолевать повышенное сопротивление выбросу. Такая ситуация позволяет предполагать, что степень замедления расслабления в последнем случае может быть меньше.

Работа выполнена при финансовой поддержке гранта РФФИ 18-015-00271.

Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Meerson FZ, Kapelko VI. The significance of the interrelationship between the intensity of the contractile state and the velocity of relaxation in adapting cardiac muscle to function at high work loads. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*. 1975;7(11):793–806. DOI: 10.1016/0022-2828(75)90131-5
2. Watanabe T, Shintani F, Fu LT, Kato K. Maximal rate of the left ventricular pressure fall (peak negative dP/dt) in early stage of myocardial ischemia following experimental coronary occlusion. *Japanese Heart Journal*. 1975;16(5):583–91. DOI: 10.1536/ihj.16.583
3. Grossman W, McLaurin LP, Rolett EL. Alterations in left ventricular relaxation and diastolic compliance in congestive cardiomyopathy. *Cardiovascular Research*. 1979;13(9):514–22. DOI: 10.1093/cvr/13.9.514
4. Grossman W. Cardiac hypertrophy: useful adaptation or pathologic process? *The American Journal of Medicine*. 1980;69(4):576–84. DOI: 10.1016/0002-9343(80)90471-4
5. Katayama K, Kumada T, Fujii T, Moritani K, Miura T, Toma Y et al. Clinical characteristics of left ventricular pressure decline during isovolumic relaxation in normal and diseased hearts. *American Heart Journal*. 1984;107(2):332–8. DOI: 10.1016/0002-8703(84)90383-1
6. Hirota Y. A clinical study of left ventricular relaxation. *Circulation*. 1980;62(4):756–63. DOI: 10.1161/01.cir.62.4.756
7. Kapel'ko V.I. Effect of hypoxia and ischemia on myocardial ion transport and contractile function. *Bulletin of Medical Sciences of the USSR RCRC*. 1981;4(1):103–10. [Russian: Капелько В.И. Влияние гипоксии и ишемии на ионный транспорт и сократительную функцию сердечной мышцы. Бюллетень Всесоюзного Кардиологического Научного Центра АМН СССР. 1981;4(1):103–10. PMID: 7020718]
8. Gilbert JC, Glantz SA. Determinants of left ventricular filling and of the diastolic pressure-volume relation. *Circulation Research*. 1989;64(5):827–52. DOI: 10.1161/01.res.64.5.827
9. Kapel'ko VI, Gorina MS, Novikova NA. Comparative evaluation of contraction and relaxation of isolated heart muscle with decreased calcium concentration in the perfusate, acidosis, and metabolic blockade. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*. 1982;14(Suppl 3):21–7. DOI: 10.1016/0022-2828(82)90125-0
10. Kapel'ko V.I., Gorina M.S. Calcium control of myocardial contraction and relaxation. *Collected papers*. - M.: Science, 1987. - P.79-112. In: Control of myocardial contractile function and metabolism. - M.: Science; 1987. [Russian: Капелько В.И., Горина М.С. Кальциевая регуляция сокращения и расслабления миокарда. В книге: Регуляция сократительной функции и метаболизма миокарда. Сборник статей. - М.:»Наука», 1987. - С.79-112]
11. Kapel'ko V.I. Role of the relaxation process in contractile function disturbance in various heart pathologies. *Bulletin of Medical Sciences of the USSR RCRC*. 1982;5(1):99–107. [Russian: Капелько В.И. Роль процесса расслабления в нарушении сократительной функции при различной патологии сердца. Бюллетень Всесоюзного Кардиологического Научного Центра АМН СССР. 1982;5(1):99–107. PMID: 7046765]
12. Gunter TE, Yule DI, Gunter KK, Eliseev RA, Salter JD. Calcium and mitochondria. *FEBS letters*. 2004;567(1):96–102. DOI: 10.1016/j.febslet.2004.03.071
13. Duchene MR. Mitochondria and calcium: from cell signalling to cell death. *The Journal of Physiology*. 2000;529(1):57–68. DOI: 10.1111/j.1469-7793.2000.00057.x
14. Gyorko S, Terentyev D. Modulation of ryanodine receptor by luminal calcium and accessory proteins in health and cardiac disease. *Cardiovascular Research*. 2007;77(2):245–55. DOI: 10.1093/cvr/cvm038
15. Pinsky DJ, Patton S, Mesaros S, Brovkovich V, Kubaszewski E, Grunfeld S et al. Mechanical Transduction of Nitric Oxide Synthesis in the Beating Heart. *Circulation Research*. 1997;81(3):372–9. DOI: 10.1161/01.RES.81.3.372
16. Yan Y, Liu J, Wei C, Li K, Xie W, Wang Y et al. Bidirectional regulation of Ca^{2+} sparks by mitochondria-derived reactive oxygen species in cardiac myocytes. *Cardiovascular Research*. 2008;77(2):432–41. DOI: 10.1093/cvr/cvm047
17. Prosser BL, Khairallah RJ, Ziman AP, Ward CW, Lederer WJ. X-ROS signaling in the heart and skeletal muscle: Stretch-dependent local ROS regulates $[\text{Ca}^{2+}]_i$. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*. 2013;58:172–81. DOI: 10.1016/j.jmcc.2012.11.011
18. Fukuda N, Wu Y, Nair P, Granzier HL. Phosphorylation of Titin Modulates Passive Stiffness of Cardiac Muscle in a Titin Isoform-dependent Manner. *The Journal of General Physiology*. 2005;125(3):257–71. DOI: 10.1085/jgp.200409177
19. Cazorla O, Freiburg A, Helmes M, Centner T, McNabb M, Wu Y et al. Differential Expression of Cardiac Titin Isoforms and Modulation of Cellular Stiffness. *Circulation Research*. 2000;86(1):59–67. DOI: 10.1161/01.RES.86.1.59

20. Guo W, Sun M. RBM20, a potential target for treatment of cardiomyopathy via titin isoform switching. *Biophysical Reviews*. 2018;10(1):15–25. DOI: 10.1007/s12551-017-0267-5
21. Helmes M, Trombitás K, Granzier H. Titin develops restoring force in rat cardiac myocytes. *Circulation Research*. 1996;79(3):619–26. DOI: 10.1161/01.res.79.3.619
22. Preetha N, Yiming W, Helmes M, Norio F, Siegfried L, Granzier H. Restoring force development by titin/connectin and assessment of Ig domain unfolding. *Journal of Muscle Research and Cell Motility*. 2006;26(6–8):307–17. DOI: 10.1007/s10974-005-9037-2
23. Linke W. Sense and stretchability: The role of titin and titin-associated proteins in myocardial stress-sensing and mechanical dysfunction. *Cardiovascular Research*. 2008;77(4):637–48. DOI: 10.1016/j.cardiores.2007.03.029
24. Krüger M, Linke WA. Titin-based mechanical signalling in normal and failing myocardium. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*. 2009;46(4):490–8. DOI: 10.1016/j.yjmcc.2009.01.004
25. Hamdani N, Herwig M, Linke WA. Tampering with springs: phosphorylation of titin affecting the mechanical function of cardiomyocytes. *Biophysical Reviews*. 2017;9(3):225–37. DOI: 10.1007/s12551-017-0263-9
26. Krysiak J, Unger A, Beckendorf L, Hamdani N, von Frieling-Salewsky M, Redfield MM et al. Protein phosphatase 5 regulates titin phosphorylation and function at a sarcomere-associated mechanosensor complex in cardiomyocytes. *Nature Communications*. 2018;9(1):262. DOI: 10.1038/s41467-017-02483-3
27. Linke WA. Titin Gene and Protein Functions in Passive and Active Muscle. *Annual Review of Physiology*. 2018;80(1):389–411. DOI: 10.1146/annurev-physiol-021317-121234
28. Houser SR, Margulies KB. Is Depressed Myocyte Contractility Centrally Involved in Heart Failure? *Circulation Research*. 2003;92(4):350–8. DOI: 10.1161/01.RES.0000060027.40275.A6
29. Meyer M, Schillinger W, Pieske B, Holubarsch C, Heilmann C, Posival H et al. Alterations of Sarcoplasmic Reticulum Proteins in Failing Human Dilated Cardiomyopathy. *Circulation*. 1995;92(4):778–84. DOI: 10.1161/01.CIR.92.4.778
30. Hoch B, Meyer R, Hetzer R, Krause E-G, Karczewski P. Identification and Expression of δ -Isoforms of the Multifunctional Ca^{2+} /Calmodulin-Dependent Protein Kinase in Failing and Nonfailing Human Myocardium. *Circulation Research*. 1999;84(6):713–21. DOI: 10.1161/01.RES.84.6.713
31. Wehrens XH, Lehnart SE, Reiken SR, Deng SX, Vest JA, Cervantes D et al. Protection from Cardiac Arrhythmia Through Ryanodine Receptor-Stabilizing Protein Calstabin2. *Science*. 2004;304(5668):292–6. DOI: 10.1126/science.1094301
32. Studer R, Reinecke H, Bilger J, Eschenhagen T, Böhm M, Hasenfuss G et al. Gene expression of the cardiac Na^{+} - Ca^{2+} exchanger in end-stage human heart failure. *Circulation Research*. 1994;75(3):443–53. DOI: 10.1161/01.RES.75.3.443
33. Beuve CS, Allen PD, Dambrin G, Rannou F, Marty I, Trouvé P et al. Cardiac Calcium Release Channel (Ryanodine Receptor) in Control and Cardiomyopathic Human Hearts: mRNA and Protein Contents are Differentially Regulated. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*. 1997;29(4):1237–46. DOI: 10.1006/jmcc.1996.0360
34. Shannon TR, Lew WYW. Diastolic Release of Calcium From the Sarcoplasmic Reticulum: a potential target for treating triggered arrhythmias and heart failure. *Journal of the American College of Cardiology*. 2009;53(21):2006–8. DOI: 10.1016/j.jacc.2009.02.032
35. Hain J, Onoue H, Mayrleitner M, Fleischer S, Schindler H. Phosphorylation Modulates the Function of the Calcium Release Channel of Sarcoplasmic Reticulum from Cardiac Muscle. *Journal of Biological Chemistry*. 1995;270(5):2074–81. DOI: 10.1074/jbc.270.5.2074
36. Mukherjee R, Spinale FG. L-type Calcium Channel Abundance and Function with Cardiac Hypertrophy and Failure: A Review. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*. 1998;30(10):1899–916. DOI: 10.1006/jmcc.1998.0755
37. Kho C, Lee A, Hajjar RJ. Altered sarcoplasmic reticulum calcium cycling—targets for heart failure therapy. *Nature Reviews Cardiology*. 2012;9(12):717–33. DOI: 10.1038/nrcardio.2012.145
38. Epstein FH, Morgan JP. Abnormal Intracellular Modulation of Calcium as a Major Cause of Cardiac Contractile Dysfunction. *New England Journal of Medicine*. 1991;325(9):625–32. DOI: 10.1056/NEJM199108293250906
39. Kiss E, Ball NA, Kranias EG, Walsh RA. Differential Changes in Cardiac Phospholamban and Sarcoplasmic Reticular Ca^{2+} -ATPase Protein Levels: Effects on Ca^{2+} Transport and Mechanics in Compensated Pressure-Overload Hypertrophy and Congestive Heart Failure. *Circulation Research*. 1995;77(4):759–64. DOI: 10.1161/01.RES.77.4.759
40. Zarain-Herzberg A, Afzal N, Elimban V, Elimban NS. Decreased expression of cardiac sarcoplasmic reticulum Ca^{2+} -pump ATPase in congestive heart failure due to myocardial infarction. -Boston, MA: Springer US; 1996. - P.285-290. DOI: 10.1007/978-1-4613-1289-5_35. In: *Biochemical Regulation of Myocardium* Vetter R, Krause E-G, editors -Boston, MA: Springer US;1996.
41. Kapel'ko V. I., Lakomkin VL, Abramov AA, Lukoshkova EV, Undrovinas NA, Khapchaev AY et al. Protective Effects of Dinitrosyl Iron Complexes under Oxidative Stress in the Heart. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. 2017;2017:1–10. DOI: 10.1155/2017/9456163
42. Studneva I.M., Lakomkin V.L., Prosvirnin A.V., Abramov A.A., Veselova O.M., Pisarenko O.I. et al. Energy state of myocardium in systolic dysfunction. *Kardiologicheskii vestnik*. 2018;13(3):31–4. [Russian: Студнева И.М., Лакомкин В.Л., Просвирнин А.В., Абрамов А.А., Веселова О.М., Писаренко О.И. и др. Энергетический статус миокарда при систолической дисфункции. *Кардиологический вестник*. 2018;13(3):31–4]. DOI: 10.17116/Cardiobulletin20181303131
43. Ventura-Clapier R, Garnier A, Veksler V. Energy metabolism in heart failure: Energy metabolism in heart failure. *The Journal of Physiology*. 2004;555(1):1–13. DOI: 10.1113/jphysiol.2003.055095
44. Lygate CA, Neubauer S. Metabolic Flux as a Predictor of Heart Failure Prognosis. *Circulation Research*. 2014;114(8):1228–30. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.114.303551
45. Makarenko I, Opitz CA, Leake MC, Neagoe C, Kulke M, Gwathmey JK et al. Passive Stiffness Changes Caused by Upregulation of Compliant Titin Isoforms in Human Dilated Cardiomyopathy Hearts. *Circulation Research*. 2004;95(7):708–16. DOI: 10.1161/01.RES.0000143901.37063.2f
46. Hamdani N, Franssen C, Lourenço A, Falcão-Pires I, Fontoura D, Leite S et al. Myocardial Titin Hypophosphorylation Importantly Contributes to Heart Failure With Preserved Ejection Fraction in a Rat Metabolic Risk Model. *Circulation: Heart Failure*. 2013;6(6):1239–49. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.113.000539
47. Borbély A, Papp Z, Edes I, Paulus WJ. Molecular determinants of heart failure with normal left ventricular ejection fraction. *Pharmacological reports: PR*. 2009;61(1):139–45. PMID: 19307702
48. Bell SP, Nyland L, Tischler MD, McNabb M, Granzier H, LeWinter MM. Alterations in the Determinants of Diastolic Suction During Pacing Tachycardia. *Circulation Research*. 2000;87(3):235–40. DOI: 10.1161/01.RES.87.3.235
49. Wu Y, Bell SP, Trombitas K, Witt CC, Labeit S, LeWinter MM et al. Changes in Titin Isoform Expression in Pacing-Induced Cardiac Failure Give Rise to Increased Passive Muscle Stiffness. *Circulation*. 2002;106(11):1384–9. DOI: 10.1161/01.CIR.0000029804.61510.02
50. Hudson B, Hidalgo C, Saripalli C, Granzier H. Hyperphosphorylation of Mouse Cardiac Titin Contributes to Transverse Aortic Constriction-Induced Diastolic Dysfunction. *Circulation Research*. 2011;109(8):858–66. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.111.246819

Поступила 20.07.19 (Received 20.07.19)

Соколов Евгений Иванович (к 90-летию со дня рождения)

Sokolov Evgeniy Ivanovich
(to the 90th birthday)

Со дня рождения известного врача, ученого, профессора Московского государственного медико-стоматологического университета им. А. И. Евдокимова, академика РАН Евгения Ивановича Соколова 21 ноября 2019 г. исполнилось 90 лет.

Становление Евгения Ивановича как специалиста началось в 1953 г., когда он закончил 2-й Московский медицинский институт и остался работать преподавателем на кафедре внутренних болезней в этом вузе. В 1956 г. Евгений Иванович успешно защитил кандидатскую диссертацию под руководством профессора Д. А. Шелагурова, после чего довольно скоро получил должность доцента, а также работал заместителем декана лечебного факультета. С 1967 по 1971 гг. Евгений Иванович занимался отбором и подготовкой космонавтов к полетам в Центре космических исследований. За этот период Е. И. Соколовым разработаны принципы психофизиологического тестирования, которые применялись при отборе космонавтов, а в последующем и в диагностике клинических пациентов.

В 1971 г. Евгений Иванович защитил докторскую диссертацию на тему «Электролиты в миокарде при сердечной недостаточности» и стал заведующим кафедрой факультетской терапии и проректором по учебной работе Московского медицинского стоматологического института.

В своей многолетней работе на кафедре факультетской терапии и профессиональных болезней ММСИ им. Н. А. Семашко (в настоящее время МГМСУ им. А. И. Евдокимова), которой он начал руководить в 1971 г., Евгений Иванович неуклонно придерживался традиций наставничества, воспитывая новые поколения врачей и педагогов.

Евгений Иванович внес неоценимый вклад в развитие отечественного здравоохранения как талантливый организатор, занимая должность проректора по учебной работе с 1971 г., а позже, в течение 20 лет – ректора Московского медицинского стоматологического института, вплоть до 2002 г. В годы его ректорства институт стал одной из лидирующих организаций в сфере высшего медицинского образования, расширился за счет новых факультетов и кафедр, и в 2001 г. сменил свое название на «Московский государственный медико-стоматологический университет».

В 1991 г. Евгений Иванович был избран членом-корреспондентом Российской академии медицинских наук



(РАМН), в 1995 г. – действительным членом РАМН, а в 2013 г. – академиком РАН.

Известность и мировое признание Евгению Ивановичу принесли его фундаментальные и клинические работы в области кардиологии, пульмонологии, диабетологии и медико-биологических проблем космической медицины. Непрерывное движение вперед, исследование сложнейших проблем современной медицины, неустанный труд, изучение передовых технологий и внедрение их в клиническую практику – это то, что послужило фундаментом его открытий и достижений. Результатом этой многолетней деятельности стало множество публикаций, среди которых 8 монографий, 280 научных статей, авторских свидетельств и патентов на изобретения. Работы Евгения Ивановича значительно расширили современные представления о значении гормонов в развитии атеросклероза и были отражены в монографии «Сахарный диабет и атеросклероз», изданной в 1996 г. и переведенной на английский, немецкий, французский и испанский языки. На немецкий и английский языки была также переведена монография «Диабетическое сердце», изданная в 2003 г. Кроме того, на иностранные языки были переведены монографии «Эмоции и патология сердца» (1984) и «Эмоции и атеросклероз» (1987).

Научные интересы Е. И. Соколова многогранны: концепция взаимной связи нервной, эндокринной и иммунной систем, а также изучение реакций сердечно-сосудистой системы человека на фоне значительных перегрузок и разработка методов коррекции адаптационных нарушений.

У Евгения Ивановича всегда было много учеников, под его руководством защищено 11 докторских и более 49 кандидатских диссертаций. Среди этих работ можно особо выделить исследования постстрессовых состояний, сахарного диабета и метаболического синдрома, особенностей патологии в период постменопаузы, работы по коррекции иммунитета при хронических неспецифических заболеваниях легких, бронхиальной астме, бронхитах, пневмонии.

Е. И. Соколов – член многих научных обществ, в том числе Американской диабетической ассоциации. Многие годы он является одним из самых активных членов редакционных коллегий ведущих отечественных журналов терапевтического и кардиологического профиля.

За свои заслуги перед отечественным здравоохранением, в числе множества научных и государственных знаков отличия, Евгений Иванович награжден одним из высших орденов России – орденом «За заслуги перед

Отечеством» III степени, а также орденами «Знак почета» и «Дружба народов».

Евгений Иванович Соколов относится к плеяде отечественных ученых международной величины, его авторитет и опыт как ученого, клинициста и руководителя имеют колоссальное значение и вес в международном медицинском сообществе.

В настоящее время Евгений Иванович продолжает свою трудовую деятельность, являясь профессором кафедры факультетской терапии и профболезней МГМСУ им. А. И. Евдокимова, которой он заведовал на протяжении 47 лет с 1971 г.

Глубокоуважаемый Евгений Иванович!

От всех членов редакционной коллегии журнала «Кардиология» сердечно поздравляем Вас с юбилеем и желаем Вам крепкого здоровья на долгие годы, дальнейших творческих успехов на благо отечественной науки и здравоохранения!

Ткачева О. Н.¹, Беленков Ю. Н.², Карпов Ю. А.³, Зырянов С. К.⁴

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

² ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

³ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава России, Москва, Россия

⁴ ФГБОУ ВО «Российский университет дружбы народов» (РУДН), Москва, Россия

ПРОБЛЕМЫ ГЕРИАТРИИ В КАРДИОЛОГИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

Ключевые слова: артериальная гипертензия, хроническая сердечная недостаточность, сердечно-сосудистые заболевания, дислипидемия, полипрагмазия, пациенты пожилого и старческого возраста.

Ссылка для цитирования: Ткачева О. Н., Беленков Ю. Н., Карпов Ю. А., Зырянов С. К.
Проблемы гериатрии в кардиологической практике. Кардиология. 2019;59(12):54–63.

РЕЗЮМЕ

Еще во второй половине XX века вместе с ростом продолжительности жизни было отмечено увеличение доли населения пожилого и старческого возраста. Однако, несмотря на увеличение ожидаемой продолжительности жизни, со старением возрастает распространенность большинства хронических заболеваний и функциональных нарушений. Пожилой и старческий возраст ассоциируется с риском развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), в связи с чем проблема ведения пожилых пациентов с ССЗ становится особенно актуальной.

Tkacheva O. N.¹, Belenkov Yu. N.², Karpov Yu. A.³, Zyryanov S. K.⁴

¹ Pirogov Russian National Research Medical University (RNRMU), Moscow, Russia

² Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

³ National Medical Research Center for Cardiology, Moscow, Russia

⁴ Peoples Friendship University of Russia (RUDN University), Moscow, Russia

GERONTOLOGY ISSUES IN CARDIOLOGY PRACTICE

Keywords: arterial hypertension; chronic heart failure; cardiovascular diseases; dyslipidaemia; polypharmacy; elderly and senile age.

For citation: Tkacheva O. N., Belenkov Yu. N., Karpov Yu. A., Zyryanov S. K.
Gerontology Issues in Cardiology Practice. Kardiologiia. 2019;59(12):54–63.

SUMMARY

Increase in life expectancy during the second part of the 20th century is accompanied by increase in proportion of elderly and senile age population. However, despite the increase in life expectancy, the prevalence of most chronic diseases and functional impairments rises with age. Elderly and senile age is associated with the risk of cardiovascular diseases (CVD), therefore the problem of managing elderly patients with CVD becomes especially urgent.

Information about the corresponding author: Tkacheva Olga N. – MD, professor. E-mail: tkacheva@rgnkc.ru

Актуальность проблемы артериальной гипертензии

Актуальность проблемы артериальной гипертензии (АГ) у пожилых определяется ее высокой популяционной частотой, влиянием на состояние здоровья и продолжительность жизни.

Проведено большое число клинических исследований, включающих пациентов с АГ, и изучение этой глобальной и угрожающей жизни и здоровью проблемы привело к ряду выводов, на первый взгляд, парадоксальных, но заставляющих задуматься.

Так, уже давно известно, что с возрастом не всегда отмечается рост артериального давления (АД) и рас-

тет распространенность АГ, доказательства чему получены в ряде эпидемиологических исследований. Однако в последнее время появились данные о том, что снижение АД за несколько лет до смерти является ее предиктором. Так, в 2017 г. опубликованы данные, демонстрирующие динамику систолического АД (САД) у пациентов старше 80 лет в течение 5 лет наблюдения. Показано снижение САД за 24 мес до смерти независимо от того, получает ли пациент антигипертензивную терапию (АГТ) или нет. Снижение САД в последние 2 года жизни может быть причиной ассоциации низкого САД с общей смертностью по данным нерандомизированных исследований [1].

Еще один факт, менее парадоксальный, но также заставляющий задуматься: АГ и другие факторы риска развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО) в молодом и среднем возрасте служат факторами, ускоряющими старение (сосудистое, когнитивное, костное и т.д.). Результатом старения является старческая астения – ассоциированный с возрастом синдром, основными клиническими проявлениями которого служат общая слабость, медлительность и/или непреднамеренная потеря массы тела, снижение физической и функциональной активности многих систем, снижение адаптационного и восстановительного резервов организма. Старческая астения способствует развитию зависимости от посторонней помощи в повседневной жизни, утрате способности к самообслуживанию и ухудшает прогноз состояния здоровья. Показано, что чем выше риск развития ССО, тем выше риск старческой астении. При этом не установлена приоритетная роль какого-либо компонента Фрамингемской шкалы риска развития ССО как предиктора старческой астении [2].

Показано, что «прехрупкость» (состояние, предшествующее старческой астении) также ассоциирована с повышением риска развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) [3], т.е. старческую астению, саму старость следует расценивать как предиктор ССЗ: чем старше биологический возраст человека, тем выше риск развития ССЗ. Это же отражено и в шкале SCORE, в которой возраст отнесен к главнейшим немодифицируемым факторам риска.

В связи с этим подход к лечению АГ у пациентов пожилого и старческого возраста, особенно после 80 лет, должен основываться на оценке наличия синдрома старческой астении, для выявления которого может быть использован специальный скрининговый опросник «Возраст не помеха» [4].

Следует отметить, что агрессивное снижение АД в старческом возрасте приводит к прогрессированию саркопении, повышению риска падений, когнитивному дефициту, таким образом, может ускорять процесс старения и приводить к развитию тяжелых гериатрических синдромов [5, 6].

Кроме того, обращает внимание еще один парадоксальный факт: монотерапия имеет преимущества перед комбинированной терапией при лечении пациентов старше 80 лет.

Таким образом, назначение АГТ должно быть персонализированным, ориентированным на биологический возраст пациента. Старческая астения, автономность и мультиморбидность – главные детерминанты решения, лечить или не лечить АГ у очень пожилых пациентов. Согласно Российским национальным рекомендациям «Кардиоваскулярная профилактика 2017», АГТ пока-

зана всем «крепким» пациентам с АГ. Назначение АГТ пациентам в возрасте 80 лет и старше в хорошем физическом и психическом состоянии рекомендуется при САД ≥ 160 мм рт. ст. Рекомендуется достижение целевого САД 150–140 мм рт. ст. Начинать АГТ следует с низкой дозы одного препарата. Интенсификация режима должна быть медленной, в возрасте старше 80 лет рекомендуется назначать не более 3 антигипертензивных препаратов (АГП). Особенно важен контроль для предупреждения ортостатической гипотонии. По соображениям безопасности не следует снижать САД < 130 мм рт. ст. При достижении САД < 130 мм рт. ст. следует рассмотреть уменьшение интенсивности АГТ [4].

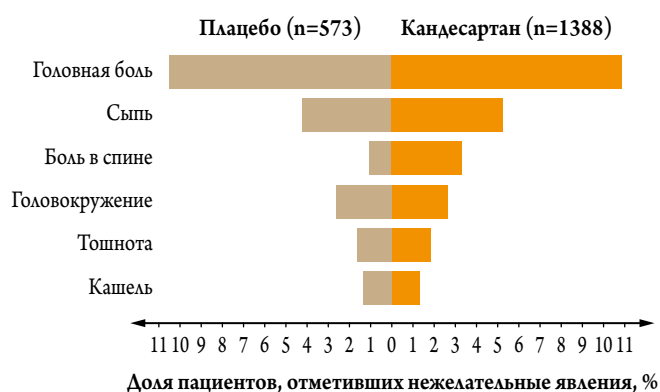
Основными критериями выбора АГП при лечении АГ у пожилых пациентов являются эффективность и хорошая переносимость; метаболическая безопасность; органопротекция; возможная дополнительная польза (профилактика инсульта, когнитивных расстройств); возможность применения при сопутствующих заболеваниях (хроническая обструктивная болезнь легких – ХОБЛ, сахарный диабет – СД и др.) [7].

Одним из приоритетных классов АГП, имеющих преимущества во многих клинических ситуациях, включая лечение пожилых пациентов, являются блокаторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС). Данный класс представлен ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) и блокаторами рецепторов ангиотензина II (БРА). Долгое время обсуждается вопрос, какую группу следует предпочесть. В одной из своих публикаций F. Messerli и соавт. (2018 г.) обращают внимание на то, что «исходя из сопоставимой эффективности в отношении исходов при меньшей частоте нежелательных явлений, анализ отношения риска и пользы указывает на то, что в настоящее время мало причин для назначения ингибиторов АПФ при АГ и ассоциированных с ней состояний» [8]. С этим мнением можно спорить, однако БРА, или сартаны, имеют преимущества по комплаентности благодаря хорошей переносимости терапии (частота побочных явлений при терапии сартанами сопоставима с таковой на фоне плацебо) [9].

Одним из представителей класса БРА является кандесартан. Его высокая избирательность действия на рецепторы ангиотензина II 1-го типа (AT1R) [10] определяет эффективное снижение и длительное удержание антигипертензивного эффекта [11–17], а также наличие доказанных органопротективных [18] и плеiotропных эффектов [19]. Показана хорошая переносимость терапии кандесартаном – профиль его переносимости сопоставим с профилем плацебо, что особенно важно для лечения пожилых пациентов (рис. 1, адаптировано по [13]).

Результаты нескольких клинических исследований показали, что терапия кандесартаном у пациентов с АГ

Рисунок 1. Переносимость терапии кандесартаном по сравнению с плацебо



снижает риск развития СД 2-го типа [20, 21]. А в исследовании SCOPE, в которое были включены 4937 пациентов 70–89 лет со слабовыраженной и умеренной АГ, кандесартан продемонстрировал статистически значимое снижение частоты развития нефатальных инсультов на 27,8% ($p=0,04$) и снижение риска развития инсульта у пациентов с изолированной систолической АГ на 42% ($p=0,049$) [22]. Вторичный анализ данных исследования SCOPE показал отсутствие снижения когнитивных функций на фоне терапии кандесартаном, тогда как значительное снижение данного показателя отмечено в контрольной группе (рис. 2, адаптировано по [23]).

Еще одним из примеров АГТ является препарат торасемид, обладающий антигипертензивной активностью и метаболической нейтральностью [24]. Препарат оказывает антиальдостероновое действие: в меньшей степени влияет на уровень калия, чем прием фуросемида, меньше активирует РААС, дает доказанный антифибротический эффект [25]. Доказана способность торасемида

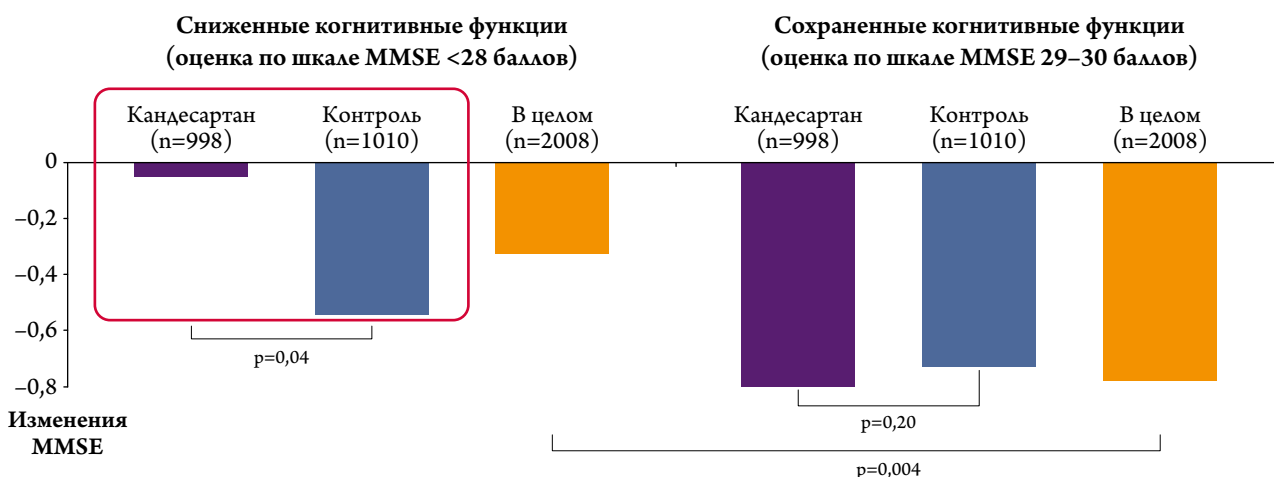
(по сравнению с фуросемидом) уменьшать количество госпитализаций, снижать сердечно-сосудистую и общую смертность при хронической сердечной недостаточности (ХСН) [25, 26].

Мы имеем собственный многолетний опыт применения торасемида, что позволяет судить о его эффективности и метаболической безопасности. В сравнительном исследовании комбинации торасемида (2,5–5,0 мг/сут) с эналаприлом (5,0–10,0 мг/сут) и комбинации гидрохлоротиазида (ГХТ) (12,5–25,0 мг/сут) с эналаприлом (5,0–10,0 мг/сут) у женщин с гипертонической болезнью в период постменопаузы мы изучали влияние длительной АГТ на уровень АД, показатели липидного, углеводного и электролитного обмена, а также оценивали динамику эндотелийзависимой вазодилатации [24].

В обеих группах снижение САД и диастолического АД было сходным и составило 22% в 1-й группе и 14% – во 2-й, целевых значений АД на фоне двухкомпонентной комбинированной терапии достигли большинство пациенток обеих групп. В начале исследования уровни мочевой кислоты, глюкозы в обеих группах достоверно не различались. Однако за период наблюдения в группе ГХТ было отмечено статистически достоверное повышение уровня этих показателей в сравнении с исходными. Уровень мочевой кислоты повысился на 11% ($p<0,05$), глюкозы – на 9,6% ($p<0,05$), индекс инсулинорезистентности по модели HOMA-IR (Homeostasis Model Assessment) увеличился с $4,32\pm1,06$ до $5,61\pm0,70$ ($p<0,05$). В группе торасемида подобных изменений не отмечено (рис. 3, адаптировано по [24]).

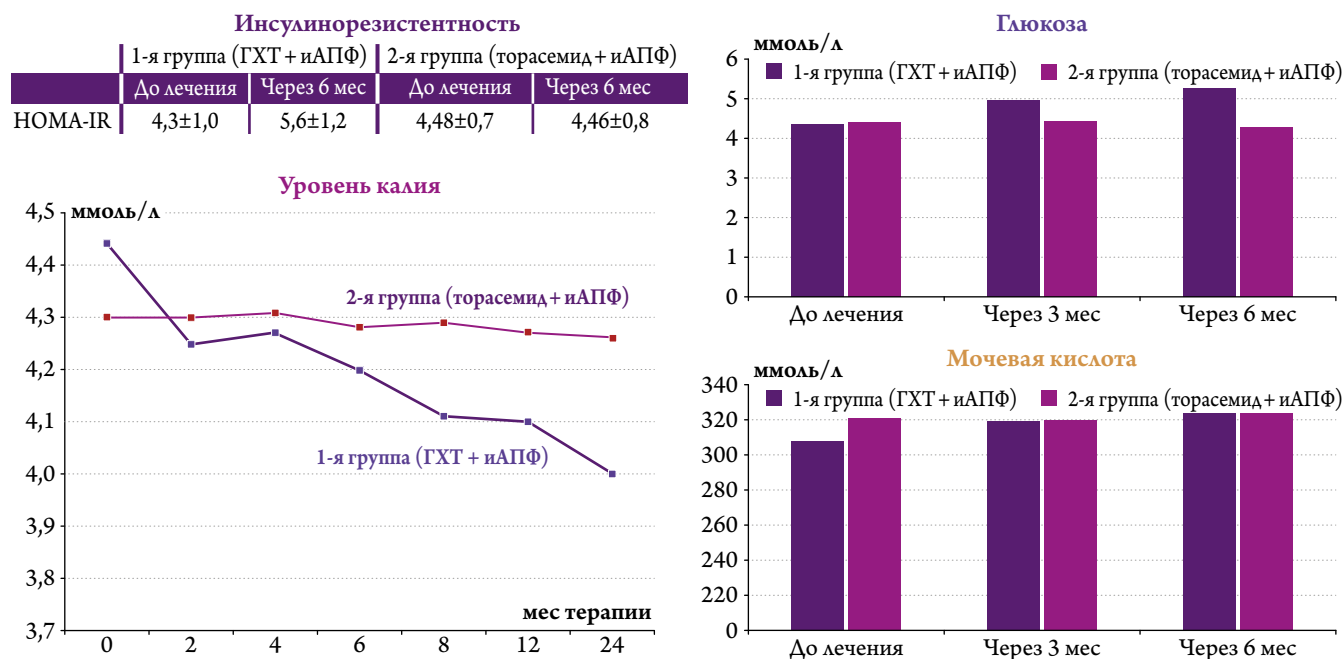
Через 24 нед терапии ГХТ наблюдалось статистически значимое снижение уровня калия на 11% ($p<0,05$), в группе торасемида статистически значимых изменений не выявлено: снижение уровня калия в сыворотке крови

Рисунок 2. Результаты исследования SCOPE: влияние на познавательные функции в подгруппе больных с исходно низкими оценками по шкале MMSE



MMSE – Краткое Исследование Психического Состояния (Mini-Mental State Examination).

Рисунок 3. Влияние торасемида на уровень калия, мочевой кислоты и углеводный обмен по сравнению с терапией ГХТ



ГХТ – гидрохлортиазид; иАПФ – ингибитор ангиотензинпревращающего фермента.

составило менее 3%. Таким образом, торасемид является эффективным АПФ, не влияет на липидный и углеводный обмен и не вызывает электролитных нарушений [24].

Последний важный факт, обращающий внимание: главная цель лечения пациентов пожилого возраста – снижение сердечно-сосудистого риска путем достижения целевого АД и сохранение качества жизни. Функциональный статус – важная конечная точка при лечении пожилого пациента с ССЗ. Таким образом, после 80 лет меняются цели лечения. Если до 80 лет целью являются контроль факторов риска и компенсация хронических неинфекционных заболеваний, то после 80 лет главная цель – качество жизни, поддержание автономности и контроль симптомов (например, контроль АД для сохранности когнитивного, физического статуса).

Сердечная недостаточность в пожилом и старческом возрасте

С увеличением возраста увеличивается число больных с ХСН. В связи с этим был подготовлен и опубликован документ, отражающий согласованное мнение экспертов «Особенности диагностики и лечения хронической сердечной недостаточности у пациентов пожилого и старческого возраста» [27].

Одним из основных рациональных принципов терапии ХСН у пожилых пациентов является принцип «лечения с разумной осторожностью». Общие подходы к лечению пациентов пожилого и старческого возраста с ХСН сводятся к оптимизации лекарственной терапии, которая предполагает достижение баланса между чрезмерным

назначением неоправданной терапии и неназначением полезной терапии. Назначение новых лекарственных препаратов пациентам пожилого и старческого возраста оправдано только в ситуациях, когда их преимущества явно перевешивают риски, или если безопасные альтернативные способы лечения неэффективны. У пожилых пациентов предпочтительно использование минимальных эффективных доз лекарственных средств – ЛС (подбор дозы, предпочтительно назначение фиксированных комбинаций). Лечащий врач должен регулярно проверять весь перечень ЛС, которые принимает пожилой пациент. При обнаружении любого нового симптома у пожилого пациента нужно исключать возможность нежелательных лекарственных реакций применяемых средств [27].

Важным принципом терапии остается назначение лечения в соответствии с современными клиническими рекомендациями. Не вызывает сомнений алгоритм лечения пациентов с сердечной недостаточностью (СН) с низкой фракцией выброса (СНнФВ). Таким пациентам показана терапия ингибиторами АПФ и β -адреноблокаторами (подбор до максимально переносимой дозы). При непереносимости терапии ингибиторами АПФ показан перевод пациентов на сартаны в качестве первой/второй линии терапии [28]. При этом одним из первых и ключевых исследований по оценке эффективности терапии БРА стала программа CHARM. Так, в исследовании CHARM Alternative представитель группы сартанов кандесартан у пациентов с фракцией выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) менее 40% и не переносящих ингибиторы АПФ продемонстрировал достоверное снижение относительного

риска (ОР) смерти от ССЗ и госпитализации по поводу прогрессирования симптомов ХСН на 23% ($p=0,0004$) [29, 30]. В дальнейшем при сохранении симптомов необходимо добавление антагонистов альдостерона (подбор дозы до максимально переносимой). На любом этапе возможно добавление диуретиков для уменьшения признаков и симптомов застоя (I, B).

Значительно сложнее ведение пожилых пациентов с СН с сохраненной ФВ ЛЖ. Согласно Европейским рекомендациям по диагностике и лечению острой и хронической СН (2016 г.), пока не существует лечения, доказавшего способность снижать заболеваемость и смертность больных СН с сохраненной ФВ. Однако ввиду того что эти больные – часто очень пожилые люди с тяжелой симптоматикой и очень низким качеством жизни, важной целью терапии могут быть сглаживание симптомов и улучшение самочувствия пациентов [27]. И важно, что только для кандесартана было показано снижение функционального класса по NYHA для пациентов с СН и сохраненной ФВ [31, 32].

Кроме того, следует помнить про важность безопасности и хорошей переносимости терапии. С этой точки зрения преимущества на стороне сартанов, или БРА, – препаратов, отличающихся безопасностью, сравнимой с плацебо [33]. БРА оказывают антигипертензивное действие, уменьшают гипертрофию левого желудочка (ЛЖ), фиброз и улучшают релаксацию ЛЖ, повышая функциональный класс СН [27]. В последних рекомендациях по терапии ХСН именно кандесартан назван средством выбора при необходимости перевода пациентов с ХСН и любой степенью систолической дисфункции с ингибиторов АПФ на сартаны [31].

Важное место в лечении пожилых пациентов с СН занимают и диуретики, особенно торасемид, способствующий более комфортному для пациентов выделению излишков жидкости. Так, в сравнении с фуросемидом при приеме торасемида была реже частота мочеиспусканий, уменьшалась потребность в «срочном» мочеиспускании. Кроме того, перевод пациентов с фуросемида на торасемид уменьшает ограничения в обычной жизнедеятельности [34]. Торасемид показал лучшие отдаленные результаты влияния на прогноз у пациентов с СН по сравнению с фуросемидом. В исследовании, включавшем данные из регистра Европейского общества кардиологов, 1140 пациентов с СН, получающих петлевые диуретики, в группе пациентов, получавших торасемид в дозе 10 мг, первичной конечной точки (смерть от всех причин или госпитализация по поводу СН) достигли на 23,9% меньше пациентов, чем в группе, получавшей фуросемид в дозе 40 мг [35].

Согласно положениям Консенсуса 2018 г., следует обратить внимание на возможное влияние препаратов,

рекомендованных для лечения ХСН, на прогноз и качество жизни пациентов пожилого и старческого возраста. Так, ингибиторы АПФ и β -адреноблокаторы используются в качестве терапии первой линии при СНнФВ (стоит избегать неселективных β -адреноблокаторов у пациентов с ХОБЛ). БРА следует использовать при непереносимости ингибиторов АПФ в качестве терапии первой/второй линии. Необходим контроль уровня мочевины, электролитов, креатинина и скорости клубочковой фильтрации. Диуретики следует применять у пациентов с застойными явлениями. Антагонисты минералокортикоидных рецепторов показаны при СНнФВ (при этом необходим контроль калия, креатинина и скорости клубочковой фильтрации). Дигоксин следует применять с осторожностью. Применение блокаторов кальциевых каналов возможно для лечения сопутствующей АГ и/или стенокардии, но следует избегать применения верапамила, дилтиазема или короткодействующих производных дигидропиридина. Что касается ивабрадина, а также гидралазина с нитратами, то эти препараты имеют недостаточно доказательств эффективности у больных данной категории. Антикоагулянты следует назначать пациентам с тромбозом легочной артерии в анамнезе, аневризмами ЛЖ, внутриартериальными тромбами и фибрилляцией предсердий. У пациентов с сочетанием ХСН и болезнью сердца – ИБС, используется ацетилсалициловая кислота [27].

Таким образом, ХСН в пожилом и старческом возрасте имеет комплексные причины, являясь не только осложнением ССЗ, но и следствием структурно-функциональных изменений органов и тканей организма в результате естественного старения. Мероприятия, направленные на профилактику ССЗ и старения в целом, могут сократить число страдающих этой патологией.

Атеросклероз: геропротективные свойства статинов

Коррекция факторов риска развития атеросклероза с достижением целевых показателей позволяет увеличить продолжительность жизни. Впервые снижение смертности с помощью статинов было показано еще в 1994 г. в исследовании 4S: применение симвастатина у больных ИБС снизило ОР смерти от всех причин на 30% [36]. Таким образом, произошел прорыв в профилактике осложнений атеросклероза. Исследование 4S оказалось не единственным и было дополнено значительным числом других исследований, большинство которых представлено на рис. 4. Все они показали связь между уровнем холестерина (ХС) липопротеидов низкой плотности (ЛНП) и риском развития ССО [37]. В настоящее время тезис «чем ниже уровень ХС ЛНП, тем лучше прогноз

у пациентов, уже имеющих ССЗ», получает новые доказательства в клинических исследованиях.

Согласно Рекомендациям по лечению дислипидемий у пожилых Европейского общества атеросклероза/Европейского общества кардиологов 2016 г., лечение статинами рекомендуется пожилым лицам с установленным диагнозом ССЗ таким же образом, как и молодым пациентам. Поскольку у пожилых чаще имеются сочетанные заболевания и возможно изменение фармакокинетики препаратов, липидснижающие препараты следует назначать вначале в небольших дозах и затем подбирать дозу с осторожностью с достижением целевых уровней ХС ЛНП, как и у пациентов молодого возраста. Терапию статинами следует обсуждать у пожилых лиц и в отсутствие признаков ССЗ, особенно при наличии таких факторов риска, как АГ, курение, СД и дислипидемии [38].

В 2018 г. были опубликованы новые Американские рекомендации по управлению уровнем холестерина в крови (Guideline on the Management of Blood Cholesterol: Executive Summary), включающие позиции 10 авторитетных обществ [39]. Согласно рекомендациям у пациентов старше 75 лет с клиническими заболеваниями, связанными с атеросклерозом (Atherosclerotic Cardiovascular Disease – ASCVD), разумно инициировать умеренную или высокоинтенсивную статинотерапию после оценки потенциала по снижению риска, связанного с ASCVD, нежелательных эффектов и лекарственных взаимодействий, а также «хрупкости» пациента и его предпочтений. У пациентов старше 75 лет, которые хорошо переносят высокоинтенсивную статинотерапию, разумно ее продолжить после оценки потенциала по снижению риска, связанного с ASCVD, нежелательных эффектов

и лекарственных взаимодействий, а также «хрупкости» пациента и его предпочтений [39].

У пациентов с СД, которые имеют многочисленные факторы риска ASCVD, разумно назначить высокоинтенсивную терапию статинами с целью снижения уровня ХС ЛНП на 50% или более. У лиц старше 75 лет с СД, которые уже получают статинотерапию, разумно ее продолжить. Инициировать статинотерапию у лиц старше 75 лет с СД следует после обсуждения врачом с пациентом потенциальных преимуществ и рисков терапии [39].

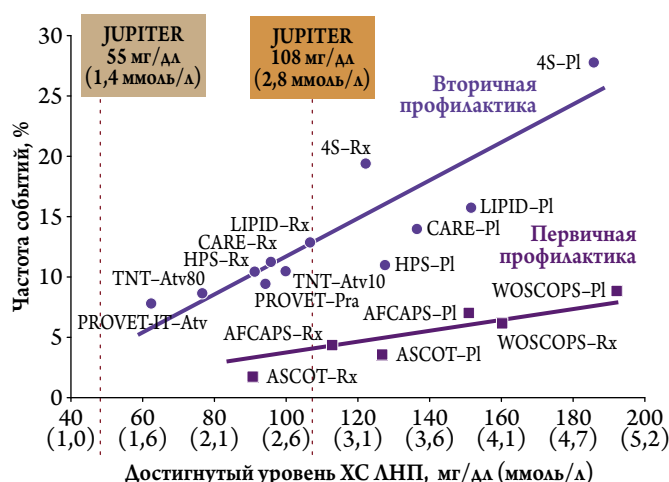
Выбор статинотерапии заключается в назначении либо высокоинтенсивной (снижение уровня ХС ЛНП на 50% и более), либо умеренноинтенсивной терапии (снижение уровня ХС ЛНП от 30 до 50%) с приоритетом розувастатина как наиболее эффективного с точки зрения снижения уровня ХС (табл. 1, адаптировано по [39]).

Эффективность терапии розувастатином в сравнении с другими статинами хорошо изучена в контролируемых клинических исследованиях, таких как Comets, Lunar, Mercury-I, Solar, Stellar, входящих в программу GALAXY: при терапии розувастатином по сравнению с другими статинами (аторвастатин, симвастатин, флувастатин, правастатин) отмечались статистически значимо более выраженное снижение уровня общего ХС и триглицеридов, а также достижение целевых показателей уровней ХС ЛНП у большего процента больных [40].

Выбор розувастатина также оправдан с точки зрения меньшего количества клинически значимых лекарственных взаимодействий, что особенно важно у пожилых пациентов (табл. 2, адаптировано по [41]).

Таким образом, число пожилых людей быстро увеличивается, что указывает на актуальность проблемы применения статинов с целью снижения риска развития ССО в этой популяции. При наличии ССЗ, связанного с атеросклерозом, рекомендуется назначение статинов независимо от возраста, однако следует помнить о более высоком риске развития нежелательных явлений. Назначение или отказ от назначения статинов пожилым лицам без клинических проявлений ССЗ, связанных с атеросклерозом, осуществляется с учетом не только классических факторов, но может быть по результатам обследований, подтверждающих очень низкий риск, что позволяет отказаться от применения статинов.

Рисунок 4. Клинические исследования по оценке эффективности и безопасности статинов



ХС ЛНП – холестерин липопротеидов низкой плотности; Rx – терапия статинами; PL – плацебо; Pra – правастатин; Atv – аторвастатин.

Таблица 1. Выбор интенсивности статинотерапии [39]

Какой статин и в какой дозе назначать?	
Высокоинтенсивная терапия	Умеренноинтенсивная терапия
Снижение уровня ХС ЛНП на $\geq 50\%$	Снижение уровня ХС ЛНП от 30 до 50%
Розувастатин 20–40 мг	Розувастатин 5–10 мг
Аторвастатин 40–80 мг	Аторвастатин 10–20 мг

ХС ЛНП – холестерин липопротеидов низкой плотности.

Таблица 2. Статины:
клинически значимое взаимодействие лекарств

Препарат	Аторвастатин	Розувастатин
Блокаторы кальциевых каналов		
Мибефрадил	+	–
Дилтиазем	+	–
Верапамил	+	–
Амлодипин	+	–
Противогрибковые препараты		
Кетоконазол	+	–
Итраконазол	+	–
Флуконазол	+	–
Циклоспорин	+	+
Макролиды		
Кларитромицин	+	–
Эритромицин	+	+
Сердечные гликозиды		
Дигоксин	+	–*
Антиаритмические препараты		
Амиодарон	+	–
Дронедарон	+	–

* – не отмечается клинически значимого взаимодействия

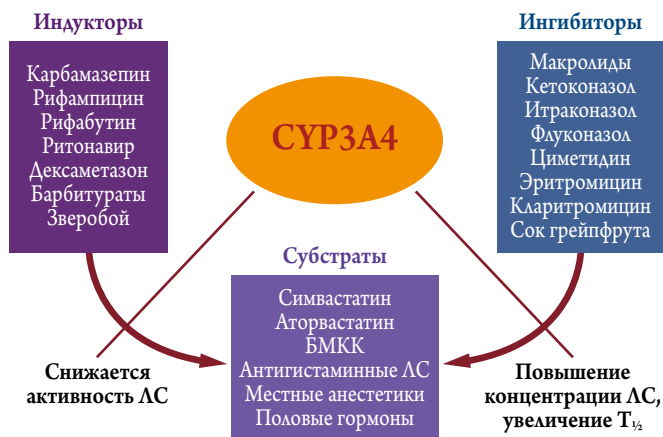
Рациональное назначение сердечно-сосудистых препаратов пациентам пожилого и старческого возраста

Одной из актуальных проблем лечения пожилых пациентов является полипрагмазия. Так, если пациенты молодого возраста получают минимальное количество необходимых лекарственных препаратов, то пациенты старших возрастных групп в связи с коморбидностью, необходимостью корректировать статус целого ряда заболеваний и контролировать эти заболевания сталкиваются с возрастанием количества назначаемых препаратов. Число побочных реакций увеличивается в 9 раз, если больной получает 4 препарата и более в день [42].

Актуальность проблемы связана с серьезными лекарственными взаимодействиями (встречаются в 6,7–8% случаев среди всех госпитализаций в США), требующими госпитализации, приводящими к нетрудоспособности и смертельным исходам. Выделены классы препаратов, которые наиболее часто вступают во взаимодействия. Данные 8 ретроспективных и 4 проспективных исследований показали, что наиболее часто взаимодействия вызывают нестероидные противовоспалительные, противосудорожные, сахароснижающие препараты, антибиотики, препараты для лечения обструктивных заболеваний легких, препараты для лечения заболеваний центральной нервной системы (в том числе антидепрессанты), сердечно-сосудистые препараты и гормоны [43], т. е. те препараты, которые наиболее часто назначаются пожилым пациентам.

В последние годы ученые сосредоточились на изучении взаимодействия лекарственных препаратов на уровне мета-

Рисунок 5. Субстраты, ингибиторы и индукторы системы цитохрома CYP3A4



БМКК – блокаторы медленных кальциевых каналов;
 $T_{1/2}$ – период полувыведения; АС – лекарственное средство.

болизма в системе цитохрома P450 – ферментной системы для реализации метаболизма лекарств в организме. Задача системы цитохрома P450 – из чужеродного липофильного вещества с помощью изоферментов 3A4, 2C9, 2D6, 1A2 получить гидрофильные метаболиты, экскретируемые почками. Проблема в том, что применяемые лекарственные препараты могут изменять активность системы цитохрома P450. При применении то или иное лекарственное средство может вмешаться в метаболизм другого препарата. Все лекарственные средства можно разделить на индукторы и ингибиторы системы цитохрома P450, а также субстраты (рис. 5, адаптировано по [43–45]).

Обсуждая проблему назначения сердечно-сосудистых препаратов пациентам пожилого и старческого возраста, следует рассмотреть вопрос безопасного использования статинов. Так, аторвастатин метаболизируется через систему цитохрома P450 (CYP3A4). Таким образом, его одновременное назначение с макролидами, противогрибковыми препаратами и целым рядом других лекарственных средств, ингибирующих изофермент CYP3A4, приводит к повышению концентрации аторвастатина в сыворотке крови и увеличению риска его неблагоприятного воздействия на мышечную ткань и другие органы и системы. Другой препарат, относящийся к классу статинов, – розувастатин не является ни ингибитором, ни индуктором изоферментов системы цитохрома P450. Кроме того, розувастатин служит слабым субстратом для этих изоферментов. Таким образом, не ожидается взаимодействия, связанного с системой цитохрома P450, что особенно важно у пожилых пациентов с сочетанием многих заболеваний [46, 47].

Еще один вопрос, который важен у пожилого пациента, – это приверженность к терапии, основными факторами снижения которой служат трудности с приемом препарата, неудобный режим приема, побочные эффекты,

Таблица 3. Особенности связывания молекулы БРА с AT1R

Препарат	IR, %	IR*, %	Сила связывания с AT1R
Лозартан	100	0	0,014
Ирбесартан	70	30	0,15
Валсартан	50	50	0,17
EXP3174	30	70	0,45
Кандесартан	5	95	1,0

БРА – блокаторы рецепторов к ангиотензину II; AT1R – рецепторы ангиотензина II 1-го типа; IR – быстро обратимая связь БРА с AT1; IR* – длительная связь БРА с AT1R, где I – исходная молекула БРА, R – рецептор.

стоимость лекарственных препаратов, неприязнь к лекарственным препаратам, отдаленность аптек.

В связи с этим важной проблемой остается выбор препарата, который будет эффективен, и к приему которого пациент будет привержен. С этой точки зрения заслуживает внимания выбор терапии БРА с учетом особенностей фармакокинетики препаратов.

Препараты из группы сартанов различаются между собой по степени связывания молекулы с AT1R. Так, комплекс БРА–AT1R может находиться в виде двух фаз: быстро обратимой (IR) и длительно связанной (IR*; I – сходная молекула БРА, R – рецептор; табл. 3). Чем больше отношение $IR^*/([IR] + [IR^*])$, тем выше сила связывания препарата с AT1R и более выраженный и длительный гипотензивный эффект оказывает сартан [48–51].

Так, при сравнении выраженности и длительности антигипертензивного эффекта лозартана и кандесартана (препаратов с разными показателями силы связывания с AT1R; см. табл. 3), показано, что к концу 36-часового периода действие кандесартана сохраняется на 85–90%, у лозартана же антигипертензивный эффект имел минимальную выраженность в указанный срок [52]. Этот факт имеет особое клиническое значение: например, у пожилого пациента АД будет поддерживаться на должном уровне даже в ситуации случайного пропуска дозы препарата.

Таким образом, знание фармакологических особенностей препарата необходимо врачу при подборе терапии, особенно

долгосрочной, какой является терапия ССЗ у пожилых пациентов. При подборе лечения важны индивидуальный подход в зависимости от получаемой пациентом терапии и ориентированность на улучшение приверженности к терапии.

Заключение

Увеличение продолжительности жизни приводит к увеличению доли людей пожилого и старческого возраста, что повышает распространенность большинства хронических заболеваний, особенно сердечно-сосудистой системы. Артериальная гипертензия, хроническая сердечная недостаточность, атеросклероз и его осложнения – все эти заболевания и состояния характеризуются высокой распространенностью у пациентов старшего возраста, влиянием на качество жизни и ее продолжительность. В связи с этим особое значение приобретает разумный выбор терапии, основанный на принципах доказательной медицины и индивидуальном подходе к каждому пациенту. При этом основное внимание необходимо уделять преимуществам по приверженности к терапии и хорошей переносимости препаратов, что особенно важно для пожилых пациентов.

Раскрытие конфликта интересов.

Статья публикуется при поддержке ООО «Тева».

Авторы не получали финансовое вознаграждение за подготовку статьи.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Ravindrarajah R, Hazra NC, Hamada S, Charlton J, Jackson SHD, Dregan A et al. Systolic Blood Pressure Trajectory, Frailty, and All-Cause Mortality >80 Years of Age: Cohort Study Using Electronic Health Records. *Circulation*. 2017;135(24):2357–68. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.026687
2. Delgado J, Bowman K, Ble A, Masoli J, Han Y, Henley W et al. Blood Pressure Trajectories in the 20 Years Before Death. *JAMA Internal Medicine*. 2018;178(1):93–9. DOI: 10.1001/jamainternmed.2017.7023
3. Sergi G, Veronese N, Fontana L, De Rui M, Bolzetta F, Zamboni S et al. Pre-Frailty and Risk of Cardiovascular Disease in Elderly Men and Women. *Journal of the American College of Cardiology*. 2015;65(10):976–83. DOI: 10.1016/j.jacc.2014.12.040
4. Boytsov S.A., Pogossova N.V., Bubnova M.G., Drapkina O.M., Gavrilova N.E., Yeganyan R.A. et al. Cardiovascular prevention 2017. National guidelines. *Russian Journal of Cardiology*. 2018;23(6):7–122. [Russian: Бойцов С.А., Погосова Н.В., Бубнова М.Г., Драпкина О.М., Гаврилова Н.Е., Егян Р.А. и др. Кардиоваскулярная профилактика 2017. Российские национальные рекомендации. *Российский кардиологический журнал*. 2018;23(6):7–122]. DOI: 10.15829/1560-4071-2018-6-7-122
5. Sabayan B, Oleksik AM, Maier AB, van Buchem MA, Poortvliet RKE, de Ruijter W et al. High Blood Pressure and Resilience to Physical and Cognitive Decline in the Oldest Old: The Leiden 85-Plus Study. *Journal of the American Geriatrics Society*. 2012;60(11):2014–9. DOI: 10.1111/j.1532-5415.2012.04203.x
6. Ogliari G, Westendorp RGJ, Muller M, Mari D, Torresani E, Felicetta I et al. Blood pressure and 10-year mortality risk in the Milan Geriatrics 75+ Cohort Study: role of functional and cognitive status. *Age and Ageing*. 2015;44(6):932–7. DOI: 10.1093/ageing/afv141
7. Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the man-

- agement of arterial hypertension. *European Heart Journal*. 2018;39(33):3021–104. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy339
8. Messerli FH, Bangalore S, Bavishi C, Rimoldi SF. Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors in Hypertension. *Journal of the American College of Cardiology*. 2018;71(13):1474–82. DOI: 10.1016/j.jacc.2018.01.058
9. Conlin PR, Gerth WC, Fox J, Roehm JB, Boccuzzi SJ. Four-year persistence patterns among patients initiating therapy with the angiotensin II receptor antagonist losartan versus other antihypertensive drug classes. *Clinical Therapeutics*. 2001;23(12):1999–2010. DOI: 10.1016/S0149-2918(01)80152-1
10. Morozova T.E. Sartans in the treatment of high-risk hypertension: the abilities of candesartan. *Systemic hypertension*. 2013;10(2):13–8. [Russian: Морозова Т.Е. Сартаны в лечении больных артериальной гипертензией высокого риска: возможности кандесартана. Системные гипертензии. 2013;10(2):13–8]
11. Sever P, Holzgreve H. Long-term efficacy and tolerability of candesartan cilexetil in patients with mild to moderate hypertension. *Journal of Human Hypertension*. 1997;11(Suppl 2):S69-73. PMID: 9331014
12. McInnes GT, O’Kane KP, Jonker J, Roth J. The efficacy and tolerability of candesartan cilexetil in an elderly hypertensive population. *Journal of Human Hypertension*. 1997;11(Suppl 2):S75-80. PMID: 9331015
13. Belcher G, Hübner R, George M, Elmfeldt D, Lunde H. Candesartan cilexetil: safety and tolerability in healthy volunteers and patients with hypertension. *Journal of Human Hypertension*. 1997;11(Suppl 2):S85-89. PMID: 9331017
14. Trenkwalder P. Efficacy and tolerability of candesartan cilexetil in special patient groups. *Blood Pressure. Supplement*. 2000;1:27–30. PMID: 11059633
15. Andersson OK, Neldam S. The antihypertensive effect and tolerability of candesartan cilexetil, a new generation angiotensin II antagonist, in comparison with losartan. *Blood Pressure*. 1998;7(1):53–9. PMID: 9551878
16. Bakris GL, Gilles TD, Weber MA. Clinical efficacy and safety profiles of AT1-receptor antagonists. *Cardiovascular Reviews & Reports*. 1999;20(2):77–100
17. Bakris G, Gradman A, Reif M, Wofford M, Munger M, Harris S et al. Antihypertensive Efficacy of Candesartan in Comparison to Losartan: The CLAIM Study. *The Journal of Clinical Hypertension*. 2001;3(1):16–21. DOI: 10.1111/j.1524-6175.2001.00826.x
18. Cuspidi C, Muiesan ML, Valagussa L, Salvetti M, Di Biagio C, Agabiti-Rosei E et al. Comparative effects of candesartan and enalapril on left ventricular hypertrophy in patients with essential hypertension: the candesartan assessment in the treatment of cardiac hypertrophy (CATCH) study. *Journal of Hypertension*. 2002;20(11):2293–300. DOI: 10.1097/00004872-200211000-00030
19. Hadi NR, Yousif NG, Abdulzahra MS, Mohammad BI, al-amran FG, Majeed ML et al. Role of NF- κ B and Oxidative Pathways in Atherosclerosis: Cross-Talk Between Dyslipidemia and Candesartan. *Cardiovascular Therapeutics*. 2013;31(6):381–7. DOI: 10.1111/1755-5922.12033
20. Lindholm LH, Persson M, Alaupovic P, Carlberg B, Svensson A, Samuelsson O. Metabolic outcome during 1 year in newly detected hypertensives: results of the Antihypertensive Treatment and Lipid Profile in a North of Sweden Efficacy Evaluation (ALPINE study). *Journal of Hypertension*. 2003;21(8):1563–74. DOI: 10.1097/01.hjh.0000084723.53355.76
21. Yusuf S, Ostergren JB, Gerstein HC, Pfeffer MA, Swedberg K, Granger CB et al. Effects of Candesartan on the Development of a New Diagnosis of Diabetes Mellitus in Patients With Heart Failure. *Circulation*. 2005;112(1):48–53. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.104.528166
22. Lithell H, Hansson L, Skoog I, Elmfeldt D, Hofman A, Olofsson B et al. The Study on Cognition and Prognosis in the Elderly (SCOPE): principal results of a randomized double-blind intervention trial. *Journal of Hypertension*. 2003;21(5):875–86. DOI: 10.1097/01.hjh.0000059028.82022.89
23. Skoog I, Lithell H, Hansson L, Elmfeldt D, Hofman A, Olofsson B et al. Effect of Baseline Cognitive Function and Antihypertensive Treatment on Cognitive and Cardiovascular Outcomes: Study on COgnition and Prognosis in the Elderly (SCOPE). *American Journal of Hypertension*. 2005;18(8):1052–9. DOI: 10.1016/j.amjhyper.2005.02.013
24. Tkacheva O.N., Runikhina N.K., Sharashkina N.V. Torasemide: additional benefits for postmenopausal women with arterial hypertension. *Systemic hypertension*. 2013;10(2):9–13. [Russian: Ткачева О.Н., Рунихина Н.К., Шарашкина Н.В. Торасемид: дополнительные преимущества применения при артериальной гипертензии у женщин в постменопаузе. Системные гипертензии. 2013;10(2):9–13]
25. Friedel HA, Buckley MM-T. Torasemide: A Review of its Pharmacological Properties and Therapeutic Potential. *Drugs*. 1991;41(1):81–103. DOI: 10.2165/00003495-199141010-00008
26. López B, González A, Beaumont J, Querejeta R, Larman M, Díez J. Identification of a Potential Cardiac Antifibrotic Mechanism of Torasemide in Patients With Chronic Heart Failure. *Journal of the American College of Cardiology*. 2007;50(9):859–67. DOI: 10.1016/j.jacc.2007.04.080
27. Orlova Ya.A., Tkacheva O.N., Arutyunov G.P., Kotovskaya Yu.V., Lopatin Yu.M., Mareev V.Yu. et al. Features of diagnostics and treatment of chronic heart failure in elderly and senile patients. Expert opinion of the Society of Experts in Heart Failure, Russian Association of Gerontologists, and Euroasian Association of Therapists. *Kardiologiya*. 2018;58(S12):42–72. [Russian: Орлова Я.А., Ткачева О.Н., Арутюнов Г.П., Котовская Ю.В., Лопатин Ю.М., Мареев В.Ю. и др. Особенности диагностики и лечения хронической сердечной недостаточности у пациентов пожилого и старческого возраста. Мнение экспертов общества специалистов по сердечной недостаточности, российской ассоциации геронтологов и гериатров и евразийской ассоциации терапевтов. Кардиология. 2018;58(S12):42–72]. DOI: 10.18087/cardio.2560
28. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *European Heart Journal*. 2016;37(27):2129–200. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw128
29. McMurray JJ, Östergren J, Swedberg K, Granger CB, Held P, Michelson EL et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function taking angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM-Added trial. *The Lancet*. 2003;362(9386):767–71. DOI: 10.1016/S0140-6736(03)14283-3
30. Granger CB, McMurray JJ, Yusuf S, Held P, Michelson EL, Olofsson B et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function intolerant to angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM-Alternative trial. *The Lancet*. 2003;362(9386):772–6. DOI: 10.1016/S0140-6736(03)14284-5
31. Mareev V.Yu., Fomin I.V., Ageev F.T., Arutiunov G.P., Begrambekova Yu.L., Belenkov Yu.N. et al. Clinical guidelines. Chronic heart failure (CHF). *Russian Heart Failure Journal*. 2017;18(1):3–40. [Russian: Мареев В.Ю., Фомин И.В., Агеев Ф.Т., Арутюнов Г.П., Беграмбекова Ю.Л., Беленков Ю.Н. и др. Клинические рекомендации. Хроническая сердечная недостаточность (ХСН). Журнал Сердечная Недостаточность. 2017;18(1):3–40]. DOI: 10.18087/rhfj.2017.1.2346
32. Yusuf S, Pfeffer MA, Swedberg K, Granger CB, Held P, McMurray JJ et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and preserved left-ventricular ejection fraction: the CHARM-Preserved Trial. *The Lancet*. 2003;362(9386):777–81. DOI: 10.1016/S0140-6736(03)14285-7
33. Law M, Wald N, Morris J. Lowering blood pressure to prevent myocardial infarction and stroke: a new preventive strategy. *Health Technology Assessment (Winchester, England)*. 2003;7(31):1–94. PMID: 14604498

34. Müller K, Gamba G, Jaquet F, Hess B. Torasemide vs. furosemide in primary care patients with chronic heart failure NYHA II to IV-efficacy and quality of life. *European Journal of Heart Failure*. 2003;5(6):793–801. DOI: 10.1016/S1388-9842(03)00150-8
35. Ozieranski K, Balsam P, Kaplon-Cieslicka A, Tyminska A, Kowalik R, Grabowski M et al. P5281 Comparison of long-term outcomes of torasemide vs furosemide in heart failure patients. results from Heart Failure Registries of the European Society of Cardiology. *European Heart Journal*. 2017;38(Suppl 1):1107–8. DOI: 10.1093/eurheartj/ehx493.P5281
36. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* (London, England). 1994;344(8934):1383–9. PMID: 7968073
37. LaRosa JC, Grundy SM, Waters DD, Shear C, Barter P, Fruchart J-C et al. Intensive Lipid Lowering with Atorvastatin in Patients with Stable Coronary Disease. *New England Journal of Medicine*. 2005;352(14):1425–35. DOI: 10.1056/NEJMoa050461
38. Catapano AL, Graham I, De Backer G, Wiklund O, Chapman MJ, Drexel H et al. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias. *European Heart Journal*. 2016;37(39):2999–3058. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw272
39. Grundy SM, Stone NJ, Bailey AL, Beam C, Birtcher KK, Blumenthal RS et al. 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA Guideline on the Management of Blood Cholesterol: Executive Summary. *Journal of the American College of Cardiology*. 2019;73(24):3168–209. DOI: 10.1016/j.jacc.2018.11.002
40. Schuster H. The GALAXY Program: an update on studies investigating efficacy and tolerability of rosuvastatin for reducing cardiovascular risk. *Expert Review of Cardiovascular Therapy*. 2007;5(2):177–93. DOI: 10.1586/14779072.5.2.177
41. Comprehensive management of high risk cardiovascular patients. Gotto AM, Toth PP, editors -New York: Informa Healthcare;2007. -770p. ISBN 978-0-8493-4066-6
42. Larson EB. Adverse Drug Reactions Associated with Global Cognitive Impairment in Elderly Persons. *Annals of Internal Medicine*. 1987;107(2):169–73. DOI: 10.7326/0003-4819-107-2-169
43. Ogu CC, Maxa JL. Drug Interactions Due to Cytochrome P450. *Baylor University Medical Center Proceedings*. 2000;13(4):421–3. DOI: 10.1080/08998280.2000.11927719
44. Gilman AG. Goodman and Gilman's pharmacological basis of therapeutics. – М.: Praktika;2006. - 448 p. [Russian: Гилман А.Г. Клиническая фармакология по Гудману и Гилману. – М.: Практика, 2006. – 448 с]. ISBN 5-89816-067-1
45. Hasler JA. Pharmacogenetics of cytochromes P450. *Molecular Aspects of Medicine*. 1999;20(1–2):12–137. PMID: 10575648
46. Sirtori CR. The pharmacology of statins. *Pharmacological Research*. 2014;88:3–11. DOI: 10.1016/j.phrs.2014.03.002
47. DeGorter MK, Tirona RG, Schwarz UI, Choi Y-H, Dresser GK, Suskin N et al. Clinical and Pharmacogenetic Predictors of Circulating Atorvastatin and Rosuvastatin Concentrations in Routine Clinical Care. *Circulation: Cardiovascular Genetics*. 2013;6(4):400–8. DOI: 10.1161/CIRCGENETICS.113.000099
48. Vauquelin G, Szczuka A. Kinetic versus allosteric mechanisms to explain insurmountable antagonism and delayed ligand dissociation. *Neurochemistry International*. 2007;51(5):254–60. DOI: 10.1016/j.neuint.2007.05.005
49. Zou Y, Akazawa H, Qin Y, Sano M, Takano H, Minamino T et al. Mechanical stress activates angiotensin II type 1 receptor without the involvement of angiotensin II. *Nature Cell Biology*. 2004;6(6):499–506. DOI: 10.1038/ncb1137
50. Milligan G. Constitutive Activity and Inverse Agonists of G Protein-Coupled Receptors: a Current Perspective. *Molecular Pharmacology*. 2003;64(6):1271–6. DOI: 10.1124/mol.64.6.1271
51. Iekushi K, Taniyama Y, Azuma J, Katsuragi N, Dosaka N, Sanada F et al. Novel Mechanisms of Valsartan on the Treatment of Acute Myocardial Infarction Through Inhibition of the Antiadhesion Molecule Periostin. *Hypertension*. 2007;49(6):1409–14. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.106.080994
52. Lacourcière Y, Asmar R. A comparison of the efficacy and duration of action of candesartan cilexetil and losartan as assessed by clinic and ambulatory blood pressure after a missed dose, in truly hypertensive patients: a placebo-controlled, forced titration study. *Candesartan/Losartan study investigators. American Journal of Hypertension*. 1999;12(12 Pt 1-2):1181–7. PMID: 10619580

Поступила 01.08.19 (Received 01.08.19)

Кузьмин О. Б., Бучнева Н. В., Жежа В. В., Сердюк С. В.

ФГБОУ ВО «Оренбургский государственный медицинский университет» Минздрава России, Оренбург, Россия

НЕКОНТРОЛИРУЕМАЯ АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ: ПОЧКА, НЕЙРОГОРМОНАЛЬНЫЙ ДИСБАЛАНС И ПОДХОДЫ К АНТИГИПЕРТЕНЗИВНОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ТЕРАПИИ

Ключевые слова: резистентная гипертензия, рефрактерная гипертензия, нейрогормональный дисбаланс, почка, антигипертензивная терапия.

Ссылка для цитирования: Кузьмин О. Б., Бучнева Н. В., Жежа В. В., Сердюк С. В.

Неконтролируемая артериальная гипертензия: почка, нейрогормональный дисбаланс и подходы к антигипертензивной лекарственной терапии. Кардиология. 2019;59(12):64–71.

РЕЗЮМЕ

Резистентная и рефрактерная артериальная гипертензии (АГ) представляют собой два разных клинических фенотипа неконтролируемой АГ, которые отличаются по чувствительности к антигипертензивной лекарственной терапии. В обзоре представлены данные, полученные в клинических исследованиях, посвященных выяснению участия нарушения нейрогормонального статуса и функции почек в формировании резистентной и рефрактерной АГ, и новые подходы к повышению эффективности антигипертензивной терапии (АГТ) в этих популяциях пациентов. Результаты этих исследований показывают, что у больных с неконтролируемой АГ, несмотря на длительный прием ≥ 3 антигипертензивных препаратов с разными механизмами действия, включая диуретик, сохраняется избыточная реабсорбция натрия в дистальных сегментах нефрона, причиной которой являются повышенная активность альдостерона и гиперактивность симпатической части вегетативной нервной системы. В связи с этим в обзоре особое внимание уделено данным, полученным в исследованиях PATHWAY-2, PATHWAY-3 и ReHOT при изучении у пациентов с резистентной АГ клинической эффективности спиронолактона, амилорида и антиадренергических препаратов бисопролола, доксазозина и клонидина, подавляющих активность симпатической части вегетативной нервной системы.

Kuzmin O. B., Buchneva N. V., Zhezha V. V., Serdyuk S. V.

Orenburg State Medical University, Orenburg, Russia

UNCONTROLLED ARTERIAL HYPERTENSION: KIDNEY, NEUROHORMONAL IMBALANCE, AND APPROACHES TO ANTIHYPERTENSIVE DRUG THERAPY

Keywords: resistant hypertension; refractory hypertension; neurohormonal imbalance; kidney; antihypertensive therapy.

For citation: Kuzmin O. B., Buchneva N. V., Zhezha V. V., Serdyuk S. V. Uncontrolled Arterial Hypertension: Kidney, Neurohormonal Imbalance, and Approaches to Antihypertensive Drug Therapy. Kardiologiia. 2019;59(12):64–71.

SUMMARY

Resistant and refractory arterial hypertension are two distinct clinical phenotypes of uncontrolled arterial hypertension (AH), which differ in their sensitivity to antihypertensive drug therapy. The review presents data obtained in clinical studies devoted to elucidating the involvement of disorders of neurohormonal status and renal function in the formation of resistant and refractory arterial hypertension, to and the development of new approaches to increasing the effectiveness of antihypertensive therapy in these patient's populations. The results of these studies have shown that in patients with uncontrolled arterial hypertension, despite prolonged intake ≥ 3 antihypertensive drugs with different mechanisms of action, including a diuretic, excess sodium reabsorption persists in the distal segments of nephron due to increased aldosterone activity and sympathetic nervous system hyperactivity. In this regard, special attention has been paid to the data of PATHWAY-2, PATHWAY-3 and ReHOT trials that in patients with resistant AH tested the clinical efficacy of spironolactone, amiloride, and antiadrenergic drugs bisoprolol, doxazosin and clonidine, suppressing activity of the sympathetic nervous system.

Information about the corresponding author: Kuzmin Oleg B. – MD, professor. E-mail: kuzmin.orgma@mail.ru

Совместные клинические рекомендации АСС/АНА 2017 г. по диагностике и ведению пациентов с артериальной гипертензией (АГ) рассматривают резистентную и рефрактерную АГ как два разных клинических

фенотипа неконтролируемой АГ, которые отличаются по чувствительности к антигипертензивной лекарственной терапии. Резистентной считается АГ, при которой у лиц, получающих 3 антигипертензивных препарата раз-

личного механизма действия в максимальных или максимально переносимых дозах, включая диуретик, артериальное давление (АД) сохраняется выше целевого уровня, или целевое АД достигается при назначении больным 4 лекарственных препаратов (контролируемая резистентная АГ) [1–3]. Для обозначения резистентной АГ ранее использовался также термин «рефрактерная гипертензия», однако в последнее время этот фенотип неконтролируемой АГ выделен в качестве самостоятельного клинического феномена, который определяется как отсутствие контроля целевого АД, несмотря на применение у пациентов ≥ 5 разных по механизму действия антигипертензивных препаратов, включая диуретик длительного действия и антагонист минералокортикоидных рецепторов (АМКР) [1].

По данным, полученным в крупных популяционных исследованиях, использовавших в качестве критерия целевое значение АД $< 140/90$ мм рт. ст., резистентная АГ выявляется у 12,8–16,9% всех больных АГ, получающих медикаментозную терапию, и наиболее часто встречается у пациентов с ожирением, сахарным диабетом (СД) и хронической болезнью почек (ХБП) [4]. Частота выявления рефрактерной АГ колеблется при этом в пределах 0,5–1,4%, возрастая до 2,09% у больных СД и 2,22% у лиц с альбуминурией (отношение альбумин/креатинин в моче ≥ 30 мг/г креатинина) [5–7]. Длительные клинические наблюдения показывают, что сохранение высокого АД у пациентов с резистентной АГ, имеющих сердечно-сосудистые заболевания и/или дисфункцию почек, является крайне неблагоприятным прогностическим фактором. У таких лиц риск развития инфаркта миокарда и мозгового инсульта увеличивается по сравнению с таковым у больных АГ, получающих адекватную антигипертензивную терапию (АГТ), в 2,2–2,3 раза [8, 9], а риск перехода ХБП в терминальную стадию заболевания увеличивается в 6,32 раза [10].

В обзоре представлены результаты клинических исследований, посвященных выяснению участия нейрогормональных механизмов в формировании резистентной и рефрактерной АГ и разработке новых подходов к повышению клинической эффективности АГТ в этих популяциях пациентов.

Резистентная АГ

Резистентность к лекарственной терапии имеет полиэтиологическую природу и наиболее часто встречается у больных с вторичными формами АГ, включая первичный гиперальдостеронизм, синдром обструктивного апноэ во сне и хронические паренхиматозные заболевания почек.

Патофизиологические механизмы, участвующие в развитии и прогрессировании резистентной АГ, недостаточ-

но изучены, хотя имеются основания полагать, что в ее основе лежит солечувствительная АГ, которая протекает на фоне избыточного употребления поваренной соли и нормальной или даже сниженной активности ренина в плазме крови [11]. В формировании солечувствительной АГ ведущую роль играют почки, которые, выполняя функцию «баростата» сердечно-сосудистой системы, поддерживают с помощью механизма прессорного натрийуреза системное АД на уровне, необходимом для сохранения водно-солевого и циркуляторного гомеостаза организма. Воздействие на почки нейрогормональных, генетических и других факторов, стимулирующих реабсорбцию натрия в нефроне, ведет к подавлению прессорного натрийуреза и компенсаторному сдвигу физиологической кривой перфузионное давление/натрийурез в сторону более высокого уровня АД, который обеспечивает восстановление способности почек поддерживать нормальный баланс натрия и объем внеклеточной жидкости [12, 13]. При солечувствительной АГ подавление прессорного натрийуреза и повышение АД в отличие от ее солерезистентной формы, характеризующейся повышенной активностью ренин-ангиотензиновой системы (РАС), происходит в основном благодаря увеличению реабсорбции натрия в дистальных сегментах нефрона и сопровождается задержкой жидкости, характерной для объем-зависимой резистентной АГ [14]. Ключевую роль в этом патологическом процессе играет избыточная активность чувствительного к тиазидным диуретикам Na^+ , Cl^- -котранспортера клеток дистальных канальцев, и чувствительных к альдостерону эпителиальных натриевых каналов (ENaC), локализованных в апикальных мембранах клеток кортикальных собирательных трубочек [15–17].

Особенности нейрогормонального дисбаланса у больных с резистентной АГ

Наиболее полно нейрогормональный статус пациентов с резистентной АГ исследован у 279 больных с сохраненной функцией почек, в схему лекарственной терапии которых не включались амилорид или АМКР. Группу сравнения составили 53 пациента с АГ, включая лиц с синдромом обструктивного апноэ во сне, у которых целевое АД $< 140/90$ мм рт. ст. контролировалось при применении ≤ 2 антигипертензивных препаратов (АГП). В результате у больных с резистентной АГ выявлены сниженная в 1,65 раза ($p=0,02$) по сравнению с контролем активность ренина плазмы и повышенное в 1,55 раза ($p=0,0005$) содержание в сыворотке крови альдостерона, которым сопутствовали прирост отношения альдостерон/ренин плазмы в 3,66 раза ($p<0,0001$) и увеличение суточного выделения с мочой альдостерона в 1,52 раза ($p=0,02$). Концентрация в плазме крови метанефрина и норметанефрина – неактивных метаболитов

тов адреналина и норадреналина, значительно превышала норму, но практически не отличалась от аналогичных показателей у пациентов контрольной группы. На фоне этих гормональных сдвигов был отмечен достоверный прирост содержания в крови предсердного и мозгового натрийуретических пептидов, косвенно отражающий увеличение объема внутрисосудистой жидкости [18].

К настоящему времени стало очевидным, что повышенное содержание в крови альдостерона и особенно увеличение отношения альдостерон/ренин плазмы крови, наиболее выраженное у лиц с первичным гиперальдостеронизмом, является характерной чертой большинства больных с солечувствительной объем-зависимой резистентной АГ. Сдвиг нейрогормонального баланса у таких пациентов в сторону повышенной активности альдостерона имеет неблагоприятные последствия, которые проявляются не только в функциональных и структурных нарушениях периферических сосудов, но и в сохранении избыточной реабсорбции натрия в дистальных отделах нефрона, которая препятствует снижению АД, несмотря на интенсивную диуретическую терапию тиазидными диуретиками. В этот патологический механизм прямо включаются минералокортикоидные рецепторы и ENaC клеток кортикальных собирательных трубочек, активность которых контролируется минералокортикоидным гормоном альдостероном [19–21].

Свой вклад в формирование резистентности к АГ вносит и симпатическая часть вегетативной нервной системы (С-ВНС), активность которой увеличивается по мере прогрессирования и увеличения тяжести АГ [22] и сохраняется повышенной у больных с резистентной АГ [18, 23, 24]. Экспериментальные и клинические исследования показывают, что одной из причин гиперактивности С-ВНС у таких пациентов служит избыточная продукция альдостерона, который, возбуждая минералокортикоидные рецепторы, экспрессированные в клетках паравентрикулярных ядер гипоталамуса, увеличивает активность симпатических структур центральной нервной системы и их неблагоприятное влияние на сердечно-сосудистую систему и почки [25, 26]. Поддержанию повышенной активности С-ВНС в этих условиях способствует также побочный эффект тиазидных диуретиков, постоянный прием которых сопровождается, в отличие от назначения АМКР спиронолактона, не только снижением АД, но и повышением активности симпатических мышечных нервов, отражающим функциональное состояние периферической С-ВНС [27, 28]. Патологический механизм, опосредующий при резистентной АГ стимулирующее действие С-ВНС на транспорт натрия в дистальных сегментах нефрона, остается неясным, но предполагается, что в нем участвует избыточное выделение норадреналина симпатическими нервными окончаниями,

расположенными в почках, специфически повышающего активность Na^+ , Cl^- -котранспортера в клетках дистальных почечных канальцев [29, 30].

Подходы к повышению эффективности АГТ при АГ

Выяснение участия повышенной продукции альдостерона, гиперактивности С-ВНС и избыточной реабсорбции натрия в почках в формировании резистентной АГ позволило дать патофизиологические обоснования подходам к повышению эффективности ее АГТ.

Интенсификация диуретической терапии

Один из таких подходов – необходимость интенсификации диуретической терапии препаратами, действующими в дистальных канальцах и кортикальных собирательных трубочках, для снижения повышенной реабсорбции натрия в этих сегментах нефрона и устранения задержки жидкости, характерной для пациентов с резистентной АГ.

Прежде всего, это касается использования максимально возможных доз гидрохлортиазида и особенно тиазидоподобного диуретика длительного действия хлорталидона (отечественный аналог – оксодолин), который также тормозит реабсорбцию натрия в почке, подавляя активность Na^+ , Cl^- -котранспортера в клетках дистальных канальцев, но по силе действия превосходит его в 1,5–2 раза. Длительность диуретического действия хлорталидона превышает 40 ч, что при однократном приеме обеспечивает полноценный диуретический и антигипертензивный эффекты в течение суток. В отличие от гидрохлортиазида, эффективного при скорости клубочковой фильтрации (СКФ) >50 мл/мин/1,73 м², хлорталидон сохраняет свою диуретическую активность при СКФ 30–40 мл/мин/1,73 м² в отсутствие гипоальбуминемии [31]. Благодаря наличию антиоксидантных свойств, способности подавлять агрегацию тромбоцитов, снижать проницаемость сосудистой стенки и стимулировать процессы ангиогенеза [32] хлорталидон в общей популяции больных АГ превосходит гидрохлортиазид по эффективности АГТ [33, 34] и более эффективно, чем амлодипин и лизиноприл, препятствует развитию резистентной АГ у таких пациентов [35].

Клинически оправданной для интенсификации диуретической терапии резистентной АГ является также комбинация тиазидного или тиазидоподобного диуретика с ингибитором ENaC амилоридом, который не только препятствует калийуретическому действию этих препаратов, но и потенцирует их антигипертензивный эффект, дополнительно угнетая реабсорбцию натрия в конечной части дистальных канальцев и кортикальных собирательных трубочках [36]. В одном из фрагментов исследования PATHWAY-2, в котором участвовали 146 больных

с резистентной АГ, специально сравнивалась клиническая эффективность амилорида и АМКР спиронолактона. В результате установлено, что добавление амилорида (10–20 мг/сут) к трем АГП, включавшим хлорталидон (25 мг/сут), вызывает спустя 12 нед лечения снижение систолического АД на 20,4 мм рт. ст. Аналогичный эффект спиронолактона (25 мг/сут) составляет 18,3 мм рт. ст., но сопровождается, в отличие от амилорида, уменьшением объема внутригрудной жидкости, измеренного с помощью методики трансторакальной импедансной кардиографии, на 6,8% ($p < 0,0001$) [20].

В последнее время предпринята попытка использовать для интенсификации диуретической терапии резистентной АГ так называемую последовательную блокаду нефрона с помощью диуретиков, действующих в различных сегментах дистального отдела нефрона. Первоначальные данные были получены в исследовании, включавшем 167 больных, у которых целевое АД $\leq 135/85$ мм рт. ст. не было достигнуто, несмотря на длительный прием блокатора рецепторов ангиотензина II (БРА) ирбесартана (300 мг/сут), амлодипина (5 мг/сут) и гидрохлортиазида (12,5 мг/сут). Пациенты были рандомизированы на 2 группы, в одной из которых (1-я группа; $n=85$) к лекарственной терапии, продолжавшейся 12 нед, сначала добавляли спиронолактон (25 мг/сут), а затем в случае сохранения повышенного АД – фуросемид (20–40 мг/сут) и в заключение – амилорид (5 мг/сут). Группу сравнения (2-я группа; $n=82$) составили больные с «последовательной блокадой РАС», которые первоначально получали ингибитор ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) рамиприл (5–10 мг/сут), а затем для дополнительного подавления секреции ренина почками – селективный β_1 -адреноблокатор биспролол (5–10 мг/сут). В результате целевое АД было достигнуто у 58% пациентов 1-й группы и 20% больных во 2-й группе ($p < 0,0001$), а разница в снижении АД между этими группами составила 10/4 мм рт. ст. ($p < 0,001$). Из-за побочных эффектов лечение было прекращено у 7 и 6 больных соответственно в каждой группе [37].

В настоящее время проводится исследование ResHypOT, посвященное сравнению клинической эффективности и безопасности применения лекарственных режимов «последовательной блокады нефрона» с использованием фуросемида и амилорида, и «последовательной блокады РАС» с помощью ингибитора АПФ и β -адреноблокатора биспролола у 80 пациентов с резистентной АГ, получавших ранее БРА лозартан (100–200 мг/сут), амлодипин (5 мг/сут) и хлорталидон (25 мг/сут). Основным критерий оценки эффективности АГТ – величина снижения систолического, диастолического, среднего и пульсового АД спустя 20 нед лекарственной терапии. Дополнительные критерии

оценки – функция почек и частота эпизодов гипотонии при сочетанном применении 5 препаратов с различными механизмами антигипертензивного действия [38].

Ослабление избыточного действия альдостерона

С этой целью используются спиронолактон и другие АМКР, которые ослабляют геномные и негеномные эффекты альдостерона в клетках-мишенях различных органов. Для формирования антигипертензивного эффекта этих лекарственных средств ключевое значение имеет их взаимодействие с минералокортикоидными рецепторами клеток собирательных кортикальных трубочек, которые контролируют активность ENaC, участвующих в увеличении реабсорбции натрия и задержке жидкости у больных с резистентной АГ.

Выполненные в последнее время мета-анализы данных, полученных ранее в 5 рандомизированных контролируемых исследованиях, продолжавшихся в среднем 12 нед, подтвердили эффективность и безопасность применения спиронолактона (25–50 мг/сут) по сравнению с плацебо для АГТ у пациентов с резистентной АГ [39–41].

Наибольший интерес для оценки спиронолактона как четвертого препарата для контроля АД у больных с резистентной АГ представляют результаты исследования PATHWAY-2, в котором сравнивались клинические эффекты этого АМКР, биспролола и доксазозина, селективного блокатора α_1 -адренорецепторов гладкой мускулатуры периферических сосудов. В исследовании участвовали 335 пациентов с клиническим систолическим АД ≥ 140 мм рт. ст. (≥ 135 мм рт. ст. для лиц с СД 2-го типа) или измеренным в домашних условиях систолическим АД ≥ 130 мм рт. ст., получавшие ранее максимальные дозы ингибитора АПФ/БРА, амлодипина и тиазидного диуретика. Для оценки антигипертензивных эффектов исследуемых препаратов больные были рандомизированы на группы плацебо, спиронолактона (25–50 мг/сут), биспролола (5–10 мг/сут) и доксазозина (4–8 мг/сут). В результате установлено, что спиронолактон к концу 12-недельного периода наблюдения значительно эффективнее снижает измеренное в домашних условиях систолическое АД по сравнению не только с плацебо (на 8,70 мм рт. ст.; $p < 0,0001$), но и с биспрололом (на 4,48 мм рт. ст.; $p < 0,0001$), доксазозином (на 4,03 мм рт. ст.; $p < 0,0001$) и комбинацией этих препаратов (на 4,26 мм рт. ст.; $p < 0,0001$). Включение АМКР в АГТ существенно увеличивало также вероятность достижения целевого систолического АД < 135 мм рт. ст., которое в группе спиронолактона достигало 58%, а при назначении биспролола и доксазозина не превышало 11%. Спиронолактон при назначении в течение 12 нед не вызывал существенных побочных эффектов. Из 285 пациентов с резистентной АГ, получавших этот

препарат, гиперкалиемия (6 ммоль/л) выявлена только у одного [42].

Недавно опубликованы данные, полученные в исследовании ReHOT, в котором участвовали 187 пациентов с резистентной АГ, принимавшие ранее эналаприл/лозартан, амлодипин и хлорталидон. В этом исследовании сравнивалась клиническая эффективность спиронолактона и антиадренергического препарата клонидина, антигипертензивный эффект которого связан с возбуждением α_2 -адренорецепторов и I_1 -имидазолиновых рецепторов нейронов тормозных симпатических структур центральной нервной системы. С этой целью больные были разделены на группу (n=95), получавшую в течение 12 нед спиронолактон (12,5–50 мг/сут), и группу (n=92), принимавшую клонидин (0,2–0,6 мг/сут). Первичная конечная точка – достижение целевого уровня офисного АД <140/90 мм рт. ст. или 24-часового амбулаторного АД <130/80 мм рт. ст. Сопоставление антигипертензивных эффектов показало, что оба препарата примерно одинаково снижают офисное АД, в то время как спиронолактон превосходит клонидин по способности снижать систолическое и диастолическое 24-часовое амбулаторное АД: –11,8 против –7,3 мм рт. ст. (p=0,030) и –6,3 против –3,9 мм рт. ст. (p=0,045) соответственно. К концу наблюдения в группах спиронолактона и клонидина было выявлено одинаковое общее число пациентов, достигших первичной конечной точки: 20,5% против 20,8%. Более детальный анализ результатов показал, что при использовании в качестве целевого АД офисное этот показатель возрастает до 33,3 и 29,3%, а при использовании 24-часового амбулаторного АД – 44,0 и 46,2% соответственно. По мнению авторов, у больных с резистентной АГ клонидин не превосходит спиронолактон по клинической эффективности и в целом не обеспечивает контроль АД у большинства таких пациентов [43].

Подавление активности симпатической нервной системы

Такой подход предполагает включение в АГТ у больных с резистентной АГ антиадренергических лекарственных средств, угнетающих активность С-ВНС.

Первоначальные сведения о клинической эффективности некоторых препаратов этого ряда были получены в исследовании PATHWAY-2. При сравнении спиронолактона с бисопрололом и доксазозином было установлено, что АМКР оказывает у пациентов с резистентной АГ более значительный антигипертензивный эффект, чем эти лекарственные средства. Если при назначении спиронолактона измеренное в домашних условиях систолическое АД спустя 12 нед терапии снизилось на 12,7 мм рт. ст., то аналогичный показатель для бисопролола составил 8,4 мм рт. ст., а для доксазозина 8,3 мм рт. ст. Целевого

уровня систолического АД <135 мм рт. ст. достигли 58% пациентов, принимавших спиронолактон, и только 11% больных, лечившихся бисопрололом и доксазозином [42]. Более обнадеживающие результаты были получены в исследовании ReHOT, посвященном сравнительной оценке клинической эффективности спиронолактона и клонидина у больных с резистентной АГ. В этом исследовании клонидин практически не уступал спиронолактону по способности снижать систолическое и диастолическое офисное АД (–13,7/–6,4 мм рт. ст. против –15,1/–7,7 мм рт. ст.) и существенно не отличался от АМКР по числу пациентов, достигших спустя 12 нед лечения целевого уровня АД [43].

В настоящее время выполняется исследование APPROPRIATE, в котором предполагается оценить клиническую эффективность неселективного β -адреноблокатора пропранолола (120 мг/сут) у 200 больных с резистентной АГ, рандомизированных в группу активного лечения и группу плацебо. Длительность терапии 12 нед. Основным критерий оценки АГТ – статистически значимые различия по снижению систолического и диастолического АД при 24-часовом амбулаторном мониторинге АД по сравнению с исходными показателями между двумя исследуемыми группами [44].

Сравнение клинической эффективности спиронолактона с амилоридом и антиадренергическими средствами у лиц с резистентной АГ, получающих длительную терапию ингибитором АПФ/БРА, амлодипином и тиазидным или тиазидоподобным диуретиком, позволило сформулировать ряд положений относительно медикаментозной терапии у таких пациентов. Эти положения нашли отражение в последних рекомендациях ACC/ANA и ESC/ESH по диагностике и ведению больных с АГ [1, 2].

1. Для достижения контроля АД у больных с резистентной АГ оптимальным четвертым препаратом является спиронолактон, который в дозе 25–50 мг/сут позволяет достигать целевой уровень систолического АД <135 мм рт. ст. у 58% пациентов [42]. При непереносимости этого препарата эмпирически рекомендуется назначать АМКР эплеренон (50–100 мг/сут), обладающий менее выраженными побочными прогестивными и андрогенными свойствами.
2. В случае низкой эффективности или непереносимости спиронолактона у лиц с резистентной АГ альтернативным лекарственным средством может быть амилорид (10–20 мг/сут), который оказывает в этих условиях сопоставимое со спиронолактоном антигипертензивное действие [20]. По данным, полученным в исследовании PATHWAY-3, добавление 10 мг/сут амилорида к 25 мг/сут гидрохлортиазида снижает систолическое АД на 4 мм рт. ст. больше, чем удвоение дозы гидрохлортиазида с 25 до 50 мг/сут [36].

3. При необходимости пациентам с резистентной АГ могут также назначаться антиадренергические препараты бисопролол (5–10 мг/сут), доксазозин (4–8 мг/сут) или клонидин (0,2–0,6 мг/сут), которые в этой популяции больных уступают спиронолактону по своей клинической эффективности [42, 43].

Рефрактерная АГ

Этот фенотип неконтролируемой АГ характеризуется экстремально низкой чувствительностью к АГТ и определяется как отсутствие контроля целевого АД, несмотря на применение ≥ 5 разных по механизму действия АГП, включая диуретик длительного действия (хлорталидон) и спиронолактон [1, 45].

Первые исследования этого клинического феномена показывают, что больные с рефрактерной АГ отличаются по некоторым показателям нейрогормонального статуса и водно-солевого баланса от пациентов с резистентной АГ. В одной из таких работ участвовали 15 лиц с рефрактерной АГ с АД, значительно превышающим целевой уровень $<140/90$ мм рт. ст. (1-я группа), и 29 больных с контролируемой резистентной АГ (2-я группа, или группа сравнения). В результате установлено, что пациенты 1-й группы не отличаются от больных группы сравнения по активности ренина плазмы крови, содержанию в ней альдостерона и выделению этого гормона с мочой, но характеризуются увеличенным в 1,5 раза выделением почками норметанефрина ($p=0,039$), отражающим сохранение повышенной активности С-ВНС. Больные с рефрактерной АГ имеют также достоверно более высокие частоту сердечных сокращений, скорость распространения пульсовой волны и тонус периферических сосудов. Между исследованными группами не было различия во внутригрудном объеме жидкости, но у лиц с рефрактерной АГ был отмечен в 1,52 раза ($p=0,024$) более низкий уровень

24-часовой экскреции натрия с мочой, свидетельствующий о сохраняющейся задержке его в организме [46]. По данным, полученным с помощью магнитно-резонансной томографии, больные с рефрактерной АГ отличаются также более выраженной гипертрофией всех стенок левого желудочка (ЛЖ) без сопутствующего увеличения объемов левого предсердия и ЛЖ сердца, что косвенно указывает на отсутствие у таких пациентов повышенного объема внутрисосудистой жидкости [47].

Заключение

В связи с этим становится все более очевидным, что между фенотипами резистентной и рефрактерной АГ существуют различия [48], которые проявляются, в частности, в сохранении у лиц с рефрактерной АГ повышенной активности С-ВНС и избыточной задержки натрия. Это способствует сохранению повышенного тонуса периферических сосудов и АД. В связи с этим имеют основания полагать, что для адекватного контроля АД в этой популяции пациентов должны использоваться такие подходы к АГТ, которые позволяют достаточно эффективно подавлять избыточную активность С-ВНС и дополнительно тормозить реабсорбцию натрия в почках. Одним из таких вариантов может быть использование максимальных доз антиадренергического препарата клонидина или схожего с ним по механизму антигипертензивного действия центрального α_2 -адреномиметика гуанфацина и/или «последовательной блокады нефрона» с помощью длительно действующего петлевого диуретика торасемида, хлорталидона и амилорида. Для оценки клинической эффективности этих подходов к медикаментозной терапии больных с рефрактерной АГ необходимы дополнительные клинические исследования.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, Casey DE, Collins KJ, Dennison Himmelfarb C et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. Hypertension. 2018;71(6):1269–324. DOI: 10.1161/HYP.0000000000000666
- Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. European Heart Journal. 2018;39(33):3021–104. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy339
- Carey RM, Calhoun DA, Bakris GL, Brook RD, Daugherty SL, Dennison-Himmelfarb CR et al. Resistant Hypertension: Detection, Evaluation, and Management: A Scientific Statement From the American Heart Association. Hypertension. 2018;72(5):e53–90. DOI: 10.1161/HYP.0000000000000084
- Kuzmin O.B., Zhezha V.V., Landar L.N., Salova O.A. Resistant arterial hypertension in patients with chronic kidney disease: prevalence, prognostic significance, reasons and approaches to antihypertensive therapy. Nephrology. 2019;23(1):37–44. [Russian: Кузьмин О.Б., Жежа В.В., Ландарь Л.Н., Салова О.А. Резистентная артериальная гипертензия у пациентов с хронической болезнью почек: распространенность, прогностическое значение, причины и подходы к антигипертензивной терапии. Нефрология. 2019;23(1):37–44]. DOI: 10.24884/1561-6274-2019-23-1-37-44
- Sim JJ, Bhandari SK, Shi J, Liu ILA, Calhoun DA, McGlynn EA et al. Characteristics of Resistant Hypertension in a Large, Ethnically Diverse Hypertension Population of an Integrated Health System. Mayo Clinic Proceedings. 2013;88(10):1099–107. DOI: 10.1016/j.mayocp.2013.06.017
- Calhoun DA, Booth JN, Oparil S, Irvin MR, Shimbo D, Lackland DT et al. Refractory Hypertension: Determination of Prevalence, Risk Factors, and Comorbidities in a Large, Population-Based Cohort. Hypertension. 2014;63(3):451–8. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.113.02026
- Armario P, Calhoun DA, Oliveras A, Blanch P, Vinyoles E, Banegas JR et al. Prevalence and Clinical Characteristics of Refractory

- Hypertension. Journal of the American Heart Association. 2017;6(12):e007365. DOI: 10.1161/JAHA.117.007365
8. Tsioufis C, Kasiakogias A, Kordalis A, Dimitriadis K, Thomopoulos C, Tsiachris D et al. Dynamic resistant hypertension patterns as predictors of cardiovascular morbidity: a 4-year prospective study. *Journal of Hypertension*. 2014;32(2):415–22. DOI: 10.1097/HJH.000000000000023
9. Kasiakogias A, Tsioufis C, Dimitriadis K, Konstantinidis D, Koumelli A, Leontsinis I et al. Cardiovascular morbidity of severe resistant hypertension among treated uncontrolled hypertensives: a 4-year follow-up study. *Journal of Human Hypertension*. 2018;32(7):487–93. DOI: 10.1038/s41371-018-0065-y
10. Tanner RM, Calhoun DA, Bell EK, Bowling CB, Gutiérrez OM, Irvin MR et al. Incident ESRD and Treatment-Resistant Hypertension: The Reasons for Geographic and Racial Differences in Stroke (REGARDS) Study. *American Journal of Kidney Diseases*. 2014;63(5):781–8. DOI: 10.1053/j.ajkd.2013.11.016
11. Weinberger MH. Salt Sensitivity of Blood Pressure in Humans. *Hypertension*. 1996;27(3):481–90. DOI: 10.1161/01.HYP.27.3.481
12. Guyton AC. Renal function curves and control of body fluids and arterial pressure. *Acta Physiologica Scandinavica. Supplementum*. 1990;591:107–13. PMID: 2220403
13. Ivy JR, Bailey MA. Pressure natriuresis and the renal control of arterial blood pressure: Hypertension and the kidney. *The Journal of Physiology*. 2014;592(18):3955–67. DOI: 10.1113/jphysiol.2014.271676
14. Hall JE. Renal Dysfunction, Rather Than Nonrenal Vascular Dysfunction, Mediates Salt-Induced Hypertension. *Circulation*. 2016;133(9):894–906. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.018526
15. Kuzmin O.B., Pugaeva M.O., Buchneva N.V. Renal mechanisms of nephrogenic arterial hypertension. *Nephrology*. 2008;12(2):39–46. [Russian: Кузьмин О.Б., Пугаева М.О., Бучнева Н.В. Почечные механизмы нефрогенной артериальной гипертензии. *Нефрология*. 2008;12(2):39–46]
16. Graham LA, Dominiczak AF, Ferreri NR. Role of renal transporters and novel regulatory interactions in the TAL that control blood pressure. *Physiological Genomics*. 2017;49(5):261–76. DOI: 10.1152/physiolgenomics.00017.2017
17. Pavlov TS, Staruschenko A. Involvement of ENaC in the development of salt-sensitive hypertension. *American Journal of Physiology-Renal Physiology*. 2017;313(2):F135–40. DOI: 10.1152/ajprenal.00427.2016
18. Gaddam KK. Characterization of Resistant Hypertension Association Between Resistant Hypertension, Aldosterone, and Persistent Intravascular Volume Expansion. *Archives of Internal Medicine*. 2008;168(11):1159–64. DOI: 10.1001/archinte.168.11.1159
19. Judd EK, Calhoun DA, Warnock DG. Pathophysiology and Treatment of Resistant Hypertension: The Role of Aldosterone and Amiloride-Sensitive Sodium Channels. *Seminars in Nephrology*. 2014;34(5):532–9. DOI: 10.1016/j.semnephrol.2014.08.007
20. Williams B, MacDonald TM, Morant SV, Webb DJ, Sever P, McInnes GT et al. Endocrine and haemodynamic changes in resistant hypertension, and blood pressure responses to spironolactone or amiloride: the PATHWAY-2 mechanisms substudies. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*. 2018;6(6):464–75. DOI: 10.1016/S2213-8587(18)30071-8
21. Calhoun DA. Fluid retention, aldosterone excess, and treatment of resistant hypertension. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*. 2018;6(6):431–3. DOI: 10.1016/S2213-8587(18)30080-9
22. Grassi G, Ram VS. Evidence for a critical role of the sympathetic nervous system in hypertension. *Journal of the American Society of Hypertension*. 2016;10(5):457–66. DOI: 10.1016/j.jash.2016.02.015
23. Grassi G, Bombelli M, Buzzzi S, Volpe M, Brambilla G. Neuroadrenergic disarray in pseudo-resistant and resistant hypertension. *Hypertension Research*. 2014;37(6):479–83. DOI: 10.1038/hr.2014.25
24. Eikelis N, Marques FZ, Hering D, Marusic P, Head GA, Walton AS et al. A polymorphism in the noradrenaline transporter gene is associated with increased blood pressure in patients with resistant hypertension. *Journal of Hypertension*. 2018;36(7):1571–7. DOI: 10.1097/HJH.0000000000001736
25. Oki K, Gomez-Sanchez EP, Gomez-Sanchez CE. Role of mineralocorticoid action in the brain in salt-sensitive hypertension: Brain mineralocorticoids in hypertension. *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology*. 2012;39(1):90–5. DOI: 10.1111/j.1440-1681.2011.05538.x
26. Wray DW, Supiano MA. Impact of Aldosterone Receptor Blockade Compared With Thiazide Therapy on Sympathetic Nervous System Function in Geriatric Hypertension. *Hypertension*. 2010;55(5):1217–23. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.109.147058
27. Menon DV, Arbique D, Wang Z, Adams-Huet B, Auchus RJ, Vongpatanasin W. Differential Effects of Chlorthalidone Versus Spironolactone on Muscle Sympathetic Nerve Activity in Hypertensive Patients. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2009;94(4):1361–6. DOI: 10.1210/jc.2008-2660
28. Raheja P, Price A, Wang Z, Arbique D, Adams-Huet B, Auchus RJ et al. Spironolactone Prevents Chlorthalidone-Induced Sympathetic Activation and Insulin Resistance in Hypertensive Patients. *Hypertension*. 2012;60(2):319–25. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.112.194787
29. Mu S, Shimosawa T, Ogura S, Wang H, Uetake Y, Kawakami-Mori F et al. Epigenetic modulation of the renal β -adrenergic-WNK4 pathway in salt-sensitive hypertension. *Nature Medicine*. 2011;17(5):573–80. DOI: 10.1038/nm.2337
30. Walsh KR, Kuwabara JT, Shim JW, Wainford RD. Norepinephrine-evoked salt-sensitive hypertension requires impaired renal sodium chloride cotransporter activity in Sprague-Dawley rats. *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*. 2016;310(2):R115–24. DOI: 10.1152/ajpregu.00514.2014
31. Cooney D, Milfred-Laforest S, Rahman M. Diuretics for hypertension: Hydrochlorothiazide or chlorthalidone? *Cleveland Clinic Journal of Medicine*. 2015;82(8):527–33. DOI: 10.3949/ccjm.82a.14091
32. Kountz DS, Goldman A, Mikhail J, Ezer M. Chlorthalidone: The Forgotten Diuretic. *Postgraduate Medicine*. 2012;124(1):60–6. DOI: 10.3810/pgm.2012.01.2518
33. Roush GC, Ernst ME, Kostis JB, Tandon S, Sica DA. Head-to-Head Comparisons of Hydrochlorothiazide With Indapamide and Chlorthalidone: Antihypertensive and Metabolic Effects. *Hypertension*. 2015;65(5):1041–6. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.114.05021
34. Liang W, Ma H, Cao L, Yan W, Yang J. Comparison of thiazide-like diuretics versus thiazide-type diuretics: a meta-analysis. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*. 2017;21(11):2634–42. DOI: 10.1111/jcmm.13205
35. Bangalore S, Davis BR, Cushman WC, Pressel SL, Muntner PM, Calhoun DA et al. Treatment-Resistant Hypertension and Outcomes Based on Randomized Treatment Group in ALLHAT. *The American Journal of Medicine*. 2017;130(4):439–448.e9. DOI: 10.1016/j.amjmed.2016.10.002
36. Brown MJ, Williams B, Morant SV, Webb DJ, Caulfield MJ, Cruickshank JK et al. Effect of amiloride, or amiloride plus hydrochlorothiazide, versus hydrochlorothiazide on glucose tolerance and blood pressure (PATHWAY-3): a parallel-group, double-blind randomised phase 4 trial. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*. 2016;4(2):136–47. DOI: 10.1016/S2213-8587(15)00377-0
37. Bobrie G, Frank M, Azizi M, Peyrard S, Boutouyrie P, Chatellier G et al. Sequential nephron blockade versus sequential renin-angiotensin system blockade in resistant hypertension: a prospective, randomized, open blinded endpoint study. *Journal of Hypertension*. 2012;30(8):1656–64. DOI: 10.1097/HJH.0b013e3283551e98
38. Cestário E do ES, Fernandes LAB, Giollo-Júnior LT, Uyemura JRR, Matarucco CSS, Landim MIP et al. Resistant Hypertension On Treatment (ResHypOT): sequential nephron blockade compared to dual blockade of the renin-angiotensin-aldosterone sys-

- tem plus bisoprolol in the treatment of resistant arterial hypertension – study protocol for a randomized controlled trial. *Trials*. 2018;19(1):101. DOI: 10.1186/s13063-017-2343-3
39. Wang C, Xiong B, Huang J. Efficacy and Safety of Spironolactone in Patients with Resistant Hypertension: A Meta-analysis of Randomised Controlled Trials. *Heart, Lung and Circulation*. 2016;25(10):1021–30. DOI: 10.1016/j.hlc.2016.02.016
40. Zhao D, Liu H, Dong P, Zhao J. A meta-analysis of add-on use of spironolactone in patients with resistant hypertension. *International Journal of Cardiology*. 2017;233:113–7. DOI: 10.1016/j.ijcard.2016.12.158
41. Liu L, Xu B, Ju Y. Addition of spironolactone in patients with resistant hypertension: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Clinical and Experimental Hypertension*. 2017;39(3):257–63. DOI: 10.1080/10641963.2016.1246564
42. Williams B, MacDonald TM, Morant S, Webb DJ, Sever P, McInnes G et al. Spironolactone versus placebo, bisoprolol, and doxazosin to determine the optimal treatment for drug-resistant hypertension (PATHWAY-2): a randomised, double-blind, cross-over trial. *The Lancet*. 2015;386(10008):2059–68. DOI: 10.1016/S0140-6736(15)00257-3
43. Krieger EM, Drager LF, Giorgi DMA, Pereira AC, Barreto-Filho JAS, Nogueira AR et al. Spironolactone Versus Clonidine as a Fourth-Drug Therapy for Resistant Hypertension: The ReHOT Randomized Study (Resistant Hypertension Optimal Treatment). *Hypertension*. 2018;71(4):681–90. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.117.10662
44. Constantine GR, Ranasinghe P, Weeratunga P, Weeraratne C, Galappaththi P, Rajapakse S et al. Addition of Propranolol in Resistant Arterial hypertension Treatment (APROPRIATE study): study protocol for a randomized double-blind placebo-controlled trial. *Trials*. 2017;18(1):124. DOI: 10.1186/s13063-017-1863-1
45. Siddiqui M, Calhoun DA. Refractory versus resistant hypertension: Current Opinion in Nephrology and Hypertension. 2017;26(1):14–9. DOI: 10.1097/MNH.0000000000000286
46. Dudenbostel T, Acelajado MC, Pisoni R, Li P, Oparil S, Calhoun DA. Refractory Hypertension: Evidence of Heightened Sympathetic Activity as a Cause of Antihypertensive Treatment Failure. *Hypertension*. 2015;66(1):126–33. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.115.05449
47. Velasco A, Siddiqui M, Kreps E, Kolakalapudi P, Dudenbostel T, Arora G et al. Refractory Hypertension Is not Attributable to Intravascular Fluid Retention as Determined by Intracardiac Volumes. *Hypertension*. 2018;72(2):343–9. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.118.10965
48. Aksenova A.V., Esaulova T.E., Sivakova O.A., Chazova I.E. Resistant and refractory arterial hypertension: similarities and differences, new approaches to diagnosis and treatment. *Systemic Hypertension*. 2018;15(3):11–3. [Russian: Аксенова А.В., Есаулова Т.Е., Сивакова О.А., Чазова И.Е. Резистентная и рефрактерная артериальные гипертензии: сходства и различия, новые подходы к диагностике и лечению. *Системные гипертензии*. 2018;15(3):11–13]. DOI: 10.26442/2075-082X_2018.3.11-13

Поступила 07.04.19 (Received 07.04.19)

Козиолова Н. А., Полянская Е. А., Чернявина А. И., Миронова С. В.

ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет им. акад. Е. А. Вагнера» Минздрава России, Пермь, Россия

ФИБРИЛЛЯЦИЯ ПРЕДСЕРДИЙ У БОЛЬНЫХ, НАХОДЯЩИХСЯ НА ДИАЛИЗНОЙ ТЕРАПИИ: ЭПИДЕМИОЛОГИЯ, ПРОГНОЗ И ВЫБОР АНТИКОАГУЛЯНТНОЙ ТЕРАПИИ

Ключевые слова: антикоагулянтная терапия, фибрилляция предсердий, диализ.

Ссылка для цитирования: Козиолова Н. А., Полянская Е. А., Чернявина А. И., Миронова С. В.

Фибрилляция предсердий у больных, находящихся на диализной терапии: эпидемиология, прогноз и выбор антикоагулянтной терапии. Кардиология. 2019;59(12):72–83.

РЕЗЮМЕ

В обзоре представлены данные по распространенности фибрилляции предсердий (ФП) у больных, находящихся на диализной терапии. Показано, что у диализ-зависимых пациентов с неклапанной ФП прогноз крайне неблагоприятный, значительно увеличен риск смерти как за счет ишемических, так и геморрагических осложнений. Шкалы для оценки риска развития тромбозов и геморрагических осложнений у больных с ФП, находящихся на программном диализе, не валидизированы. Отсутствие данных рандомизированных клинических исследований значительно затрудняет выбор антикоагулянтной терапии у больных с терминальной стадией хронической болезни почек, находящихся на диализе, перенесших трансплантацию почки. Поэтому необходимость антикоагулянтной терапии и выбор препаратов у больных данной категории должен быть сделан на основе персонализированного мультидисциплинарного подхода с учетом коморбидной патологии и предпочтений больного.

Koziołova N. A., Polyanskaya E. A., Chernyavina A. I., Mironova S. V.

Perm State Medical University named after Acad. E. A. Wagner, Perm, Russia

ATRIAL FIBRILLATION IN PATIENTS ON DIALYSIS THERAPY: EPIDEMIOLOGY, PROGNOSIS AND CHOICE OF ANTICOAGULANT THERAPY

Keywords: anticoagulant therapy; atrial fibrillation; dialysis.

For citation: Koziołova N. A., Polyanskaya E. A., Chernyavina A. I., Mironova S. V. Atrial Fibrillation in Patients

on Dialysis Therapy: Epidemiology, Prognosis and Choice of Anticoagulant Therapy. Kardiologiia. 2019;59(12):72–83.

SUMMARY

The review presents data on the prevalence of atrial fibrillation in patients on dialysis therapy. It is shown that dialysis-dependent patients with non-valve atrial fibrillation prognosis is extremely unfavorable, significantly increased risk of death due to both ischemic and hemorrhagic complications. Scales to assess the risk of thromboembolic and hemorrhagic complications in patients with atrial fibrillation on program dialysis are not validated. The lack of data from randomized clinical trials makes it much more difficult to choose anticoagulant therapy in patients with terminal stage of chronic kidney disease on dialysis who have undergone kidney transplantation. Therefore, the need for anticoagulant therapy and the choice of drugs in patients in this category should be made on the basis of a personalized multidisciplinary approach, taking into account comorbid pathology and the patient's preferences.

Information about the corresponding author: Koziołova Natalya A. - MD, professor. E-mail: nakoziołova@mail.ru

Проблема тактики ведения больных фибрилляцией предсердий (ФП) у больных с терминальной стадией хронической болезни почек (ХБП), находящихся на диализе, – одна из самых малоизученных и нерешенных [1, 2].

Анализ имплантируемых устройств, записывающих электрокардиограмму (ЭКГ), у 66 больных, находящихся на диализной терапии, показал, что в течение 6 мес у 44 пациентов было зарегистрировано 1 678 событий различных нарушений ритма и проводимости, среди

них 1461 эпизод брадиаритмии, 14 эпизодов асистолии, только 1 пароксизм желудочковой тахикардии, ФП регистрировалась у 41% пациентов [3]. При этом наиболее высокая частота развития ФП была определена во время первого сеанса диализа в неделю, и в дальнейшем она возрастала в течение последующих 12 ч в междиализный период. Чем выше была концентрация натрия в сыворотке крови у больного перед диализом, чем выше уровень кальция в диализате (более 2,5 мэкв/л), тем выше

был риск развития аритмий у пациента, находящегося на диализе. Следовательно, не столько желудочковые нарушения ритма, сколько брадиаритмии и ФП могут быть причиной внезапной смерти больных, находящихся на диализной терапии.

Распространенность ФП у больных с терминальной стадией ХБП, находящихся на диализной терапии

Распространенность ФП у больных, находящихся на диализной терапии, в последнее время возрастает, как и в общей популяции, и продолжает увеличиваться с возрастом пациентов. Так, по данным наблюдательного исследования W. C. Winkelmayer и соавт., при оценке записей кодов вновь возникших заболеваний страховыми компаниями среди 2,5 млн американцев, находящихся на диализе, ФП имели 7,7% больных, распространенность ее увеличилась с 3,5% в 1992 г. до 10,7% в 2006 г. [4]. Общее число больных с ФП, находящихся на диализе, за 14 лет наблюдения увеличилось в 6,6 раза: с 3 620 до 23 893. Факторами риска увеличения частоты развития ФП у больных, находящихся на заместительной терапии, стали пожилой возраст, мужской пол и коморбидные состояния.

Аналогичные данные получены в одномоментном скрининговом исследовании J. B. Wetmore и соавт., в котором среди 63884 больных, находящихся на диализной терапии, распространенность хронической формы ФП составила 7% [5]. Факторами риска развития ФП у диализных больных были возраст старше 60 лет, мужской пол, белая раса, индекс массы тела (ИМТ) более 25 кг/м², наличие ишемической болезни сердца (ИБС) и хронической сердечной недостаточности (ХСН).

А. Такака и соавт. изучили частоту регистрации ФП у 1524 больных с терминальной стадией ХБП во время и после инициации заместительной терапии в течение 3–5 лет [6]. Электрокардиография была выполнена при инициации диализа и затем еще дважды с интервалом 1,5 года. Распространенность ФП по данным ЭКГ составила соответственно 6,2, 7,9 и 6,5%. Частота новых случаев ФП после инициации диализа составила от 2,3 до 4,8% в разные периоды наблюдения. Авторы считают, что после инициации диализа наблюдается высокая частота новых случаев ФП, которая может быть связана с низкими уровнями альбумина в дебюте заместительной терапии.

В одном из европейских регистров среди 252 больных, находящихся на гемодиализе, ФП была выявлена у 25%, у 14,3% из них ФП была известна и регистрировалась на ЭКГ в покое [7]. Многофакторный анализ показал, что пожилой возраст и длительность диализной терапии были независимо связаны с риском развития ФП. Среди

больных с ФП 41,3% получали антикоагулянтную терапию (АКТ), 41,2% – антиагреганты.

В другом европейском наблюдательном когортном исследовании VIVALDI среди 626 больных, которые получали заместительную терапию, ФП была выявлена у 26,5%, причем у 57,8% – пароксизмальная форма, у 3% – персистирующая, у 32,5% – перманентная, у 6,6% обследуемых зарегистрированы новые случаи ФП [8]. Средняя оценка по шкале CHA₂DS₂-VASc составила 4 балла. Риск развития ФП у больных, находящихся на диализе, был независимо связан с возрастом (относительный риск – ОР 1,05 на каждый год увеличения возраста при 95% доверительном интервале – ДИ от 1,03 до 1,07), мужским полом (ОР 1,7 при 95% ДИ от 1,1 до 2,6), наличием в анамнезе венозных тромбозов (ОР 2,0 при 95% ДИ от 1,1 до 3,6), ХСН (ОР 1,7 при 95% ДИ от 1,1 до 2,5), активного рака (ОР 1,5 при 95% ДИ от 1,0 до 2,4) и длительностью диализной терапии (ОР 1,08 на каждый год терапии при 95% ДИ от 1,03 до 1,13). Антитромботическую терапию (АТТ) получали 84,4% больных с ФП, из них 29,5% – антикоагулянты, 33,7% – антиагреганты, 21,1% – комбинированное лечение. Антагонисты витамина К (АВК) использовались чаще, чем низкомолекулярные гепарины: 30,1% против 19,9%.

Есть данные, что даже временная заместительная терапия, например, у больных с острым повреждением почек (ОПП), значительно увеличивает риск развития ФП, как продемонстрировано в ретроспективном когортном национальном регистре C. C. Shiao и соавт. [9]. В регистр были включены 41 463 больных без предшествующей ФП, патологии митрального клапана, тиреотоксикоза, у которых в течение 6,87 года наблюдения развилось ОПП, потребовавшее диализной терапии и госпитализации. По сравнению с больными без ОПП относительный риск развития неклапанной ФП составил 30% (при 95% ДИ от 1,07 до 1,58; $p \leq 0,01$) для пациентов с временной диализной терапией и 62% (при 95% ДИ от 1,36 до 1,94; $p \leq 0,01$) для обследуемых, которым потребовалась постоянная заместительная терапия.

Несмотря на высокую распространенность ФП у больных, находящихся на диализной терапии, вклад гемодиализа и перитонеального диализа в развитие аритмий неизвестен. По данным популяционного ретроспективного когортного исследования R. Abuhasira и соавт., в которое были включены 1130 больных, у которых была иницирована диализная терапия, в течение 13 лет наблюдения у 17% больных развилась ФП, причем без статистически значимых различий между группами пациентов в зависимости от выбора метода диализа: 17,3% на гемодиализе против 13,7% на перитонеальном диализе ($p = 0,27$) [10]. Риск развития ФП был взаимосвязан с размером левого предсердия в дебюте диализной терапии (ОР 2,82 при

95% ДИ от 2,00 до 3,99) и возрастом (ОР 1,04 при 95% ДИ от 1,03 до 1,06).

По данным J. Niu и соавт., распространенность ФП у пожилых больных с терминальной стадией ХБП зависит от выбора заместительной терапии: при инициации гемодиализа в последующие 90 дней частота выявления ФП была выше (372 на 1000 человеко-лет), чем при использовании перитонеального диализа, при котором данный показатель был равен 187 на 1000 человеко-лет [11]. Многофакторный анализ продемонстрировал, что у пожилых пациентов, получающих перитонеальный диализ, распространенность ФП была на 39% ниже (при 95% ДИ от 34 до 43), чем у больных, находящихся на гемодиализе.

Более того, в исследовании Y. Cho и соавт. было обнаружено, что применение икодекстрина во время перитонеального диализа приводит к снижению риска не только развития ФП на 51% (при 95% ДИ от 0,28 до 0,85), но и смерти, особенно у больных с сахарным диабетом 2-го типа – на 65% (при 95% ДИ от 0,16 до 0,75), у больных без нарушений углеводного обмена – на 50% (при 95% ДИ от 0,26 до 0,99) [12].

Одним из спорных вопросов, касающихся патогенетических звеньев развития ФП у больных, находящихся на диализной терапии, является вклад ремоделирования сердца в развитие аритмии. Так, по данным B. Franczyk и соавт., объем левого предсердия и масса миокарда левого желудочка не связаны с риском развития ФП у больных, находящихся на диализе, в отличие от пациентов в общей популяции [13]. В работе L. C. Hensen и соавт., напротив, было продемонстрировано, что индексированный объем левого предсердия, показатель A, отражающий максимальную скорость позднего наполнения левого желудочка, как при оценке транзитрального кровотока, так и при тканевой доплерометрии, были независимо связаны с риском развития ФП у диализных больных [14].

В патогенезе ФП генетическая теория находит все большее подтверждение и начинает играть ключевую роль, в том числе у больных с терминальной стадией ХБП [15]. Так, в работе M. Saracyn и соавт. было генотипировано 16 однонуклеотидных полиморфизмов, представляющих отличия последовательности ДНК размером в один нуклеотид (A, T, G или C) в геноме (или в другой сравниваемой последовательности) представителей одного вида, или между гомологичными участками гомологичных хромосом, у 113 больных с ФП и терминальной стадией ХБП, находящихся на программном гемодиализе, и 157 пациентов без нарушений ритма [16]. Авторы показали, что возникновение ФП у больных с терминальной стадией ХБП, находящихся на гемодиализе, связано в большей степени не с одним однонуклеотидным полиморфизмом, а с множественным, и создали специальную

Шкалу мультилокусного генетического риска для оценки совокупного риска возникновения ФП, предоставляемого всеми однонуклеотидными полиморфизмами. Локусы CAV1, Sx40 и PITX2 показали тенденцию к ассоциации с постоянной формой ФП. Однако только мультилокусный однонуклеотидный полиморфизм показал статистически значимую связь с риском развития и ФП, и перманентной формы ФП. Три из протестированных авторами переменных были независимо связаны с развитием ФП: мужской пол, анамнез инфаркта миокарда и наличие мультилокусного генетического полиморфизма по Шкале из 13 однонуклеотидных полиморфизмов.

Таким образом, распространенность ФП у больных с терминальной стадией ХБП, находящихся на диализной терапии, высокая и варьирует в широких пределах от 15 до 40% [17]. Факторами риска возникновения ФП у больных данной категории являются не только показатели сердечно-сосудистого риска, но и особенности, связанные с самой процедурой диализа, такие как выбор вида диализной терапии, ее длительность, состав диализата. Патогенетическими звеньями возникновения ФП у больных, находящихся на диализе, являются не только детерминанты электрофизиологического и структурного ремоделирования сердца, но и мультилокусный однонуклеотидный полиморфизм генов ДНК.

Прогноз у больных с ФП и терминальной стадией ХБП, находящихся на диализной терапии

Согласно многочисленным наблюдательным исследованиям, авторы единодушны во мнении, что ФП, как в общей популяции, особенно в сочетании с коморбидными заболеваниями, так и у больных с терминальной стадией ХБП, находящихся на заместительной терапии, ассоциируется с крайне неблагоприятным прогнозом в отношении, прежде всего, смертельных исходов. Однако вклад ФП у данной категории больных в развитие несмертельных тромбоэмболических осложнений, в том числе инсульта, дискутируется.

В одном из самых больших регистров США было выявлено, что смертность в течение года среди больных с ФП, находящихся на гемодиализе, была в 2 раза выше, чем у пациентов без нарушений ритма сердца – 39% против 19%, и увеличивалась с каждым годом в течение 15 лет наблюдения [4].

В китайской популяции, как показано в одном из проспективных наблюдательных исследований, частота смертельных исходов среди больных с ФП и терминальной стадией ХБП, находящихся на заместительной терапии, была значительно ниже, чем в США, но достигала высоких цифр – 10% в период с 2005 по 2010 г. [18]. Авторы рассчитали, что ежегодная смертность среди больных

с терминальной стадией ХБП и ФП, находящихся на диализной терапии, в китайской когорте нарастала с каждым годом и составила 47,8 на 1000 человеко-лет в 2007 г. и 76,8 на 1000 человеко-лет в 2010 г.

Частота развития сердечно-сосудистых осложнений в целом у больных с ФП, находящихся на диализной терапии, за 3 года наблюдения была значительно выше, чем у больных без нарушений ритма: 56,5% против 30,4% ($p < 0,001$) [6].

Еще в одном регистре было выявлено, что среди 1 217 больных с терминальной стадией ХБП, находящихся на программном гемодиализе и не получающих АТТ, за весь период наблюдения у каждого десятого развился ишемический инсульт [19]. Частота развития ишемического инсульта составила 11,7%, или 6,9 на 100 человеко-лет. Риск развития тромбоэмболических осложнений по шкале CHA₂DS₂-VASc у больных был равен 5 баллам. Авторы не представили данных о риске кровотечений, указывая на то, что больные в регистре не получали АТТ.

Авторы проспективного наблюдательного регистра RAKUEN смогли оценить риск смертельных исходов, тромбоэмболических осложнений и больших кровотечений в когорте из 428 больных с ФП, получающих программный гемодиализ на фоне приема АВК [20]. Период наблюдения составил 36 мес. ФП у больных на диализной терапии была независимо связана с увеличением общей смертности (ОР 1,82 при 95% ДИ от 1,12 до 2,94; $p = 0,014$) без статистически значимых взаимосвязей с риском ишемического инсульта (ОР 1,91 при 95% ДИ от 0,74 до 4,92; $p = 0,177$) и больших кровотечений (ОР 1,80 при 95% ДИ от 0,80 до 4,08; $p = 0,15$).

Кроме того, в ряде исследований из Западной Европы и Японии было показано, что ФП не связана с увеличением риска развития инсульта у больных, находящихся на гемодиализе [21].

Остается открытым вопрос о частоте развития неблагоприятных исходов у больных с ФП, находящихся на перитонеальном диализе. Так, результаты наблюдательного исследования, проведенного в одном центре, показали, что частота развития ишемического инсульта у больных на перитонеальном диализе была сопоставима с частотой в группе больных с ФП без ХБП: 9,32% против 9,30% в год [22]. Как у больных в общей популяции с ФП, так и у больных, находящихся на перитонеальном диализе, риск развития тромбоэмболических осложнений возрастал по мере увеличения балльной оценки по шкале CHA₂DS₂-VASc.

Некоторые исследователи считают, что проблема ФП у больных, находящихся на диализе, не находит должного внимания в плане выбора шкал для оценки риска развития тромбоэмболических осложнений и кровотечений [23]. Так, в общей популяции больных с ФП для оценки разви-

тия риска инсульта и кровотечений при назначении АКТ широко используются в клинической практике шкалы, такие как CHA₂DS₂-VASc, HAS-BLED. Однако их валидность для больных, находящихся на заместительной терапии, ограничена, так как диализные больные имеют уникальные факторы риска, которые не включены в эти шкалы, такие как хроническое воспаление, кальцификация сосудов. Кроме того, попытка применения модифицированных шкал для больных с терминальной стадией ХБП, включающих клиренс креатинина (КК) и протеинурию, не обеспечила улучшения индекса реклассификации, и шкалы не были признаны валидными для больных данной категории [24, 25].

Авторы статьи считают, что для корректной оценки риска развития инсульта и кровотечений при приеме антикоагулянтов у больных, находящихся на диализе, требуется особый подход с разработкой специальных шкал.

Применение антикоагулянтов у больных с ФП, находящихся на диализе: аргументы «за» и «против»

В настоящее время эффективность варфарина и прямых пероральных антикоагулянтов (ППОАК) у больных с ФП в профилактике инсульта, в том числе при ХБП 2–3-й стадии, доказана в крупных рандомизированных клинических исследованиях (РКИ) и не вызывает сомнений [26]. Однако такие исследования не проводились у больных с ФП с КК <30 мл/мин и на фоне диализной терапии, что затрудняет не только выбор, но и необходимость назначения АКТ. Аргументами в пользу выбора у таких больных могут быть результаты только наблюдательных или фармакокинетических исследований.

Поэтому ряд исследователей продолжают выступать против назначения АКТ больным с ФП, получающим хронический гемодиализ, аргументируя это тем, что нельзя экстраполировать положительные результаты исследований, полученных в общей популяции пациентов с мерцательной аритмией, на больных с терминальной стадией ХБП и получающих заместительную терапию [27]. Они указывают, что есть данные, согласно которым АКТ может ухудшать прогноз у больных с ФП, находящихся на диализе, или, по крайней мере, быть бесполезной.

Так, в один из первых больших мета-анализов 20 наблюдательных исследований был включен 529 741 больной с ФП, 31 321 пациент из которых находились на программном гемодиализе [28]. Авторы продемонстрировали, что применение антикоагулянтов связано с увеличением риска развития любого инсульта на 45%, преимущественно за счет геморрагического, риск которого увеличивался на 38%, любого кровотечения – на 31%, без влияния на сердечно-сосудистую и общую смертность. В мета-анализе было выявлено только снижение риска разви-

тия любых тромбоэмболических осложнений на 44%. Исследователи делают вывод, что применение антикоагулянтов у больных с ФП, находящихся на диализной терапии, не дает таких клинических преимуществ в улучшении прогноза, как у больных с ФП без терминальной стадии ХБП.

Другая группа экспертов считают, что антикоагулянты больным с ФП на диализной терапии следует назначать, но с учетом строгой оценки у них риска кровотечений, т. е. требуется отбор пациентов для назначения антикоагулянта [29]. Кроме того, сторонники назначения антикоагулянтов больным с ФП, находящимся на диализе, указывают, что риск развития инсульта и системных эмболий у них очень высокий, и это служит важным аргументом необходимости назначения, прежде всего, ППОАК, которые в общей популяции больных с ФП показали преимущества по сравнению с варфарином, в снижении риска развития как инсульта, так и угрожающих жизни кровотечений.

Эффективность и безопасность АВК у больных с ФП, находящихся на диализе

Большинство наблюдательных исследований у больных с ФП, получающих заместительную терапию, выполнено с использованием варфарина среди АВК.

В 2015 г. был представлен мета-анализ G. Liu и соавт. 11 наблюдательных исследований, в котором оценивались эффективность и безопасность варфарина у диализных больных с ФП по сравнению с пациентами, не получающими АКТ [30]. Согласно полученным данным, варфарин не снижал риск развития ишемического инсульта (ОР 0,95 при 95% ДИ от 0,66 до 1,35) и общей смерти (95% ДИ от 0,96 до 1,11), но был связан с увеличением риска кровотечений на 27% (95% ДИ от 1,04 до 1,54). В итоге авторы указали на отсутствие преимуществ терапии варфарином у больных с ФП, находящихся на диализной терапии, по сравнению с такими же пациентами без антикоагулянтной поддержки.

В другом мета-анализе 20 наблюдательных исследований, в который включались больные с ФП с терминальной стадией ХБП, а также находящиеся на гемо- или перитонеальном диализе, варфарин по сравнению с отсутствием АКТ или ацетилсалициловой кислотой, или ППОАК также не показал преимуществ [31]. АВК не снижал риск развития инсульта (ОР 1,01 при 95% ДИ от 0,81 до 1,26), но значительно увеличивал риск кровотечений (ОР 1,21 при 95% ДИ от 1,01 до 1,44). Авторы мета-анализа указывают на выраженную гетерогенность популяции в исследовании, что требует проведения РКИ для статистически значимой оценки.

Аналогичные данные были получены в мета-анализе 14 наблюдательных исследований S. Nochaiwong и соавт.,

в который были включены 37 349 больных с ФП, находящихся на диализной терапии, 12 529 из них принимали варфарин [32]. Применение варфарина не было связано ни со снижением риска смертельных исходов (ОР 0,99 при 95% ДИ от 0,89 до 1,10; $p=0,825$), ни со снижением риска развития инсульта или тромбоэмболических осложнений (ОР 1,06 при 95% ДИ от 0,82 до 1,36; $p=0,676$). Частота больших кровотечений была статистически значимо выше при приеме варфарина (ОР 1,35 при 95% ДИ от 1,11 до 1,64; $p=0,003$).

Последующий мета-анализ 14 наблюдательных исследований Z. Narel и соавт. продемонстрировал отсутствие преимущества или вреда варфарина над любой другой стратегией (отсутствие АКТ или плацебо) у больных с ФП, находящихся на диализной терапии [33]. При использовании варфарина ОР развития ишемического инсульта (ОР 0,77 при 95% ДИ от 0,55 до 1,07) и общей смерти (ОР 0,89 при 95% ДИ от 0,72 до 1,11) не снижались, но и статистически значимо не увеличивался риск внутримозговых кровоизлияний (ОР 1,93 при 95% ДИ от 0,93 до 4,00) и желудочно-кишечных кровотечений (ОР 1,19 при 95% ДИ от 0,8 до 1,76). Авторы мета-анализа делают вывод, что необходимость применения АКТ в виде варфарина у больных с ФП, находящихся на диализной терапии, сомнительна, но в связи с высокой распространенностью ФП у больных ХБП и больных, находящихся на диализной терапии, значимым риском развития у них смертельных исходов, необходимо проведение РКИ с оценкой эффективности и безопасности как АВК, так и ППОАК.

Результаты большого национального популяционного проспективного наблюдательного исследования в Корее, в котором был использован прием псевдорандомизации, подтверждают данные мета-анализов, представленных выше [34]. Всего в исследование были включены 9 974 больных с ФП, которые находились на программном гемодиализе, 29,3% (2 921 больной) получали варфарин. Период наблюдения составил $15,9 \pm 11,1$ мес. Многофакторный анализ показал, что риск развития ишемического инсульта на фоне приема варфарина не снижался (ОР 0,95 при 95% ДИ от 0,78 до 1,15; $p=0,569$), но значительно увеличивался риск геморрагического инсульта (ОР 1,56 при 95% ДИ от 1,10 до 2,22; $p=0,013$).

Интересные данные были представлены в проспективном исследовании P.W. Voskamp и соавт., в котором оценивался риск смертельных исходов у больных с ФП, находящихся на диализе, при приеме варфарина в зависимости от риска развития тромбоэмболических осложнений по шкале CHA₂DS₂-VASc [35]. Было найдено, что использование варфарина по сравнению с любой другой АТТ или ее отсутствием увеличивало риск общей смерти статистически значимо в 1,2 раза (при 95%

ДИ от 1,0 до 1,5), риск смерти от инсульта – в 1,5 раза (при 95% ДИ от 0,6 до 4,0) без статистически значимых различий, риск смерти от кровотечений – в 1,3 раза (при 95% ДИ от 0,4 до 4,2) без статистически значимых различий, риск сердечно-сосудистой смерти – в 1,2 раза (при 95% ДИ от 0,9 до 1,8) без статистически значимых различий. У больных с риском развития тромбоэмболических осложнений по шкале CHA₂DS₂-VASc <1 балла риск общей смерти на фоне варфарина увеличивался статистически значимо в 2,8 раза при (95% ДИ от 1,0 до 7,8). При риске по шкале CHA₂DS₂-VASc >2 баллов риск смерти при приеме варфарина не увеличивался.

В мета-анализе Н. Van Der Meersch и соавт. было включено 12 ретроспективных и проспективных когортных наблюдательных исследований, в которых приняли участие 17 380 больных с ФП, получающих диализную терапию, 4010 пациентов из них принимали варфарин [36]. Средняя оценка по шкале CHA₂DS₂-VASc была в диапазоне от 1,7 до 2,75 балла. Среднее международное нормализованное отношение (МНО) было во всей когорте низким. Лечение варфарином не было связано ни со снижением риска развития инсульта (ОР 0,74 при 95% ДИ от 0,51 до 1,06), ни со снижением общей смертности (ОР 1,00 при 95% ДИ от 0,92 до 1,09). Варфарин статистически значимо увеличивал риск кровотечений в целом (ОР 1,21 при 95% ДИ от 1,03 до 1,43).

Лишь в единичных наблюдательных исследованиях отмечен протективный эффект варфарина у больных с ФП, находящихся на диализной терапии.

Так, анализ базы данных страховых компаний продемонстрировал, что начало терапии варфарином среди 1838 больных, находящихся на гемодиализе, с вновь выявленной ФП в течение первых 30 дней снижает риск развития ишемического инсульта на 32% (ОР 0,68 при 95% ДИ от 0,47 до 0,99) и общей смертности на 16% (ОР 0,84 при 95% ДИ от 0,73 до 0,97) [37]. Однако 70% больных прервали терапию варфарином уже через год лечения.

В другом ретроспективном популяционном наблюдательном исследовании с псевдорандомизацией, в которое были включены 4286 больных с ФП, находившихся на программном гемодиализе, 989 из которых принимали варфарин, было найдено, что АВК снижает риск общей смерти на 24% (при 95% ДИ от 0,69 до 0,84) и ишемического инсульта на 32% (при 95% ДИ от 0,52 до 0,91) без увеличения риска развития геморрагического инсульта и желудочно-кишечных кровотечений [38]. Анализ в подгруппах показал, что преимущество варфарина сохранялось во всех подгруппах, за исключением подгруппы больных, перенесших геморрагический инсульт и принимающих дополнительно ацетилсалициловую кислоту.

Еще один анализ базы данных показал, что у 5765 пожилых больных с ФП, находящихся на лечении программ-

ным гемодиализом, применение варфарина связано со снижением риска общей смерти на 28% (при 95% ДИ от 0,65 до 0,80), но сопровождается увеличением риска больших кровотечений на 50% (при 95% ДИ от 1,33 до 1,68), преимущественно у женщин (ОР 1,67 при 95% ДИ от 1,44 до 1,93) [39].

Таким образом, у больных с ФП, находящихся на диализной терапии, назначение варфарина представляет собой наиболее распространенный подход для снижения риска смертельных исходов и тромбоэмболических осложнений, несмотря на отсутствие РКИ [17, 40, 41]. Однако данные, основанные на крупных мета-анализах наблюдательных исследований, дают противоречивые результаты относительно эффективности и безопасности варфарина, что в основном связано с отсутствием его преимуществ или даже преобладанием риска развития геморрагических осложнений.

Кроме того, многие клиницисты настороженно относятся к варфарину в качестве индуктора кальцификации сосудов и уремической артериопатии, что может потенцировать риск кровотечений и сосудистых катастроф у диализных больных с ФП [42].

В 2017 г. Национальный почечный фонд Великобритании – одна из наиболее авторитетных профессиональных организаций нефрологов, представила доклад о том, что применение варфарина связано с риском развития инсульта и кровотечений у взрослых больных с терминальной стадией ХБП, получающих программный диализ [43]. Поэтому интерес к ППОАК у больных данной категории значительно возрос в последнее время, а их возможное потенциальное преимущество перед варфарином должно изучаться в РКИ.

В настоящее время более перспективной группой препаратов для профилактики тромбоэмболических осложнений и снижения риска кровотечений у больных с ФП, находящихся на диализной терапии, могут быть ППОАК, для которых анализ в подгруппах РКИ продемонстрировал преимущества над варфарином у больных с ФП и ХБП при КК 30–50 мл/мин.

Эффективность и безопасность ППОАК в лечении больных с ФП, находящихся на диализной терапии

В одном из первых ретроспективных исследований, в которое были включены 29 977 больных с ФП, находящихся на диализной терапии, были оценены эффективность и безопасность дабигатрана и ривароксабана у 5,9% пациентов, причем первый из них был назначен уже через 45 дней после регистрации его Управлением по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственными средствами США (FDA) [44]. Оба препарата были связаны с увеличением риска госпитализаций

или смерти от кровотечений, но риск смерти из-за геморрагических осложнений был статистически значимо выше только в группе дабигатрана (ОР 1,78 при 95% ДИ от 1,18 до 2,68; $p=0,006$).

Кроме того, в литературе описаны случаи нефропатии, индуцированной дабигатраном [45].

К.Е. Chan и соавт. попытались проанализировать эффективность и безопасность трех ППОАК (дабигатран, ривароксабан, апиксабан) у больных с терминальной стадией ХБП и на диализной терапии по данным фармакокинетических и наблюдательных проспективных исследований [46]. Вывод исследователей был сделан о необходимости проведения РКИ, которые могут определить возможность или даже необходимость применения ППОАК у больных с ФП, находящихся на диализной терапии.

В обзоре Е. Mlodawska и соавт. также представлены аргументы «за» и «против» применения ППОАК у больных с ФП с терминальной стадией ХБП и находящихся на диализной терапии [47]. Авторы подчеркивают, что, согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов, ППОАК не рекомендуются у больных с КК <30 мл/мин. Тем не менее наблюдательные исследования дают противоположные этому заключению результаты.

Так, в ретроспективное наблюдательное исследование К.С. Siontis и соавт. были включены 25 523 больных с ФП на программном диализе, из которых 2350 получали апиксабан, остальные – варфарин [48]. При сравнении ППОАК с варфарином не было найдено различий по риску развития инсульта или системных эмболий (ОР 0,88 при 95% ДИ от 0,69 до 1,12; $p=0,29$), но прием ППОАК был связан со значительным снижением риска больших кровотечений (ОР 0,72 при 95% ДИ от 0,59 до 0,87; $p<0,001$).

Аналогичные данные были получены в мета-анализе 5 наблюдательных когортных исследований, в которых были включены больные с ФП, как с терминальной стадией ХБП, так и находящиеся на программном диализе [49]. В когорте больных с ФП, находящихся на диализной терапии, ППОАК апиксабан по сравнению с варфарином не снижал риск развития тромбоэмболических осложнений (ОР 0,56 при 95% ДИ от 0,23 до 1,39), но ассоциировался со снижением риска больших кровотечений (ОР 0,27 при 95% ДИ от 0,07 до 0,95).

С.І. Coleman и соавт. представили результаты применения ривароксабана и варфарина в США (2012–2017 гг.) у 6 744 пациентов с ФП и ХБП 4-й и 5-й стадий или находившихся на гемодиализе, оценив эффективность и безопасность терапии [50]. У 88% пациентов имела 5-я стадия ХБП, или они получали программный гемодиализ. Эффективность ривароксабана была сопоставима с эффективностью варфарина по риску развития инсульта/системной эмболии (ОР 0,55 при 95%

ДИ от 0,27 до 1,10) или риску развития ишемического инсульта (ОР 0,67 при 95% ДИ от 0,30 до 1,50), однако терапия ривароксабаном была статистически значимо безопаснее: риск развития больших кровотечений был ниже на 32% (при 95% ДИ от 0,47 до 0,99) при применении ривароксабана по сравнению с терапией варфарином.

В канадском регистре авторы попытались разделить показания к применению варфарина, ППОАК и имплантации окклюдера в область ушка левого предсердия у больных с ФП, получающих диализную терапию, на основании мнений членов Канадского общества нефрологов, которые заполняли специальный опросник с ранжированием ответов от 1 до 8 баллов [51]. Было рассчитано, что нефрологи предпочитают назначать варфарин больным с ФП, находящимся на диализной терапии, при высоком риске развития инсульта и низком риске кровотечений (средний балл 5,47 при 95% ДИ от 4,87 до 6,07) и не рекомендуют назначать при умеренном риске развития инсульта и высоком риске кровотечений (средний балл 2,89 при 95% ДИ от 2,37 до 3,41). Для апиксабана и имплантации окклюдера не было определено показаний: средний балл по опроснику был 2,60–3,50 и 3,92–4,90 соответственно. Недостатками такого регистра, как считают его авторы, являются ограничение выбора решений для врача (только 4 варианта) и монопрофессиональное анкетирование (только нефрологи).

Данные о возможности имплантации окклюдера в область ушка левого предсердия у больных с ФП, получающих диализную терапию, крайне ограничены. В одном из проспективных когортных исследований в Италии были представлены предварительные результаты, которые свидетельствовали, что в течение 30 дней после установки окклюдера риск смерти и других неблагоприятных исходов у 50 больных с ФП, находящихся на диализе, не возрастал, возникли перипроцедурные кровотечения, которые не потребовали трансфузии крови [52].

Несмотря на отсутствие убедительных данных о возможности применения ППОАК у больных с ФП и терминальной стадией ХБП или находящихся на диализной терапии, клиническая практика заставляет врачей их использовать, в частности у больных с рецидивирующими кровотечениями на фоне приема АВК, особенно в случаях тромбоза фистулы, когда отсутствует антидот и применяется терапия, направленная на остановку кровотечения. Результаты клинической практики в большинстве случаев демонстрируют преимущества ППОАК над варфарином.

Так, в рамках наблюдательного ретроспективного исследования, которое включало 347 больных с ФП и ХБП 3b – 4-й стадии, из которых 247 получали ривароксабан, 100 – варфарин, в течение $16\pm0,3$ мес наблюдения было зарегистрировано 25 инсультов (15 геморрагиче-

ских и 10 ишемических): 24 из них на фоне варфарина и только 1 на фоне ривароксабана [53]. Из 5 тромбозов глубоких вен все возникли при приеме варфарина, из 10 больших кровотечений – 8 при использовании варфарина. Общее количество небольших кровотечений было одинаковым в обеих группах.

Исследователи объясняют выявленное преимущество по эффективности и безопасности ривароксабана над варфарином у больных с ФП и ХБП не только значительными различиями их фармакологических свойств, но и некоторыми другими плеотропными эффектами ППОАК.

В частности, в отличие от варфарина ривароксабан не участвует в активации матриксного белка Gla – мощного ингибитора кальцификации артериальной стенки, предупреждая тем самым и вазоренальную кальцификацию, способствующую прогрессированию ХБП и, как определили исследователи, кальцификацию клапанов сердца [54].

Выбор решения о назначении ППОАК больным с ФП, находящимся на диализной терапии, значительно облегчен для врачей в США. FDA недавно одобрило применение апиксабана по 5 мг 2 раза в сутки с изменением дозы до 2,5 мг 2 раза у определенного контингента больных и ривароксабана по 15 мг в день для пациентов с терминальной стадией ХБП и находящихся на диализной терапии, а также дабигатрана в дозе 75 мг 2 раза для лиц с КК 15–30 мл/мин с указанием этих данных в инструкции к препаратам на основании ограниченной дозы, изученной в фармакокинетических или фармакодинамических исследованиях без оценки клинической безопасности [17, 55–61].

Эдоксабан не одобрен FDA для применения у больных с ФП и КК <30 мл/мин и КК >95 мл/мин [41].

Окончательное решение вопроса о конкретном выборе антикоагулянтов у больных с ФП и терминальной стадией ХБП, а также находящихся на диализной терапии, будет принято после завершения РКИ.

В настоящее время выполняется 3 РКИ, в которых изучаются эффективность и безопасность АКТ

у больных с ФП, находящихся на диализной терапии. РКИ AVKDIAL (Study of the Benefit/Risk Ratio of Oral Anticoagulation in Hemodialysis Patients With Atrial Fibrillation, NCT02886962), в котором будут оценены эффективность и безопасность АВК по сравнению с отсутствием АКТ у больных с ФП, находящихся на программном гемодиализе [62]. Завершение РКИ планируется в 2023 г.

Завершается также набор участников в РКИ AXADIA (A Safety Study Assessing Oral Anticoagulation With Apixaban Versus Vitamin-K Antagonists in Patients With Atrial Fibrillation (AF) and End-Stage Kidney Disease (ESKD) on Chronic Hemodialysis Treatment, NCT02933697), в котором на протяжении от 6 до 24 мес будут оцениваться эффективность и безопасность апиксабана в дозе 2,5 мг 2 раза в сутки по сравнению с АВК фенпрокумоном у больных с ФП, находящихся на хроническом диализе в центрах на территории Германии [63, 64]. Возможно, к концу 2019 г. появятся первые результаты исследования.

В третьем РКИ, которое проводится в США, будут в сравнительном плане изучены ППОАК апиксабан в дозе 5 мг 2 раза в сутки (у определенного контингента 2,5 мг 2 раза в сутки) и АВК варфарин у больных с ФП с факторами риска развития инсульта, находящихся на диализной терапии [65].

Современные позиции выбора антикоагулянтов у больных с ФП, находящихся на диализной терапии

Конференция Национального почечного фонда Великобритании (KDIGO) в 2018 г. с учетом отсутствия РКИ представила следующие рекомендации по выбору АКТ у больных с ФП с терминальной стадией ХБП и находящихся на диализе (см. табл. 1, адаптировано по [17]).

Участники конференции предложили рассмотреть применение меньшей дозы апиксабана 2,5 мг 2 раза в сутки для больных с ФП и терминальной стадией ХБП, в том числе на диализной терапии, чтобы уменьшить риск кровотечений, пока клинические данные безопасности недо-

Таблица 1. Рекомендуемый выбор АКТ у больных с ФП, терминальной стадией ХБП и на фоне диализной терапии (адаптировано по [66–68])

КК, мл/мин	Варфарин	Апиксабан	Дабигатран	Ривароксабан
15–30	Скорректированная доза для МНО 2–3 может быть назначена	2,5 мг 2 раза в сутки может быть назначено	Неизвестно (возможно 75 мг 2 раза в сутки)	15 мг однократно в день может быть назначено
<15, без диализа	Польза и вред равнозначны на основании наблюдательных исследований и их мета-анализов	Неизвестно (возможно 2,5 мг 2 раза в сутки)	Не рекомендуется	Неизвестно (возможно 15 мг однократно в день)
<15 на диализе	Польза и вред равнозначны на основании наблюдательных исследований и их мета-анализов	Неизвестно (возможно 2,5 мг 2 раза в сутки)	Не рекомендуется	Неизвестно (возможно 15 мг однократно в сутки)

АКТ – антикоагулянтная терапия; ФП – фибрилляция предсердий; ХБП – хроническая болезнь почек; КК – клиренс креатинина; МНО – международное нормализованное отношение.

ступны, на основании результатов фармакокинетического исследования, в котором сравнивалось две дозы апиксабана у диализных больных [66].

В 2018 г. в рекомендациях Европейской ассоциации по нарушениям ритма было еще раз подтверждено, что РКИ не проводилось ни с АВК, ни с ППОАК у больных с ФП с терминальной стадией ХБП, находящихся на диализной терапии, или после трансплантации почки [40]. Эксперты отмечают, что в Европе ривароксабан, апиксабан и эдоксабан (но не дабигатран) одобрены для применения у больных с ФП и КК 15–29 мл/мин в сниженных дозах.

Многочисленные наблюдательные исследования дали противоречивые результаты для АВК в отношении эффективности и безопасности их у больных с КК <15 мл/мин. В рекомендациях также отмечено, что применение варфарина у больных с терминальной стадией ХБП в ряде случаев может вызывать кальцификацию артерий, которая особенно опасной и болезненной может быть при поражении и окклюзии подкожных артерий и артериол [67, 68].

Европейские эксперты сомневаются в целесообразности применения дозы апиксабана 5 мг 2 раза в сутки у больных, находящихся на диализной терапии, которая зарегистрирована в США. Они указывают, что концентрация апиксабана в дозе 5 мг 2 раза в сутки в крови имеет уровень выше терапевтического, что увеличивает риск кровотечений. Дозы ППОАК аналогичные тем, которые применяются у пациентов с нормальной функцией почек, у больных с терминальной ХБП были определены для ривароксабана 10 мг/сут, для апиксабана 2,5 мг 2 раза (у больных на диализе), для эдоксабана – 15 мг/сут (у японских пациентов с тяжелой почечной недостаточностью) [60, 66, 69].

Однако эксперты напоминают, что уровни антикоагулянта в плазме крови – это лишь суррогатная конечная точка. В отсутствие исследований с оценкой жестких конечных точек использования ППОАК у пациентов с тяжелой дисфункцией почек (КК <15 мл/мин), а также у пациентов, находящихся на диализной терапии, лучше избегать.

Нет данных и об использовании ППОАК у больных с ФП после трансплантации почки. Если ППОАК все-таки применяются у таких пациентов, то режим дозирования должен быть выбран в зависимости от состояния функции почек с учетом возможных лекарственных взаимодействий между ППОАК и иммуносупрессивной терапией.

Непонятны аргументы рекомендаций Американской ассоциации сердца и Американской коллегии кардиологов о целесообразности назначений только варфарина (МНО от 2,0 до 3,0) и апиксабана, исключая, например,

ривароксабан или дабигатран, у больных с ФП и оценкой риска по шкале CHA₂DS₂-VASc ≥2 балла у мужчин или ≥3 балла у женщин с терминальной стадией ХБП (КК <15 мл/мин) и находящихся на диализе, в отсутствие РКИ, в которых бы изучались эти антикоагулянты у больных данной категории [41].

При этом сами эксперты указывают, что существуют лишь ограниченные данные о применении апиксабана в дозах 2,5 мг или 5 мг (а также ривароксабана и дабигатрана) у диализ-зависимых пациентов с ФП по сравнению со здоровыми пациентами [60, 70, 71].

Кроме того, последние мета-анализы наблюдательных исследований по оценке эффективности и безопасности применения варфарина у больных с ФП, находящихся на диализной терапии, демонстрируют отсутствие преимуществ АВК за счет значительного увеличения риска кровотечений [30–34].

Какой же выбор АКТ сделать врачу, который непосредственно у постели больного с ФП, находящегося на диализной терапии, определяет тактику и стратегию его лечения?

Наиболее взвешенный подход предлагают эксперты Европейской ассоциации по нарушениям ритма, которые считают, что в клинической практике с учетом отсутствия убедительных доказательств эффективности и безопасности ППОАК и АВК для больных с ФП, находящихся на диализной терапии, решение о выборе антикоагулянта остается индивидуальным, требующим междисциплинарного подхода с учетом предпочтений пациента [40].

Таким образом, распространенность ФП нарастает с увеличением стадии ХБП, достигая 15–40% у диализ-зависимых пациентов [8, 72]. Прогноз у больных с ФП, находящихся на диализной терапии, крайне неблагоприятный, и характеризуется значительным увеличением смертельных исходов, в результате как тромботических осложнений, так и кровотечений. Оценка риска развития инсульта и геморрагических осложнений для больных с ФП, находящихся на диализной терапии, не разработана. До сих пор в некоторых исследованиях высказываются сомнения в целесообразности применения в целом АКТ у диализ-зависимых больных с ФП. В отсутствие завершенных РКИ данные наблюдательных исследований и опыт клинической практики не могут предоставить аргументы лучшего выбора АКТ у больных с ФП, находящихся на диализной терапии. Поэтому выбор АКТ у больных данной категории должен быть сделан на основе персонализированного мультидисциплинарного подхода с учетом предпочтений больного.

Публикация подготовлена при научной поддержке компании АО «Байер».

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Poulikakos D, Hnatkova K, Skampardon S, Green D, Kalra P, Malik M. Sudden Cardiac Death in Dialysis: Arrhythmic Mechanisms and the Value of Non-invasive Electrophysiology. *Frontiers in Physiology*. 2019;10:144. DOI: 10.3389/fphys.2019.00144
2. Tumlin JA, Roy-Chaudhury P, Koplan BA, Costea AI, Kher V, Williamson D et al. Relationship between dialytic parameters and reviewer confirmed arrhythmias in hemodialysis patients in the monitoring in dialysis study. *BMC Nephrology*. 2019;20(1):80. DOI: 10.1186/s12882-019-1212-6
3. Roy-Chaudhury P, Tumlin JA, Koplan BA, Costea AI, Kher V, Williamson D et al. Primary outcomes of the Monitoring in Dialysis Study indicate that clinically significant arrhythmias are common in hemodialysis patients and related to dialytic cycle. *Kidney International*. 2018;93(4):941–51. DOI: 10.1016/j.kint.2017.11.019
4. Winkelmayer WC, Patrick AR, Liu J, Brookhart MA, Setoguchi S. The Increasing Prevalence of Atrial Fibrillation among Hemodialysis Patients. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2011;22(2):349–57. DOI: 10.1681/ASN.2010050459
5. Wetmore JB, Mahnken JD, Rigler SK, Ellerbeck EF, Mukhopadhyay P, Spertus JA et al. The prevalence of and factors associated with chronic atrial fibrillation in Medicare/Medicaid-eligible dialysis patients. *Kidney International*. 2012;81(5):469–76. DOI: 10.1038/ki.2011.416
6. Tanaka A, Inaguma D, Shinjo H, Takeda A. Incidence rate of atrial fibrillation after dialysis initiation and its relationship with cardiovascular events. *Acta Cardiologica*. 2019;1–9. [Epub ahead of print]. DOI: 10.1080/00015385.2018.1530085
7. Sánchez Perales C, Vázquez Sánchez T, Salas Bravo D, Ortega Anguiano S, Vázquez Ruiz de Castroviejo E. Fibrilación auricular en los pacientes en hemodiálisis en Andalucía. Prevalencia, perfil clínico y manejo terapéutico. *Nefrología*. 2018;38(3):286–96. DOI: 10.1016/j.nefro.2017.09.003
8. Königsbrügge O, Posch F, Antlanger M, Kovarik J, Klausner-Braun R, Kletzmayer J et al. Prevalence of Atrial Fibrillation and Antithrombotic Therapy in Hemodialysis Patients: Cross-Sectional Results of the Vienna Investigation of Atrial Fibrillation and Thromboembolism in Patients on Hemodialysis (VIVALDI). *PLOS ONE*. 2017;12(1):e0169400. DOI: 10.1371/journal.pone.0169400
9. Shiao C-C, Kan W-C, Wang J-J, Lin Y-F, Chen L, Chueh E et al. Risk of Incident Non-Valvular Atrial Fibrillation after Dialysis-Requiring Acute Kidney Injury. *Journal of Clinical Medicine*. 2018;7(9):248. DOI: 10.3390/jcm7090248
10. Abuhasira R, Mizrakli Y, Shimony A, Novack V, Shnaider A, Haviv YS. Atrial Fibrillation Characteristics in Patients on Haemodialysis vs. Peritoneal Dialysis. *Scientific Reports*. 2018;8(1):2976. DOI: 10.1038/s41598-018-21229-9
11. Niu J, Shah MK, Perez JJ, Airy M, Navaneethan SD, Turakhia MP et al. Dialysis Modality and Incident Atrial Fibrillation in Older Patients With ESRD. *American Journal of Kidney Diseases*. 2019;73(3):324–31. DOI: 10.1053/j.ajkd.2018.09.011
12. Cho Y, Johnson DW, Badve S, Craig JC, Strippoli GFK, Wiggins KJ. Impact of icodextrin on clinical outcomes in peritoneal dialysis: a systematic review of randomized controlled trials. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2013;28(7):1899–907. DOI: 10.1093/ndt/gft050
13. Franczyk B, Gluba-Brzózka A, Bartnicki P, Rysz J. The occurrence of atrial fibrillation in dialysis patients and its association with left atrium volume before and after dialysis. *International Urology and Nephrology*. 2017;49(6):1071–7. DOI: 10.1007/s11255-017-1506-1
14. Hensen LCR, Delgado V, van Wijngaarden SE, Leung M, de Bie MK, Buiten MS et al. Echocardiographic associates of atrial fibrillation in end-stage renal disease. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2017;32(8):1409–14. DOI: 10.1093/ndt/gfw352
15. Martin RIR, Babaei MS, Choy M-K, Owens WA, Chico TJA, Keenan D et al. Genetic variants associated with risk of atrial fibrillation regulate expression of PITX2, CAV1, MYOZ1, C9orf3 and FANCC. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*. 2015;85:207–14. DOI: 10.1016/j.yjmcc.2015.06.005
16. Saracyn M, Kisiel B, Bacht A, Franaszczyk M, Brodowska-Kania D, Żmudzi W et al. Value of multilocus genetic risk score for atrial fibrillation in end-stage kidney disease patients in a Polish population. *Scientific Reports*. 2018;8(1):9284. DOI: 10.1038/s41598-018-27382-5
17. Turakhia MP, Blankestijn PJ, Carrero J-J, Clase CM, Deo R, Herzog CA et al. Chronic kidney disease and arrhythmias: conclusions from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference. *European Heart Journal*. 2018;39(24):2314–25. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy060
18. Cheng X, Nayyar S, Wang M, Li X, Sun Y, Huang W et al. Mortality rates among prevalent hemodialysis patients in Beijing: a comparison with USRDS data. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2013;28(3):724–32. DOI: 10.1093/ndt/gfs326
19. Chao T-F, Liu C-J, Wang K-L, Lin Y-J, Chang S-L, Lo L-W et al. Incidence and prediction of ischemic stroke among atrial fibrillation patients with end-stage renal disease requiring dialysis. *Heart Rhythm*. 2014;11(10):1752–9. DOI: 10.1016/j.hrthm.2014.06.021
20. Mitsuma W, Matsubara T, Hatada K, Imai S, Tamura M, Tsubata Y et al. Atrial Fibrillation Had Less Impact on the Risk of Ischemic Stroke in Non-anticoagulated Patients Undergoing Hemodialysis: Insight from the RAKUEN study. *Internal Medicine*. 2018;57(16):2295–300. DOI: 10.2169/internalmedicine.0021-17
21. Wiesholzer M, Harm F, Tomasec G, Barbieri G, Putz D, Balcke P. Incidence of Stroke among Chronic Hemodialysis Patients with Nonrheumatic Atrial Fibrillation. *American Journal of Nephrology*. 2001;21(1):35–9. DOI: 10.1159/000046216
22. Chan P-H, Huang D, Yip P-S, Hai J, Tse H-F, Chan T-M et al. Ischaemic stroke in patients with atrial fibrillation with chronic kidney disease undergoing peritoneal dialysis. *Europace*. 2016;18(5):665–71. DOI: 10.1093/europace/euv289
23. Molnar AO, Sood MM. Predicting in a predicament: Stroke and hemorrhage risk prediction in dialysis patients with atrial fibrillation. *Seminars in Dialysis*. 2018;31(1):37–47. DOI: 10.1111/sdi.12637
24. Piccini JP, Stevens SR, Chang Y, Singer DE, Lokhnygina Y, Go AS et al. Renal dysfunction as a predictor of stroke and systemic embolism in patients with nonvalvular atrial fibrillation: validation of the R(2)CHADS(2) index in the ROCKET AF (Rivaroxaban Once-daily, oral, direct factor Xa inhibition Compared with vitamin K antagonism for prevention of stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation) and ATRIA (AnTicoagulation and Risk factors In Atrial fibrillation) study cohorts. *Circulation*. 2013;127(2):224–32. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.112.107128
25. Singer DE, Chang Y, Borowsky LH, Fang MC, Pomernacki NK, Udaltsova N et al. A New Risk Scheme to Predict Ischemic Stroke and Other Thromboembolism in Atrial Fibrillation: The ATRIA Study Stroke Risk Score. *Journal of the American Heart Association*. 2013;2(3):e000250. DOI: 10.1161/JAHA.113.000250
26. Garlo KG, Steele DJR, Nigwekar SU, Chan KE. Demystifying the Benefits and Harms of Anticoagulation for Atrial Fibrillation in Chronic Kidney Disease. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. 2019;14(1):125–36. DOI: 10.2215/CJN.06430518
27. Kesar V, Sood MM. Use of Oral Anticoagulation in the Management of Atrial Fibrillation in Patients with ESRD: Con. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. 2016;11(11):2085–92. DOI: 10.2215/CJN.03200316
28. Wong CX, Odutayo A, Emdin CA, Kinnear NJ, Sun MT. Meta-Analysis of Anticoagulation Use, Stroke, Thromboembolism, Bleeding, and Mortality in Patients With Atrial Fibrillation on Dialysis. *The American Journal of Cardiology*. 2016;117(12):1934–41. DOI: 10.1016/j.amjcard.2016.03.042
29. McCullough PA, Ball T, Cox KM, Assar MD. Use of Oral Anticoagulation in the Management of Atrial Fibrillation in Patients

- with ESRD: Pro. Clinical Journal of the American Society of Nephrology. 2016;11(11):2079–84. DOI: 10.2215/CJN.02680316
30. Liu G, Long M, Hu X, Hu C-H, Liao X-X, Du Z-M et al. Effectiveness and Safety of Warfarin in Dialysis Patients With Atrial Fibrillation: A Meta-Analysis of Observational Studies. *Medicine*. 2015;94(50):e2233. DOI: 10.1097/MD.0000000000002233
31. Tan J, Liu S, Segal JB, Alexander GC, McAdams-DeMarco M. Warfarin use and stroke, bleeding and mortality risk in patients with end stage renal disease and atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis. *BMC Nephrology*. 2016;17(1):157. DOI: 10.1186/s12882-016-0368-6
32. Nochaiwong S, Ruengorn C, Awiphan R, Dandecha P, Noppakun K, Phrommintikul A. Efficacy and safety of warfarin in dialysis patients with atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis. *Open Heart*. 2016;3(1):e000441. DOI: 10.1136/openhrt-2016-000441
33. Harel Z, Chertow GM, Shah PS, Harel S, Dorian P, Yan AT et al. Warfarin and the risk of stroke and bleeding in patients with arial fibrillation receiving dialysis: a systematic review and meta-analysis. *The Canadian Journal of Cardiology*. 2017;33(6):737–46. DOI: 10.1016/j.cjca.2017.02.004
34. Yoon C-Y, Noh J, Jhee JH, Chang TI, Kang EW, Kee YK et al. Warfarin Use in Patients With Atrial Fibrillation Undergoing Hemodialysis: A Nationwide Population-Based Study. *Stroke*. 2017;48(9):2472–9. DOI: 10.1161/STROKEAHA.117.017114
35. Voskamp PWM, Rookmaaker MB, Verhaar MC, Dekker FW, Oca G. Vitamin K antagonist use and mortality in dialysis patients. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2018;33(1):170–6. DOI: 10.1093/ndt/gfx199
36. Van Der Meersch H, De Bacquer D, De Vriese AS. Vitamin K antagonists for stroke prevention in hemodialysis patients with atrial fibrillation: A systematic review and meta-analysis. *American Heart Journal*. 2017;184:37–46. DOI: 10.1016/j.ahj.2016.09.016
37. Shen JI, Montez-Rath ME, Lenihan CR, Turakhia MP, Chang TI, Winkelmayer WC. Outcomes After Warfarin Initiation in a Cohort of Hemodialysis Patients With Newly Diagnosed Atrial Fibrillation. *American Journal of Kidney Diseases*. 2015;66(4):677–88. DOI: 10.1053/j.ajkd.2015.05.019
38. Kai B, Bogorad Y, Nguyen L-AN, Yang S-J, Chen W, Spencer HT et al. Warfarin use and the risk of mortality, stroke, and bleeding in hemodialysis patients with atrial fibrillation. *Heart Rhythm*. 2017;14(5):645–51. DOI: 10.1016/j.hrthm.2017.01.047
39. Tan J, Bae S, Segal JB, Zhu J, Alexander GC, Segev DL et al. Warfarin use and the risk of stroke, bleeding, and mortality in older adults on dialysis with incident atrial fibrillation: Warfarin risks in older adults on dialysis. *Nephrology*. 2019;24(2):234–44. DOI: 10.1111/nep.13207
40. Steffel J, Verhamme P, Potpara TS, Albaladejo P, Antz M, Desteghe L et al. The 2018 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. *European Heart Journal*. 2018;39(16):1330–93. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy136
41. January CT, Wann LS, Calkins H, Chen LY, Cigarroa JE, Cleveland JC et al. 2019 AHA/ACC/HRS focused update of the 2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation. *Heart Rhythm*. 2019;16(8):e66–93. DOI: 10.1016/j.hrthm.2019.01.024
42. Brancaccio D, Neri L, Bellocchio F, Barbieri C, Amato C, Mari F et al. Atrial Fibrillation in Dialysis Patients: Time to Abandon Warfarin? *The International Journal of Artificial Organs*. 2016;39(3):99–105. DOI: 10.5301/ijao.5000487
43. Bansal VK, Herzog CA, Sarnak MJ, Choi MJ, Mehta R, Jaar BG et al. Oral Anticoagulants to Prevent Stroke in Nonvalvular Atrial Fibrillation in Patients With CKD Stage 5D: An NKF-KDOQI Controversies Report. *American Journal of Kidney Diseases*. 2017;70(6):859–68. DOI: 10.1053/j.ajkd.2017.08.003
44. Chan KE, Edelman ER, Wenger JB, Thadhani RI, Maddux FW. Dabigatran and rivaroxaban use in atrial fibrillation patients on hemodialysis. *Circulation*. 2015;131(11):972–9. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.014113
45. Awesat J, Sagy I, Haviv YS, Rabinovich A, Jotkowitz A, Shleyfer E et al. Dabigatran-induced nephropathy and its successful treatment with Idarucizumab - case report and literature review. *Thrombosis Research*. 2018;169:120–2. DOI: 10.1016/j.thromres.2018.07.019
46. Chan KE, Giugliano RP, Patel MR, Abramson S, Jardine M, Zhao S et al. Nonvitamin K Anticoagulant Agents in Patients With Advanced Chronic Kidney Disease or on Dialysis With AF. *Journal of the American College of Cardiology*. 2016;67(24):2888–99. DOI: 10.1016/j.jacc.2016.02.082
47. Mlodawska E, Lopatowska P, Malyszko J, Banach M, Sobkowicz B, Covic A et al. Atrial fibrillation in dialysis patients: is there a place for non-vitamin K antagonist oral anticoagulants? *International Urology and Nephrology*. 2018;50(9):1633–42. DOI: 10.1007/s11255-018-1877-y
48. Siontis KC, Zhang X, Eckard A, Bhav N, Schaubel DE, He K et al. Outcomes Associated With Apixaban Use in Patients With End-Stage Kidney Disease and Atrial Fibrillation in the United States. *Circulation*. 2018;138(15):1519–29. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.035418
49. Chokesuwattanaskul R, Thongprayoon C, Tanawuttiwat T, Kaewput W, Pachariyanon P, Cheungpasitporn W. Safety and efficacy of apixaban versus warfarin in patients with end-stage renal disease: Meta-analysis. *Pacing and Clinical Electrophysiology*. 2018;41(6):627–34. DOI: 10.1111/pace.13331
50. Coleman CI, Kreutz R, Sood NA, Bunz TJ, Eriksson D, Meinecke A-K et al. Rivaroxaban Versus Warfarin in Patients With Nonvalvular Atrial Fibrillation and Severe Kidney Disease or Undergoing Hemodialysis. *The American Journal of Medicine*. 2019;pii: S0002-9343(19)30355-9. [Epub ahead of print]. DOI: 10.1016/j.amjmed.2019.04.013
51. Collister D, Healey JS, Conen D, Brimble KS, Rigatto C, Harel Z et al. Canadian Nephrologist Views Regarding Stroke and Systemic Embolism Prevention in Dialysis Patients With Nonvalvular Atrial Fibrillation: A Survey. *Canadian Journal of Kidney Health and Disease*. 2019;6:205435811882194. DOI: 10.1177/2054358118821945
52. Genovesi S, Slaviero G, Porcu L, Casu G, Bertoli S, Sagone A et al. Implant success and safety of left atrial appendage occlusion in end stage renal disease patients: Peri-procedural outcomes from an Italian dialysis population. *International Journal of Cardiology*. 2018;262:38–42. DOI: 10.1016/j.ijcard.2018.03.083
53. Di Lullo L, Tripepi G, Ronco C, De Pascalis A, Barbera V, Granata A et al. Safety and effectiveness of rivaroxaban and warfarin in moderate-to-advanced CKD: real world data. *Journal of Nephrology*. 2018;31(5):751–6. DOI: 10.1007/s40620-018-0501-7
54. Di Lullo L, Tripepi G, Ronco C, D'Arrigo G, Barbera V, Russo D et al. Cardiac valve calcification and use of anticoagulants: Preliminary observation of a potentially modifiable risk factor. *International Journal of Cardiology*. 2019;278:243–9. DOI: 10.1016/j.ijcard.2018.11.119
55. FDA. Drug Approval Package. Eliquis (apixaban) 2.5 and 5 mg Tablets. [Internet] Available at: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2012/202155Orig1s000TOC.cfm
56. FDA. Drug Approval Package: Xarelto (Rivaroxaban) NDA 202439. [Internet] Available at: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2011/202439toc.cfm
57. FDA. Drug Approval Package: PRADAXA (dabigatran etexilate mesylate) NDA #022512. [Internet] Available at: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2010/022512Orig1s000TOC.cfm
58. Kooiman J, van der Hulle T, Maas H, Wiebe S, Formella S, Clemens A et al. Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Dabigatran 75 mg b.i.d. in Patients With Severe Chronic Kidney Disease. *Journal of the American College of Cardiology*. 2016;67(20):2442–4. DOI: 10.1016/j.jacc.2016.03.516
59. Dias C, Moore KT, Murphy J, Ariyawansa J, Smith W, Mills RM et al. Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, and Safety of Single-Dose Rivaroxaban in Chronic Hemodialysis. *American Journal of Nephrology*. 2016;43(4):229–36. DOI: 10.1159/000445328

60. De Vriese AS, Caluwé R, Bailleur E, De Bacquer D, Borrey D, Van Vlem B et al. Dose-Finding Study of Rivaroxaban in Hemodialysis Patients. *American Journal of Kidney Diseases*. 2015;66(1):91–8. DOI: 10.1053/j.ajkd.2015.01.022
61. Wang X, Tirucherai G, Marbury TC, Wang J, Chang M, Zhang D et al. Pharmacokinetics, pharmacodynamics, and safety of apixaban in subjects with end-stage renal disease on hemodialysis. *The Journal of Clinical Pharmacology*. 2016;56(5):628–36. DOI: 10.1002/jcph.628
62. US National Library of Medicine. Oral Anticoagulation in Haemodialysis Patients. [Internet] Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02886962>
63. US National Library of Medicine. Compare Apixaban and Vitamin-K Antagonists in Patients With Atrial Fibrillation (AF) and End-Stage Kidney Disease (ESKD). [Internet] Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02933697>
64. Reinecke H, Jürgensmeyer S, Engelbertz C, Gerss J, Kirchhof P, Breithardt G et al. Design and rationale of a randomised controlled trial comparing apixaban to phenprocoumon in patients with atrial fibrillation on chronic haemodialysis: the AXADIA-AFNET 8 study. *BMJ Open*. 2018;8(9):e022690. DOI: 10.1136/bmjopen-2018-022690
65. US National Library of Medicine. Trial to Evaluate Anticoagulation Therapy in Hemodialysis Patients With Atrial Fibrillation. [Internet] Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02942407>
66. Mavrakanas TA, Samer CF, Nessim SJ, Frisch G, Lipman ML. Apixaban Pharmacokinetics at Steady State in Hemodialysis Patients. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2017;28(7):2241–8. DOI: 10.1681/ASN.2016090980
67. Galloway PAG, El-Damanawi R, Bardsley V, Pritchard NR, Fry AC, Ojha SK et al. Vitamin K Antagonists Predispose to Calciphylaxis in Patients with End-Stage Renal Disease. *Nephron*. 2015;129(3):197–201. DOI: 10.1159/000371449
68. Han KH, O'Neill WC. Increased Peripheral Arterial Calcification in Patients Receiving Warfarin. *Journal of the American Heart Association*. 2016;5(1):e002665. DOI: 10.1161/JAHA.115.002665
69. Koretsune Y, Yamashita T, Kimura T, Fukuzawa M, Abe K, Yasaka M. Short-Term Safety and Plasma Concentrations of Edoxaban in Japanese Patients With Non-Valvular Atrial Fibrillation and Severe Renal Impairment. *Circulation Journal*. 2015;79(7):1486–95. DOI: 10.1253/circj.CJ-14-0942
70. Deal EN, Pope H, Ross W. Apixaban Use Among Patients With Severe Renal Impairment. *Annals of Pharmacotherapy*. 2014;48(12):1667. DOI: 10.1177/1060028014554446
71. Lehr T, Haertter S, Liesenfeld K-H, Staab A, Clemens A, Reilly PA et al. Dabigatran Etxilate in Atrial Fibrillation Patients With Severe Renal Impairment: Dose Identification Using Pharmacokinetic Modeling and Simulation. *The Journal of Clinical Pharmacology*. 2012;52(9):1373–8. DOI: 10.1177/0091270011417716
72. Zimmerman D, Sood MM, Rigatto C, Holden RM, Hiremath S, Clase CM. Systematic review and meta-analysis of incidence, prevalence and outcomes of atrial fibrillation in patients on dialysis. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2012;27(10):3816–22. DOI: 10.1093/ndt/gfs416

Поступила 23.07.19 (Received 23.07.19)

Сабитов Е. Т., Дюсупов А. А., Абдрахманов А. С., Орехов А. Ю., Тулубаев Е. М.

Государственный медицинский университет г. Семей, Семей, Казахстан

РЕСИНХРОНИЗИРУЮЩАЯ ТЕРАПИЯ ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ: ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ И ЛЕЧЕБНЫЕ ПОДХОДЫ

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, диссинхрония миокарда, бивентрикулярная стимуляция, блокада левой ножки пучка Гиса.

Ссылка для цитирования: Сабитов Е. Т., Дюсупов А. А., Абдрахманов А. С., Орехов А. Ю., Тулубаев Е. М.

Ресинхронизирующая терапия при хронической сердечной недостаточности: диагностические и лечебные подходы. Кардиология. 2019;59(12):84–91.

РЕЗЮМЕ

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) остается одной из наиболее важных проблем современной кардиологии. Одним из эффективных методов ее лечения является ресинхронизирующая терапия (РТ). В статье представлен анализ данных литературы об эффективности РТ в улучшении качества жизни, снижении числа госпитализаций и уровня смертности у пациентов с ХСН с выраженной систолической дисфункцией левого желудочка и расширением комплекса QRS, а также рассматриваются ключевые методы оптимизации РТ.

Sabitov Ye. T., Dussupov A. A., Abdrahmanov A. S., Orekhov A. Yu., Turubaev E. M.

Semey Medical University, Semey, Republic of Kazakhstan

RESYNCHRONIZATION THERAPY FOR CHRONIC HEART FAILURE: DIAGNOSTIC AND THERAPEUTIC APPROACHES

Keywords: chronic heart failure; myocardial dyssynchrony; biventricular stimulation; blockade of the left leg of the bundle of His.

For citation: Sabitov Ye. T., Dussupov A. A., Abdrahmanov A. S., Orekhov A. Yu., Turubaev E. M. Resynchronization Therapy for Chronic Heart Failure: Diagnostic and Therapeutic Approaches. Kardiologiia. 2019;59(12):84–91.

SUMMARY

Chronic heart failure (CHF) remains one of the most important problems of modern cardiology. One of the effective treatment methods is resynchronization therapy (RT). The article presents an analysis of literature data on the effectiveness of RT in improving the quality of life, reducing the number of hospitalizations and mortality in patients with heart failure with severe left ventricular systolic dysfunction and expanding QRS complex, and also discusses key methods for optimizing RT.

Information about the corresponding author: Sabitov Yersin T. – MD, PhD, student. E-mail: ersin-sabitov@mail.ru

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) около 20 лет назад была названа Е. Braunwald «новой эпидемией сердечно-сосудистых заболеваний», что отражается масштабами данной проблемы – около 22 млн человек в мире страдают ХСН [1]. В России распространенность ХСН в популяции составляет 7% (7,9 млн человек) [2]. К сожалению, в настоящее время отсутствуют точные эпидемиологические данные, отражающие распространенность ХСН в Республике Казахстан.

За последние десятилетия достигнуты большие успехи в лечении ХСН за счет увеличения терапевтических возможностей. Так, концепция тройной нейрогормональной блокады, основанная на применении препаратов трех классов (ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента или блокаторы рецепторов ангиотензина II,

β -адреноблокаторы и антагонисты минералокортикоидных рецепторов), в настоящее время является базисной в арсенале практикующих кардиологов [3, 4]. В последние годы внимание кардиологов обращено на возможность применения препаратов нового класса – «ангиотензиновых рецепторов и неприлизина ингибиторы» (АРНИ) [5].

К сожалению, несмотря на успехи медикаментозного лечения, у большой когорты больных на фоне оптимальной медикаментозной терапии сохраняются выраженные симптомы ХСН, сопровождающиеся снижением фракции выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ). В 2013 г. Европейское общество кардиологов опубликовало рекомендации по электрокардиостимуляции и ресинхронизирующей терапии (РТ), согласно которым больным

с ХСН РТ позволяет восстановить атриовентрикулярную (АВ), меж- и внутрижелудочковую синхронность сокращения миокарда. При этом у больных повышается сократительная способность ЛЖ, уменьшается митральная регургитация с обратным ремоделированием ЛЖ. Установлено, что больные с длительностью комплекса QRS ≥ 150 мс имеют наиболее выраженный положительный эффект от РТ [6].

Применение РТ показало достоверное снижение симптоматики, связанной с ХСН, улучшение качества жизни (КЖ), снижение числа госпитализаций и уровня смертности у пациентов с ХСН с выраженной систолической дисфункцией ЛЖ и расширением комплекса QRS [7–9]. К настоящему времени завершены серии рандомизированных клинических испытаний (РКИ) по оценке эффективности РТ у пациентов с ХСН, продемонстрировавшие, что данный вид лечения существенно улучшает такие показатели, как пиковое потребление кислорода, дистанцию при проведении теста 6-минутной ходьбы, функциональный класс (ФК) ХСН, КЖ пациентов, а также снижает частоту эпизодов декомпенсации ХСН и уровень смертности [10–12]. В ходе мета-анализа 3 двойных слепых РКИ (MIRACLE, MIRACLE ICD и REVERSE) проведена сравнительная оценка общего клинического балла, характеризующего состояние пациентов, получавших и не получавших РТ, с периодом наблюдения 6 мес. Многовариантное моделирование установило, что продолжительность комплекса QRS и ФВ ЛЖ могут рассматриваться в качестве предикторов клинического ответа на РТ ($p < 0,05$). Отношение шансов (ОШ) для улучшения клинического балла через 6 мес увеличилось на 3,7% на каждый 1% снижения ФВ ЛЖ для пациентов с РТ и было наиболее высоким при продолжительности комплекса QRS от 160 до 180 мс. Эти результаты позволяют судить о том, что у пациентов с ХСН II–IV ФК большая продолжительность комплекса QRS и более низкая ФВ ЛЖ независимо прогнозируют ранний клинический ответ на РТ [13].

В систематическом обзоре, проведенном в 2011 г., был выполнен анализ смертности от всех причин, объема ЛЖ и ФВ ЛЖ, случаев сердечной недостаточности на основе 5 предыдущих РКИ (CONTRACT-CD, MIRACLE ICD-II, REVERSE, MADIT-CRT, RAFT). Результаты анализа демонстрировали, что РТ снижала смертность (ОШ 0,78 при 95% доверительном интервале – ДИ от 0,63 до 0,97; $p = 0,024$) и число случаев ХСН (ОШ 0,63 при 95% ДИ от 0,52 до 0,76; $p < 0,001$), наблюдалось значительное уменьшение ремоделирования ЛЖ и повышение ФВ ЛЖ ($p = 0,015$). Метод показал хорошую эффективность в отношении прогрессии симптомов ХСН (для ухудшения ФК ОШ 0,54 при 95% ДИ от 0,31 до 0,93; $p = 0,026$)

[14–16]. Эти результаты были в дальнейшем подтверждены в исследованиях REVERSE-HF [17], MADIT-CRT [18] и RAFT [19].

До настоящего времени нет четкого ответа на вопрос о роли РТ в эффективности лечения ХСН при фибрилляции предсердий (ФП). В систематических обзорах с мета-анализом, направленных на оценку результатов РТ, было показано, что при ФП наблюдалось более выраженное повышение ФВ ЛЖ, однако ФК ХСН по NYHA оставался существенно выше, а КЖ ниже, чем в отсутствие ФП [20]. В другом мета-анализе, включавшем 7495 пациентов, из которых 22,5% имели ФП, установлена более высокая смертность у пациентов с ФП по сравнению с пациентами без ФП (10,8 и 7,1% ежегодно соответственно; $p = 0,001$) [21].

В ряде исследований было показано, что у 20–30% пациентов с ХСН отсутствует положительный ответ на РТ [22, 23]. К наиболее частым причинам недостаточного ответа на РТ или его отсутствия можно отнести несовершенство критериев отбора больных, большой объем рубцового поражения миокарда, неоптимальные параметры программирования устройства, нецелевые позиции желудочковых электродов и низкий процент истинной бивентрикулярной стимуляции [24].

Патофизиологические аспекты и клинические эффекты метода РТ

РТ направлена на снижение выраженности предсердно-желудочковой (АВ), меж- и внутрижелудочковой диссинхронии миокарда. Нарушения предсердно-желудочковой блокады (чаще АВ-блокады I степени) и блокады ножек пучка Гиса встречаются у 35% пациентов с ХСН (в 90% случаев блокады левой ножки пучка Гиса – БЛНПГ) [25].

Нарушения АВ-проводимости приводят к дискоординации сокращений предсердий и желудочков, а замедление проведения по системе Гиса–Пуркинье сопровождается несогласованным сокращением желудочков. В результате появляется десинхронизация сокращений камер сердца, что способствует поддержанию и прогрессированию процессов ремоделирования миокарда, а также сопровождается сложными компенсаторными патофизиологическими изменениями сердечно-сосудистой системы в целом, включающими нарушение фазовой структуры сердечного цикла [26, 27].

В ряде работ показано, что увеличение времени предсердно-желудочкового проведения до 250 мс и более сопровождается нарушением фазовой структуры сердечного цикла. В частности, происходит укорочение времени диастолического наполнения ЛЖ, что приводит к нивелированию вклада систолы предсердий в период позднего диастолического наполнения желудочков

[28]. Нарушения проведения по ножкам системы Гиса–Пуркинье приводят к механической меж- и внутривентрикулярной диссинхронии, и еще чаще к явлениям БЛНПГ [29]. При этом наблюдается нарушение распространения волны возбуждения в миокарде – первой активируется свободная стенка правого желудочка (ПЖ), затем возбуждение распространяется на межжелудочковую перегородку и заднебазальные отделы ПЖ; далее происходит активация апикальных (реже срединных или базальных) отделов перегородочной зоны ЛЖ [30].

В экспериментальных работах было установлено, что волна возбуждения распространяется по ЛЖ одновременно вверх и вниз и чаще не достигает боковой стенки ЛЖ, вместо чего сначала следует через верхушку и нижнюю стенку ЛЖ, и далее – к переднелатеральным, латеральным и заднебазальным его отделам [31]. В результате формируется обширная область поздней активации миокарда ЛЖ – свободная стенка, где анатомически располагаются боковая и заднебоковая вены коронарного синуса. Важно, что зоны активации ЛЖ и, соответственно, механической диссинхронии могут различаться, несмотря на одни и те же ширину и морфологию комплекса QRS [32]. С учетом изложенного было показано, что незначительные изменения позиции электродов и/или их взаимной ориентации могут серьезно влиять на ход возбуждения миокарда [33].

Патофизиологический механизм РТ является многокомпонентным: происходит нормализация фазовой структуры сердечного цикла, заключающаяся в появлении единого синхронного систолического сокращения желудочков, укорочении периода изгнания крови из ЛЖ с одновременным увеличением его эффективности, увеличением времени наполнения ЛЖ. Это приводит к нормализации его расслабления в диастолу. Кроме того, оптимизация АВ-проведения увеличивает время предсердно-желудочкового наполнения [34, 35].

По данным РКИ, существуют убедительные доказательства как краткосрочного, так и долгосрочного преимущества РТ у пациентов с ХСН III–IV ФК. Данные 19 РКИ (4510 пациентов с ХСН III–IV ФК и расширением комплекса QRS) были обобщены в мета-анализе, опубликованном N. S. Al-Majed и соавт. [36]. РТ привела к достоверному увеличению ФВ ЛЖ и улучшению КЖ. Количество госпитализаций по поводу ХСН уменьшилось на 35%, а общая смертность уменьшилась на 22%. У пациентов с симптомами ХСН I и II ФК наблюдалось снижение смертности от всех причин (отношение риска 0,83 при 95% ДИ от 0,72 до 0,96) и госпитализации без улучшения КЖ [36].

В большинстве РКИ при имплантации устройства для РТ критерием включения пациентов была продолжительность комплекса QRS ≥ 120 мс [37]. Анализ

исследуемых подгрупп в отношении оценки влияния ширины комплекса QRS на эффективность РТ показал, что у пациентов с ХСН III–IV ФК, имевших длительность комплекса QRS ≥ 150 мс, значительно снижался уровень общей смертности и/или госпитализаций (COMPANION, CARE-HF) [38]. Ответ на РТ был менее выражен при уменьшении продолжительности комплекса QRS. Мета-анализ, проведенный R. M. Shah и соавт. [39], показал, что РТ не влияет на смертность от ХСН и число госпитализаций по поводу ХСН у пациентов с систолической недостаточностью и длительностью комплекса QRS ≤ 130 мс и связана с более высокой смертностью от всех причин по сравнению с имплантацией кардиовертера-дефибриллятора [39]. С учетом полученных данных экспертами Европейского общества кардиологов по диагностике и лечению ХСН (ESC, 2016) регламентировано, что РТ противопоказана пациентам с продолжительностью комплекса QRS < 130 мс (класс III, уровень доказательности A) [4].

Вопрос оценки эффективности РТ является актуальной проблемой. В систематическом обзоре B. Fornwalt и соавт. [40] на основании анализа 26 публикаций, описывающих предикторы ответа на РТ, выделены 17 различных критериев, которые можно объединить в показатели эхокардиографии (ЭхоКГ), свидетельствующие об обратном ремоделировании сердца, и клинические показатели (улучшение симптомов или прогноза ХСН) [40]. Объективной конечной точкой клинического эффекта считается уменьшение ФК ХСН на 1 позицию [41]. Кроме того, клиническим эффектом можно считать 10–25% прироста расстояния, пройденного в тесте с 6-минутной ходьбой, и повышение КЖ пациентов [42]. Одним из важных эхокардиографических критериев ответа на РТ считается увеличение ФВ ЛЖ на 5% и более [43]. В качестве ключевого параметра ответа на РТ также рассматривалось увеличение ФВ ЛЖ до 20% спустя год после РТ [44]. Поздний ответ на РТ (более 6 мес) в виде обратного ремоделирования ассоциирован с ишемической этиологией и ФК ХСН $< \text{III}$ [45].

Влияние позиционирования электродов на клинический эффект РТ

Система РТ представлена тремя стимулирующими электродами. Два из них – обычные стимуляционные электроды, традиционно расположенные в правом предсердии и ПЖ. Третий электрод предназначен для стимуляции ЛЖ. В большинстве случаев используется трансвенозный доступ для проведения левожелудочкового электрода, посредством которого электрод проводится через коронарный синус (КС) в венозную систему сердца и располагается в одной из ее ветвей на заднебоковой стенке ЛЖ; обычно это латеральная вена сердца [46–48].

Одним из первых влияние взаимного расположения желудочковых электродов на эффективность РТ продемонстрировал Е.К. Heist [49]. По данным рентгенограмм 51 пациента с РТ в прямой и боковой проекциях было установлено, что наибольшее расстояние между дистальными частями право- и левожелудочкового электродов коррелировало с более выраженным гемодинамическим ответом на РТ [50].

Принципиальный практический интерес имеет имплантация именно левожелудочкового электрода. Во многих случаях его положение ограничено анатомией венозного русла, возможностью фиксации электрода в нужном месте. Для оптимизации позиционирования левожелудочкового электрода были предложены различные алгоритмы, в том числе деление ЛЖ на сегменты, при этом установлено, что именно латеральная позиция имеет больший клинический эффект. В исследовании F.M. Merchant и соавт. [51] было показано достоверное увеличение смертности, уменьшение степени обратного ремоделирования ЛЖ, а также усугубление ФК ХСН в группе с апикальной позицией левожелудочкового электрода по сравнению с группой базальной или срединной зоны имплантации за период наблюдения 15 мес [52].

В большинстве исследований, касающихся топического расположения электродов, использовалась прямая визуализирующая методика – рентгенография либо рентгеноскопия с применением стандартных рентгенологических проекций. Данный метод применяется во время имплантации устройства или при подозрении на дислокацию, перелом электродов; при динамическом наблюдении за пациентами с РТ он, как правило, не используется. При оценке достоверности рентгенологических заключений по позиции желудочковых электродов в сравнении с данными компьютерной томографии оказалось, что заключения, полученные первым способом, достаточно субъективны: точность позиции ПЖ правожелудочкового электрода составила 37%, левожелудочкового электрода по длинной оси – 33%, по короткой – 41%; воспроизводимость данных – 64% для правожелудочкового электрода, 58% – для левожелудочкового электрода по длинной оси и 37% – по короткой оси [52].

Были предприняты попытки оптимизации выбора зоны стимуляции на основе детерминации зон механической диссинхронии миокарда. Так, имплантация левожелудочкового электрода относительно зоны максимальной внутрижелудочковой диссинхронии миокарда рассматривалась в работах С. Ypenburg и соавт. [53]. По данным тканевой доплерографии, самыми частыми зонами поздней активации ЛЖ являлись его задняя (36%) и боковая (33%) стенки; стимуляция в зоне поздней активации ЛЖ ассоциировалась с большим ответом на РТ и лучшим прогнозом через 6 мес наблюдения [54]. В исследовании

TARGET были выявлены более выраженное улучшение клинических и гемодинамических параметров, а также снижение смертности и уровня госпитализаций вследствие ХСН у пациентов с РТ, имплантация левожелудочкового электрода которым проводилась с учетом зоны наибольшей внутрижелудочковой диссинхронии [54]. Однако итоговое расположение левожелудочкового электрода, прежде всего, зависит от анатомии вен КС, наличия или отсутствия у пациента диафрагмальной стимуляции, а также свойств и стабильности положения самого электрода [54].

Большой вклад в ответ на РТ оказывает расстояние от стимулирующего полюса имплантированного левожелудочкового электрода до поздней зоны активации ЛЖ. Доказано, что при увеличении данного расстояния на величину более одного сегмента ЛЖ у пациентов не наблюдается отчетливого обратного ремоделирования через 6 мес и более после проведения РТ [55]. В настоящее время существует методики неинвазивного электрофизиологического картирования (НЭФК) [56], с помощью которых при полной БЛНПГ визуализируется зона поздней активации. При этом реконструкция трехмерной (3D) модели сердца при НЭФК выполняется по данным магнитно-резонансной и компьютерной томографии, что дает возможность дополнительно получить информацию о наличии фиброза или рубца ЛЖ, а также установить локализацию аритмогенных структур [57, 58]. Методика НЭФК, помимо хорошей визуализации расположения желудочковых электродов, позволяет соотносить анатомические данные с функциональными изменениями электрического проведения, что и представляет наибольший интерес в поиске факторов повышения ответа на РТ [59].

Характеристика инновационных технологий в имплантации электродов и оптимизации их позиционирования

Известно, что локализация электрода в ЛЖ в месте задержки электрической активации связана с лучшим ответом на РТ. Было высказано предположение, что длительная задержка электрической проводимости между электродами, имплантированными в ПЖ и КС, во время стимуляции ПЖ (индекс RLD) коррелирует с лучшим клиническим результатом. В исследовании, проведенном на выборке из 97 пациентов, позиция электродов была оценена в 40 случаях правой передней косой, в 40 случаях левой передней наклонной позиции и отнесена к одному из 11 предварительно определенных сегментов схематического изображения стенок ЛЖ. Наиболее выраженный индекс RLD был установлен в базальном и среднем боковых сегментах (82 и 78% соответственно). Индекс RLD имел обратную корреля-

цию с длительностью комплекса QRS при бивентрикулярной стимуляции ($p=0,0001$) [60].

Оптимизация позиционирования электрода в КС по отношению к последней активированной области ЛЖ очень важна для повышения ответа на РТ. Определение взаимосвязи между показателем задержки импульса в КС (CSDI), эхокардио- и электрографическим ответом на лечение было проведено в исследовании, включавшем 137 пациентов с ХСН с QRS ≥ 120 мс, БЛНПГ и ФВ ЛЖ $< 35\%$, находящихся на РТ. Установлено, что индекс CSDI является независимым предиктором значительного уменьшения конечного систолического объема ЛЖ при РТ ($p < 0,001$), а также повышения ФВ ЛЖ ($r=0,244$; $p=0,004$) и уменьшения ширины комплекса QRS ($r=0,178$; $p=0,046$). Можно судить о том, что CSDI может быть использован как маркер для прогнозирования положительного ответа на РТ [61].

Доступ к коронарной венозной системе необходим для проведения различных видов интервенционных вмешательств, включая РТ. Поэтому характеристика коронарной венозной анатомии может облегчить понимание для улучшения доступа к этим методам и последующего совершенствования терапии [62]. В исследовании J. H. Spencer и соавт. [63] проводилось размещение канюли в КС с помощью катетера с венограммным баллоном и введения контрастного вещества в венозную систему с получением компьютерных томографических изображений. С помощью реконструированной анатомии оценивались расстояния до КС, угол ветви, длина дуги, извилистость, количество ветвей и диаметр ости для каждой крупной коронарной вены. У 29% образцов отсутствовала венозная ветвь, расположенная на нижней боковой стороне сердца, достаточно большой, чтобы соответствовать 5-мерному стимулятору. Никаких существенных различий в анатомии не было обнаружено между подгруппами с различными видами кардиологической патологии. Анатомический подход, используемый в этом исследовании, позволил разработать уникальную базу данных коронарной анатомии, которая может быть использована для оптимизации дизайна и доставки сердечных устройств [61].

Альтернативные методы имплантации устройства для РТ

В исследовании ALSYNC (2013) проведена оценка эффективности и безопасности эндокардиальной стимуляции (ЭКС) ЛЖ с использованием стимулятора, имплантированного посредством единого доступа на грудной клетке. Исследование проведено в 18 кардиологических центрах у пациентов, получающих РТ, с низким уровнем ответа на терапию. Первичной целью исследования была оценка безопасности при 6-месячном контроле, которая

определялась как отсутствие осложнений, связанных с системой доставки имплантата, процедурой имплантации $\geq 70\%$. Успешность внедрения имплантата составила 89,4%. Осложнения отсутствовали у 82,2% пациентов через 6 мес наблюдения (95% ДИ от 75,6 до 88,8). Через 6 мес ФК ХСН снизился у 59% пациентов, а у 55% установлено снижение конечного систолического объема ЛЖ на 15% и выше [63].

Препятствия для проведения имплантации ЭКС могут служить причиной отсутствия эффекта РТ. Система WiSE-CRT была разработана для решения данной проблемы с использованием бивентрикулярной стимуляции через введение беспроводного электрода в эндокард ЛЖ. Для оценки эффективности и безопасности данного метода проведено исследование SELECT-LV (Safety and Performance of Electrodes implanted in the Left Ventricle, 2017). Процедура была успешной в 97,1% ($n=34$) случаев имплантации в течение 6 мес. Наиболее распространенными показаниями к эндокардиальной стимуляции ЛЖ были сложная анатомия КС, отрицательный ответ на обычную РТ и высокий порог стимуляции КС. В общей сложности у 28 (84,8%) пациентов отмечено улучшение клинических симптомов, а 21 (66%) продемонстрировал абсолютное увеличение ФВ ЛЖ на 5% [64].

Еще одним альтернативным методом ЭКС является прямая стимуляция системы Гиса–Пуркинье, которая приводит к физиологической деполяризации желудочков, обеспечивает отсутствие меж- и внутрижелудочковой диссинхронии, синхронной кинетики створок АВ-клапанов [65]. При физиологической активации и сохранной проводимости миокард способен увеличить ФВ и улучшить гемодинамические параметры. В некоторых исследованиях показана возможность применения стимуляции пучка Гиса у пациентов с разной степенью нарушений АВ- и внутрижелудочковой проводимости, что имеет очевидные преимущества по сравнению с апикальной кардиостимуляцией [66, 67]. Данный способ ЭКС обеспечивает наиболее физиологическую стимуляцию миокарда желудочков при полной блокаде ножек пучка Гиса или предсердно-желудочковых блокадах.

Использование многополюсных электродов у пациентов с РТ

Около одной трети пациентов могут давать ответ на РТ в виде стимуляции диафрагмального нерва, что приводит к необходимости репозиции электрода хирургическим путем. В этом случае полезно применение многополюсного левожелудочкового электрода, который позволяет перепрограммировать вектор стимуляции ЛЖ, изменить полярность стимуляции и избежать стимуляции диафрагмы. Если биполярные электроды дают возможность 6 вариантов конфигурации полюсов сти-

муляции, то четырехполюсные электроды увеличивают ее до 17 вариантов, что позволяет провести индивидуальную оптимизацию РТ с увеличением гемодинамических показателей [68, 69].

Заключение

Таким образом, в настоящее время ресинхронизирующая терапия занимает важное место в лечении пациентов с хронической сердечной недостаточностью. Результаты многочисленных исследований показали, что применение ресинхронизирующей терапии оказывает наиболее выраженный положительный эффект

у амбулаторных пациентов с хронической сердечной недостаточностью II–IV функционального класса, с расширением комплекса QRS и блокадой левой ножки пучка Гиса. Отмечены снижение функционального статуса, а также повышение толерантности к физическим нагрузкам. Кроме уменьшения симптоматики хронической сердечной недостаточности, имеются доказательства обратного ремоделирования миокарда, повышения фракции выброса левого желудочка, снижения степени митральной регургитации. И наконец, все описанные изменения связаны со снижением частоты госпитализаций и смертности [70].

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Braunwald E. Shattuck lecture--cardiovascular medicine at the turn of the millennium: triumphs, concerns, and opportunities. *The New England Journal of Medicine*. 1997;337(19):1360–9. DOI: 10.1056/NEJM199711063371906
- Fomin I.V., Belenkov Yu.N., Mareev V.Yu., Ageev F.T., Badin Yu.V., Galyavich A.S. et al. Prevalence of chronic heart failure in European part of Russian Federation - Data of AGE-CHF (Part II). *Russian Heart Failure Journal*. 2006;7(3):112–5. [Russian: Фомин И.В., Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т., Бадин Ю.В., Галявич А.С. и др. Распространенность хронической сердечной недостаточности в Европейской части Российской Федерации – данные ЭПОХА–ХСН. *Журнал Сердечная Недостаточность*. 2006;7(3):112–5.]
- Mareev V.Yu., Fomin I.V., Ageev F.T., Arutiunov G.P., Begrambekova Yu.L., Belenkov Yu.N. et al. Clinical guidelines. Chronic heart failure (CHF). *Russian Heart Failure Journal*. 2017;18(1):3–40. [Russian: Мареев В.Ю., Фомин И.В., Агеев Ф.Т., Арутюнов Г.П., Беграмбекова Ю.Л., Беленков Ю.Н. и др. Клинические рекомендации. Хроническая сердечная недостаточность (ХСН). *Журнал Сердечная Недостаточность*. 2017;18(1):3–40]. DOI: 10.18087/rhfj.2017.1.2346
- Ponikowski PA, Voors AD, Anker S, Bueno H, Cleland JGF, Coats A et al. 2016 ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Russian Journal of Cardiology*. 2017;22(1):7–81. [Russian: Ponikowski PA, Voors AD, Anker S, Bueno H, Cleland JGF, Coats A et al. Рекомендации ESC по диагностике и лечению острой и хронической сердечной недостаточности 2016. *Российский кардиологический журнал*. 2017;22(1):7–81.]. DOI: 10.15829/1560-4071-2017-1-7-81
- Feygina EE, Artemieva MM, Postnikov AB, Tamm NN, Bloshchitsyna MN, Medvedeva NA et al. Detection of Neprilysin-Derived BNP Fragments in the Circulation: Possible Insights for Targeted Neprilysin Inhibition Therapy for Heart Failure. *Clinical Chemistry*. 2019;65(10):1239–47. DOI: 10.1373/clinchem.2019.303438
- Brignole M, Auricchio A, Baron-Esquivias G, Bordachar P, Boriani G, Breithardt OA et al. 2013 ESC Guidelines on Cardiac Pacing and Cardiac Resynchronization Therapy. *Revista Española de Cardiología (English Edition)*. 2014;67(1):58. DOI: 10.1016/j.rec.2013.11.003
- Bristow MR, Saxon LA, Boehmer J, Krueger S, Kass DA, De Marco T et al. Cardiac-resynchronization therapy with or without an implantable defibrillator in advanced chronic heart failure. *New England Journal of Medicine*. 2004;350(21):2140–50. DOI: 10.1056/NEJMoa032423
- Cleland JGF, Daubert J-C, Erdmann E, Freemantle N, Gras D, Kappenberger L et al. The effect of cardiac resynchronization on morbidity and mortality in heart failure. *The New England Journal of Medicine*. 2005;352(15):1539–49. DOI: 10.1056/NEJMoa050496
- Khazanie P, Hammill BG, Qualls LG, Fonarow GC, Hammill SC, Heidenreich PA et al. Clinical Effectiveness of Cardiac Resynchronization Therapy Versus Medical Therapy Alone Among Patients With Heart Failure: Analysis of the ICD Registry and ADHERE. *Circulation: Heart Failure*. 2014;7(6):926–34. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.113.000838
- Abraham WT, Fisher WG, Smith AL, Delurgio DB, Leon AR, Loh E et al. Cardiac Resynchronization in Chronic Heart Failure. *New England Journal of Medicine*. 2002;346(24):1845–53. DOI: 10.1056/NEJMoa013168
- Cleland JGF, Freemantle N, Erdmann E, Gras D, Kappenberger L, Tavazzi L et al. Long-term mortality with cardiac resynchronization therapy in the Cardiac Resynchronization-Heart Failure (CARE-HF) trial. *European Journal of Heart Failure*. 2012;14(6):628–34. DOI: 10.1093/eurjhf/hfs055
- Anand IS, Carson P, Galle E, Song R, Boehmer J, Ghali JK et al. Cardiac Resynchronization Therapy Reduces the Risk of Hospitalizations in Patients With Advanced Heart Failure: Results From the Comparison of Medical Therapy, Pacing and Defibrillation in Heart Failure (COMPANION) Trial. *Circulation*. 2009;119(7):969–77. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.793273
- Linde C, Abraham WT, Gold MR, Daubert JC, Tang ASL, Young JB et al. Predictors of short-term clinical response to cardiac resynchronization therapy: Predictors of CRT clinical response. *European Journal of Heart Failure*. 2017;19(8):1056–63. DOI: 10.1002/ejhf.795
- Santangeli P, Di Biase L, Pelargonio G, Dello Russo A, Casella M, Bartoletti S et al. Cardiac resynchronization therapy in patients with mild heart failure: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Interventional Cardiac Electrophysiology*. 2011;32(2):125–35. DOI: 10.1007/s10840-011-9584-y
- Abraham WT. Effects of Cardiac Resynchronization on Disease Progression in Patients With Left Ventricular Systolic Dysfunction, an Indication for an Implantable Cardioverter-Defibrillator, and Mildly Symptomatic Chronic Heart Failure. *Circulation*. 2004;110(18):2864–8. DOI: 10.1161/01.CIR.0000146336.92331.D1
- Lozano I, Bocchiardo M, Achtelek M, Gaita F, Trappe H-J, Daoud E et al. Impact of Biventricular Pacing on Mortality in a Randomized Crossover Study of Patients with Heart Failure and Ventricular Arrhythmias. *Pacing and Clinical Electrophysiology*. 2000;23(11P2):1711–2. DOI: 10.1111/j.1540-8159.2000.tb07001.x
- Linde C, Abraham WT, Gold MR, St. John Sutton M, Ghio S, Daubert C. Randomized Trial of Cardiac Resynchronization in Mildly Symptomatic Heart Failure Patients and in Asymptomatic Patients With Left Ventricular Dysfunction and Previous Heart Failure Symptoms. *Journal of the American College of Cardiology*. 2008;52(23):1834–43. DOI: 10.1016/j.jacc.2008.08.027

18. Moss AJ, Hall WJ, Cannom DS, Klein H, Brown MW, Daubert JP et al. Cardiac-resynchronization therapy for the prevention of heart-failure events. *New England Journal of Medicine*. 2009;361(14):1329–38. DOI: 10.1056/NEJMoa0906431
19. Tang ASL, Wells GA, Talajic M, Arnold MO, Sheldon R, Connolly S et al. Cardiac-resynchronization therapy for mild-to-moderate heart failure. *New England Journal of Medicine*. 2010;363(25):2385–95. DOI: 10.1056/NEJMoa1009540
20. Upadhyay GA, Choudhry NK, Auricchio A, Ruskin J, Singh JP. Cardiac Resynchronization in Patients With Atrial Fibrillation. *Journal of the American College of Cardiology*. 2008;52(15):1239–46. DOI: 10.1016/j.jacc.2008.06.043
21. Wilton SB, Leung AA, Ghali WA, Faris P, Exner DV. Outcomes of cardiac resynchronization therapy in patients with versus those without atrial fibrillation: A systematic review and meta-analysis. *Heart Rhythm*. 2011;8(7):1088–94. DOI: 10.1016/j.hrthm.2011.02.014
22. Bradley DJ, Bradley EA, Baughman KL, Berger RD, Calkins H, Goodman SN et al. Cardiac Resynchronization and Death From Progressive Heart Failure: A Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *JAMA*. 2003;289(6):730–40. DOI: 10.1001/jama.289.6.730
23. Cleland JGF, Daubert JC, Erdmann E, Freemantle N, Gras D, Kappenberger L et al. The CARE-HF study (CArdiac RESynchronization in Heart Failure study): rationale, design and end-points. *European Journal of Heart Failure*. 2001;3(4):481–9. DOI: 10.1016/S1388-9842(01)00176-3
24. Zhang Q, Zhou Y, Yu C-M. Incidence, definition, diagnosis, and management of the cardiac resynchronization therapy nonresponder. *Current Opinion in Cardiology*. 2015;30(1):40–9. DOI: 10.1097/HCO.0000000000000140
25. Champagne de Labriolle A. Influence of conduction time intervals on symptoms and exercise tolerance in patients with heart failure with left ventricular systolic dysfunction. *Heart*. 2005;91(9):1211–2. DOI: 10.1136/hrt.2004.043588
26. Bader H, Garrigue S, Lafitte S, Reuter S, Jais P, Haïssaguerre M et al. Intra-left ventricular electromechanical asynchrony. *Journal of the American College of Cardiology*. 2004;43(2):248–56. DOI: 10.1016/j.jacc.2003.08.038
27. Whinnett ZI, Davies JER, Willson K, Chow AW, Foale RA, Davies DW et al. Determination of optimal atrioventricular delay for cardiac resynchronization therapy using acute non-invasive blood pressure. *EP Europace*. 2006;8(5):358–66. DOI: 10.1093/europace/eul017
28. Duncan AM, Lim E, Clague J, Gibson DG, Henein MY. Comparison of segmental and global markers of dyssynchrony in predicting clinical response to cardiac resynchronization. *European Heart Journal*. 2006;27(20):2426–32. DOI: 10.1093/eurheartj/ehl179
29. Auricchio A, Fantoni C, Regoli F, Carbucicchio C, Goette A, Geller C et al. Characterization of Left Ventricular Activation in Patients With Heart Failure and Left Bundle-Branch Block. *Circulation*. 2004;109(9):1133–9. DOI: 10.1161/01.CIR.0000118502.91105.F6
30. Fung JW-H. Variable left ventricular activation pattern in patients with heart failure and left bundle branch block. *Heart*. 2004;90(1):17–9. DOI: 10.1136/heart.90.1.17
31. Blendea D, Singh JP. Lead positioning strategies to enhance response to cardiac resynchronization therapy. *Heart Failure Reviews*. 2011;16(3):291–303. DOI: 10.1007/s10741-010-9212-4
32. Singh JP, Heist EK, Ruskin JN, Harthorne JW. “Dialing-in” cardiac resynchronization therapy: Overcoming constraints of the coronary venous anatomy. *Journal of Interventional Cardiac Electrophysiology*. 2007;17(1):51–8. DOI: 10.1007/s10840-006-9050-4
33. Bax JJ, Abraham T, Barold SS, Breithardt OA, Fung JWH, Garrigue S et al. Cardiac Resynchronization Therapy: Part 1 - issues before device implantation. *Journal of the American College of Cardiology*. 2005;46(12):2153–67. DOI: 10.1016/j.jacc.2005.09.019
34. Bax JJ, Abraham T, Barold SS, Breithardt OA, Fung JWH, Garrigue S et al. Cardiac resynchronization therapy: Part 2 - issues during and after device implantation and unresolved questions. *Journal of the American College of Cardiology*. 2005;46(12):2168–82. DOI: 10.1016/j.jacc.2005.09.020
35. Berberian G, Quinn TA, Cabreriza SE, Garofalo CA, Barrios DM, Weinberg AD et al. Load dependence of cardiac output in biventricular pacing: Left ventricular volume overload in pigs. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 2006;131(3):666–70. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2005.09.017
36. Al-Majed NS, McAlister FA, Bakal JA, Ezekowitz JA. Meta-analysis: Cardiac Resynchronization Therapy for Patients With Less Symptomatic Heart Failure. *Annals of Internal Medicine*. 2011;154(6):401–12. DOI: 10.7326/0003-4819-154-6-201103150-00313
37. Kashani A, Barold SS. Significance of QRS Complex Duration in Patients With Heart Failure. *Journal of the American College of Cardiology*. 2005;46(12):2183–92. DOI: 10.1016/j.jacc.2005.01.071
38. Ghio S, Freemantle N, Scelsi L, Serio A, Magrini G, Pasotti M et al. Long-term left ventricular reverse remodelling with cardiac resynchronization therapy: results from the CARE-HF trial. *European Journal of Heart Failure*. 2009;11(5):480–8. DOI: 10.1093/eurjhf/hfp034
39. Shah RM, Patel D, Molnar J, Ellenbogen KA, Koneru JN. Cardiac-resynchronization therapy in patients with systolic heart failure and QRS interval ≤ 130 ms: insights from a meta-analysis. *Europace*. 2015;17(2):267–73. DOI: 10.1093/europace/euu214
40. Fornwalt BK, Sprague WW, BeDell P, Suever JD, Gerritse B, Merlino JD et al. Agreement Is Poor Among Current Criteria Used to Define Response to Cardiac Resynchronization Therapy. *Circulation*. 2010;121(18):1985–91. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.910778
41. Auger D, Ducharme A, Harel F, Marcotte F, Thibault B, O’Meara E. Patient assessment for cardiac resynchronization therapy: Past, present and future of imaging techniques. *Canadian Journal of Cardiology*. 2010;26(1):27–34. DOI: 10.1016/S0828-282X(10)70332-9
42. Chumarnaya T, Trifanova M, Lyubimtseva T, Lebedeva V, Poroshin I, Trukshina M et al. Impact of Interventricular Lead Distance on Cardiac Resynchronization Therapy Outcomes. 2017 Computing in Cardiology Conference. 2017. [Av. at: <http://elar.ufr.ru/handle/10995/75110>. DOI: 10.22489/CinC.2017.290-106]
43. Auricchio A, Stellbrink C, Sack S, Block M, Vogt J ürgen, Bakker P et al. long-term clinical effect of hemodynamically optimized cardiac resynchronization therapy in patients with heart failure and ventricular conduction delay. *Journal of the American College of Cardiology*. 2002;39(12):2026–33. DOI: 10.1016/S0735-1097(02)01895-8
44. Giannuzzi P, Mezzani A, Saner H, Björnstad H, Fioretti P, Mendes M et al. Physical activity for primary and secondary prevention. Position paper of the Working Group on Cardiac Rehabilitation and Exercise Physiology of the European Society of Cardiology. *European Journal of Cardiovascular Prevention & Rehabilitation*. 2003;10(5):319–27. DOI: 10.1097/01.hjr.0000086303.28200.50
45. Petrovic M, Petrovic M, Milasinovic G, Vujisic Tescic B, Trifunovic D, Petrovic O et al. Gauging the response to cardiac resynchronization therapy: The important interplay between predictor variables and definition of a favorable outcome. *Echocardiography*. 2017;34(3):371–5. DOI: 10.1111/echo.13453
46. Viveiros Monteiro A, Martins Oliveira M, Silva Cunha P, Nogueira da Silva M, Feliciano J, Branco L et al. Time to left ventricular reverse remodeling after cardiac resynchronization therapy: Better late than never. *Revista Portuguesa de Cardiologia*. 2016;35(3):161–7. DOI: 10.1016/j.repc.2015.11.008
47. Bleeker GB, Schalij MJ, Bax JJ. Importance of left ventricular lead position in cardiac resynchronization therapy. *European Heart Journal*. 2007;28(10):1182–3. DOI: 10.1093/eurheartj/ehm085
48. Perez AA, University of Miami Miller School of Medicine, Miami, FL, USA, Woo FW, University of Miami Miller School

- of Medicine, Miami, FL, USA, Tsang DC, University of Miami Miller School of Medicine, Miami, FL, USA et al. Transvenous Lead Extractions: Current Approaches and Future Trends. *Arrhythmia & Electrophysiology Review*. 2018;7(3):210–7. DOI: 10.15420/aer.2018.33.2
49. Heist EK. Left Ventricular Endocardial Cardiac Resynchronization Therapy Is Here, But Where Should We Place the Lead? *JACC: Clinical Electrophysiology*. 2018;4(7):869–71. DOI: 10.1016/j.jacep.2018.04.009
50. Singh JP, Houser S, Heist EK, Ruskin JN. The Coronary Venous Anatomy: a segmental approach to aid cardiac resynchronization therapy. *Journal of the American College of Cardiology*. 2005;46(1):68–74. DOI: 10.1016/j.jacc.2005.04.017
51. Merchant FM, Heist EK, McCarty D, Kumar P, Das S, Blendea D et al. Impact of segmental left ventricle lead position on cardiac resynchronization therapy outcomes. *Heart Rhythm*. 2010;7(5):639–44. DOI: 10.1016/j.hrthm.2010.01.035
52. Jackson LR, Piccini JP, Daubert JP, Hurwitz Koweek LM, Atwater BD. Localization of pacing and defibrillator leads using standard x-ray views is frequently inaccurate and is not reproducible. *Journal of Interventional Cardiac Electrophysiology*. 2015;43(1):5–12. DOI: 10.1007/s10840-015-9984-5
53. Ypenburg C, Van De Veire N, Westenberg JJ, Bleeker GB, Marsan NA, Henneman MM et al. Noninvasive Imaging in Cardiac Resynchronization Therapy-Part 2: Follow-up and Optimization of Settings. *Pacing and Clinical Electrophysiology*. 2008;31(12):1628–39. DOI: 10.1111/j.1540-8159.2008.01237.x
54. Khan FZ, Virdee MS, Palmer CR, Pugh PJ, O'Halloran D, Elvik M et al. Targeted Left Ventricular Lead Placement to Guide Cardiac Resynchronization Therapy: the TARGET study: a randomized, controlled trial. *Journal of the American College of Cardiology*. 2012;59(17):1509–18. DOI: 10.1016/j.jacc.2011.12.030
55. Auricchio A, Prinzen FW. Update on the pathophysiological basics of cardiac resynchronization therapy. *Europace*. 2008;10(7):797–800. DOI: 10.1093/europace/eun127
56. Wilton SB, Shibata MA, Sondergaard R, Cowan K, Semeniuk L, Exner DV. Relationship between left ventricular lead position using a simple radiographic classification scheme and long-term outcome with resynchronization therapy. *Journal of Interventional Cardiac Electrophysiology*. 2008;23(3):219–27. DOI: 10.1007/s10840-008-9287-1
57. Revishvili AS, Wissner E, Lebedev DS, Lemes C, Deiss S, Metzner A et al. Validation of the mapping accuracy of a novel non-invasive epicardial and endocardial electrophysiology system. *Europace*. 2015;17(8):1282–8. DOI: 10.1093/europace/euu339
58. Zubarev S.V., Chmelevsky M.P., Budanova M.A., Trukshina M.A., Lyubimtseva T.A., Lebedeva V.K. et al. Noninvasive Electrophysiological Mapping in Patients With Complete Left Bundle Branch Block and Different Modes of Biventricular Pacing. *Kardiologiia*. 2017;57(5):33–7. [Russian: Зубарев С.В., Чмелевский М.П., Буданова М.А., Трукшина М.А., Любимцева Т.А., Лебедева В.К. и др. Возможности неинвазивного электрофизиологического картирования у больных с полной блокадой левой ножки пучка Гиса и различными режимами бивентрикулярной электрокардиостимуляции. *Кардиология*. 2017;57(5):33–7]. DOI: 10.18565/cardio.2017.5.33-37
59. Kashtanova S.Yu., Mironova N.A., Gupalo E.M., Gaman S.A., Malkina T.A., Tarasovskiy G.S. et al. Assessment of myocardial electrical dissynchrony by noninvasive activation mapping and its role in achieving the success of cardiac resynchronization. *Kardiologiia*. 2019;59(4S):21–32. [Russian: Каштанова С.Ю., Миронова Н.А., Гупало Е.М., Гаман С.А., Малкина Т.А., Тарасовский Г.С. и др. Оценка электрической диссинхронии миокарда с помощью неинвазивного активационного картирования и ее роль в достижении успеха проведения сердечной ресинхронизирующей терапии. *Кардиология*. 2019;59(4S):21–32]. DOI: 10.18087/cardio.2613
60. Zubarev S.V., Chmelevsky M.P., Budanova M.A., Trukshina M.A., Ryzhkov A.V., Pakhomov A.V. et al. Improving the methodology of surface non-invasive epi- and endocardial mapping in cases of intraventricular conduction disturbances. *Journal of Arrhythmology*. 2015;80:42–8. [Russian: Зубарев С.В., Чмелевский М.П., Буданова М.А., Трукшина М.А., Рыжков А.В., Пахомов А.В. и др. Совершенствование методики поверхностного неинвазивного эпи- и эндокардиального картирования при нарушениях внутрижелудочковой проводимости. *Вестник Аритмологии*. 2015;80:42–8]
61. Oddone D, Solari D, Nangah R, Arena G, Mureddu R, Giorgi D et al. Optimization of coronary sinus lead placement targeted to the longest right-to-left delay in patients undergoing cardiac resynchronization therapy: The Optimal Pacing SITE 2 (OPSITE 2) acute study and protocol. *Pacing and Clinical Electrophysiology*. 2017;40(12):1350–7. DOI: 10.1111/pace.13212
62. Koç M, Kaypakli O, Gözübüyük G, Yıldırım Şahin D. Coronary sinus lead delay index for optimization of coronary sinus lead placement. *Annals of Noninvasive Electrocardiology*. 2018;23(1):e12454. DOI: 10.1111/anec.12454
63. Spencer JH, Larson AA, Drake R, Iaizzo PA. A detailed assessment of the human coronary venous system using contrast computed tomography of perfusion-fixed specimens. *Heart Rhythm*. 2014;11(2):282–8. DOI: 10.1016/j.hrthm.2013.10.038
64. Morgan JM, Biffi M, Geller L, Leclercq C, Ruffa F, Tung S et al. ALternate Site Cardiac ResYNChronization (ALSINC): a prospective and multicentre study of left ventricular endocardial pacing for cardiac resynchronization therapy. *European Heart Journal*. 2016;37(27):2118–27. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv723
65. Reddy VY, Miller MA, Neuzil P, Søgaard P, Butter C, Seifert M et al. Cardiac Resynchronization Therapy With Wireless Left Ventricular Endocardial Pacing. *Journal of the American College of Cardiology*. 2017;69(17):2119–29. DOI: 10.1016/j.jacc.2017.02.059
66. Occhetta E, Bortnik M, Magnani A, Francalacci G, Piccinino C, Plebani L et al. Prevention of Ventricular Desynchronization by Permanent Para-Hisian Pacing After Atrioventricular Node Ablation in Chronic Atrial Fibrillation. *Journal of the American College of Cardiology*. 2006;47(10):1938–45. DOI: 10.1016/j.jacc.2006.01.056
67. Deshmukh P, Casavant DA, Romanynshyn M, Anderson K. Permanent, Direct His-Bundle Pacing: A Novel Approach to Cardiac Pacing in Patients With Normal His-Purkinje Activation. *Circulation*. 2000;101(8):869–77. DOI: 10.1161/01.CIR.101.8.869
68. Deshmukh PM, Romanynshyn M. Direct His-Bundle Pacing: Present and Future. *Pacing and Clinical Electrophysiology*. 2004;27(6 pt 2):862–70. DOI: 10.1111/j.1540-8159.2004.00548.x
69. Arias MA, Pachón M, Puchol A, Jiménez-López J, Rodríguez-Padial L. Acute and mid-term outcomes of transvenous implant of a new left ventricular quadripolar lead versus bipolar leads for cardiac resynchronization therapy: results from a single-center prospective database. *Cardiology Journal*. 2012;19(5):470–8. PMID: 23042310
70. Mehta PA, Shetty AK, Squirrel M, Bostock J, Rinaldi CA. Elimination of phrenic nerve stimulation occurring during CRT: Follow-up in patients implanted with a novel quadripolar pacing lead. *Journal of Interventional Cardiac Electrophysiology*. 2012;33(1):43–9. DOI: 10.1007/s10840-011-9598-5

Поступила 09.03.19 (Received 09.03.19)

Кошелева Н. А., Никитина Н. М., Андреева Е. Ю.

ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В. И. Разумовского» Минздрава России, Саратов, Россия

СЛУЧАЙ РЕДКОГО СОЧЕТАНИЯ СИСТЕМНОЙ КРАСНОЙ ВОЛЧАНКИ, АНТИФОСФОЛИПИДНОГО СИНДРОМА И ИНФАРКТА МИОКАРДА

Ключевые слова: системная красная волчанка, антифосфолипидный синдром, инфаркт миокарда, антитромбоцитарная терапия.

Ссылка для цитирования: Кошелева Н. А., Никитина Н. М., Андреева Е. Ю. Случай редкого сочетания системной красной волчанки, антифосфолипидного синдрома и инфаркта миокарда. Кардиология. 2019;59(12):92–96.

РЕЗЮМЕ

Системная красная волчанка (СКВ) – системное аутоиммунное заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся широким спектром клинических проявлений с поражением различных органов и систем организма. Прогностически неблагоприятными факторами прогноза при СКВ считаются поражение сердца, почек, центральной нервной системы, развитие гематологических кризов и вторичного антифосфолипидного синдрома. Системную красную волчанку ряд авторов считает «новым» фактором риска атеросклероза. Общий риск инфаркта миокарда (ИМ) у пациентов с СКВ в 10 раз выше, чем в общей популяции. В статье приведено собственное клиническое наблюдение развития ИМ у женщины с СКВ, получающей терапию по поводу вторичного антифосфолипидного синдрома. Нечувствительность пациентки к клопидогрелю послужила причиной развития ИМ на фоне тройной антитромбоцитарной терапии.

Kosheleva N. A., Nikitina N. M., Andreeva E. Yu.

Saratov State Medical University named after V. I. Razumovsky, Saratov, Russia

CASE OF A COMBINATION OF LUPUS ERYTHEMATOSUS, ANTIPHOSPHOLIPID SYNDROME AND MYOCARDIAL INFARCTION

Keywords: systemic lupus erythematosus; antiphospholipid syndrome; myocardial infarction; antiplatelet therapy.

For citation: Kosheleva N. A., Nikitina N. M., Andreeva E. Yu. Cast a Combination of Lupus Erythematosus, Antiphospholipid Syndrome and Myocardial Infarction. Kardiologia. 2019;59(12):92–96.

SUMMARY

Systemic lupus erythematosus (SLE) is a systemic autoimmune disease of unknown etiology characterized by a wide range of clinical manifestations with damage to various organs and systems of the body. There are bad prognostic factors for SLE: damage to the heart, kidney, central nervous system, the development of hematological crises and secondary antiphospholipid syndrome. A number of authors consider systemic lupus erythematosus a “new” risk factor for atherosclerosis. The overall risk of myocardial infarction (MI) in patients with SLE is 10 times higher than in the general population. The article presents clinical case report of the development of myocardial infarction in a woman with SLE, receiving therapy for secondary antiphospholipid syndrome.

Information about the corresponding author: Kosheleva Natalia A. – MD, professor. E-mail: kosheleva2009@yandex.ru

Системная красная волчанка (СКВ) – системное аутоиммунное заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся широким спектром клинических проявлений с поражением различных органов и систем организма. Прогностически неблагоприятными факторами прогноза при СКВ считаются поражение сердца, почек, центральной нервной системы, развитие гематологических кризов и вторичного антифосфолипидного синдрома (АФС).

В статье приведено клиническое наблюдение случая развития инфаркта миокарда (ИМ) у женщины с СКВ, получающей терапию по поводу вторичного АФС.

Нечувствительность к клопидогрелю послужила причиной развития у пациентки ИМ на фоне трехкомпонентной антитромбоцитарной терапии.

Основной контингент пациентов в терапевтической клинике – это коморбидные больные. Сочетанная сердечно-сосудистая патология у больных ревматическими заболеваниями широко обсуждается в последнее десятилетие [1–4]. Разрабатываются мероприятия по снижению риска развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) у больных с ревматическими заболеваниями [5].

Заболеваемость СКВ колеблется от 4 до 250 случаев на 100 тыс. населения. Пик заболеваемости приходится

на возраст 15–25 лет. Женщины страдают этим заболеванием в 8–10 раз чаще мужчин [6, 7].

Ряд авторов считают СКВ «новым» фактором риска (ФР) развития атеросклероза [8]. Течение атеросклероза при СКВ имеет ряд особенностей. Общий риск развития ИМ у пациентов с СКВ в 10 раз выше, чем в общей популяции, даже после учета традиционных ФР [9]. Средний возраст развития ИМ у больных этой категории составляет 49 лет, что на 20 лет меньше, чем в общей популяции. У женщин с СКВ риск развития ИМ в возрасте 35–44 лет в 50 раз выше, чем у лиц без СКВ [10]. При СКВ нарушения коронарного кровотока, по данным сцинтиграфии, описаны у 40% пациентов [11].

Уровень С-реактивного белка (СРБ) ассоциируется с суммарным коронарным риском, толщиной интимы-медии (ТИМ) сонных артерий и может использоваться в качестве маркера риска развития ССЗ у мужчин с СКВ. Концентрации растворимых рецепторов фактора некроза опухоли α и лиганда рСБ40 взаимосвязаны с наличием атеросклероза и ТИМ сонных артерий при СКВ [12].

У 4% больных СКВ описана тромботическая окклюзия крупных коронарных артерий сердца с развитием ИМ [13]. Частота вовлечения сердца в патологический процесс составляет от 52 до 90%. Клинический атеросклероз, проявляющийся стенокардией, ИМ, поражением сосудов головного мозга и периферических сосудов, отмечается в 8,3–15,8% случаев [14]. Сосудистые катастрофы – ИМ и инсульт, связанные с атеросклеротическим поражением сосудов, приводят к преждевременной смерти больных СКВ.

Наличие традиционных ФР, таких как возраст старше 55 лет, курение, изменение липидного состава крови, не позволяет в полной мере объяснить повышение риска развития ССЗ, что наводит на мысль о роли аутоиммунных механизмов в ускоренном развитии атеросклероза [15].

В работе S. Manzi и соавт. [10] при анализе частоты развития ИМ и стенокардии у женщин различного возраста с СКВ (498 женщин, наблюдающихся в период с 1980 по 1993 г., 3522 человеко-лет) было установлено, что у женщин с СКВ в возрастной группе от 35 до 44 лет вероятность ИМ была более чем в 50 раз выше, чем у женщин ($n=2208$, 17519 человеко-лет) того же возраста в исследовании Framingham Offspring (отношение шансов 52,43 при 95% доверительном интервале от 21,6 до 98,5). Дебют СКВ в пожилом возрасте, большая продолжительность заболевания, продолжительность использования глюкокортикоидов и постменопаузальный статус – факторы, ассоциированные с развитием ССЗ. Ранее развитие ССЗ гораздо чаще встречалось у молодых женщин с СКВ в пременопаузе, чем в популяции. Недооценка проблемы

развития ССЗ у молодых пациенток с СКВ ведет к тому, что недостаточное внимание уделяется коррекции гиперхолестеринемии и других возможных ФР у больных СКВ.

У каждого второго пациента с СКВ выявляются антифосфолипидные антитела (АФА) [16]. Имеются данные о том, что АФА являются независимыми ФР доклинического атеросклероза – увеличения ТИМ [17]. В случае обнаружения АФА при СКВ риск развития тромбозов увеличивается до 60–70%, а в их отсутствие снижается до 10–15% [18]. Высокий уровень АФА коррелирует с риском развития ИМ у здоровых мужчин [19]. Однако остается открытым вопрос о взаимосвязи АФА с ускоренным развитием атеросклероза у больных СКВ [20–26]. Имеются сведения в пользу прокоагулянтной активности АФА, а не их роли в образовании атеросклеротических бляшек [27].

В лечении АФС используются антикоагулянты прямого действия и антиагреганты (низкие дозы ацетилсалициловой кислоты). У больных с АФС, получавших высокие дозы непрямых антикоагулянтов (прежде всего, варфарина), позволяющие поддерживать состояние гипокоагуляции на уровне международного нормализованного отношения (МНО) >3 , отмечалось достоверное снижение частоты рецидивирования тромботических осложнений [28].

Имеются данные о снижении частоты тромботических осложнений у больных с АФС, получающих гидроксихлорохин. Антималарийные препараты наряду с противовоспалительным действием оказывают антиромботическое (подавляют агрегацию и адгезию тромбоцитов, уменьшают размер тромба) и гиполипидемическое влияние. Можно ожидать и снижения риска развития ССЗ на фоне терапии. Однако не всегда применение антикоагулянтов эффективно.

Приводим клиническое наблюдение случая развития ИМ у женщины с СКВ, получающей антикоагулянтную терапию по поводу вторичного АФС.

Пациентка И., 53 л., поступила в отделение экстренной кардиологии с жалобами на появление давящих болей за грудиной длительностью более 20 мин, сопровождающихся чувством нехватки воздуха, холодным липким потом, повышение артериального давления (АД) до 170/100 мм рт. ст., трофические язвы правой голени.

Из анамнеза заболевания известно, что в 1991 г. (в возрасте 27 лет) был диагностирован тромбоз вен левой голени. Лечилась амбулаторно, терапию указать затрудняется. В 2006 г. (42 года) – тромбоз глубоких вен правого бедра. В 2011 г. (47 лет) – фотосенсибилизация, эритематозные пятна в зоне декольте; дискоидные очаги с гиперкератозом на коже нижних конечностей, сетчатое ливедо на нижних конечностях, трофические изменения

кожи нижних конечностей. При обследовании выявлены анемия, тромбоцитопения, повышение СОЭ до 30 мм/ч, уровня СРБ, положительный ревматоидный фактор, повышение титра антител к ДНК, положительный антинуклеарный фактор (АНФ).

На основании наличия 5 классификационных критериев Американской коллегии ревматологов (фотодерматит, дискоидная сыпь, гематологические нарушения, иммунологические нарушения – повышение титра антител к ДНК, положительный АНФ) был выставлен диагноз: системная красная волчанка, хроническое течение, активность 2-й степени. С учетом повторных эпизодов тромбоза, тромбоцитопении, молодого возраста пациентки был предположен АФС. При обследовании обнаружены положительный волчаночный антикоагулянт, антитела к кардиолипину, фосфатидилсерину, β_2 -гликопротеину, что 2 было расценено как наличие АФС у пациентки с СКВ.

После выписки из стационара пациентка постоянно принимала преднизолон 10 мг/сут, гидроксихлорохин 200 мг/сут, варфарин 5 мг/сут, который в последующем был заменен на апиксабан в дозе 10 мг/сут с положительным эффектом. Самочувствие оставалось удовлетворительным до 2014 г.

С 2014 г. (с 50 лет) пациентка отмечает повышение АД до 170/110 мм рт. ст. Постоянной антигипертензивной терапии не получала, при повышении АД принимала каптоприл в дозе 25 мг сублингвально. 16.04.2017 г. (в 53 года) отметила появление давящих болей за грудиной длительностью более 20 мин, сопровождающихся чувством нехватки воздуха, холодным липким потом. Была госпитализирована.

На электрокардиограмме (ЭКГ) подъем сегмента ST в отведениях I, AVL. Выставлен диагноз: ишемическая болезнь сердца, острый коронарный синдром с подъемом сегмента ST. Проведены тромболитический препаратом актилизе в дозе 100 мг, а затем селективная лево-правосторонняя коронарография, баллонная ангиопластика и стентирование ветви тупого края 1/огибающей артерии (ВТК1/ОА).

Объективно при поступлении: общее состояние тяжелое. При осмотре кожные покровы бледные, сетчатое ливедо на нижних конечностях, трофические язвы правой голени. Индекс массы тела 32,9 кг/м². Тоны сердца приглушены, ритмичные, частота сердечных сокращений 100 уд/мин, АД 110/70 мм рт. ст. В легких дыхание везикулярное, хрипов нет, частота дыхательных движений 18 в минуту.

Положительные маркеры некроза миокарда: тропонины Т и I положительные.

На ЭКГ в отведениях I, AVL сформировался зубец Q и наблюдалась закономерная динамика по зубцу Т и сегменту ST.

По данным эхокардиографии (ЭхоКГ), глобальная сократимость миокарда левого желудочка снижена, фракция выброса 41–44%, выраженная гипокинезия боковой стенки.

Выставлен диагноз: ИБС, Q-ИМ боковой стенки левого желудочка от 16.04.2017 г. Тромболитический препарат актилизе 100 мг. Селективная лево- и правосторонняя коронарография, реканализация острой окклюзии, тромбэкстракция, баллонная ангиопластика и стентирование ВТК1/ОА 16.04.2017 г. Артериальная гипертензия 3-й степени, риск 4. СКВ, хроническое течение, активность 2-й степени. АФС. Хроническая сердечная недостаточность II функционального класса.

В кардиологическом отделении проводилось лечение: тромбоАСС 100 мг/сут, клопидогрел 75 мг/сут, эноксапарин 0,8 мл/сут с последующим переходом на апиксабан в дозе 5 мг/сут, розувастатин 40 мг/сут, нитроглицерин 0,5 мг при болях в области сердца; периндоприл 2,5 мг/сут, метопролол 75 мг/сут, преднизолон в дозе 10 мг/сут, гидроксихлорохин 200 мг/сут.

26.06.17 г. у больной вновь рецидивируют давящие боли за грудиной, возникающие при небольшой физической нагрузке и в покое, длительностью до 5 мин, повторяющиеся до 3–4 раз в сутки, сопровождающиеся чувством нехватки воздуха, купирующиеся приемом нитратов.

По данным ЭКГ и ЭхоКГ, без динамики. Была выполнена селективная лево- и правосторонняя коронарография. Реканализация окклюзии стента ВТК1. Тромбоаспирация. Баллонная ангиопластика ВТК1. Баллонная ангиопластика и стентирование передней нисходящей артерии от 29.06.17 г.

Кардиомаркеры, тропонины Т и I отрицательные. Возникает вопрос: почему при трехкомпонентной антитромбоцитарной терапии у пациентки развился тромбоз стента?

По данным литературы, у пациентов с АФС не отмечено нарастания дисфункции эндотелия [29]. Это подтверждает гипотезу о том, что циркулирующие АФА взаимодействуют с β_2 -гликопротеином в стенке сосуда и не участвуют в образовании атеросклеротических бляшек и тромбоза.

С диагностической целью был выполнен тест на чувствительность к клопидогрелу и ацетилсалициловой кислоте, по результатам которого у пациентки установлена нечувствительность к клопидогрелу. В связи с этим клопидогрел был заменен на тикагрелор в дозе 90 мг 2 раза в сутки.

На фоне лечения боли в области сердца не рецидивировали. После стабилизации состояния пациентка была выписана на амбулаторное лечение.

Заключение

Данное клиническое наблюдение демонстрирует сочетание у 53-летней пациентки системной красной волчанки, антифосфолипидного синдрома и инфаркта миокарда. Ускоренное развитие атеросклероза при системной красной волчанке не может быть объяснено исключительно традиционными факторами риска [29]. Стабильность атеросклеротической бляшки связана с балансом биологически-активных веществ, в том числе цитокинов [30]. Нарушение этого баланса, формирование различных цитокиновых каскадов обуславливают нестабильность атеросклеротической бляшки, что приводит к развитию инфаркта миокарда, инсульта, различных тромботических состояний. Раннее начало сердечно-сосудистых заболеваний – серьезная проблема для многих пациентов с системной красной волчанкой. Сердечно-сосудистые осложнения у них развива-

ются чаще и в более раннем возрасте, чем в остальной популяции.

Пациентке проводилась трехкомпонентная анти-тромбоцитарная терапия с учетом антифосфолипидного синдрома, способная предотвратить коронарные осложнения, однако на фоне терапии у пациентки развился инфаркт миокарда. С целью поиска возможных причин для развития инфаркта миокарда был проведен тест на чувствительность к клопидогрелу и ацетилсалициловой кислоте. По результатам теста у пациентки установлена нечувствительность к клопидогрелу, что и послужило причиной развития инфаркта миокарда на фоне трехкомпонентной антитромбоцитарной терапии.

Конфликт интересов:

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Nikitina N.M., Afanasyev I.A., Rebrov A.P. Comorbidity in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology Science and Practice*. 2015;53(2):149–54. [Russian: Никитина Н.М., Афанасьев И.А., Ребров А.П. Коморбидность у больных ревматоидным артритом. *Научно-практическая ревматология*. 2015;53(2):149–54]. DOI: 10.14412/1995-4484-2015-149-154
2. Moltó A, Nikiphorou E. Comorbidities in Spondyloarthritis. *Frontiers in Medicine*. 2018;5:62. DOI: 10.3389/fmed.2018.00062
3. Popkova T.V., Alekberova Z.S., Aleksandrova E.N., Bulgakova O.V., Nasonov E.L. Risk factors of cardiovascular disorders and atherosclerosis in systemic lupus red. *Scientific and practical rheumatology*. 2004;4:10–4. [Russian: Попкова Т.В., Алекберова З.С., Александрова Е.Н., Булгакова О.В., Насонов Е.Л. Факторы риска кардиоваскулярных нарушений и атеросклероза при системной красной волчанке. *Научно-Практическая Ревматология*. 2004;4:10–4]
4. Di Minno M, Iervolino S, Lupoli R, Russolillo A, Coppola A, Peluso R et al. Cardiovascular Risk in Rheumatic Patients: The Link between Inflammation and Atherothrombosis. *Seminars in Thrombosis and Hemostasis*. 2012;38(05):497–505. DOI: 10.1055/s-0032-1306433
5. Peters MJL, Symmons DPM, McCarey D, Dijkmans BAC, Nicola P, Kvien TK et al. EULAR evidence-based recommendations for cardiovascular risk management in patients with rheumatoid arthritis and other forms of inflammatory arthritis. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2010;69(2):325–31. DOI: 10.1136/ard.2009.113696
6. Alekberova Z.S., Aleksandrova E.N., Alekseeva L.I. Russian clinical recommendations. *Rheumatology*. ed. by Nasonov E.L. -M.: GEOTAR-Media; 2017. - 456 p. [Russian: Алекберова З.С., Александрова Е.Н., Алексеева Л.И. и др. под редакцией Насонова Е.Л. Российские клинические рекомендации. *Ревматология*. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017. - 456 с]. ISBN 978-5-9704-4261-6
7. Nasonov E.L., Nasonova V.A. *Rheumatology: National Leadership*. -M.: GEOTAR-Media; 2008. - 714 p. [Russian: Насонов Е.Л., Насонова В.А. *Ревматология: национальное руководство*. – М.: ГЭОТАР-Медиа; 2008. – 714 с]. ISBN 978-5-9704-0672-4
8. Stojan G, Petri M. Atherosclerosis in Systemic Lupus Erythematosus: *Journal of Cardiovascular Pharmacology*. 2013;62(3):255–62. DOI: 10.1097/FJC.0b013e31829dd857
9. Esdaile JM, Abrahamowicz M, Grodzicky T, Li Y, Panaritis C, du Berger R et al. Traditional Framingham risk factors fail to fully account for accelerated atherosclerosis in systemic lupus erythematosus. *Arthritis and Rheumatism*. 2001;44(10):2331–7. DOI: 10.1002/1529-0131(200110)44:10<2331::aid-art395>3.0.co;2-i
10. Manzi S, Meilahn EN, Rairie JE, Conte CG, Medsger TA, Jansen-McWilliams L et al. Age-specific Incidence Rates of Myocardial Infarction and Angina in Women with Systemic Lupus Erythematosus: Comparison with the Framingham Study. *American Journal of Epidemiology*. 1997;145(5):408–15. DOI: 10.1093/oxfordjournals.aje.a009122
11. Karpenko Yu.Yu., Sudakov A.V. Pathology of internals at a late stage of a system red volchanka. *Systems analysis and management in biomedical systems*. 2011;10(4):936–41. [Russian: Карпенко Ю.Ю., Судakov А.В. Патология внутренних органов при поздней стадии системной красной волчанки. Системный анализ и управление в биомедицинских системах. 2011;10(4):936–41]
12. Ilyina A.E., Klyukvina N.G., Aleksandrova E.N., Popkova T.V., Novikov A.A., Novikova D.S. et al. Soluble receptors of TNF-alpha: association with atherosclerotic vascular affection in systemic lupus erythematosus in males. *Therapeutic Archive*. 2006;78(6):20–4. [Russian: Ильина А.Е., Ключкина Н.Г., Александрова Е.Н., Попкова Т.В., Новиков А.А., Новикова Д.С. и др. Растворимые рецепторы α-фактора некроза опухоли: связь с атеросклеротическим поражением сосудов при системной красной волчанке у мужчин. *Терапевтический архив*. 2006;78(6):20–4]
13. Rajagopalan S, Somers EC, Brook RD, Kehrer C, Pfenninger D, Lewis E et al. Endothelial cell apoptosis in systemic lupus erythematosus: a common pathway for abnormal vascular function and thrombosis propensity. *Blood*. 2004;103(10):3677–83. DOI: 10.1182/blood-2003-09-3198
14. Nasonov E.L. Antiphospholipid syndrome. -M.: Litterra; 2004. - 440 p. [Russian: Насонов Е.Л. Антифосфолипидный синдром. – М.: Литтерра, 2004. – 440 с]. ISBN 978-5-98216-010-2
15. Bessant R, Duncan R, Ambler G, Swanton J, Isenberg DA, Gordon C et al. Prevalence of conventional and lupus-specific risk factors for cardiovascular disease in patients with systemic lupus erythematosus: A case-control study. *Arthritis & Rheumatism*. 2006;55(6):892–9. DOI: 10.1002/art.22343
16. Reshetnyak T.M., Alekberova Z.S., Alexandrova E.N. The clinical and immunological aspects of anti-phospholipid syndrome. *Annals of the Russian academy of medical sciences*. 2003;7:31–4. [Russian: Решетник Т.М., Алекберова З.С., Александрова Е.Н. Клинико-иммунологические аспекты антифосфолипидного синдрома. *Вестник Российской Академии медицинских наук*. 2003;7:31–4]

17. Margarita A LL. Atherosclerosis in Primary Antiphospholipid Syndrome: Summary of Clinical and Pathogenic Evidence. *Journal of Clinical & Experimental Cardiology*. 2014;5(2):293. DOI: 10.4172/2155-9880.1000293
18. Nasonov E.L. Antiphospholipid syndrome: diagnosis, clinic, treatment. *Russian Medical Journal*. 1998;6(18):4–6. [Russian: Насонов Е.Л. Антифосфолипидный синдром: диагностика, клиника, лечение. *Русский Медицинский Журнал*. 1998;6(18):4–6]
19. Wu R, Nityanand S, Berglund L, Lithell H, Holm G, Lefvert AK. Antibodies Against Cardiolipin and Oxidatively Modified LDL in 50-Year-Old Men Predict Myocardial Infarction. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 1997;17(11):3159–63. DOI: 10.1161/01.ATV.17.11.3159
20. Vaarala O, Mänttari M, Manninen V, Tenkanen L, Puurunen M, Aho K et al. Anti-Cardiolipin Antibodies and Risk of Myocardial Infarction in a Prospective Cohort of Middle-Aged Men. *Circulation*. 1995;91(1):23–7. DOI: 10.1161/01.CIR.91.1.23
21. Roman MJ, Shanker B-A, Davis A, Lockshin MD, Sammaritano L, Simantov R et al. Prevalence and Correlates of Accelerated Atherosclerosis in Systemic Lupus Erythematosus. *New England Journal of Medicine*. 2003;349(25):2399–406. DOI: 10.1056/NEJMoa035471
22. Manzi S, Selzer F, Sutton-Tyrrell K, Fitzgerald SG, Rairie JE, Tracy RP et al. Prevalence and risk factors of carotid plaque in women with systemic lupus erythematosus. *Arthritis and Rheumatism*. 1999;42(1):51–60. DOI: 10.1002/1529-0131(199901)42:1<51::AID-ANR7>3.0.CO;2-D
23. Asanuma Y, Oeser A, Shintani AK, Turner E, Olsen N, Fazio S et al. Premature Coronary-Artery Atherosclerosis in Systemic Lupus Erythematosus. *New England Journal of Medicine*. 2003;349(25):2407–15. DOI: 10.1056/NEJMoa035611
24. Toloza SMA, Uribe AG, McGwin G, Alarcón GS, Fessler BJ, Bastian HM et al. Systemic lupus erythematosus in a multiethnic US cohort (LUMINA): XXIII. Baseline predictors of vascular events: Predictors of Vascular Events in SLE. *Arthritis & Rheumatism*. 2004;50(12):3947–57. DOI: 10.1002/art.20622
25. McMahon M, Grossman J, Skaggs B, FitzGerald J, Sahakian L, Ragavendra N et al. Dysfunctional proinflammatory high-density lipoproteins confer increased risk of atherosclerosis in women with systemic lupus erythematosus. *Arthritis & Rheumatism*. 2009;60(8):2428–37. DOI: 10.1002/art.24677
26. Pengo V, Bison E, Ruffatti A, Iliceto S. Antibodies to oxidized LDL/ β 2-glycoprotein I in antiphospholipid syndrome patients with venous and arterial thromboembolism. *Thrombosis Research*. 2008;122(4):556–9. DOI: 10.1016/j.thromres.2007.12.028
27. Gualtierotti R, Biggioggero M, Meroni PL. Cutting-Edge Issues in Coronary Disease and the Primary Antiphospholipid Syndrome. *Clinical Reviews in Allergy & Immunology*. 2013;44(1):51–6. DOI: 10.1007/s12016-011-8268-9
28. Meroni PL, Raschi E, Testoni C, Borghi MO. Endothelial cell activation by antiphospholipid antibodies. *Clinical Immunology*. 2004;112(2):169–74. DOI: 10.1016/j.clim.2004.02.015
29. Rho YH, Chung CP, Oeser A, Solus J, Raggi P, Gebretsadik T et al. Novel cardiovascular risk factors in premature coronary atherosclerosis associated with systemic lupus erythematosus. *The Journal of Rheumatology*. 2008;35(9):1789–94. PMID: 18634156
30. Hansson GK, Hermansson A. The immune system in atherosclerosis. *Nature Immunology*. 2011;12(3):204–12. DOI: 10.1038/ni.2001

Поступила 25.05.19 (Received 25.05.19)

Роксера®

розувастатин

5 мг, 10 мг, 15 мг, 20 мг



Верный курс на снижение СС риска

ПРОДЛЕВАЯ
МОЛОДОСТЬ
сосудов



90
таблеток



90
таблеток



90
таблеток



90
таблеток

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



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

Юпердио® – основа жизнеспасающей терапии пациентов с ХСН¹



Оптимальный результат на целевой дозе 200 мг 2 р/сутки⁶

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ЮПЕРДИО®

Перед началом применения ознакомьтесь с инструкцией по медицинскому применению. Вальсартан + сакубитрил, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 50 мг, 100 мг и 200 мг. РУ № ЛП-003532. **Показания к применению.** Хроническая сердечная недостаточность (II–IV класса по классификации NYHA) у пациентов с систолической дисфункцией с целью снижения риска сердечно-сосудистой смертности и госпитализации по поводу сердечной недостаточности. Препарат применяют в составе комбинированной терапии с другими препаратами для лечения хронической сердечной недостаточности в качестве замены ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) или антагонистов рецепторов ангиотензина II (АРА II). **Способ применения и дозы.** •Целевая (максимальная суточная) доза препарата Юпердио составляет 200 мг (102,8 мг + 97,2 мг) 2 раза в сутки. •Рекомендуемая начальная доза препарата Юпердио составляет 100 мг (51,4 мг + 48,6 мг) 2 раза в сутки. В зависимости от переносимости дозу препарата Юпердио следует увеличивать в два раза каждые 2–4 недели вплоть до достижения целевой (максимальной суточной) дозы 200 мг (102,8 мг + 97,2 мг) 2 раза в сутки. •У пациентов, не получавших ранее терапию ингибиторами АПФ или АРА II, или получавших эти препараты в низких дозах, начинать терапию препаратом Юпердио следует в дозе 50 мг (25,7 мг + 24,3 мг) 2 раза в сутки с медленным повышением дозы (удваивание суточной дозы 1 раз в 3–4 недели). •Применение препарата Юпердио возможно не ранее, чем через 36 часов после отмены ингибитора АПФ. •Пожилые пациенты: у пациентов старше 65 лет коррекция режима дозирования не требуется. •Препарат Юпердио не рекомендуется для применения у детей в возрасте до 18 лет в связи с отсутствием данных по эффективности и безопасности. •Нарушение функции почек: у пациентов с нарушениями функции почек легкой (рСКФ 60–90 мл/мин/1,73 м²) или умеренной степени тяжести (рСКФ 30–60 мл/мин/1,73 м²) коррекция дозы препарата не требуется. У пациентов с тяжелой степенью нарушения функции почек (рСКФ <30 мл/мин/1,73 м²) рекомендуемая начальная доза препарата составляет 50 мг два раза в сутки с соблюдением осторожности. •Нарушение функции печени: у пациентов с нарушениями функции печени легкой степени (класс А по классификации Чайлд – Пью) коррекция дозы препарата не требуется. У пациентов с нарушениями функции печени умеренной степени (класс В по классификации Чайлд – Пью) рекомендуемая начальная доза препарата составляет 50 мг два раза в сутки. Препарат Юпердио не рекомендуется к применению у пациентов с тяжелыми нарушениями функции печени (класс С по классификации Чайлд – Пью). •Способ применения: внутрь, независимо от приема пищи. **Противопоказания.** •Повышенная чувствительность к сакубитрилу или к вальсартану, а также к другим вспомогательным компонентам препарата. •Одновременное применение с иАПФ, а также период 36 часов после отмены иАПФ. •Наличие ангионевротического отека в анамнезе на фоне предшествующей терапии иАПФ или АРА II. •Наследственный ангионевротический отек. •Одновременное применение с препаратами, содержащими алискирен, у пациентов с сахарным диабетом или у пациентов с умеренным или тяжелым нарушением функции почек (рСКФ <60 мл/мин/1,73 м²). •Нарушение функции печени тяжелой степени (класс С по классификации Чайлд – Пью), билирубинный цирроз и холестаз. •Препарат Юпердио не рекомендуется для применения у детей в возрасте до 18 лет в связи с отсутствием данных по эффективности и безопасности. •Беременность, планирование беременности и период грудного вскармливания. •Одновременное применение с другими препаратами, содержащими АРА II, т. к. в состав препарата входит вальсартан. **Особые указания.** •Двойная блокда ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС): препарат Юпердио не следует применять одновременно с другими иАПФ в связи с риском развития ангионевротического отека. Применение препарата Юпердио возможно не ранее, чем через 36 часов после отмены иАПФ. Применение иАПФ возможно не ранее, чем через 36 часов после последнего приема препарата Юпердио. •При развитии артериальной гипотензии следует рассмотреть вопрос о коррекции дозы диуретиков, сопутствующих гипотензивных средств, а также об устранении иных причин развития артериальной гипотензии (например, гиповолемии). Если, несмотря на эти меры, состояние сохраняется, дозу препарата Юпердио следует уменьшить или препарат следует на время отменить. Окончательная отмена препарата обычно не требуется. Перед началом применения препарата Юпердио следует провести коррекцию содержания натрия в организме и/или восполнить ОЦК. •В случае клинически значимого ухудшения функции почек следует рассмотреть вопрос об уменьшении дозы препарата Юпердио. При применении препарата Юпердио у пациентов с тяжелыми нарушениями функции почек следует соблюдать осторожность. •Гиперкалиемия: препараты, способные увеличивать содержание калия в сыворотке крови (например, калийсберегающие диуретики, препараты калия) одновременно с препаратом Юпердио следует применять с осторожностью. В случае возникновения клинически значимой гиперкалиемии следует рассмотреть такие меры, как снижение потребления калия с пищей или коррекция дозы сопутствующих препаратов. Рекомендуется регулярно контролировать содержание калия в сыворотке крови, в особенности у пациентов с такими факторами риска, как тяжелые нарушения функции почек, сахарный диабет, гипотиреоз или диета с высоким содержанием калия. •Ангионевротический отек: при развитии ангионевротического отека препарат Юпердио следует немедленно отменить и назначить надлежащее лечение и наблюдение пациента до полного и стойкого разрешения всех возникших симптомов. Повторно назначать препарат Юпердио не следует. Применение препарата у пациентов с ангионевротическим отеком в анамнезе не изучено, следует соблюдать осторожность при применении препарата у пациентов данной категории, т. к. они могут быть подвержены повышенному риску развития ангионевротического отека. У пациентов с ангионевротическим отеком на фоне предшествующей терапии иАПФ или АРА II в анамнезе, а также у пациентов с наследственным ангионевротическим отеком применение препарата противопоказано. Пациенты негроидной расы могут быть более подвержены риску ангионевротического отека. У пациентов со стенозом почечной артерии препарат следует применять с осторожностью, регулярно контролировать функцию почек. •Беременность и период грудного вскармливания: применение препарата во время беременности и в период грудного вскармливания противопоказано. •Следует информировать пациентов с сохраненным репродуктивным потенциалом о возможных последствиях применения препарата во время беременности, а также о необходимости использования надежных методов контрацепции во время лечения препаратом и в течение недели после его последнего приема. **Побочное действие.** Очень часто (≥ 10%): гиперкалиемия, артериальная гипотензия, нарушение функции почек. Часто (1–9%): кашель, головокружение, почечная недостаточность, диарея, гипоталиемия, повышенная утомляемость, головная боль, обморок, тошнота, астения, ортостатическая гипотензия, головокружение. Нечасто (0,1–1%): ангионевротический отек, постуральное головокружение. Частота неизвестна – гиперчувствительность (включая кожную сыпь, кожный зуд, анафилактику). **Взаимодействие.** •Одновременное применение с препаратами, способными увеличивать содержание калия в сыворотке крови (например, калийсберегающие диуретики, препараты калия) одновременно с препаратом Юпердио следует применять с осторожностью. •Одновременное применение с препаратами, содержащими алискирен, у пациентов с сахарным диабетом или у пациентов с умеренным или тяжелым нарушением функции почек (рСКФ <60 мл/мин/1,73 м²) и не рекомендуется у других пациентов. Препарат Юпердио не следует применять ранее, чем через 36 часов после прекращения терапии ингибитором АПФ. Терапию ингибитором АПФ следует начинать не ранее, чем через 36 часов после приема последней дозы препарата Юпердио. •Одновременное применение с препаратами лития, калийсберегающими диуретиками, включая антагонисты минералокортикоидов (например, спиронолактон, триамтерен, амилорид), препаратами калия или заменителями соли, содержащими калий, нестероидными противовоспалительными средствами (НПВС), в т. ч. с селективными ингибиторами циклооксигеназы-2 (ингибиторами ЦОГ-2), ингибиторами ОАТ1В1, ОАТ1В3, ОАТ3 (например, ривастигмин, циклоспорин) или МРР2 (например, ритонавиром). За более подробной информацией о препарате обратиться к инструкции по медицинскому применению препарата Юпердио, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 50 мг, 100 мг, 200 мг. ООО «Новartis Фарма». PARADIM-HF – международное рандомизированное двойное слепое сравнительно-управляемое исследование в параллельных группах с активным контролем, медиана наблюдения 27 месяцев, пациенты с ХСН с ФВЛЖ <40%; n = 8442. ХСН – хроническая сердечная недостаточность, ЛЖ – левый желудочек, иАПФ – ингибитор ангиотензинпревращающего фермента. * В качестве иАПФ использовались анаприлин. 1. Клинические рекомендации ОССН – РКО – РНМОТ. Сердечная недостаточность: хроническая (ХСН) и острая декомпенсированная (ОДСН). Диагностика, профилактика и лечение. Кардиология. 2018;58(56). DOI: 10.18087 / cardio. 2475. 2. McMurray J.J.V. et al. N Engl J Med 2014; 371:993–1004. 16:81–25. 3. Packer M. et al. Circulation 2015;131:54–61. 4. Almfueth 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 Юпердио®.