

ИЗДАЕТСЯ С 1961 ГОДА

# КАРДИОЛОГИЯ

ЕЖЕМЕСЯЧНЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ



KARDIOLOGIJA

6'2020

Том 60

ПРИМЕНЕНИЕ СТАТИНОВ,  
АНТИКОАГУЛЯНТОВ, АНТИАГРЕГАНТОВ  
И АНТИАРИТМИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ  
У ПАЦИЕНТОВ С COVID-19

ПУЛЬС-ТЕРАПИЯ СТЕРОИДНЫМИ  
ГОРМОНАМИ БОЛЬНЫХ С КОРОНАВИРУСНОЙ  
ПНЕВМОНИЕЙ, ВЫЗВАННОЙ COVID-19  
(ИССЛЕДОВАНИЕ ПУТНИК)

ЧАСТОТА И ОБОСНОВАННОСТЬ  
НАЗНАЧЕНИЯ БЕТА-  
АДРЕНОБЛОКАТОРОВ У ПАЦИЕНТОВ  
С ХСНСФВ АНАЛИЗ ДИНАМИКИ  
ДАННЫХ РАНДОМИЗИРОВАННЫХ  
КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ

ЭФФЕКТИВНОСТЬ РЕАНИМАЦИОННЫХ  
МЕРОПРИЯТИЙ У ПАЦИЕНТОВ С ОИМ  
ПО ДАННЫМ ПОПУЛЯЦИОННОГО РЕГИСТРА

АГ ПОСЛЕ ТРАНСПЛАНТАЦИИ СЕРДЦА

ВЛИЯНИЕ ЭМПАГЛИФЛОЗИНА  
НА ФИЛЬТРАЦИОННУЮ ФУНКЦИЮ ПОЧЕК  
У ПАЦИЕНТОВ С ИБС, ПОДВЕРГНУТЫХ ЧКВ

ЭНДОВАСКУЛЯРНАЯ РЕВАСКУЛЯРИЗАЦИЯ  
ПРИ ОИМ С ПОДЪЕМОМ СЕГМЕНТА ST:  
РЕЗУЛЬТАТЫ 10-ЛЕТНЕГО НАБЛЮДЕНИЯ

ДИНАМИКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ  
ТРАНСМИТРАЛЬНОГО КРОВОТОКА  
И МАРКЕРОВ ФИБРОЗА  
МИОКАРДА У БОЛЬНЫХ ИМ

MACHINE LEARNING FOR THE DIAGNOSIS  
OF PULMONARY HYPERTENSION

SLEEP QUALITY AND VENTILATORY  
EFFICIENCY IN ELDERLY HF PATIENTS:  
A PILOT STUDY ON THE SHORT-TERM  
EFFECT OF 4-WEEK LOW-INTENSITY  
AEROBIC EXERCISE



Один из основных препаратов для  
лечения ХСН согласно  
национальным рекомендациям<sup>1</sup>

Превосходит иАПФ\* в снижении  
риска смерти и госпитализации<sup>2, 3</sup>

Способствует повышению фракции  
выброса ЛЖ<sup>4, 5</sup>

для пациентов с ХСН  
с систолической дисфункцией ЛЖ

# Юперлио® – основа жизнеспасающей терапии пациентов с ХСН<sup>1,2</sup>



Оптимальный результат  
на целевой дозе  
200 мг 2 р/сутки<sup>2,6</sup>

## КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ЮПЕРЛИО®

Перед началом применения ознакомьтесь с инструкцией по медицинскому применению. Вальсартан + сакубитрил, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 50 мг, 100 мг и 200 мг. РВ № 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 Юперлио составляет 200 мг (102,8 мг + 97,2 мг) 2 раза в сутки. \*Рекомендуемая начальная доза препарата Юперлио составляет 100 мг (51,4 мг + 48,6 мг) 2 раза в сутки. В зависимости от переносимости дозу препарата Юперлио 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 Юперлио 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 Юперлио возможно не ранее, чем через 36 часов после отмены ингибитора АПФ. \*Пожилые пациенты: у пациентов старше 65 лет коррекция режима дозирования не требуется. \*Препарат Юперлио 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 (СКФ 60–90 мл/мин/1,73 м²) или умеренной степени тяжести (СКФ 30–60 мл/мин/1,73 м²) коррекция дозы препарата не требуется. У пациентов с тяжелой степенью нарушения функции почек (СКФ <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 Юперлио 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 алкоксирен, у пациентов с сахарным диабетом или у пациентов с умеренным или тяжелым нарушением функции почек (СКФ <60 мл/мин/1,73 м²). \*Нарушение функции печени тяжелой степени (класс С по классификации Чайлд–Пью), биллиарный цирроз и холестаз. \*Препарат Юперлио 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. е. в состав препарата входит вальсартан. **Особые указания.** \*Двойная блокда ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС): препарат Юперлио не следует применять одновременно с другими препаратами в связи с риском развития ангионевротического отека. Применение препарата Юперлио возможно не ранее, чем через 36 часов после отмены иАПФ. Применение иАПФ возможно не ранее, чем через 36 часов после последнего приема препарата Юперлио. \*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 Юперлио следует уменьшить или препарат следует на время отменить. Окончательная отмена препарата обычно не требуется. Перед началом применения препарата Юперлио 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 Юперлио. При применении препарата Юперлио 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 Юперлио 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 и/или диета с высоким содержанием калия. \*Ангионевротический отек: при развитии ангионевротического отека препарат Юперлио следует немедленно отменить и назначить надлежащее лечение и наблюдение пациента до полного и стойкого разрешения всех возникших симптомов. Повторно назначать препарат Юперлио не следует. Применение препарата у пациентов с ангионевротическим отеком в анамнезе не изучено, следует соблюдать осторожность при применении препарата у пациентов данной категории, т. е. 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 нетретьей расы могут быть более подвержены риску ангионевротического отека. \*У пациентов со средним почечным артериальным давлением 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 пациенток с сокращенным 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. **Полочное действие.** Очень часто (> 10%): гиперкалиемия, артериальная гипотензия, нарушение функции почек. Часто (1–9%): кашель, головокружение, почечная недостаточность, диарея, гипотензия, повышенная утомляемость, головная боль, обморок, тошнота, астенция, ортостатическая гипотензия, головное головокружение. Нечасто (0,1–1%): ангионевротический отек, постуральное головокружение. Частота неизвестна – гиперчувствительность (включая кожную сыпь, кожный зуд, ангиоэдем). **Взаимодействие.** \*Одновременное применение противопоказано: противопоказано одновременное применение препарата Юперлио с алкоксирен-содержащими препаратами у пациентов с сахарным диабетом или с нарушениями функции почек (СКФ <60 мл/мин/1,73 м²) и не рекомендуется у других пациентов. Препарат Юперлио 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 Юперлио. \*Одновременное применение не рекомендуется: АРА, одновременное применение препарата с алкоксиреном противопоказано у пациентов с нарушением функции почек (СКФ < 60 мл/мин/1,73 м²). \*Следует соблюдать осторожность при одновременном применении препарата Юперлио со статинами, симпатомиметиками, 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 OATP1B1, OATP1B3, OAT3 (например, ривалтином, циклопорином) или MPR2 (например, ритонавином). За более подробной информацией о препарате обратитесь к инструкции по медицинскому применению препарата Юперлио, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 50 мг, 100 мг, 200 мг. ООО «Новartis Фарма».

PARADIGM-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 эналаприлат.

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; 16:817–25; 3. Packer M, et al. Circulation 2015;131:54–61. 4. Almfueh 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 Юперлио®.

Материал предназначен для специалистов здравоохранения.

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

# КАРДИОЛОГИЯ

ЕЖЕМЕСЯЧНЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

## KARDIOLOGIJA

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

## 6'2020

## Том 60

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.,  
Мареев Ю. В., Савина Н. М., Явелов И. С.

### ИЗДАТЕЛЬ

ООО «КлиниМед Консалтинг»  
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

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

### РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

|                                |                             |                          |
|--------------------------------|-----------------------------|--------------------------|
| Адамян К. Г. (Армения)         | Джусипов А. К. (Казахстан)  | Мареев Ю. В. (Москва)    |
| Азизов В. А. (Азербайджан)     | Иоселиани Д. Г. (Москва)    | Попович М. И. (Молдавия) |
| Атьков О. Ю. (Москва)          | Карпов Р. С. (Томск)        | Савина Н. М. (Москва)    |
| Белов Ю. В. (Москва)           | Коваленко В. Н. (Украина)   | Терещенко С. Н. (Москва) |
| Габинский Я. Л. (Екатеринбург) | Курбанов Р. Д. (Узбекистан) | Чазов Е. И. (Москва)     |
|                                |                             | 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 18.06.2020. Тираж 17 500 экз.

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



# Содержание

## РЕДАКЦИОННАЯ СТАТЬЯ

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |   |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|
| Применение статинов, антикоагулянтов, антиагрегантов и антиаритмических препаратов у пациентов с COVID-19. Согласованная позиция экспертов Российского кардиологического общества, Евразийской ассоциации терапевтов, Национального общества по атеротромбозу, Общества специалистов по неотложной кардиологии, Евразийской аритмологической ассоциации<br>Шляхто Е. В., Арутюнов Г. П., Беленков Ю. Н., Тарловская Е. И., Конради А. О., Панченко Е. П., Явелов И. С., Терещенко С. Н., Ардашев А. В., Арутюнов А. Г., Григорьева Н. Ю., Джунусбекова Г. А., Драпкина О. М., Желяков Е. Г., Канорский С. Г., Колоцей Л. В., Козилова Н. А., Комаров А. А., Кропачева Е. С., Мальчикова С. В., Митьковская Н. П., Орлова Я. А., Петрова М. М., Ребров А. П., Сисакян А. С., Скибицкий В. В., Снежицкий В. А., Сугралиев А. Б., Фомин И. В., Чесникова А. И., Шапошник И. И. . . . . | 4 |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|

## ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |    |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Пульс-Терапия стероидными гормонами больных с Коронавирусной пневмонией, вызванной COVID-19, системным воспалением и риском венозных тромбозов и тромбоэмболий (исследование ПУТНИК)<br>Мареев В. Ю., Орлова Я. А., Павликова Е. П., Мацкеплишвили С. Т., Краснова Т. Н., Малахов П. С., Самоходская Л. М., Мершина Е. А., Синицин В. Е., Мареев Ю. В., Калинин А. Л., Беграмбекова Ю. Л., Камалов А. А. . . . . | 15 |
| Частота и обоснованность назначения бета-адреноблокаторов у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и сохраненной фракцией выброса: анализ динамики данных рандомизированных клинических исследований<br>Кохан Е. В., Киякбаев Г. К., Кобалава Ж. Д. . . . .                                                                                                                                          | 30 |
| Эффективность реанимационных мероприятий у пациентов с острым инфарктом миокарда по данным популяционного регистра<br>Гарганеева А. А., Павлова К. Н., Кужелева Е. А. . . . .                                                                                                                                                                                                                                    | 41 |
| Новые возможности в повышении эффективности лечения больных стабильной стенокардией<br>Григорьева Н. Ю., Вилкова О. Е., Самолюк М. О., Колосова К. С. . . . .                                                                                                                                                                                                                                                    | 47 |
| Артериальная гипертензия после трансплантации сердца<br>Симоненко М. А., Федотов П. А., Сазонова Ю. В., Борцова М. А., Ситникова М. Ю., Карпенко М. А., Беляева Н. Н., Николаев Г. В., Гордеев М. Л. . . . .                                                                                                                                                                                                     | 53 |
| Влияние бромокриптина на клинические и лабораторные показатели у больных с перипаретальной кардиомиопатией<br>Курбанов Р. Д., Мирзарахимова С. Т., Абдуллаев Т. А., Цой И. А. . . . .                                                                                                                                                                                                                            | 58 |
| Влияние эмпаглифлозина на фильтрационную функцию почек у пациентов с ишемической болезнью сердца, подвергнутых чрескожному коронарному вмешательству<br>Хорлампенко А. А., Каретникова В. Н., Кочергина А. М., Игнатова Ю. С., Дылева Ю. А., Груздева О. В., Барбараш О. Л. . . . .                                                                                                                              | 63 |



|                                                                                                                                                                                                                                                                                        |     |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| Эндоваскулярная реваскуляризация при остром инфаркте миокарда<br>с подъемом сегмента ST: результаты 10-летнего наблюдения<br>Бессонов И. С., Кузнецов В. А., Дьякова А. О., Горбатенко Е. А.,<br>Евламиева Л. Г., Кичерова О. А., Рейхерт Л. И., Няму А. М., Гулятьева Е. П. . . . . . | 69  |
| Распространенность инфаркта миокарда 2-го типа в структуре<br>летальности по данным многопрофильного стационара за 7 лет<br>Облавацкий Д. В., Болдуева С. А., Соловьева М. В., Винничук С. А., Михайлов Р. Р. . . . . .                                                                | 76  |
| Динамика показателей трансмитрального кровотока<br>и маркеров фиброза миокарда у больных инфарктом миокарда<br>Осокина А. В., Каретникова В. Н., Поликутина О. М., Иванова А. В.,<br>Артемова Т. П., Рыженкова С. Н., Авраменко О. Е., Груздева О. В., Барбараиш О. А. . . . . .       | 84  |
| Геморрагическая безопасность тикагрелора у больных острым коронарным<br>синдромом с подъемом сегмента ST после тромболитической терапии<br>Бочаров А. В., Сидоров Д. В. . . . . .                                                                                                      | 92  |
| Machine learning for the diagnosis of pulmonary hypertension<br>Fubao Zhu (co-first author), Dongxu Xu (co-first author), Yanyun Liu, Kun Lou, Zhuo He,<br>Hao Zhang, Yanhui Sheng, Rong Yang, Xinli Li, Xiangqing Kong, Haifeng Zhang, Weihua Zhou . . . . .                          | 96  |
| Sleep quality and ventilatory efficiency in elderly heart failure patients:<br>a pilot study on the short-term effect of 4-week low-intensity aerobic exercise<br>Walid Kamal Abdelbasset, Ahmad Osailan . . . . .                                                                     | 102 |

## ОБЗОРЫ

|                                                                                                                                                    |     |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| Внеклеточный матрикс сердца<br>и его изменения при фиброзе миокарда<br>Гриценко О. В., Чумакова Г. А., Шевляков И. В., Веселовская Н. Г. . . . . . | 107 |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|

## КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

|                                                                                                                                     |     |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| Артериит Такаясу на фоне врожденной аномалии сосудистого русла?<br>Бородина И. Э., Саблин И. В., Попов А. А., Агеев А. Н. . . . . . | 113 |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|

## КОНСЕНСУС ЭКСПЕРТОВ

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |     |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| Липидснижающая терапия для первичной профилактики у пациентов 75 лет и старше.<br>Консенсус экспертов Российской ассоциации геронтологов и гериатров,<br>Национального общества по изучению атеросклероза, Российского<br>кардиологического общества, Ассоциации клинических фармакологов<br>Котовская Ю. В., Ткачева О. Н., Сергиенко И. В. от имени комитета экспертов.<br><b>Комитет экспертов:</b> Беленков Ю. Н., Бойцов С. А., Бубнова М. Г., Булгакова С. В.,<br>Виллеваальде С. В., Воевода М. И., Галявич А. С., Гуревич В. С., Дроздова Л. Ю., Дупляков Д. В.,<br>Ежов М. В., Кухарчук В. В., Мильто А. С., Недогада С. В., Орлова Я. А., Остапенко В. С.,<br>Остроумова О. Д., Погосова Н. В., Рунихина Н. К., Сусеков А. В., Сычев Д. А.,<br>Фролова Е. В., Шарашкина Н. В., Шляхто Е. В., Якушин С. С. . . . . . | 119 |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|

Шляхто Е. В.<sup>1</sup>, Арутюнов Г. П.<sup>2</sup>, Беленков Ю. Н.<sup>3</sup>, Тарловская Е. И.<sup>4</sup>, Конради А. О.<sup>1</sup>, Панченко Е. П.<sup>5</sup>, Явелов И. С.<sup>6</sup>, Терещенко С. Н.<sup>5</sup>, Ардашев А. В.<sup>7</sup>, Арутюнов А. Г.<sup>2</sup>, Григорьева Н. Ю.<sup>4</sup>, Джунусбекова Г. А.<sup>8</sup>, Драпкина О. М.<sup>6</sup>, Желяков Е. Г.<sup>7</sup>, Канорский С. Г.<sup>9,5</sup>, Колодцев Л. В.<sup>10</sup>, Козиолова Н. А.<sup>11</sup>, Комаров А. Л.<sup>5</sup>, Кропачева Е. С.<sup>5</sup>, Мальчикова С. В.<sup>12</sup>, Митьковская Н. П.<sup>13</sup>, Орлова Я. А.<sup>7</sup>, Петрова М. М.<sup>14</sup>, Ребров А. П.<sup>15</sup>, Сисакян А. С.<sup>16</sup>, Скибицкий В. В.<sup>9</sup>, Снежицкий В. А.<sup>10</sup>, Сугралиев А. Б.<sup>17</sup>, Фомин И. В.<sup>4</sup>, Чесникова А. И.<sup>18</sup>, Шапошник И. И.<sup>19</sup>

<sup>1</sup> ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

<sup>2</sup> ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия

<sup>3</sup> ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

<sup>4</sup> ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, Нижний Новгород, Россия

<sup>5</sup> ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава России, Москва, Россия;

<sup>6</sup> ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Минздрава России, Москва, Россия

<sup>7</sup> ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М. В. Ломоносова», Москва, Россия

<sup>8</sup> Казахский медицинский университет последипломного образования, Алма-Аты, Республика Казахстан

<sup>9</sup> ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Краснодар, Россия

<sup>10</sup> УО «Гродненский государственный медицинский университет», Гродно, Республика Беларусь

<sup>11</sup> ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет им. акад. Е. А. Вагнера» Минздрава России, Пермь, Россия

<sup>12</sup> ФГБОУ ВО «Кировский государственный медицинский университет» Минздрава России, Киров, Россия

<sup>13</sup> Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Республика Беларусь

<sup>14</sup> ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России, Красноярск, Россия

<sup>15</sup> ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В. И. Разумовского» Минздрава России, Саратов, Россия

<sup>16</sup> Ереванский государственный медицинский университет, Ереван, Республика Армения

<sup>17</sup> Казахский национальный медицинский университет им. С. Д. Асфендиярова, Алма-Аты, Республика Казахстан

<sup>18</sup> ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия

<sup>19</sup> ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, Челябинск, Россия

## ПРИМЕНЕНИЕ СТАТИНОВ, АНТИКОАГУЛЯНТОВ, АНТИАГРЕГАНТОВ И АНТИАРИТМИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ У ПАЦИЕНТОВ С COVID-19

### Согласованная позиция экспертов Российского кардиологического общества, Евразийской ассоциации терапевтов, Национального общества по атеротромбозу, Общества специалистов по неотложной кардиологии, Евразийской аритмологической ассоциации

В статье обсуждаются актуальные вопросы лечения пациентов с COVID-19. Представлены современные данные о принципах назначения статинов, анти тромботических и антиаритмических препаратов. Подробно обсуждены особенности купирования нарушений ритма сердца у пациентов с коронавирусной инфекцией и взаимодействие антиаритмических и противовирусных препаратов. Представлены рекомендации по анти тромботической терапии для пациентов с COVID-19 на амбулаторном и госпитальном этапах лечения. Обсуждены вопросы взаимодействия анти тромботических и противовирусных препаратов.

**Ключевые слова** COVID-19; SARS-Cov-2; статины; коагулопатия; антикоагулянты; антиагреганты; инфаркт миокарда; аритмии; антиаритмические препараты

**Для цитирования** Shlyakhto E. V., Arutyunov G. P., Belenkov Yu. N., Tarlovskaya E. I., Konradi A. O., Panchenko E. P. et al. Use of Statins, Anticoagulants, Antiaggregants and Antiarrhythmic Drugs in Patients With COVID-19. The Agreed Experts' Position of Russian Society of Cardiology, Eurasian Association of Therapists, National Society on Atherothrombosis, Societies of Experts in Urgent Cardiology, Eurasian Arrhythmology Association. *Kardiologiya*. 2020;60(6):4–14. [Russian: Шляхто Е. В., Арутюнов Г. П., Беленков Ю. Н., Тарловская Е. И., Конради А. О., Панченко Е. П. и др. Применение статинов,



антикоагулянтов, антиагрегантов и антиаритмических препаратов у пациентов с COVID-19. Согласованная позиция экспертов Российского кардиологического общества, Евразийской ассоциации терапевтов, Национального общества по атеротромбозу, Общества специалистов по неотложной кардиологии, Евразийской аритмологической ассоциации. Кардиология. 2020;60(6):4–14.]

Автор для переписки

Тарловская Екатерина Иосифовна. E-mail: etarlovskaya@mail.ru

**П**ри инфицировании SARS-Cov-2 отмечено повреждающее действие вируса, приводящее к поражению эндотелия с формированием эндотелиита [1], коагулопатии с развитием синдрома диссеминированного свертывания крови (ДВС) [2], повышению активности симпатoadреналовой системы и тяжелой гипоксии [3]. В связи с этим большое значение имеет тактика лечения больных с COVID-19, в том числе эффективная гиполипидемическая, антитромботическая терапия, предупреждение и лечение нарушений ритма сердца (НРС).

## I. Статины у пациентов, инфицированных SARS-Cov-2

При коронавирусной инфекции положительный клинический эффект статинов связан с их плеiotропным действием: снижением выраженности воспаления, риска тромбообразования, восстановлением функции эндотелия, иммуномодулирующим действием [4–10]. В рекомендациях всех обществ по лечению COVID-19 отмечаются важность и обязательность применения статинов у пациентов с гиперлипидемией, инфицированных SARS-Cov-2.

Кроме того, в литературе представлены данные ретроспективного анализа электронной базы данных 3 043 пациентов, госпитализированных с лабораторно подтвержденным гриппом, который показал, что прием статинов до или во время госпитализации был связан со снижением риска смерти (OR=0,59, ДИ 95%, 0,38–0,92) [11].

Несмотря на отсутствие в настоящее время рандомизированных клинических исследований, данные, представленные в этом исследовании, позволяют с большой уверенностью рекомендовать следующее:

- продолжить прием статинов пациентам с COVID-19, которым эти препараты были назначены ранее по соответствующим показаниям;
- назначить статины пациентам с COVID-19, не получающим статины, но имеющим показания к назначению этих препаратов;
- назначать статины в следующих дозах: розувастатин – 20 мг, аторвастатин – 40 мг, питавастатин – 4 мг; правастатин – 80 мг (в такой дозе применяется в США при COVID-19; рекомендации Massachusetts General Hospital [12]);
- при назначении статинов учитывать взаимодействие с противовирусными препаратами.

## II. Тактика антиаритмического лечения пациентов с COVID-19

В исследовании D. Wang и соавт. [13] из 138 пациентов с COVID-19, госпитализированных по поводу пневмонии, НРС были зарегистрированы у 17%, а в подгруппе госпитализированных в отделение интенсивной терапии – у 44%.

У 5,9% больных COVID-19 развиваются угрожающие жизни НРС в виде устойчивой желудочковой тахикардии (ЖТ) или фибрилляции желудочков (ФЖ), причем у пациентов с повышенным уровнем тропонина ЖТ/ФЖ развивались в 17,3% случаев, а у пациентов с нормальным уровнем тропонина – в 1,5% [14].

Предсердные НРС чаще встречались у пациентов с выраженными дыхательными нарушениями, при которых требовался перевод пациента на искусственную вентиляцию легких – ИВЛ (17,7% против 1,9% соответственно) [15].

Рецидив фибрилляции/трепетания предсердий (ФП/ТП) высоко вероятен при инфекции COVID-19, являющейся комплексным провоцирующим фактором (гипокалиемия, гипомagneмизм, метаболический ацидоз, применение добутина и дофамина, аппаратная ИВЛ, перегрузка объемом, повышение симпатического тонуса, воспаление, ишемия, бактериальная суперинфекция и повреждение миокарда), и ассоциируется с ухудшением прогноза [16].

У пациента с пароксизмом ФП/ТП (продолжительность менее 48 ч) при нестабильной гемодинамике оптимальным методом восстановления синусового ритма является электрическая кардиоверсия (ЭКВ) [16].

При невозможности проведения ЭКВ амиодарон является препаратом выбора для восстановления и поддержания синусового ритма.

Сочетания амиодарона с гидроксихлорохином (ГХЛХ) и/или азитромицином и лопинавиром/ритонавиром (Л/Р) следует избегать [17].

Амиодарон желателно вводить через центральный венозный катетер с последующим переходом на пероральный прием в течение 24 ч. Первоначальная доза 5–7 мг/кг в течение 1–2 ч, затем 50 мг/ч вплоть до максимальной дозы в 1,0 г в течение 24 ч [18].

Если пациент уже получает препараты, обладающие негативным лекарственным взаимодействием с амиодароном (Л/Р, ГХЛХ, азитромицин), то для восстановле-

ния синусового ритма у пациента с нестабильной гемодинамикой рекомендуется использовать ЭКВ.

У госпитализированных пациентов с COVID-19, получающих противовирусное лечение (ГХЛХ, азитромицин или  $\Lambda/\text{P}$ ) и имеющих рецидивирующие эпизоды ФП/ТП без нестабильности гемодинамики, разумным терапевтическим вариантом является прекращение тактики контроля ритма в пользу терапии с контролем частоты сердечных сокращений (ЧСС) в связи с высоким риском взаимодействия антиаритмических препаратов – ААП (соталол, амиодарон, пропafenон, флекаинид) с противовирусными препаратами [16].

После их отмены показана терапия для контроля частоты желудочковых сокращений с помощью бета-адреноблокаторов или верапамила или дилтиазема в отсутствие противопоказаний.

С учетом возможности повышения концентраций в крови бета-адреноблокаторов, верапамила, дилтиазема при сочетанном приеме с  $\Lambda/\text{P}$  рекомендуется начинать терапию с  $1/2$  терапевтической дозы, оценить реакцию ЧСС и артериального давления (АД), а в дальнейшем индивидуально принять решение по дозировке препаратов.

После выздоровления от COVID-19 следует повторно оценить аргументы в пользу выбора контроля частоты желудочковых сокращений или восстановления и поддержания синусового ритма.

### Эксперты рекомендуют:

- Рассмотреть возможность продолжения приема прямых пероральных антикоагулянтов (ПОАК) пациентами с ФП/ТП.
- Если пациенту планируется назначение  $\Lambda/\text{P}$ , то следует отменить ПОАК и назначить лечебные дозы низкомолекулярных гепаринов (НМГ) на весь период приема противовирусного препарата в связи с выраженным лекарственным взаимодействием [17].
- Если пациенту планируется назначение ГХЛХ и он получает дабигатран или эдоксабан, то эти ПОАК следует отменить и назначить лечебные дозы НМГ на весь период времени приема противовирусного препарата в связи с выраженным лекарственным взаимодействием [17].

Дебют злокачественной желудочковой аритмии при COVID-19 является маркером острого повреждения миокарда, возможно, миокардита и может потребовать более агрессивного иммуносупрессивного и противовирусного лечения. У пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями и желудочковыми аритмиями в анамнезе COVID-19 может играть роль триггера ЖТ/ФЖ [16, 19].

При устойчивой мономорфной ЖТ у пациентов, принимающих противовирусные препараты, удлиняющие интервал QT, особенно в случаях проведения ИВЛ, должно рассматриваться проведение ЭКВ [16].

При относительно стабильной гемодинамике и невозможности проведения ЭКВ у пациентов, получающих противовирусные препараты, удлиняющие интервал QT, можно рассматривать внутривенное введение прокаинамида или лидокаина (снижать дозу лидокаина при сочетании с  $\Lambda/\text{P}$ ).

При нарушении функции левого желудочка может рассматриваться внутривенное введение амиодарона (следует избегать его сочетания с ГХЛХ и азитромицином,  $\Lambda/\text{P}$  из-за влияния этих препаратов на продолжительность интервала QTc) [17]. Польза планируемого лечения должна превышать риск проаритмического действия из-за удлинения интервала QT.

У больных с тяжелым течением COVID-19 и рецидивирующей устойчивой ЖТ, рецидивирующей ФЖ амиодарон является антиаритмическим препаратом выбора [16]. Однако его комбинации с ГХЛХ и/или азитромицином и  $\Lambda/\text{P}$  следует избегать [17].

Если пациент с рецидивирующими эпизодами мономорфной ЖТ получает  $\Lambda/\text{P}$ , ГХЛХ, азитромицин, то для профилактики рецидивов мономорфной ЖТ возможно следующее:

- назначить бета-адреноблокаторы (начать с  $1/2$  терапевтической дозы при сочетании с  $\Lambda/\text{P}$ ) и/или внутривенную инфузию лидокаина (начать с  $1/2$  терапевтической дозы при сочетании с  $\Lambda/\text{P}$ );
- применить стандартную схему введения лидокаина: внутривенная инъекция за 2 мин 80–120 мг лидокаина, затем 30 мин внутривенно капельно со скоростью 4 мг/мин, затем 2 ч 2 мг/мин и поддерживающее введение 1 мг/мин в течение 12–24 или 48 ч, если это потребуется [20].

Профилактика ЖТ типа пирует (torsades de pointes) при COVID-19 особенно актуальна в случае лечения противовирусными средствами, удлиняющими интервал QT (ГХЛХ и азитромицин), в сочетании с ААП (особенно соталолом и амиодароном), электролитными нарушениями (гипокалиемия, гипомagneмиемия), дисфункцией почек и/или брадикардией, особенно у женщин, пациентов с гипертрофией и/или сниженной функцией левого желудочка.

### Эксперты рекомендуют

У пациентов из группы высокого риска развития ЖТ типа пирует (QTc удлинено  $\geq 500$  мс или удлинение интервала QT на  $\geq 60$  мс через 2–3 ч после применения ГХЛХ или другого препарата, удлиняющего QT) [21]:

- отменить все препараты, удлиняющие интервал QT;
- обеспечить уровень K в сыворотке крови более 4,5 ммоль/л;
- увеличить ЧСС путем отмены брадикардических агентов;

- осуществлять непрерывный мониторинг электрокардиограммы (ЭКГ) до нормализации интервала QTc (<480 мс).

### Лечение при ЖТ типа пируэт

Если у пациента разовьется пароксизм ЖТ типа пируэт, то основным методом купирования НРС будет ЭКВ.

Первоначальное лечение ААП, за исключением внутривенного введения сульфата магния, не показано для пациентов с ЖТ типа пируэт при нестабильной гемодинамике. Введение магния рекомендовано в дозе 2 г внутривенно быстро (8 мл 25% раствора магния сульфата), что прерывает ЖТ через 1–5 мин у 75% больных [20].

Если пароксизм не прекращается, необходимо провести ЭКВ. Если пароксизм ЖТ типа пируэт не прекращается, то через 5 мин следует повторно ввести ту же дозу магния сульфата и начать внутривенное капельное введение препарата со скоростью 2–4 мг/мин продолжительностью от 7 до 48 ч [20].

Для пациентов с единственным эпизодом ЖТ типа пируэт может быть достаточным лечение сульфатом магния внутривенно наряду с коррекцией метаболических и электролитных нарушений, отменой любых провоцирующих препаратов. Нужно тщательно контролировать состояние пациента, пока не нормализуются концентрация электролитов и интервал QT.

Для пациентов с множественными эпизодами спонтанно прекращающейся ЖТ типа пируэт используются те же методы лечения, что и для пациентов с одним эпизодом (т. е. внутривенное введение магния сульфата, коррекция метаболических и электролитных нарушений, отмена любых провоцирующих препаратов), а также дополнительные вмешательства для увеличения ЧСС, которые включают временную электрокардиостимуляцию – ЭКС (предсердную или чаще желудочковую). Оптимальная частота ЭКС 90–140 в 1 мин продолжительностью до 48 ч. Другой вариант увеличения ЧСС – внутривенное введение изопроterenола 2–8 мкг/мин (противопоказан при синдроме врожденного удлинения интервала QT, при остром инфаркте миокарда, стенокардии, артериальной гипертензии – АГ) [20].

### Сложные вопросы лекарственного взаимодействия ААП с противовирусными препаратами

При назначении ААП следует учитывать взаимодействие с противовирусными препаратами и антибиотиками, которые применяются для лечения COVID-19 [17].

При сочетанном приеме с Л/Р значительно повышается концентрация в крови таких ААП, как амиодарон, бепридил, дизопирамид, флекаинид. В связи с этим не рекомендуется назначать эти ААП в сочетании с Л/Р.

При сочетанном применении с Л/Р лидокаина, мексилетина, пропafenона возможно повышение концентрации этих ААП в крови; рекомендуется при необходимости совместного применения с Л/Р начинать терапию ААП с ½ терапевтической дозы и контролировать АД, ЧСС и параметры ЭКГ.

При сочетанном назначении с ГХЛХ амиодарона, бепридила, мексилетина концентрации этих ААП значительно повышаются, и в связи с этим не рекомендуется назначать эти ААП в сочетании с ГХЛХ.

При сочетанном применении с ГХЛХ дизопирамида и пропafenона возможно повышение концентрации этих ААП в крови; рекомендуется при необходимости совместного применения с ГХЛХ начинать терапию ААП с ½ терапевтической дозы и контролировать АД, ЧСС и параметры ЭКГ.

### Эксперты рекомендуют

- избегать сочетания ААП IA, IC, III класса с такими антибактериальными препаратами, как азитромицин, кларитромицин, эритромицин, ципрофлоксацин, левофлоксацин, моксифлоксацин, офлоксацин, метронидазол, пиперацillin, так как эти препараты способствуют удлинению интервала QT, что связано с повышением риска развития ЖТ типа пируэт.

### Эксперты рекомендуют

- применять с крайней осторожностью ГХЛХ с азитромицином, левофлоксацином, моксифлоксацином, ципрофлоксацином, кларитромицином [17] в связи с аддитивным влиянием препаратов на интервал QT, что связано с риском развития ЖТ типа пируэт [22–24].

### Эксперты рекомендуют

- избегать тройной комбинации препаратов, оказывающих дополнительное действие на интервал QT (ГХЛХ + ААП IA, IC, III + азитромицин, левофлоксацин, моксифлоксацин, ципрофлоксацин, кларитромицин) в связи с риском развития ЖТ типа пируэт.

## III. Оценка изменений системы гемостаза, профилактика и лечение тромбозов при COVID-19

### Оценка состояния системы гемостаза у больных с COVID-19

Для COVID-19 характерна активация свертывания крови, что в наиболее тяжелых случаях может приводить к возникновению ДВС и коагулопатии потребления [25, 26]. У отдельных больных COVID-19 отмечается повышение в крови уровня D-димера, увеличение протромбинового времени (ПВ), тромбинового времени и активированного частичного тромбопластинового времени



(АЧТВ). Первоначально возможно повышение концентрации фибриногена; затем, по мере прогрессирования заболевания, уровни фибриногена и антитромбина в крови могут снижаться. В ряде случаев выявляются тромбоцитоз или тромбоцитопения, которая редко бывает выраженной и усугубляется при возникновении коагулопатии потребления [27].

Согласно данным, полученным до начала пандемии COVID-19, уровень D-димера в крови, более чем в 2 раза превышающий верхнюю границу нормы, указывает на повышенный риск тромбоза глубоких вен нижних конечностей (ТГВ)/тромбоэмболии легочных артерий (ТЭЛА) [28, 29]. У больных COVID-19 предлагаем расценивать уровень D-димера в крови, в 3–4 раза превышающий верхнюю границу нормы, как высокий, а уровень, превышающий верхнюю границу нормы в 5–6 раз и более, – как крайне высокий. При уровне D-димера в крови, в 3–4 раза превышающем верхнюю границу нормы, следует рассмотреть целесообразность госпитализации, даже если нет других тяжелых проявлений COVID-19 [26].

При госпитализации больных с подозрением на COVID-19 или с подтвержденным COVID-19 рекомендуется определить уровень D-димера в крови, ПВ, фибриноген и выполнить развернутый общий анализ крови с оценкой количества тромбоцитов.

Кратность контроля уровня D-димера, ПВ, фибриногена и количества тромбоцитов в крови зависит от тяжести COVID-19, при этом важна динамика как в сторону повышения, так и понижения показателей. У тяжелых больных при уровне D-димера, более чем в 2 раза превышающем верхнюю границу нормы, увеличенном ПВ, при содержании тромбоцитов в крови  $<100 \times 10^9/\text{л}$ , уровне фибриногена ниже  $2,0 \text{ г/л}$  контроль следует осуществлять как минимум ежедневно, чтобы не пропустить прогрессирование заболевания и развитие выраженной коагулопатии потребления [12, 26, 30]. Кроме того, эти показатели нуждаются в повторной оценке при ухудшении состояния больного.

### Антитромботическая терапия у больных COVID-19, которые лечатся дома

Нет данных о целесообразности профилактики ТГВ/ТЭЛА у больных с острыми нехирургическими заболеваниями, которые не были госпитализированы. Однако с учетом особенностей патогенеза COVID-19 представляется, что профилактику ТГВ/ТЭЛА стоит рассматривать для больных COVID-19, которые в условиях карантина лечатся дома и имеют высокий риск развития венозных тромбоэмболических осложнений (ВТЭО), низкий риск кровотечений и не получают антикоагулянты по другим показаниям.

**Таблица 1. Шкала оценки риска развития венозных тромбоэмболических осложнений у госпитализированных нехирургических больных Padua [31]**

| Фактор риска                                                                                                                                 | Оценка, баллы |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------|
| Активное злокачественное новообразование (метастазы и/или химиотерапия/радиотерапия <6 мес назад)                                            | 3             |
| ТГВ/ТЭЛА в анамнезе (за исключением тромбоза поверхностных вен)                                                                              | 3             |
| Ограниченная подвижность (постельный режим с выходом в туалет) $\geq 3$ дней                                                                 | 3             |
| Известная тромбофилия (дефекты антитромбина, протеина С или S, фактор V Лейден, G20210A мутация гена протромбина, антифосфолипидный синдром) | 3             |
| Травма и/или операция $\leq 1$ мес назад                                                                                                     | 2             |
| Возраст $\geq 70$ лет                                                                                                                        | 1             |
| Сердечная и/или дыхательная недостаточность                                                                                                  | 1             |
| Инфаркт миокарда или ишемический инсульт                                                                                                     | 1             |
| Острая инфекция и/или ревматологическое заболевание                                                                                          | 1             |
| Ожирение (ИМТ $>30 \text{ кг/м}^2$ )                                                                                                         | 1             |
| Продолжение использования гормональной заместительной терапии или пероральных контрацептивов                                                 | 1             |

При сумме баллов  $\geq 4$  риск развития венозных тромбоэмболических осложнений считается высоким, и показана их профилактика антикоагулянтами. ТГВ – тромбоз глубоких вен; ТЭЛА – тромбоз легочной артерии; ИМТ – индекс массы тела.

Это относится прежде всего к больным с сильно ограниченной подвижностью, ТГВ/ТЭЛА в анамнезе, активным злокачественным новообразованием, особенно при наличии дополнительных факторов риска ТГВ.

Для определения показаний к профилактике ТГВ/ТЭЛА можно использовать шкалу Padua, предназначенную для госпитализированных нехирургических больных (табл. 1) [31].

В амбулаторных условиях следует рассматривать прежде всего подкожное введение профилактических доз НМГ. С учетом опыта исследований по профилактике ВТЭО у больных, госпитализированных с острыми нехирургическими заболеваниями, включая инфекцию, для профилактики ТГВ/ТЭЛА можно обсуждать также применение апиксабана в дозе  $2,5 \text{ мг}$  2 раза в сутки или ривароксабана в дозе  $10 \text{ мг}$  1 раз в сутки, однако важно учитывать, что их эффективность при COVID-19 не изучалась [32, 33]. Кроме того, ни один из антикоагулянтов не одобрен в Российской Федерации для профилактики ТГВ/ТЭЛА у больных с острыми нехирургическими заболеваниями, которые лечатся вне стационара.

Всем больным с подозрением на COVID-19 или с подтвержденным COVID-19, которые лечатся дома, необходимо рекомендовать избегать длительный постельный режим [25].

Больные, получающие ПОАК по другим показаниям (ФП, механические протезы клапанов сердца, ТГВ/ТЭЛА или другие тромботические/тромбоэмболические ос-

Таблица 2. Дозы антикоагулянтов для парентерального введения

| Препарат                    | Профилактическая доза                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|-----------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Нефракционированный гепарин | Профилактическая доза: подкожно 5000 ЕД 2–3 раза в сутки                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|                             | Промежуточная доза: подкожно 7500 ЕД 2–3 раза в сутки                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|                             | Лечебная доза: внутривенная инфузия под контролем анти-Ха активности в крови, которая должна составлять 0,6–1,0 ЕД/мл (АЧТВ повышается при COVID-19 и поэтому ненадежно)                                                                                                                                                                          |
|                             | Начальная доза при ОКС: внутривенно болюсом 60–70 ЕД/кг (максимально 5000 ЕД) и инфузия 12–15 ЕД/кг/ч (максимально 1000 ЕД/ч)                                                                                                                                                                                                                     |
|                             | Начальная доза при тромболитической терапии: внутривенно болюсом 60 ЕД/кг (максимально 4000 ЕД) и инфузия 12 ЕД/кг/ч (максимально 1000 ЕД/ч)                                                                                                                                                                                                      |
|                             | Начальная доза при ТГВ/ТЭЛА: внутривенно болюсом 80 ЕД/кг (максимально 5000 ЕД) и инфузия 18 ЕД/кг/ч                                                                                                                                                                                                                                              |
|                             | Лечебная доза при ТГВ/ТЭЛА (как альтернатива внутривенной инфузии): внутривенно болюсом 80 ЕД/кг (альтернативно 5000 ЕД) и подкожно 17500 ЕД (альтернативно 250 ЕД/кг) 2 раза в сутки с последующей коррекцией дозы по анти-Ха активности (альтернативно – подкожно 333 ЕД/кг, затем по 250 ЕД/кг 2 раза в сутки без контроля анти-Ха активности) |
| Далтепарин*                 | Профилактическая доза**: подкожно 5000 МЕ 1 раз в сутки                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|                             | Промежуточная доза**: подкожно 5000 МЕ 2 раза в сутки                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|                             | Лечебная доза: подкожно 100 МЕ/кг 2 раза в сутки                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| Надропарин кальция*         | Профилактическая доза: подкожно 3800 МЕ (0,4 мл) 1 раз в сутки при массе тела ≤70 кг или 5700 МЕ (0,6 мл) 1 раз в сутки при массе тела >70 кг                                                                                                                                                                                                     |
|                             | Промежуточная доза**: подкожно 5700 МЕ (0,6 мл) 2 раза в сутки                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|                             | Лечебная доза: подкожно 86 МЕ/кг 2 раза в сутки                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| Эноксапарин натрия*         | Профилактическая доза: подкожно 4000 МЕ (40 мг) 1 раз в сутки                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|                             | Промежуточная доза**: подкожно 4000 МЕ (40 мг) 2 раза в сутки; возможно увеличение до 50 МЕ (0,5 мг)/кг 2 раза в сутки                                                                                                                                                                                                                            |
|                             | Лечебная доза: подкожно 100 МЕ (1 мг)/кг 2 раза в сутки, при клиренсе креатинина 15–30 мл/мин 100 МЕ (1 мг)/кг 1 раз в сутки                                                                                                                                                                                                                      |
| Фондапаринукс натрия*       | Профилактическая доза: подкожно 2,5 мг 1 раз в сутки                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|                             | Доза для лечения венозных тромбозов и тромбоэмболий: 5 мг 1 раз в сутки при массе тела до 50 кг; 7,5 мг 1 раз в сутки при массе тела 50–100 кг; 10 мг 1 раз в сутки при массе тела более 100 кг                                                                                                                                                   |

Единого определения промежуточных доз антикоагулянтов нет; обычно к ним относят однократное введение увеличенной профилактической дозы, двукратное введение стандартной профилактической дозы или учет при выборе профилактической дозы массы тела больного. \* – при выраженной почечной недостаточности противопоказаны (см. инструкцию к препаратам); \*\* – у больных с повышенным риском кровотечения и/или тромбоза (ожирение, нарушенная функция почек, низкая масса тела) доза для профилактического применения может подбираться с учетом анти-Ха активности в крови, которая должна составлять 0,2–0,6 ЕД/мл через 4–6 ч после подкожной инъекции НМГ (оптимально после 3–4 инъекций) или посередине между подкожными инъекциями НФГ. АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время; ОКС – острый коронарный синдром; ТГВ – тромбоз глубоких вен; ТЭЛА – тромбоэмболия легочной артерии; НФГ – нефракционированный гепарин; НМГ – низкомолекулярный гепарин.

ложнения в анамнезе), должны продолжать их прием в рекомендованной ранее дозе.

Если у принимающих антагонисты витамина К возникают трудности с регулярным контролем международного нормализованного отношения, рекомендуется рассмотреть переход на ПОАК (в рамках показаний к препаратам этой группы в отсутствие противопоказаний) или переход на подкожное введение лечебных доз НМГ [23, 25].

## Антитромботическая терапия у госпитализированных больных COVID-19

### Антикоагулянты

У всех больных, госпитализированных с подозрением на COVID-19 или с подтвержденным COVID-19, рекомендуется использовать препараты гепарина, предпочтительно НМГ (табл. 2) [26].

При этом ожидается не только снижение риска ТГВ/ТЭЛА, но и уменьшение летальности у больных с наиболее выраженной активацией свертывания крови, когда уровень D-димера в крови превышает верхнюю границу нормы более чем в 6 раз [34], а также когда суммарная оценка по шкале коагулопатии, вызванной сепсисом, ≥4 баллов (табл. 3) [35].

### Критерии выбора доз антикоагулянтов

По мнению экспертов, увеличение дозы гепарина с профилактической до промежуточной или лечебной должно быть рассмотрено у следующих больных:

- с высоким и крайне высоким уровнем D-димера;
- с одним из дополнительных факторов риска развития ВТЭО (ТГВ/ТЭЛА в анамнезе, длительная иммобилизация, ожирение);
- с тяжелым течением COVID-19.

Таблица 3. Шкалы коагулопатии, вызванной сепсисом, и явного ДВС [35]

| Показатель                                | Оценка, баллы | Явное ДВС (критерии Международного общества тромбоза и гемостаза) | Коагулопатия, вызванная сепсисом |
|-------------------------------------------|---------------|-------------------------------------------------------------------|----------------------------------|
| Число тромбоцитов, $\times 10^9/\text{л}$ | 2             | <50                                                               | <100                             |
|                                           | 1             | $\geq 50$ , <100                                                  | $\geq 100$ , <150                |
| D-димер                                   | 3             | Сильно повышен*                                                   | –                                |
|                                           | 2             | Умеренно повышен*                                                 | –                                |
| Протромбиновое время, с                   | 2             | $\geq 6$                                                          | –                                |
|                                           | 1             | $\geq 3$ , <6                                                     | –                                |
| Протромбиновое отношение                  | 2             | –                                                                 | >1,4                             |
|                                           | 1             | –                                                                 | >1,2; $\leq 1,4$                 |
| Фибриноген, г/мл                          | 1             | <100                                                              | –                                |
| Суммарная оценка по шкале SOFA, баллы**   | 2             | –                                                                 | $\geq 2$                         |
|                                           | 1             | –                                                                 | 1                                |
| Суммарная оценка, баллы                   |               | $\geq 5$                                                          | $\geq 4$                         |

\* – уровни D-димера для его использования в составе этой шкалы не определены; до появления новых данных предлагаем считать умеренно повышенным уровень D-димера, превышающий верхнюю границу нормы в 3–4 раза, сильно повышенным – превышающий верхнюю границу нормы в 5 раз и более; \*\* – балльная шкала последовательной оценки органной недостаточности у больных, находящихся в блоке интенсивной терапии (<https://www.mdcalc.com/sequential-organ-failure-assessment-sofa-score>). ДВС – диссеминированное внутрисосудистое свертывание.

Подход с увеличением дозы парентерального антикоагулянта до промежуточной используется у больных COVID-19 в блоке интенсивной терапии госпиталя Brigham Women (<https://covidprotocols.org/protocols/09-hematology/>) и у больных с крайне высоким уровнем D-димера согласно алгоритмам медицинской школы Йельского университета в США (<https://medicine.yale.edu/news-article/23611/>).

В ходе дискуссий по вопросу выбора доз антикоагулянтов ряд экспертов, участвовавших в составлении настоящего документа, высказали мнение о необходимости начинать лечение антикоагулянтами сразу с лечебных доз НМГ или нефракционированного гепарина – НФГ (в зависимости от скорости клубочковой фильтрации) всем госпитализированным в стационар пациентам средней и высокой степени тяжести.

При возникновении ДВС (см. табл. 3) у больных, не имеющих явных кровотечений, следует использовать профилактические или промежуточные дозы гепарина. Применение лечебных доз можно рассматривать у больных с очень высоким риском тромбоза или тромботическими/тромбоэмболическими осложнениями после тщательной оценки опасности кровотечений [25].

Таблица 4. Лекарственные взаимодействия антитромботических препаратов и препаратов для лечения пациентов с COVID-19 [16, 17]

| Препарат                  | Лопинавир/ритонавир | Хлорохин/гидроксихлорохин | Тоцилизумаб | Азитромицин |
|---------------------------|---------------------|---------------------------|-------------|-------------|
| Аценокумарол              | ↓                   | ↔                         | ↓           | Нет данных  |
| Апиксабан                 | ↑                   | ↑                         | ↓           | Нет данных  |
| Ацетилсалициловая кислота | ↔                   | ↔                         | ↔           | ↔           |
| Клопидогрел               | ↓                   | ↔                         | ↓           | ↔           |
| Дабигатран                | ↔ или ↓             | ↑                         | ↔           | ↑           |
| Дипиридамол               | ↓                   | ↔                         | ↔           | Нет данных  |
| Эноксапарин               | ↔                   | ↔                         | ↔           | ↔           |
| Фондапаринукс             | ↔                   | ↔                         | ↔           | ↔           |
| НФГ                       | ↔                   | ↔                         | ↔           | ↑           |
| Прасургел                 | ↔                   | ↔                         | ↓           | ↔           |
| Ривароксабан              | ↑                   | ↑                         | ↓           | ↑           |
| Стрептокиназа             | ↔                   | ↔                         | ↔           | ↔           |
| Тикагрелор                | ↑                   | ↔                         | ↓           | ↔           |
| Варфарин                  | ↓                   | ↔                         | ↓           | ↑           |

↑ Повышает экспозицию антитромботического препарата  
 ↓ Снижает экспозицию антитромботического препарата  
 ↔ Не влияет на экспозицию антитромботического препарата  
 Препараты не следует назначать одновременно  
 Препараты могут потенциально взаимодействовать, могут потребоваться коррекция дозы и мониторинг  
 Препараты слабо взаимодействуют  
 Препараты не взаимодействуют

Рекомендуемая длительность профилактики ВТЭО антикоагулянтами в стационаре у нехирургических больных – от 6 до 21 сут (вплоть до выписки) [22, 36].

При выявленных тромботических/тромбоэмболических осложнениях (ТГВ/ТЭЛА, артериальные тромботические/тромбоэмболические осложнения, включая раннее лечение острого коронарного синдрома – ОКС) следует перейти на лечебные дозы парентеральных антикоагулянтов (предпочтительно НМГ) [25, 26, 30].

Переход на лечебную дозу антикоагулянта необходимо рассмотреть у больных с клиническим подозрением на ТГВ/ТЭЛА, в случае если использование методов визуализации затруднено или неприемлемо [25, 30].

Если пациент принимает ПОАК из-за наличия ФП, ТГВ/ТЭЛА, наличия механического протеза клапанов сердца и других показаний, при легком течении заболевания их прием можно продолжить. Однако при утяжелении состояния, госпитализации, необходимости применения препаратов для лечения COVID-19, нежелательным образом взаимодействующих с ПОАК, следует перейти на лечебные дозы гепарина (предпочтительно НМГ).

Антикоагулянты противопоказаны при продолжающемся кровотечении, уровне тромбоцитов в крови ни-



же  $25 \times 10^9 / \text{л}$  (увеличенное ПВ и АЧТВ к противопоказаниям не относятся) [2]. Кроме того, НМГ или фондапаринукс натрия нельзя использовать при выраженной почечной недостаточности (в зависимости от препарата – при клиренсе креатинина ниже  $30 \text{ мл/мин}$ ), а также у больных с быстро меняющейся функцией почек [25].

При выраженной почечной недостаточности возможно применение НФГ. Внутривенная инфузия НФГ предпочтительна также при инвазивных вмешательствах и у больных с высоким риском кровотечений.

Для подбора дозы НФГ следует использовать определение анти-Ха активности в крови, поскольку величина АЧТВ сопряжена с тяжестью COVID-19 и как метод контроля эффекта НФГ при этом заболевании ненадежна.

У больных с иммунной тромбоцитопенией, вызванной гепарином, может применяться подкожное введение фондапаринукса натрия или внутривенная инфузия бивалирудина.

Данные о некоторых взаимодействиях антитромботических препаратов и лекарственных средств для лечения COVID-19 представлены в табл. 4 [16, 17].

Учитывая важность антитромботических препаратов для лечения коронарной болезни сердца и их возможные взаимодействия с препаратами для лечения COVID-19, мы рекомендовали антитромботические препараты и их комбинации для различных форм ишемической болезни сердца.

### **Антитромботическая терапия при COVID-19 у больных с коронарной болезнью сердца** **Пациенты с ОКС**

1. При назначении Л/Р использовать сочетание ацетилсалициловой кислоты (АСК) с прасугрелом (тикагрелор, клопидогрел не применять).
2. Назначение ГХЛХ, азитромицина, тоцилизумаба не требует изменения состава двухкомпонентной антитромбоцитарной терапии (ДАТТ), используемой в соответствии с рекомендациями по лечению ОКС.
3. При высоком риске кровотечений, включая число тромбоцитов в крови  $< 50 \times 10^9 / \text{л}$ , допустима монотерапия АСК или клопидогрелом (у стентированных больных предпочтительны тикагрелор или прасугрел).
4. Всем больным после чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) на фоне ДАТТ следует продлить введение НМГ для предупреждения тромбоэмболических осложнений на период лечения COVID-19 (подробности представлены выше).
5. При невозможности использовать блокаторы рецепторов  $\text{P2Y}_{12}$  тромбоцитов можно рассмотреть

использование лечебной дозы НМГ в сочетании с АСК, однако эффективность такого подхода основана на мнении ряда экспертов и не изучена.

### **Пациенты в течение первых 3 мес после коронарного стентирования/ОКС, получающие ДАТТ (сочетание АСК с блокатором рецепторов $\text{P2Y}_{12}$ тромбоцитов)**

1. При назначении Л/Р:
  - продолжить прием АСК, отменить клопидогрел, тикагрелор;
  - в течение первых 1–3 мес, а также в более поздние сроки при высоком риске коронарного тромбоза можно использовать прасугрел вместо тикагрелора и клопидогрела (при переходе с тикагрелора и клопидогрела на прасугрел следует использовать нагрузочную дозу прасугрела 60 мг, назначенную через 24 ч от момента последнего приема тикагрелора или клопидогрела);
  - назначить НМГ на период лечения COVID-19 (подробности представлены выше).
2. Если Л/Р не назначены, в первые 1–3 мес, а также в более поздние сроки при высоком риске коронарного тромбоза можно продолжать исходную ДАТТ, добавив НМГ для предупреждения тромбоэмболических осложнений на период лечения COVID-19 в стационаре (подробности представлены выше).
3. Если назначены ГХЛХ, азитромицин, тоцилизумаб, в первые 1–3 мес, а также в более поздние сроки при высоком риске коронарного тромбоза можно продолжать исходную ДАТТ, добавив НМГ для предупреждения тромбоэмболических осложнений на период лечения COVID-19 в стационаре (подробности представлены выше).
4. При высоком риске кровотечений, включая число тромбоцитов в крови  $< 50 \times 10^9 / \text{л}$ , допустима монотерапия АСК или клопидогрелом.

### **Пациенты через 3–12 мес после коронарного стентирования/ОКС, получающие ДАТТ (сочетание АСК с блокатором рецепторов $\text{P2Y}_{12}$ тромбоцитов)**

1. При назначении Л/Р:
  - продолжить прием АСК или прасугрела, отменить клопидогрел, тикагрелор;
  - назначить профилактическую дозу НМГ на период лечения COVID-19 (подробности представлены выше).
2. Если Л/Р не назначены, можно перейти на монотерапию АСК или блокатором рецепторов  $\text{P2Y}_{12}$  тромбоцитов, добавив НМГ (см. раздел «Критерии выбора доз антикоагулянтов») для предупреждения тромбоэмболических осложнений (после

имплантации современных малотромбогенных коронарных стентов); есть данные о возможности безопасного перехода на монотерапию клопидогрелом или тикагрелором после 1–3 мес ДАТТ. У больных с высоким риском коронарного тромбоза возможно продление ДАТТ.

3. Если назначены ГХЛХ, азитромицин, тоцилизумаб, можно перейти на монотерапию АСК или бло- катором рецепторов P2Y<sub>12</sub> тромбоцитов, доба- вив НМГ (см. раздел «Критерии выбора доз анти- коагулянтов»; после имплантации современных типов коронарных стентов, выделяющих лекарство, есть данные о возможности безопасного перехо- да на монотерапию клопидогрелом или тикагрело- ром после 1–3 мес ДАТТ). У больных с высоким риском коронарного тромбоза возможно продле- ние ДАТТ.
4. При высоком риске кровотечения, включая чис- ло тромбоцитов в крови  $<50 \times 10^9/\text{л}$ , целесообразен переход на монотерапию АСК или клопидогрелом.

#### **Пациенты со стабильными проявлениями коронарного и периферического атеросклероза, длительно принимающие антитромбоцитарные препараты**

1. При назначении Л/Р:
  - продолжить прием АСК, отменить клопидогрел, тика- грелор, ривароксабан (у больных, получавших сочета- ние АСК с низкой дозой ривароксабана);
  - назначить НМГ (см. раздел «Критерии выбора доз антикоагулянтов»).
2. Если Л/Р назначены не были, можно продолжать исходную антитромботическую терапию, добавив НМГ (см. раздел «Критерии выбора доз антикоагу- лянтов»).
3. Если назначены ГХЛХ, азитромицин, тоцилизумаб, можно продолжать исходную антитромботическую терапию, добавив НМГ (см. раздел «Критерии выбора доз антикоагулянтов»).
4. Если назначен азитромицин, у больных, получавших сочетание АСК с низкой дозой ривароксабана (2,5 мг 2 раза в сутки), ривароксабан желателно отменить, добавив НМГ (см. раздел «Критерии выбора доз анти- коагулянтов»).
5. У больных, получавших сочетание АСК с низкой дозой ривароксабана (2,5 мг 2 раза в сутки), на время лечения в стационаре отменить ривароксабан, доба- вив НМГ (см. раздел «Критерии выбора доз антико- агулянтов»).
6. При высоком риске кровотечений, включая число тромбоцитов в крови  $<50 \times 10^9/\text{л}$ , допустима моноте- рапия АСК или клопидогрелом.

#### **Антитромботическая терапия у больных COVID-19 после выписки из стационара**

Целесообразность продолжения профилактики ВТЭО после выписки больных COVID-19 не изучена. Однако с учетом проведенных ранее клинических исследований продленная профилактика у больных, выписанных после острых нехирургических заболеваний, может быть оправда- на при сохраняющемся повышенном риске ВТЭО и низком риске кровотечений в случаях, когда не требуются лечебные дозы антикоагулянтов по другим показаниям [37–39].

Кандидатами для продленного (до 45 дней) примене- ния профилактических доз антикоагулянтов после выпи- ски из стационара в отсутствие противопоказаний явля- ются больные:

1. С сохраняющимся одним из факторов риска ТГВ/ТЭЛА (ограниченная подвижность, ВТЭО в анамнезе, активное злокачественное новообразова- ние, тяжелая сердечная недостаточность, ожирение).
2. С сохранением повышенного уровня D-димера, как минимум в 2 раза превышающего верхнюю границу нормы, к моменту выписки [25].

Для продленной профилактики ТГВ/ТЭЛА рекомен- дуется использовать один из вариантов:

1. Подкожное введение НМГ (в частности, эноксапарина в дозе 40 мг 1 раз в сутки).
2. С учетом опыта продленного применения антикоагу- лянтов для профилактики ВТЭО у больных с острыми нехирургическими заболеваниями, включая инфекцию, возможно также использовать ривароксабан в дозе 10 мг 1 раз в сутки [25, 39], однако следует учитывать, что его эффективность при COVID-19 не изучалась.

Кроме того, ни один из антикоагулянтов не одобрен в Российской Федерации для продленной профилактики ТГВ/ТЭЛА у терапевтических больных после выписки из стационара.

Всем больным надо рекомендовать избегать длитель- ного постельного режима и поощрять их к постепенному расширению двигательной активности [25].

После возникновения ТГВ/ТЭЛА у больных COVID-19 следует продолжать использовать лечебные до- зы антикоагулянтов в течение 3–6 мес (в отсутствие проти- вопоказаний рекомендуется предпочесть ПОАК) [40].

Пациенты с другими показаниями к длительной анти- коагулянтной терапии (ФП, механические протезы клапа- нов сердца, другие артериальные тромботические/тром- боэмболические осложнения) после выписки из ста- ционара должны продолжать прием антикоагулянтов в рекомендованных ранее дозах.

*Авторами не заявлен конфликт интересов.*

**Статья поступила 10.05.20**

- Varga Z, Flammer AJ, Steiger P, Haberecker M, Andermatt R, Zinkernagel AS et al. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *The Lancet*. 2020;395(10234):1417–8. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30937-5
- Connors JM, Levy JH. Thromboinflammation and the hypercoagulability of COVID-19. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2020;jth.14849. [Epub ahead of print]. DOI: 10.1111/jth.14849
- Madjid M, Safavi-Naeini P, Solomon SD, Vardeny O. Potential Effects of Coronaviruses on the Cardiovascular System: A Review. *JAMA Cardiology*. 2020; [Epub ahead of print]. DOI: 10.1001/jamacardio.2020.1286
- Hu T, Chen B, Zhou S, Mao J. Simvastatin inhibits inflammatory response in lipopolysaccharide (LPS)-stimulated RAW264.7 macrophages through the microRNA-22/Cyr61 axis. *International Journal of Clinical and Experimental Pathology*. 2018;11(8):3925–33. PMID: 31949780
- Gorabi AM, Kiaie N, Hajighasemi S, Banach M, Penson PE, Jami-alahmadi T et al. Statin-Induced Nitric Oxide Signaling: Mechanisms and Therapeutic Implications. *Journal of Clinical Medicine*. 2019;8(12):2051. DOI: 10.3390/jcm8122051
- Kunutsor SK, Seidu S, Khunti K. Statins and primary prevention of venous thromboembolism: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet Haematology*. 2017;4(2):e83–93. DOI: 10.1016/S2352-3026(16)30184-3
- Kunutsor SK, Seidu S, Khunti K. Statins and secondary prevention of venous thromboembolism: pooled analysis of published observational cohort studies. *European Heart Journal*. 2017;38(20):1608–12. DOI: 10.1093/eurheartj/ehx107
- Nagashima T, Okazaki H, Yudoh K, Matsuno H, Minota S. Apoptosis of rheumatoid synovial cells by statins through the blocking of protein geranylgeranylation: A potential therapeutic approach to rheumatoid arthritis. *Arthritis & Rheumatism*. 2006;54(2):579–86. DOI: 10.1002/art.21564
- Yuan S. Statins May Decrease the Fatality Rate of Middle East Respiratory Syndrome Infection. *mBio*. 2015;6(4):e01120. DOI: 10.1128/mBio.01120-15
- Fedson DS. Treating influenza with statins and other immunomodulatory agents. *Antiviral Research*. 2013;99(3):417–35. DOI: 10.1016/j.antiviral.2013.06.018
- Vandermeer ML, Thomas AR, Kamimoto L, Reingold A, Gershman K, Meek J et al. Association Between Use of Statins and Mortality Among Patients Hospitalized With Laboratory-Confirmed Influenza Virus Infections: A Multistate Study. *Journal of Infectious Diseases*. 2012;205(1):13–9. DOI: 10.1093/infdis/jir695
- Massachusetts General Hospital. Hematology Recommendations and Dosing Guidelines during COVID-19. Version 8.0. 4/30/2020. Av. at: <https://www.massgeneral.org/assets/MGH/pdf/news/coronavirus/guidance-from-mass-general-hematology.pdf>.
- Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*. 2020;323(11):1061–9. DOI: 10.1001/jama.2020.1585
- Guo T, Fan Y, Chen M, Wu X, Zhang L, He T et al. Cardiovascular Implications of Fatal Outcomes of Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiology*. 2020;e201017. [Epub ahead of print]. DOI: 10.1001/jamacardio.2020.1017
- Goyal P, Choi JJ, Pinheiro LC, Schenck EJ, Chen R, Jabri A et al. Clinical Characteristics of Covid-19 in New York City. *New England Journal of Medicine*. 2020;NEJMc2010419. [Epub ahead of print]. DOI: 10.1056/NEJMc2010419
- European Society of Cardiology. ESC Guidance for the Diagnosis and Management of CV Disease during the COVID-19 Pandemic. Last updated on 21 April 2020. Av. at: <https://www.escardio.org/Education/COVID-19-and-Cardiology/ESC-COVID-19-Guidance>.
- The Liverpool Drug Interaction Group. Liverpool COVID-19 Interactions. Detailed recommendations for interactions with experimental COVID-19 therapies. 2020. [Internet] Available at: <https://www.covid19-druginteractions.org/>
- Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, Ahlsson A, Atar D, Casadei B et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *European Heart Journal*. 2016;37(38):2893–962. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw210
- Xiong T-Y, Redwood S, Prendergast B, Chen M. Coronaviruses and the cardiovascular system: acute and long-term implications. *European Heart Journal*. 2020;41(19):1798–800. DOI: 10.1093/eurheartj/ehaa231
- Kushakovskiy M.S., Grishkin Yu.N. Heart arrhythmias. Heart rhythm and conduction disorders. Causes, mechanisms, electrocardiographic and electrophysiological diagnosis, clinic, treatment: A guide for doctors. - 4<sup>th</sup> ed. - St. Petersburg: Foliant;2014. - 720 p. [Russian: Кушаковский М.С., Гришкин Ю.Н. Аритмии сердца. Расстройства ритма и нарушения проводимости. Причины, механизмы, электрокардиографическая и электрофизиологическая диагностика, клиника, лечение: руководство для врачей. 4-е изд., испр. и доп. - СПб.: Фолиант, 2014. - 720с.]. ISBN 978-5-93929-245-0
- Heart Rhythm Society. HRS COVID-19 Task Force Update: April 21, 2020. General guidance for QTc monitoring in COVID-19 patients. Av. at: <https://www.hrsonline.org/hrs-covid-19-task-force-update-april-21-2020>.
- Ministry of Health of Russian Federation. Temporary methodical recommendations. Prevention, diagnosis and treatment of new coronavirus infection (COVID-2019). Version 6 (28.04.2020). Av. at: [https://стопкоронавирус.рф/ai/doc/194/attach/28042020\\_mR\\_COVID-19\\_v6.pdf](https://стопкоронавирус.рф/ai/doc/194/attach/28042020_mR_COVID-19_v6.pdf). [Russian: Министерство Здравоохранения Российской Федерации. Временные методические рекомендации. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-2019). Версия 6 (28.04.2020). Доступно на: [https://стопкоронавирус.рф/ai/doc/194/attach/28042020\\_mR\\_COVID-19\\_v6.pdf](https://стопкоронавирус.рф/ai/doc/194/attach/28042020_mR_COVID-19_v6.pdf)]
- Shlyakho E.V., Konradi A.O., Arutyunov G.P., Arutyunov A.G., Bautin A.E., Boytsov S.A. et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of circulatory diseases in the context of the COVID-19 pandemic. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(3):129–48. [Russian: Шляхто Е.В., Конради А.О., Арутюнов Г.П., Арутюнов А.Г., Баутин А.Е., Бойцов С.А. и др. Руководство по диагностике и лечению болезней системы кровообращения в контексте пандемии COVID-19. Российский кардиологический журнал. 2020;25(3):129-48]. DOI: 10.15829/1560-4071-2020-3-3801
- Arutyunov G.P., Tarlovskaya E.I., Koziolova N.A., Boldina M.V., Batushin M.M., Ametov A.S. et al. The agreed experts' position of the Eurasian Association of Therapists on tactics of management of patients with comorbid pathology infected with SARS-Cov-2. *Therapeutic Archive*. 2020;92(9). [Russian: Арутюнов Г.П., Тарловская Е.И., Козиолова Н.А., Болдина М.В., Батушин М.М., Аметов А.С. и др. Согласованная позиция экспертов Евразийской ассоциации терапевтов по вопросам тактики ведения пациентов с коморбидной патологией, инфицированных SARS-Cov-2. Терапевтический архив. 2020;92(9). (в печати)]. DOI: 10.26442/00403660.2020.09.000703
- Bikdeli B, Madhavan MV, Jimenez D, Chuich T, Dreyfus I, Drigin E et al. COVID-19 and Thrombotic or Thromboembolic Disease: Implications for Prevention, Antithrombotic Therapy, and Follow-up. *Journal of the American College of Cardiology*. 2020;S0735109720350087. [Epub ahead of print]. DOI: 10.1016/j.jacc.2020.04.031
- Thachil J, Tang N, Gando S, Falanga A, Cattaneo M, Levi M et al. ISTH interim guidance on recognition and management of coagulopathy in COVID-19. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2020;jth.14810. [Epub ahead of print]. DOI: 10.1111/jth.14810
- Arutyunov G.P., Koziolova N.A., Tarlovskaya E.I., Arutyunov A.G., Grigorieva N.Yu., Dzhusnusbekova G.A. et al. The Agreed Experts' Position of the Eurasian Association of Therapists on Some new Mechanisms of COVID-19 Pathways: Focus on Hemostasis, Hemotransfusion Issues and Blood gas Exchange. *Kardiologia*. 2020;60(5):1–8. [Russian: Арутюнов Г.П., Козиолова Н.А., Тарловская Е.И., Арутюнов А.Г., Григорьева Н.Ю., Джунусбекова Г.А. и др. Согласованная



- позиция экспертов Евразийской ассоциации терапевтов по некоторым новым механизмам патогенеза COVID19: фокус на гемостаз, вопросы гемотрансфузии и систему транспорта газов крови. Кардиология. 2020;60(5):1-8]. DOI: 10.18087/cardio.2020.5.n1132
28. Cohen AT, Spiro TE, Spyropoulos AC, DeSanctis YH, Homering M, Büller HR et al. D-dimer as a predictor of venous thromboembolism in acutely ill, hospitalized patients: a subanalysis of the randomized controlled MAGELLAN trial. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2014;12(4):479–87. DOI: 10.1111/jth.12515
  29. Gibson C, Spyropoulos A, Cohen A, Hull R, Goldhaber S, Yusen R et al. The IMPROVEDD VTE Risk Score: Incorporation of D-Dimer into the IMPROVE Score to Improve Venous Thromboembolism Risk Stratification. *TH Open*. 2017;1(1):e56–65. DOI: 10.1055/s-0037-1603929
  30. Oudkerk M, Büller HR, Kuijpers D, van Es N, Oudkerk SF, McCloud TC et al. Diagnosis, Prevention, and Treatment of Thromboembolic Complications in COVID-19: Report of the National Institute for Public Health of the Netherlands. *Radiology*. 2020;201629. [Epub ahead of print]. DOI: 10.1148/radiol.2020201629
  31. Barbar S, Noventa F, Rossetto V, Ferrari A, Brandolin B, Perlati M et al. A risk assessment model for the identification of hospitalized medical patients at risk for venous thromboembolism: the Padua Prediction Score: Padua Prediction Score. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2010;8(11):2450–7. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2010.04044.x
  32. Cohen AT, Spiro TE, Büller HR, Haskell L, Hu D, Hull R et al. Rivaroxaban for Thromboprophylaxis in Acutely Ill Medical Patients. *New England Journal of Medicine*. 2013;368(6):513–23. DOI: 10.1056/NEJMoa1111096
  33. Goldhaber SZ, Leizorovicz A, Kakkar AK, Haas SK, Merli G, Knabb RM et al. Apixaban versus Enoxaparin for Thromboprophylaxis in Medically Ill Patients. *New England Journal of Medicine*. 2011;365(23):2167–77. DOI: 10.1056/NEJMoa1110899
  34. Tang N, Bai H, Chen X, Gong J, Li D, Sun Z. Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2020;18(5):1094–9. DOI: 10.1111/jth.14817
  35. Iba T, Levy JH, Warkentin TE, Thachil J, Poll T, Levi M et al. Diagnosis and management of sepsis-induced coagulopathy and disseminated intravascular coagulation. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2019;17(11):1989–94. DOI: 10.1111/jth.14578
  36. Kahn SR, Lim W, Dunn AS, Cushman M, Dentali F, Akl EA et al. Prevention of VTE in Nonsurgical Patients: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012;141(2):e195S–e226S. DOI: 10.1378/chest.11-2296
  37. Hull RD, Schellong SM, Tapson VF, Monreal M, Samama MM, Nicol P et al. Extended-Duration Venous Thromboembolism Prophylaxis in Acutely Ill Medical Patients With Recently Reduced Mobility: A Randomized Trial. *Annals of Internal Medicine*. 2010;153(1):8. DOI: 10.7326/0003-4819-153-1-201007060-00004
  38. Cohen AT, Harrington RA, Goldhaber SZ, Hull RD, Wiens BL, Gold A et al. Extended Thromboprophylaxis with Betrixaban in Acutely Ill Medical Patients. *New England Journal of Medicine*. 2016;375(6):534–44. DOI: 10.1056/NEJMoa1601747
  39. Spyropoulos AC, Ageno W, Albers GW, Elliott CG, Halperin JL, Hiatt WR et al. Rivaroxaban for Thromboprophylaxis after Hospitalization for Medical Illness. *New England Journal of Medicine*. 2018;379(12):1118–27. DOI: 10.1056/NEJMoa1805090
  40. Konstantinides SV, Meyer G, Becattini C, Bueno H, Geersing G-J, Harjola V-P et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS). *European Heart Journal*. 2019;41(4):543–603. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz405

Мареев В.Ю.<sup>1</sup>, Орлова Я.А.<sup>1</sup>, Павликова Е.П.<sup>1</sup>, Мацкеплишвили С.Т.<sup>1</sup>,  
Краснова Т.Н.<sup>1</sup>, Малахов П.С.<sup>1</sup>, Самоходская Л.М.<sup>1</sup>, Мершина Е.А.<sup>1</sup>,  
Синицин В.Е.<sup>1</sup>, Мареев Ю.В.<sup>2,3</sup>, Калинин А.А.<sup>1</sup>, Беграмбекова Ю.Л.<sup>1</sup>, Камалов А.А.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> «Медицинский научно образовательный центр МГУ им. М.В.Ломоносова», Москва, Россия

<sup>2</sup> «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины», Москва, Россия

<sup>3</sup> «Робертсоновский центр биостатистики», Университет Глазго, Великобритания

## ПУЛЬС-ТЕРАПИЯ СТЕРОИДНЫМИ ГОРМОНАМИ БОЛЬНЫХ С КОРОНАВИРУСНОЙ ПНЕВМОНИЕЙ (COVID-19), СИСТЕМНЫМ ВОСПАЛЕНИЕМ И РИСКОМ ВЕНОЗНЫХ ТРОМБОЗОВ И ТРОМБОЭМБОЛИЙ (ИССЛЕДОВАНИЕ ПУТНИК)

|                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|---------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Введение            | Коронавирусная пневмония протекает не только с тяжелым поражением легочной ткани, но и с аутоиммунным системным воспалением, стремительной активацией цитокинов и хемокинов, получивших название «цитокиновый шторм» и одновременно с высоким риском тромбозов и тромбоэмболий. Специфической терапии новой коронавирусной инфекции (COVID-19) не существует, поэтому необходим поиск эффективного и безопасного противовоспалительного лечения.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| Материалы и методы  | Была исследована эффективность и безопасность пульс-терапии высокими дозами глюкокортикостероидов (ГКС) – метилпреднизолон 1000 мг 3 дня плюс дексаметазон 8 мг еще 3–5 дней – у 17 больных с тяжелым течением коронавирусной пневмонии в рамках ретроспективного сравнительного анализа (17 больных в группе контроля). Первичной конечной точкой исследования была суммарная динамика состояния больных по оригинальной шкале ШОКС-COVID, включающей, помимо оценки клинического статуса, динамику маркера воспаления С-реактивного белка (СРБ), маркера тромбообразования D-димера и степени поражения легких на компьютерной томографии (КТ). У больных имелись признаки поражения легких (53,2% и 25,6%), повышение СРБ в 27 и 19 раз и D-димера более, чем вдвое (до 1,41 мкг/мл и 1,15 мкг/мл) в группах активной терапии и контроля соответственно. Группа лечения ГКС исходно была более тяжелой.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| Результаты          | Пульс-терапия ГКС оказалась эффективной и статистически значимо снизила число баллов по ШОКС-COVID. Медиана различий –5,00 баллов в сравнении с группой контроля (p=0,011). Значимо уменьшилась одышка, возросла сатурация кислорода и снизились баллы по шкале клинического состояния NEWS-2. В группе ГКС статистически значимо снизился уровень СРБ со 134 мг/дл до 41,8 мг/дл (p=0,009), но одновременно значимо повысился D-димер с 1,41 мкг/мл до 1,98 мкг/мл (p=0,044). В группе контроля изменения были недостоверными. Динамика поражения легких по КТ была лучше в группе лечения, но различия не достигли уровня статистической значимости (p=0,062). После применения ГКС возрос нейтрофилез (p=0,0001) и, при сохраняющейся лимфопении, индекс нейтрофилы/лимфоциты (Н/Л), являющийся маркером хронического воспаления, увеличился в 2,5 раза (p=0,006). Была выявлена корреляция между динамикой индекса Н/Л и D-димера в группе пульс-терапии ГКС, что подчеркивает связь хронического аутоиммунного воспаления и тромбообразования при COVID-19 (r=0,49, p=0,04). В группе контроля достоверных изменений не было. В итоге у 4 пациентов после пульс-терапии ГКС развились венозные тромбоэмболические осложнения (у 2 – тромбоз легочной артерии), несмотря на сопутствующую терапию лечебными дозами антикоагулянтов. Восстановление в группе лечения гормонами происходило медленнее (медиана пребывания в стационаре 26 дней против 18 в группе контроля, p=0,001). |
| Заключение          | Пульс-терапия высокими дозами ГКС оказывает быстрый противовоспалительный эффект, однако одновременно повышает индекс Н/Л и уровень D-димера, что увеличивает риск венозного тромбоза.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| Ключевые слова      | COVID 19; пульс-терапия; кортикостероиды; тромбозы; цитокиновый шторм; D-димер                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| Для цитирования     | Mareev V.Yu., Orlova Ya.A., Pavlikova E.P., Matskeplishvili S.T., Krasnova T.N., Malahov P.S et al. Steroid pulse -therapy in patients With coronAvirus Pneumonia (COVID-19), sYstemic inFlammation And Risk of vEnous thRombosis and thromboembolism (WAYFARER Study). Kardiologiya. 2020;60(6):15–29. [Russian: Мареев В.Ю., Орлова Я.А., Павликова Е.П., Мацкеплишвили С.Т., Краснова Т.Н., Малахов П.С. и др. ПУЛЬС-ТЕРАПИЯ СТЕРОИДНЫМИ ГОРМОНАМИ БОЛЬНЫХ С КОРОНАВИРУСНОЙ ПНЕВМОНИЕЙ, ВЫЗВАННОЙ COVID-19, СИСТЕМНЫМ ВОСПАЛЕНИЕМ И РИСКОМ ВЕНОЗНЫХ ТРОМБОЗОВ И ТРОМБОЭМБОЛИЙ (ИССЛЕДОВАНИЕ ПУТНИК). Кардиология. 2020;60(6):15–29]                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| Автор для переписки | Беграмбекова Юлия Леоновна. E-mail: julia.begrambekova@ossn.ru                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |

**Н**овая коронавирусная инфекция, вызванная вирусом SARS-CoV-2 и получившая название COVID-19, 11 марта 2020 года была объявлена Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) пандемией. Тяжелые формы течения этого заболевания сопровождаются развитием вирусной пневмонии с тотальным поражением мелких сосудов легких, бронхиол и альвеол. В патогенезе COVID-19 существенную роль играет прогрессирующее системное воспаление, сопровождающееся лимфопенией и нейтрофилезом. Патологическая гиперреактивность иммунной системы, выражающаяся в неконтролируемой активации цитокинами иммунных клеток в очаге воспаления и высвобождении последними новой порции цитокинов и хемокинов, получила название «цитокиновый шторм». У пациентов с COVID-19 отмечаются высокие уровни интерлейкинов (ИЛ) (ИЛ-1-β, ИЛ-1RA, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-9, ИЛ-10, ИЛ-17), макрофагального воспалительного белка, фактора роста эндотелия сосудов, фактора некроза опухоли α (ФНО-α) и других провоспалительных хемокинов, цитокинов и сигнальных белков. «Цитокиновый шторм» увеличивает риск развития острого респираторного дистресс-синдрома и может приводить к полиорганной недостаточности [1].

Глюкокортикостероиды (ГКС) являются одними из самых популярных противовоспалительных агентов, с длительной историей использования. В настоящее время ВОЗ не рекомендует рутинное использование кортикостероидов у пациентов для лечения вирусной пневмонии или острого респираторного дистресс-синдрома, если только пациенты не имеют других заболеваний, таких как астма, обострение хронической обструктивной болезни легких или септический шок [2]. Во временных рекомендациях Министерства здравоохранения Российской Федерации (МЗ РФ) есть упоминание о возможности применения ГКС в малых дозах (метилпреднизолон 1 мг/кг/сут., внутривенно) в качестве упреждающей противовоспалительной терапии. При этом пульс-терапия ГКС не входит в список рекомендованных Министерством здравоохранения подходов к лечению COVID-19. (Временные методические рекомендации профилактики, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID 19) 7 версия) [3].

Тем не менее именно эти лекарства часто применяют при лечении воспаления и «цитокинового шторма», вызванного вирусом SARS-CoV-2, в том числе и по причине наибольшей доступности. В систематическом обзоре 41 исследования по лечению COVID-19 чаще всего (в 25 протоколах) использовалась глюкокортикоидная терапия по разным схемам и в разных дозах [4]. К сожалению, ГКС обладают довольно большим количеством побочных эффектов. Среди основных средне- и долгосрочных нежелательных эффектов этой группы препа-

ратов – увеличение резистентности к инсулину [5–7], увеличение сердечно-сосудистого риска и риска бактериальных инфекций [8]. Нарушения обмена глюкозы и увеличение риска суперинфекций может быть скорректировано в условиях стационарного лечения пациентов с коронавирусной пневмонией. Наиболее опасным выглядит повышение риска тромботических и тромбоэмболических осложнений, которые и так характерны для COVID-19 и могут приводить к полиорганному поражению, и ухудшать прогноз. В целом ряде исследований было показано, что COVID-19 может сопровождаться гиперкоагуляцией, с торможением фибринолиза, что приводит к микротромбозам в сосудах легких, почек, сердца и повышенному риску венозных тромбоэмболий (ВТЭ), включая тромбоэмболию легочной артерии (ТЭЛА) и артериальных, вплоть до развития инсульта [9, 10]. Кроме того, независимым фактором, определяющим плохой прогноз больных с COVID-19, является повышенный уровень D-димера, продукта распада фибрина, используемого в качестве маркера повышенного риска тромбообразования [10, 11]. По мере накопления знаний и лучшего понимания патогенеза болезни все большее распространение получает антикоагулянтная терапия [11]. Нельзя исключить, что терапия ГКС может снизить эффективность профилактической терапии низкомолекулярными гепаринами (НМГ) из-за повышения риска тромбообразования.

Изучение эффективности (возможное подавление воспаления и «цитокинового шторма») и безопасности (возможное прогрессирование сердечно-сосудистых осложнений и тромбозов) глюкокортикоидной терапии у пациентов с COVID-19 представляет научный интерес и обладает практическим значением.

Мы провели ретроспективное когортное сравнительное исследование 34 пациентов с тяжелым течением коронавирусной пневмонии, требовавших противовоспалительного лечения. Целью работы была оценка клинической эффективности и безопасности пульс-терапии высокими дозами ГКС в течение трехдневного курса с продолжением поддерживающими дозами до одной недели больных с COVID-19.

## Материалы и методы

В исследование было включено 34 пациента, находящихся на стационарном лечении в Московском Научно-Образовательном центре МГУ имени М. В. Ломоносова (МНОЦ МГУ) с доказанным диагнозом коронавирусной пневмонии. Диагноз во всех случаях был подтвержден определением наличия РНК вируса SARS-CoV-2 по полимеразной цепной реакции и типичными изменениями в легких по данным компьютерной томографии (КТ). Исходно была назначена стандартная тера-



пия гидроксихлорохином с азитромицином, позже с добавлением бромгексина и спиронолактона. Кроме этого, с первого дня госпитализации всем пациентам проводилась антикоагулянтная терапия НМГ (согласно массе тела), причем при повышении величины D-димера  $\geq 5$  мкг/мл, пациенты переводились на лечебные дозы НМГ. При необходимости корректировалась антибактериальная терапия, и больные обеих групп принимали в среднем 1,4 антибиотика. Никаких различий во вспомогательной терапии, как и в назначении препаратов для лечения сопутствующей патологии, между группами не было.

У пациентов, которые затем вошли в активную группу, (17 пациентов) течение болезни с высокой лихорадкой, снижением сатурации кислорода в крови, увеличением С-реактивного белка (СРБ) и отсутствием положительной динамики по данным КТ потребовало экстренного проведения противовоспалительной терапии. При отсутствии антиинтерлейкиновых препаратов лечащими врачами было принято решение о проведении пациентам пульс-терапии высокими дозами ГКС: метилпреднизолоном по 1000 мг внутривенно в течение 3 дней с переводом на дексаметазона по 4 мг дважды в день в течение 3–7 дней. Одному пациенту дополнительно вводился тоцилизумаб 400 мг. Пятеро больных после окончания гормонотерапии получали колхицин в дозе 0,5 мг/сут. В качестве контрольной группы были отобраны 17 больных, сходных по основным характеристикам, проходивших в это же время лечение в клинике МНОЦ МГУ, по тем же протоколам, но не получавших пульс-терапии ГКС. Одному пациенту вводился тоцилизумаб 400 мг. Лишь шестеро из них находились на терапии колхицином 1 мг первый день, затем 0,5 мг/сут. Другой специфической противовоспалительной терапии в обеих группах не проводилось. Длительность наблюдения в обеих группах составила 10 дней. В группе терапии ГКС – 10 дней с момента начала терапии, в группе контроля – 10 дней с момента включения в наблюдение.

Анализ данных в группах терапии ГКС и контроля проводился с дважды заслепленными конечными точками: на этапе выборки данных и на этапе статистической обработки, что полностью исключает субъективный фактор влияния на результаты.

Исходная характеристика обследованных пациентов представлена в таблице 1.

В группе пульс-терапии ГКС медиана возраста составила 59 лет, 15 из 17 (88,2%) пациентов были мужчины с медианой индекса массы тела  $29,9 \text{ кг/м}^2$ . В группе контроля медиана возраста была выше – 68 лет, также в большинстве случаев эту группу составили мужчины (58,5%) с индексом массы тела  $27,8 \text{ кг/м}^2$ , но все эти различия были статистически не значимы. Группы не различались

по количеству и частоте сопутствующих заболеваний (сердечно-сосудистых, с преобладанием артериальной гипертензии, сахарного диабета, хронической обструктивной болезни легких и онкологических).

Больные в группе пульс-терапии ГКС по сравнению с группой контроля имели статистически значимо более сильную лихорадку (разница по медиане  $+ 0,9^\circ \text{C}$ ), более выраженную, но статистически не значимо, одышку (медиана частоты дыхательных движений (ЧДД) 24 против 19 в минуту), связанную с более низкой сатурацией кислорода (медианы 85% против 94% на воздухе и 92% против 96% при вентилиции кислородом). В активной группе все пациенты находились на кислородной поддержке против 53% в группе контроля ( $p=0,002$ ) и они чаще были в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) и на искусственной вентилиции легких (ИВЛ), хотя по двум последним показателям значимых различий между группами не было. По исходному уровню систолического артериального давления (САД) группы статистически значимо не различались, а тахикардия имела место в более тяжелой группе пациентов, получивших пульс-терапию ГКС.

По биохимическим исследованиям обе группы имели показатели, характерные для тяжелой коронавирусной пневмонии, и по большинству показателей не различались. Суммарный показатель выраженности воспаления (С-реактивный белок, СРБ) был повышен в 19 раз в группе контроля и в 27 раз в группе активной терапии ( $p=0,048$ ). Троекратно был повышен уровень D-димера, что, вкупе с увеличением фибриногена, отражало повышенную склонность к тромбообразованию на фоне воспалительного процесса ( $p=0,125$ ). В обеих группах отмечались лимфопения и увеличение количества нейтрофилов, выходящее за пределы нормальных значений лишь в активной группе. Соотношение числа нейтрофилов к лимфоцитам (индекс Н/Л) составило 4,06 в контрольной группе и 6,05 в группе активного лечения ( $p=0,125$ ). Количество тромбоцитов, уровни глюкозы, креатинина и расчетной скорости клубочковой фильтрации (СКФ) были в пределах нормальных величин и не различались по группам.

По данным КТ все 34 пациента имели признаки двусторонней вирусной пневмонии, характерные для COVID-19. Медиана поражения по стадиям, рекомендованным МЗ РФ и Департаментом здравоохранения Москвы [3], составила 2,0 для группы контроля и 3,0 для группы активной терапии, причем 58,8% пациентов активной группы имели 3–4 стадии поражения легких, в то время как в группе контроля таких пациентов не было. По данным компьютерного анализа (MultiVox, ФФМ МГУ) суммарный объем поражения легких («матовые стекла», «булыжная мостовая» и участки консолидации

Таблица 1. Исходные характеристики пациентов

| Показатели                                        | Группа пульс-терапия ГКС*, n=17 | Группа контроля**, n=17 | p      | n  |
|---------------------------------------------------|---------------------------------|-------------------------|--------|----|
| <b>Общие характеристики</b>                       |                                 |                         |        |    |
| Возраст, лет, медиана [25%; 75%]                  | 59,0 [52,0; 67,0]               | 68,0 [46,0; 81,0]       | 0,309  | 34 |
| Мужчины, N (%)                                    | 15 (88,2%)                      | 10 (58,8%)              | 0,125  | 34 |
| Артериальная гипертония, N (%)                    | 12 (70,6%)                      | 9 (52,9%)               | 0,480  | 34 |
| ИМТ, кг/м <sup>2</sup> , медиана [25%; 75%]       | 29,9 [27,0; 32,4]               | 27,8 [27,0; 31,8]       | 0,607  | 31 |
| ИБС, N (%)                                        | 2 (11,8%)                       | 2 (11,8%)               | 1,000  | 34 |
| Сахарный диабет, N (%)                            | 2 (11,8%)                       | 1 (5,88%)               | 1,000  | 34 |
| ХОБЛ, бронхиальная астма, N (%)                   | 1 (5,88%)                       | 2 (11,8%)               | 1,000  | 34 |
| Онкологические заболевания, N (%)                 | 1 (5,88%)                       | 1 (5,88%)               | 1,000  | 34 |
| <b>Клинические характеристики</b>                 |                                 |                         |        |    |
| Температура тела, С°, медиана [25%; 75%]          | 37,8 [37,2; 38,1]               | 36,9 [36,6; 37,1]       | 0,006  | 34 |
| ЧДД, в 1 мин, медиана [25%; 75%]                  | 24,0 [19,0; 26,0]               | 19,0 [18,0; 22,0]       | 0,069  | 34 |
| ЧСС, уд./мин, медиана [25%; 75%]                  | 97,0 [82,0; 104]                | 78,0 [70,0; 88,0]       | 0,016  | 34 |
| САД, мм рт.ст., медиана [25%; 75%]                | 123 [120; 130]                  | 120 [115; 130]          | 0,690  | 34 |
| SpO <sub>2</sub> озд., %, медиана [25%; 75%]      | 85,0 [80,0; 89,0]               | 94,0 [93,5; 96,0]       | <0,001 | 32 |
| SpO <sub>2</sub> кислорода, %, медиана [25%; 75%] | 92,0 [90,0; 93,0]               | 96,0 [96,0; 98,0]       | 0,006  | 26 |
| Любая кислородная поддержка, N (%)                | 17 (100%)                       | 9 (52,9%)               | 0,002  | 34 |
| Пребывание в ОРИТ, N (%)                          | 12 (70,6%)                      | 6 (35,3%)               | 0,084  | 34 |
| ИВЛ, N (%)                                        | 6 (35,3%)                       | 1 (5,88%)               | 0,085  | 34 |
| <b>Биохимические характеристики</b>               |                                 |                         |        |    |
| СРБ, мг/дл                                        | 134 [112; 194]                  | 95,1 [67,0; 134]        | 0,048  | 34 |
| D-димер, мкг/мл                                   | 1,41 [1,20; 1,96]               | 1,15 [1,00; 1,36]       | 0,125  | 34 |
| Фибриноген, г/л                                   | 6,83 [5,84; 7,32]               | 5,93 [5,48; 7,29]       | 0,318  | 32 |
| Лимфоциты, 10 <sup>9</sup> /л                     | 0,66 [0,48; 1,29]               | 1,05 [0,89; 1,14]       | 0,221  | 34 |
| Нейтрофилы, 10 <sup>9</sup> /л                    | 5,02 [3,06; 6,38]               | 4,23 [3,00; 6,33]       | 0,617  | 34 |
| Нейтрофилы/Лимфоциты, индекс                      | 6,05 [3,80; 11,2]               | 4,06 [2,12; 5,45]       | 0,125  | 34 |
| Тромбоциты, 10 <sup>9</sup> /л                    | 216 [179; 248]                  | 196 [158; 264]          | 0,642  | 34 |
| Глюкоза, ммоль/л                                  | 6,06 [5,10; 7,60]               | 6,05 [5,78; 6,49]       | 0,547  | 34 |
| Креатинин, мкмоль/л                               | 91,0 [86,0; 102]                | 82,0 [64,0; 105]        | 0,438  | 34 |
| СКФ, мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> (СКД-EPI)         | 78,0 [63,0; 87,0]               | 76,0 [65,0; 98,0]       | 0,783  | 34 |
| <b>Поражение легких*</b>                          |                                 |                         |        |    |
| Стадия по КТ                                      | 3,00 [2,00; 3,00]               | 2,00 [1,00; 2,00]       | <0,001 | 34 |
| 3–4 стадия по КТ, N (%)                           | 10 (58,8%)                      | 0 (0,00%)               | <0,001 | 34 |
| Поражение по КТ (%)                               | 53,2 [37,3; 65,1]               | 25,6 [12,6; 34,7]       | <0,001 | 33 |
| <b>Суммарный риск пациентов</b>                   |                                 |                         |        |    |
| Шкала NEWS-2, баллы                               | 11,0 [6,00; 12,0]               | 5,00 [4,00; 5,50]       | <0,001 | 32 |
| ШОКС-COVID, баллы                                 | 13,0 [11,0; 15,0]               | 7,00 [6,00; 9,00]       | <0,001 | 34 |

\* – перед началом пульс-терапии. \*\* – приведена медиана стадии суммарного поражения легких по данным компьютерного в соответствии по рекомендациям МЗ РФ и ДЗ Москвы. Данные анализа СРБ – С-реактивный белок; СКФ – скорость клубочковой фильтрации; КТ – компьютерная томография. Количественные данные представлены как медиана с интерквартильным интервалом.

и фиброза) составил 25,6% в группе контроля и 53,2% в активной группе (p<0,001).

Компьютерная томография легких и органов грудной клетки выполнялась на 32-рядном компьютерном томографе Somatom Score (Siemens, Германия). Исследования выполнялись с толщиной среза 1 мм.

При первом исследовании использовался стандартный протокол КТ с напряжением тока на трубке 120 кВ и автоматическим модулированием силы тока на трубке в диапазоне 200–400 мА, при повторных КТ применяли протокол

низкодозной КТ с уменьшенными параметрами напряжения тока на трубке (100 или 110 кВ) и автоматической модуляцией тока на трубке в диапазоне 40–120 мА. При стандартном протоколе средняя лучевая нагрузка составляла 3,9±0,4 мЗв, при низкодозном – 0,9±0,2 мЗв. Исследования КТ выполнялись при поступлении и выписке пациента, в период госпитализации их повторяли по мере клинической необходимости, но не реже, чем один раз в 5 дней.

Все полученные изображения в формате DICOM хранились в радиологической информационной сети

(PACS/RIS) МНОЦ МГУ. Для обработки и анализа КТ использовались рабочие станции Syngo.via (Siemens).

При обработке и описании данных КТ использовалась полуколичественная шкала оценки объема зон инфильтрации и консолидации легких, рекомендованная Временными методическими рекомендациями МЗ РФ «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19) версий 6 и 7 (КТ – КТ4).

Для точного количественного анализа динамики объема вызванных COVID-19 изменений паренхимы легких во всех случаях использовался отечественный программный комплекс «Гамма Мультивокс» со специальным приложением для анализа поражения легких при COVID-19, созданным лабораторией медицинских компьютерных систем НИИЯФ им. Д. В. Скобельцына МГУ имени М. В. Ломоносова и факультетом фундаментальной медицины (ФФМ) МГУ им. М. В. Ломоносова (<https://multivox.ru>). С помощью данной программы для всех серий КТ у каждого пациента, включенного в исследование, выполнялись автоматическая цветная кодировка и подсчет объемов зон «матового стекла» и консолидации на КТ изображениях, оценивался их объем в кубических сантиметрах и процент по отношению к объему легкого. Учитывалась сумма любых матовых стекол и зон консолидации. Программа генерировала таблицы с измеренными значениями, при выполнении исследований в динамике происходило добавление новых данных в таблицу. Исследование уровня биохимических показателей крови (СРБ, креатинин, мочевины, глюкозы) было выполнено на автоматическом биохимическом анализаторе AU480 Beckman Coulter, Германия; общий анализ крови (5 diff) на гематологическом анализаторе XN 2000 Sysmex Corporation, Япония; исследование уровня показателей гемостаза (фибриноген, D-димер) на автоматическом анализаторе гемостаза STA-Compact Diagnostica Stago SAS, Франция.

Для объективизации тяжести клинического состояния и адекватной оценки эффектов проводимой терапии мы использовали две шкалы. Во-первых, шкалу NEWS-2 (Reproduced from: Royal College of Physicians. National Early Warning Score (NEWS) 2: Standardizing the assessment of acute-illness severity in the NHS. Updated report of a working party. London: RCP, 2017), модернизированную для пациентов с COVID-19 [12]. Кроме того, нашу оригинальную шкалу оценки клинического состояния больных с коронавирусной инфекцией (ШОКС-COVID).

Шкала NEWS-2 была создана для оценки тяжести больных с острыми респираторными синдромами, создавалась и много лет широко использовалась для оценки риска клинического ухудшения, своевременного и компетентного принятия решения о месте лечения, необходимости интенсификации лечения. Шкала валидиро-

вана на многих популяциях пациентов. И в отношении COVID-19 шкала выполняла задачу быстрой оценки риска клинического ухудшения и сортировки больных. За основу взяты классические клинические проявления – ЧДД, сатурация кислорода, необходимость вентиляции, состояние сознания, температура тела, а также частота сердечных сокращений (ЧСС) и САД. Поэтому она недостаточно учитывает особенности пациентов с COVID-19. Китайские исследователи дополнили эту шкалу параметром возраста, добавив максимальное количество баллов (3) за возраст старше 65 лет [12]. Это отражало ранние представления о течении COVID-19 во время вспышки эпидемии в г. Ухань. Сегодня понятно, что далеко не только возраст, а и сопутствующие заболевания утяжеляют прогноз пациентов, и максимальный риск проявляется в подгруппе лиц старше 80 лет, где он в 6 раз выше, чем в 65 лет [13].

По модифицированной шкале NEWS-2 низкому риску плохого прогноза соответствует 0 баллов, среднему – 1–4 балла, высокому – 5–6 баллов и очень высокому – 7 баллов и больше. В нашем исследовании пациенты группы контроля имели медиану по шкале NEWS-2 5 баллов, что соответствует высокому риску, а в группе активной терапии 11 баллов, что соответствует очень высокому риску.

Учитывая, что оценка состояния пациентов с COVID-19 зависит от нескольких ключевых показателей и не только степени одышки, сатурации крови кислородом и необходимости вентиляции. Эти показатели в большей степени характеризуют тяжесть поражения легких и дыхательную недостаточность. Состояние сознания напрямую коррелирует с попаданием пациента в ОРИТ и особенно, от нахождения на ИВЛ. Одним из ключевых показателей можно считать степень реального поражения легочной ткани по данным КТ, что далеко не всегда коррелирует с клиническими проявлениями нехватки воздуха, а также степень выраженности воспалительного процесса, главными маркерами которого являются выраженность лихорадки и величина СРБ. Кроме того, одним из основных прогностических маркеров неблагоприятного течения болезни может служить риск тромботических и тромбоэмболических осложнений, дополняющих поражение легочной ткани, определяемый величиной D-димера. Исходя из удачного опыта создания подобной интегральной шкалы Шкалы оценки клинического состояния (ШОКС) для пациентов с хронической сердечной недостаточностью (Беленков Ю. Н. и Марев В. Ю., 2000), мы попытались создать собственную оригинальную шкалу определения клинического состояния пациентов с COVID-19, учитывающую основные маркеры тяжести болезни – ШОКС COVID, представленную в таблице 2.



Больные, имеющие от 0 до 3 баллов, относятся к низкому риску, 4–6 – среднему риску, 7–10 – серьезному риску, т. е. выше среднего, 11–14 – баллов к высокому риску и, наконец, пациенты с 15 баллами и выше имеют крайне высокий риск неблагоприятного течения болезни, быстрого прогрессирования поражения легких, полиорганной недостаточности и крайне трудно поддаются терапии. Шкала создавалась на основании теоретических предположений, а не на данных анализа какой-либо когорты, так же, как и определение категорий риска, и пока не валидирована.

Медиана баллов по шкале ШОКС-COVID составила 7,0 для пациентов контрольной группы, что соответствует риску выше среднего и 12,0 для больных, которым проводилась пульс-терапия ГКС, что определяет высокий риск. Как видно, по шкале NEWS-2 больные обеих групп оцениваются как гораздо более тяжелые, чем по ШОКС-COVID, хотя разделение на высокий и очень высокий риск всегда вопрос во многом философский.

Выявленные различия в клинической тяжести течения болезни в основном и определили решение к проведению более активной противовоспалительной терапии ГКС в активной группе.

В качестве первичной точки исследования использовалось изменение баллов по шкале ШОКС-COVID.

В качестве вторичных конечных точек были использованы: динамика клинического показателя баллов по шкале [NEWS-2 и сатурация крови кислородом ( $SpO_2$ )], изменение уровней СРБ и D-димера в крови, оценка процента поражения легких на КТ по Мультивокс.

### Статистическая обработка результатов

Описание количественных данных представлено в виде медианы и интерквартильного размаха (медиана и 25%;75%). Качественные данные представлены в виде абсолютных и относительных величин. Значимость различий между группами по качественным признакам оценивалась на основании критерия  $\chi^2$ , а также двустороннего точного теста Фишера. Сравнение количественных признаков между группами было проведено с использованием критерия Манна–Уитни.

Для сравнения динамики параметров внутри каждой из групп использовался критерий Уилкоксона для связанных выборок для количественных признаков и критерий Мак–Немара для качественных данных.

Для оценки корреляции в связи с непараметрическим распределением исследуемых показателей проводилось логарифмическое преобразование данных и последующий расчет коэффициента корреляции Пирсона.

Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимался  $>0,05$ .

**Таблица 2. Шкала Оценки Клинического Состояния больных с COVID-19 (ШОКС-COVID), модификация Мареева В.Ю. 2020**

| Параметр                                                   | Величина                          | Баллы |
|------------------------------------------------------------|-----------------------------------|-------|
| 1) ЧДД в покое                                             | <18                               | 0     |
|                                                            | 18–22                             | 1     |
|                                                            | 23–26                             | 2     |
|                                                            | >26 (или ИВЛ)                     | 3     |
| 2) Температура тела                                        | 35,5–37°C                         | 0     |
|                                                            | 37,1–38,5°C                       | 1     |
|                                                            | >38,5°C                           | 2     |
| 3) $SpO_2$                                                 | >93%                              | 0     |
|                                                            | 90–92,9%                          | 1     |
|                                                            | <90%                              | 2     |
| 4) Вентиляция                                              | Не требуется                      | 0     |
|                                                            | Низкопоточная вентиляция в палате | 1     |
|                                                            | Неинвазивная ИВЛ в ОРИТ           | 2     |
|                                                            | Инвазивная ИВЛ в ОРИТ             | 3     |
| 5) СРБ, мг/дл                                              | <10                               | 0     |
|                                                            | 10–60                             | 1     |
|                                                            | 60–120                            | 2     |
|                                                            | >120                              | 3     |
| 6) D-димер, мкг/мл                                         | <0,5                              | 0     |
|                                                            | 0,51–2,00                         | 1     |
|                                                            | 2,01–5,00                         | 2     |
|                                                            | >5,00                             | 3     |
| 7) КТ поражение легких по данным компьютерного анализа (%) | Нет пневмонии                     | 0     |
|                                                            | 0–24%                             | 1     |
|                                                            | 25–49%                            | 2     |
|                                                            | 50–74%                            | 3     |
|                                                            | 75–100%                           | 4     |
| ВСЕГО                                                      | МАКСИМУМ                          | 20    |

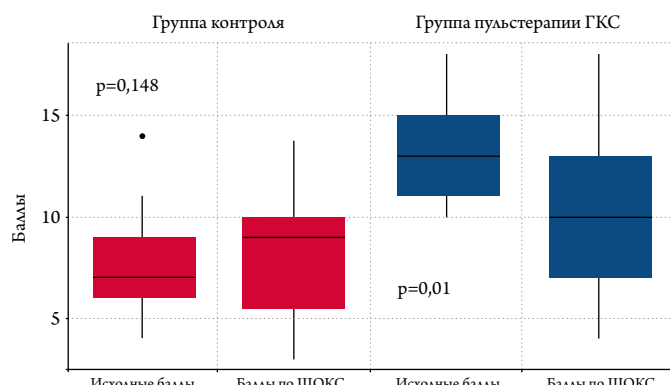
ЧДД – частота дыхательных движений;  $SpO_2$  – сатурация кислорода; СРБ – С-реактивный белок; СКФ – скорость клубочковой фильтрации; КТ – компьютерная томография; ИВЛ – искусственная вентиляция легких, ОРИТ – отделение реанимации и интенсивной терапии.

Статистический анализ проведен в программе R студия с использованием языка программирования R.

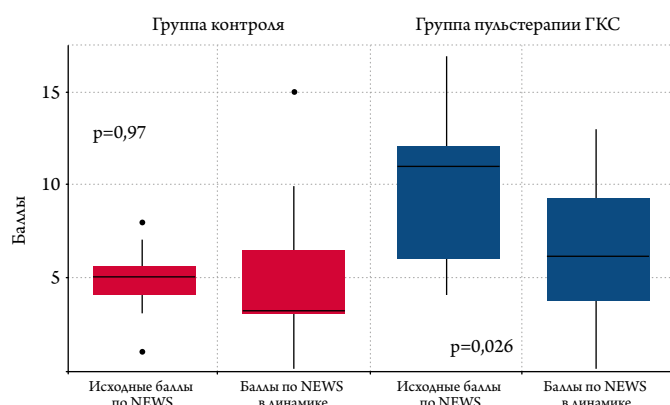
### Результаты исследования

Динамика баллов по ШОКС-COVID, в качестве первичной точки исследования, представлена на рисунке 1.

В группе контроля медиана баллов по ШОКС-COVID статистически незначимо возросла с 7,00 [6,00; 9,00] до 9,00 [5,50; 10,0] баллов ( $p=0,148$ ), оставаясь при этом в той же категории риска – выше среднего, в то время как в группе пульс-терапии ГКС снизилась с 13,0 [11,0; 15,0] до 10,0 [7,0; 13,0] баллов ( $p=0,01$ ). Дельты в процессе лечения также статистически значимо различались + 1,00 [–2,25; 3,00] балл в группе контроля и –4,00 [–5,00; –2,00] балла в группе пульс-терапии ГКС ( $p=0,011$ ).

**Рисунок 1. Суммарная динамика состояния и прогноза больных с COVID-19 (баллы по ШОКС-COVID) в процессе лечения**

Горизонтальная линия внутри прямоугольников – медиана; верхняя граница прямоугольника 75-й процентиль, нижняя граница прямоугольника 25-й процентиль, черные линии отображают значения находящиеся в пределах 1,5 интраквартильного размаха от 25-го и 75-го перцентилей. Отдельные точки – значения выходящие за пределы этих границ.

**Рисунок 2. Суммарная динамика клинического состояния больных с COVID-19 (баллы по шкале NEWS-2 в модификации для COVID-19) в процессе лечения**

Горизонтальная линия внутри прямоугольников – медиана; верхняя граница прямоугольника 75-й процентиль, нижняя граница прямоугольника 25-й процентиль, черные линии отображают значения находящиеся в пределах 1,5 интраквартильного размаха от 25-го и 75-го перцентилей. Отдельные точки – значения выходящие за пределы этих границ.

На рисунке 2 показана динамика клинического состояния больных в процессе лечения по шкале NEWS-2.

В группе контроля количество баллов незначительно снизилось с 5,00 [4,00; 5,50] до 3,00 [3,00; 6,50] ( $p=0,97$ ), в то время как в группе активной терапии снижение было статистически значимым с 11,0 [6,00; 12,0] до 6,00 [3,75; 9,25] баллов ( $p=0,026$ ). Две группы статистически значимо различались и по степени снижения баллов по клинической шкале NEWS-2 от –1,00 [–2,00; 2,50] балла в контрольной группе до –3,50 [–4,50; –0,75] в группе пульстерапии ГКС ( $p=0,043$ ).

Максимальная разница в изменении самочувствия пациентов была отмечена за счет изменения сатурации крови кислородом и снижения одышки (рис. 3).

В контрольной группе этот показатель не изменялся и составил 94,0 [93,5; 96,0] % исходно, и 94,0 [89,5; 97,0] % после лечения ( $p=0,51$ ). В группе пульстерапии сатурация кислорода статистически значимо возрастала с 85,0 [80,0; 89,0] % до 93,0 [91,5; 95,0] % ( $p=0,025$ ). Динамика этого показателя, естественно, была более значимой при терапии ГКС: +8,00 [2,25; 13,0] % против +1,00 [–6,00; 4,00] % в контрольной группе ( $p=0,008$ ).

Остальные изменения клинических показателей представлены в таблице 3.

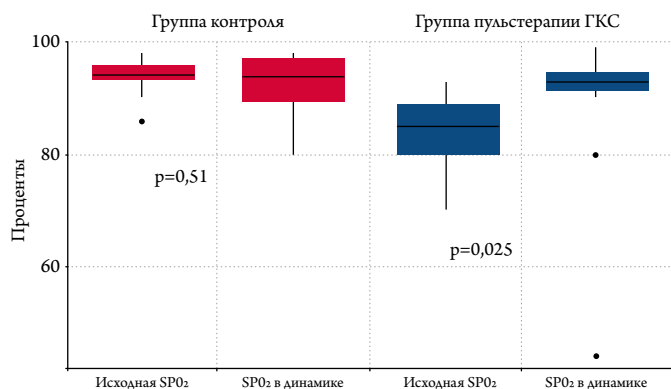
Как видно из таблицы, у больных в группе пульстерапии ГКС отмечалось статистически значимое снижение температуры тела до нормальных величин, снижение ЧДД на 5 в 1 минуту и ЧСС на 13 уд./мин. Количество больных в ОРИТ снизилось с 12 до 8, при этом один пациент был переведен с ИВЛ на неинвазивную вентиляцию легких, увеличилось и число пациентов, находящихся в ясном сознании с 8 до 11. В группе контроля никаких существенных изменений не произошло, что лишний раз характеризует коронавирусную пневмонию как очень упорное заболевание, плохо под-

**Таблица 3. Динамика клинического состояния пациентов до и после лечения**

| Показатели                             | Терапия гормонами (n=17) |                   | P     | Контрольная группа (n=17) |                   | P     |
|----------------------------------------|--------------------------|-------------------|-------|---------------------------|-------------------|-------|
|                                        | Исходно                  | Через 10 дней     |       | Исходно                   | Через 10 дней     |       |
| Температура тела, °C                   | 37,8 [37,2; 38,1]        | 36,6 [36,2; 37,0] | 0,004 | 36,9 [36,6; 37,1]         | 36,6 [36,3; 36,9] | 0,109 |
| ЧДД, в 1 мин                           | 24,0 [19,0; 26,0]        | 19,0 [16,0; 22,0] | 0,117 | 19,0 [18,0; 22,0]         | 19,0 [18,0; 20,0] | 0,291 |
| ЧСС, уд./мин                           | 97,0 [82,0; 104]         | 84,0 [76,0; 88,0] | 0,092 | 78,0 [70,0; 88,0]         | 80,0 [73,0; 86,0] | 0,343 |
| САД, мм рт. ст.                        | 123 [120; 130]           | 120 [115; 130]    | 0,67  | 120 [115; 130]            | 118 [110; 122]    | 0,075 |
| SpO <sub>2</sub> , воздух, %           | 85,0 [80,0; 89,0]        | 93,0 [91,5; 95,0] | 0,025 | 94,0 [93,5; 96,0]         | 94,0 [89,5; 97,0] | 0,512 |
| SpO <sub>2</sub> вент., %              | 92,0 [90,0; 93,0]        | 96,0 [91,8; 98,0] | 0,261 | 96,0 [96,0; 98,0]         | 96,0 [92,5; 97,5] | 0,752 |
| Любая O <sub>2</sub> -поддержка, N (%) | 17 (100%)                | 13 (76,5%)        | 0,133 | 9 (52,9%)                 | 11 (64,7%)        | 0,683 |
| Пребывание в ОРИТ, N (%)               | 12 (70,6%)               | 8 (47,1%)         | 0,288 | 6 (35,3%)                 | 4 (23,5%)         | 0,683 |
| ИВЛ, N (%)                             | 6 (35,3%)                | 5 (29,4%)         | 0,133 | 1 (5,88%)                 | 2 (11,8%)         | 1     |
| Нарушение, сознания, N (%)             | 9 (52,9%)                | 6 (35,3%)         | 0,371 | 0 (0,00%)                 | 3 (17,6%)         | 0,248 |

ЧДД – частота дыхательных движений; ЧСС – частота сердечных сокращений; САД – систолическое артериальное давление; SpO<sub>2</sub> – сатурация кислорода; ОРИТ – Отделение реанимации и интенсивной терапии; ИВЛ – искусственная вентиляция легких. Количественные данные представлены как медиана с интерквартильным интервалом.

**Рисунок 3.** Динамика сатурации кислорода при дыхании на воздухе (без кислородной поддержки) больных с COVID-19 в процессе лечения

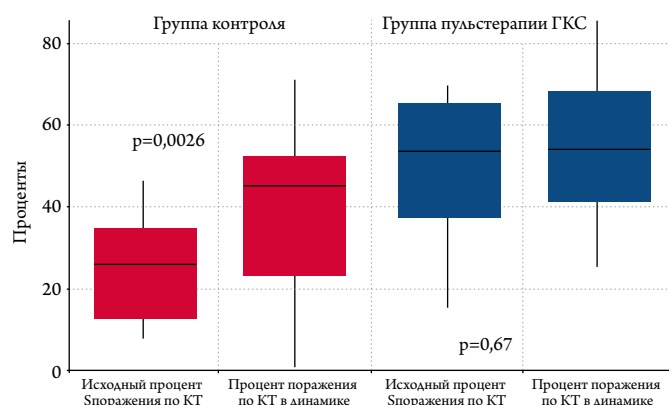


Горизонтальная линия внутри прямоугольников – медиана; верхняя граница прямоугольника 75-й перцентиль, нижняя граница прямоугольника 25-й перцентиль, черные линии отображают значения находящиеся в пределах 1,5 интраквартильного размаха от 25-го и 75-го перцентилей. Отдельные точки – значения выходящие за пределы этих границ.

дающееся лечению на стадии развившегося обширного воспалительного процесса в легких на фоне острого воспаления.

На рисунке 4 представлены данные компьютерной обработки КТ легких с определением общего процента поражения легких на момент включения и на 10 день наблю-

**Рисунок 4.** Динамика процента поражения легких при проведении КТ больных с COVID-19 в процессе лечения

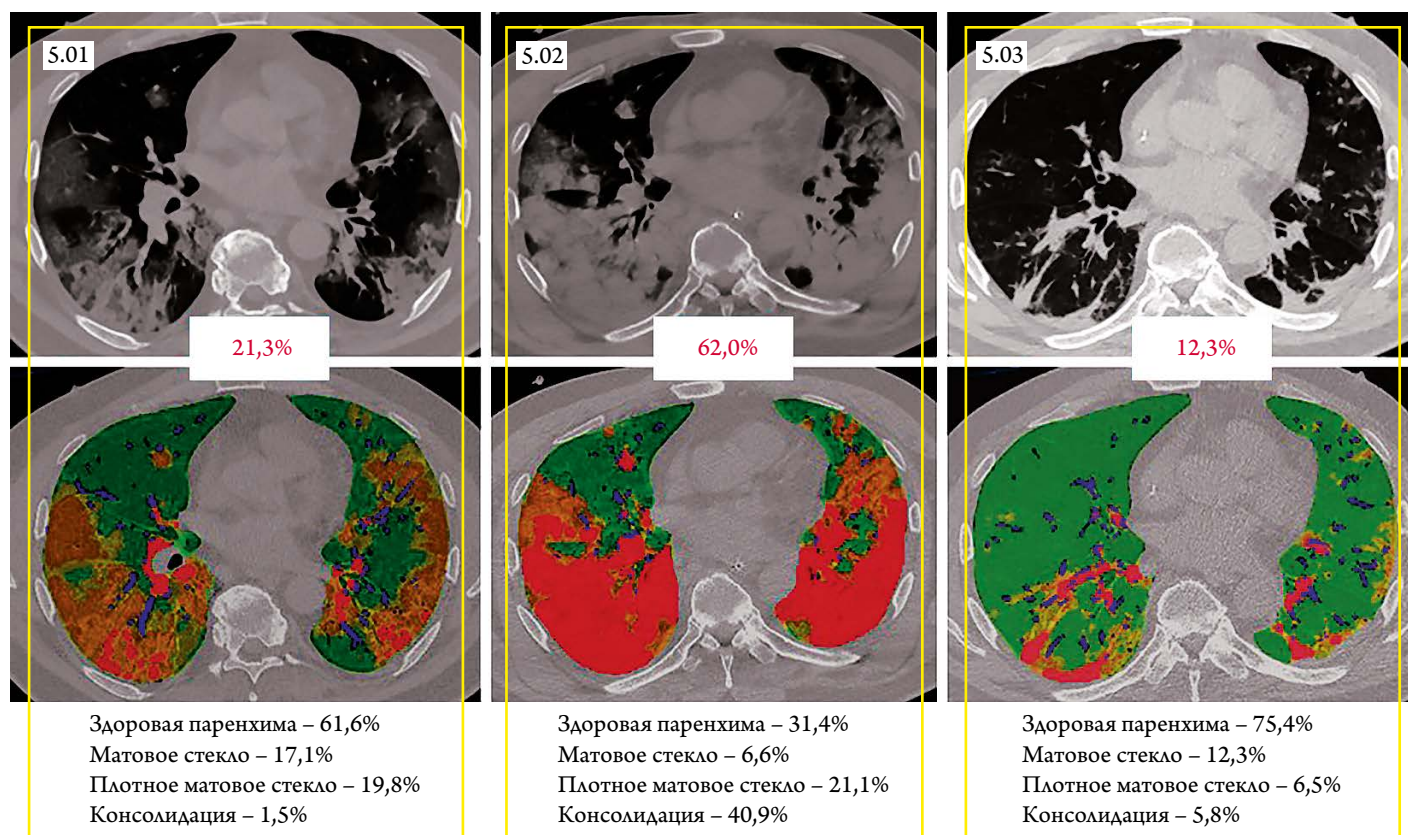


Горизонтальная линия внутри прямоугольников – медиана; верхняя граница прямоугольника 75-й перцентиль, нижняя граница прямоугольника 25-й перцентиль, черные линии отображают значения находящиеся в пределах 1,5 интраквартильного размаха от 25-го и 75-го перцентилей. Отдельные точки – значения выходящие за пределы этих границ.

дения. Учитывалась сумма любых матовых стекол и зон консолидации.

Как видно, в группе контроля, несмотря на проводимое лечение, общий объем поражения легких не только не уменьшился, но и статистически значимо возрос с 25,6 [12,6; 34,7] % до 44,9 [23,3; 52,2] % ( $p=0,0026$ ).

**Рисунок 5.** Компьютерная количественная обработка данных КТ легких больного И., 44 года, объяснения в тексте. Рисунки 5.01: 22.04.2020; 5.02: 29.04.2020; 5.03: 10.05.2020



В прямоугольнике указан процент серьезного поражения суммы плотных «матовых стекол» и консолидации.



Принимая во внимание отсутствие изменений в сатурации кислорода и одышки, не исключено, что при большем проценте поражения не вентилируемые участки легких (зоны консолидации) могли переходить в частично вентилируемые («матовые стекла»). Анализ по стадиям, используемым по рекомендациям МЗ РФ показал отсутствие серьезной динамики в цифрах: медиана 2,00 [1,00; 2,00] исходно и 2,00 [2,00; 3,00] в конце наблюдения, хотя статистически есть разница в пользу увеличения ( $p=0.0147$ ).

В группе терапии ГКС процент поражения легких по данным компьютерного анализа не изменился: исходно – 53,2 [37,3; 65,1] %, после гормонотерапии – 53,9 [41,3; 68,4] % ( $p=0,67$ ). Не изменилась и стадия поражения легких – медиана 3,00 [2,00; 3,00] до и после пульс-терапии ГКС ( $p=0,82$ ). Здесь мы тоже можем предположить, что значимое снижение одышки, нарастание сатурации крови кислородом, снижение уровня кислородной поддержки было связано с качественными, а не количественными характеристиками поражения легочной ткани. В любом случае в группе пульс-терапии ГКС медиана изменений процента поражения легких на КТ составила лишь +0,75 [–10,95; 13,9] %, в то время как в контроле +17,6 [0,10; 23,6] % и различия немного не достигали статистической значимости ( $p=0,062$ ).

В качестве иллюстрации приводим клиническое наблюдение (рис. 5).

На рисунке 5.01 представлены данные больного И., 44 лет, поступившего в МНОЦ МГУ 22.04.2020 (второй день работы клиники с COVID-19), с умеренным поражением легких – 38,4%, из них минимальная выраженность в виде «матовых стекол» (светло-желтая окраска) – 17,1%, серьезная – в виде плотных «матовых стекол» (коричневая окраска – 21,3%) и консолидации (красная окраска – 1,5%). Субфебрильная лихорадка в течение трех дней 37,6°C, отсутствие выраженной одышки ЧДД 18 в мин, сатурация кислорода при дыхании 94%, уровень СРБ 38,6 мг/дл и D – димера 0,89 мкг/мл на фоне терапии имидазолилэтанамином пентандиовой кислоты, гидроксихлорохином и азитромицином, назначенных амбулаторно до поступления больного в стационар. Состояние было расценено как относительно удовлетворительное. Лечение азитромицином было продолжено. Вместо гидроксихлорохина были назначены бромгексин 8 мг х 4 раза в день, спиронолактон 50 мг х 2 раз в день и эноксапарин натрия 40 мг х 2 раза в день. Терапия, подобная той, что проводилась в группе контроля.

До 28.04.2020 состояние больного постепенно ухудшалось, были сменены антибиотики и увеличена доза эноксапарина натрия до 80 мг х 2 раза. Но 29.04 состояние критически ухудшилось.

На рисунке 5.02 представлены данные КТ от 29.04.20. Как видно, поражение легких увеличилось до 68,6% из них только 6,6% – «матовые стекла», 21,1% – плотные «матовые стекла» и консолидация – 40,9% (серьезная выраженность поражения – 62%). У больного лихорадка 38,5°C, ЧДД 26 в 1 мин, ЧСС 120 уд/мин, сатурация кислорода 78%, СРБ 425 мг/дл, D-димер 1,33 мкг/мл. Уровень нейтрофилов был повышен до  $7,55 \times 10^9$ /л, и отмечалась выраженная лимфопения  $0,47 \times 10^9$ /л, индекс Н/Л составлял 16,06. Пациент был переведен в ОРИТ и на ИВЛ. Учитывая выраженность процесса, острое воспаление и отсутствие препаратов, влияющих на интерлейкины, было принято решение о проведении пульс-терапии метилпреднизолоном по 1000 мг в течение 3 дней с переводом на дексаметазон по 8 мг дважды в день в течение еще 5 дней. Затем пациент был переведен на колхицин по 1 мг первый день и 0,5 мг последующие дни до выписки.

В результате уровень СРБ снизился в 4 раза, фибриноген с 11,07 до 7,2 г/л, насыщение крови кислородом возросло с 78% до 94%, ЧДД снизилась до 20, а ЧСС до 92 уд./мин. D-димер незначительно возрос до 1,63 мг/мл. Увеличился нейтрофилез до  $17,2 \times 10^9$ /л, и число лимфоцитов до  $1,39 \times 10^9$ /л. Индекс Н/Л уменьшился до 12,4. На фоне отчетливого противовоспалительного действия к 10 дню после начала пульс-терапии ГКС объем поражения легких значительно уменьшился (рисунок 5.03). Умеренное поражение в виде «матовых стекол» составило лишь 12,3% и такой же объем составляла зона консолидации. Общий объем непораженной легочной ткани возрос до 75,4%. Больной был экстубирован на 6 день после пульс-терапии ГКС, переведен из ОРИТ на 10 день и на 14 день был выписан из стационара с рекомендациями приема колхицина 0,5 мг в сутки и ривароксабана 10 мг/сут. Запланирован контроль на 45-й день.

В таблице 4 представлены изменения лабораторных показателей в группах гормонотерапии и контроля.

Наибольший интерес представляла динамика динамика СРБ, как наиболее популярного маркера выраженности воспалительного процесса. Он снизился статистически значимо в группе терапии ГКС ( $p=0,009$ ) и незначимо в группе контроля. Медиана снижения была вдвое больше в активной группе – 85,57 [–155,3; –2,36] мг/дл против 41,03 [–65,0; 24,3] мг/дл в группе контроля, но различия оказались статистически не значимыми ( $p=0,109$ ). Тем не менее исходно уровень СРБ был на 39 мг/дл выше в группе терапии ГКС, а после лечения, наоборот, на 15 мг/дл выше в группе контроля. СРБ существенно (более чем на 10%) снизился у 13 (76,5%) пациентов в группе терапии ГКС и у 6 (35,3%) в группе контроля.

Таблица 4. Динамика лабораторных показателей пациентов до и после лечения

| Показатели                     | Терапия гормонами (n=17) |                   | Р      | Контрольная группа (n=17) |                   | Р      |
|--------------------------------|--------------------------|-------------------|--------|---------------------------|-------------------|--------|
|                                | Исходно                  | Динамика          |        | Исходно                   | Динамика          |        |
| СРБ, мг/дл                     | 134 [112; 194]           | 41,8 [22,6; 101]  | 0,009  | 95,1 [67,0; 134]          | 56,9 [9,48; 122]  | 0,306  |
| D-димер, мкг/мл                | 1,41 [1,20; 1,96]        | 1,98 [1,63; 10,0] | 0,044  | 1,15 [1,00; 1,36]         | 1,21 [0,73; 1,94] | 0,860  |
| Фибриноген, г/л                | 6,83 [5,84; 7,32]        | 6,72 [4,82; 7,55] | 0,322  | 5,93 [5,48; 7,29]         | 6,50 [6,25; 6,99] | 0,742  |
| Лимфоциты, 10 <sup>9</sup> /л  | 0,66 [0,48; 1,29]        | 0,70 [0,51; 0,95] | 0,943  | 1,05 [0,89; 1,14]         | 1,24 [0,69; 1,63] | 0,306  |
| Нейтрофилы, 10 <sup>9</sup> /л | 5,02 [3,06; 6,38]        | 8,68 [6,77; 14,4] | 0,0001 | 4,23 [3,00; 6,33]         | 3,84 [3,40; 6,44] | 0,781  |
| Индекс Н/Л                     | 6,05 [3,8; 11,2]         | 15,3 [6,62; 19,7] | 0,006  | 4,06 [2,12; 5,45]         | 3,04 [2,12; 8,98] | 0,890  |
| Тромбоциты, 10 <sup>9</sup> /л | 216 [179; 248]           | 280 [229; 347]    | 0,001  | 196 [158; 264]            | 356 [311; 420]    | 0,0001 |
| Глюкоза, ммоль/л               | 6,06 [5,10; 7,60]        | 7,16 [5,47; 9,96] | 0,222  | 6,05 [5,78; 6,49]         | 4,70 [4,33; 5,29] | 0,032  |
| Креатинин мкмоль/л             | 91,0 [86,0; 102]         | 81,0 [67,5; 93,8] | 0,088  | 82,0 [64,0; 105]          | 82,0 [72,0; 91,0] | 0,477  |
| СКФ мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> | 78,0 [63,0; 87,0]        | 85,5 [80,5; 93,8] | 0,088  | 76,0 [65,0; 98,0]         | 86,0 [67,0; 98,0] | 0,448  |

СРБ – С-реактивный белок; СКФ – скорость клубочковой фильтрации; КТ – компьютерная томография. Количественные данные представлены как медиана с интерквартильным интервалом.

При оценке динамики D-димера отмечено его статистически значимое повышение в группе терапии ГКС ( $p=0,044$ ) и отсутствие изменений в группе контроля ( $p=0,31$ ). Медиана повышения в активной группе составила 0,66 [–0,11; 9,16] мкг/мл (на 47% от исходного), в то время как в группе контроля – 0,01 [–0,64; 0,47] мкг/мл ( $p=0,040$ ). Увеличение уровня D-димера более чем на 10% отмечено у 12 (70,6%) пациентов в группе терапии ГКС. У двух произошла ТЭЛА и еще у двух развился венозный тромбоз конечностей (всего 4/17 = 23,5%). В этих случаях уровень D-димера повышался до 12,8 и 20,0 мкг/мл при ТЭЛА до 13,5 и 12,5 мкг/мл при венозных тромбозах. В группе контроля значимых повышений уровня D-димера и тромботических осложнений выявлено не было.

Изменения фибриногена в обеих группах были минимальными.

Лимфопения имела место исходно в обеих группах, больше среди больных, которым проводилось лечение

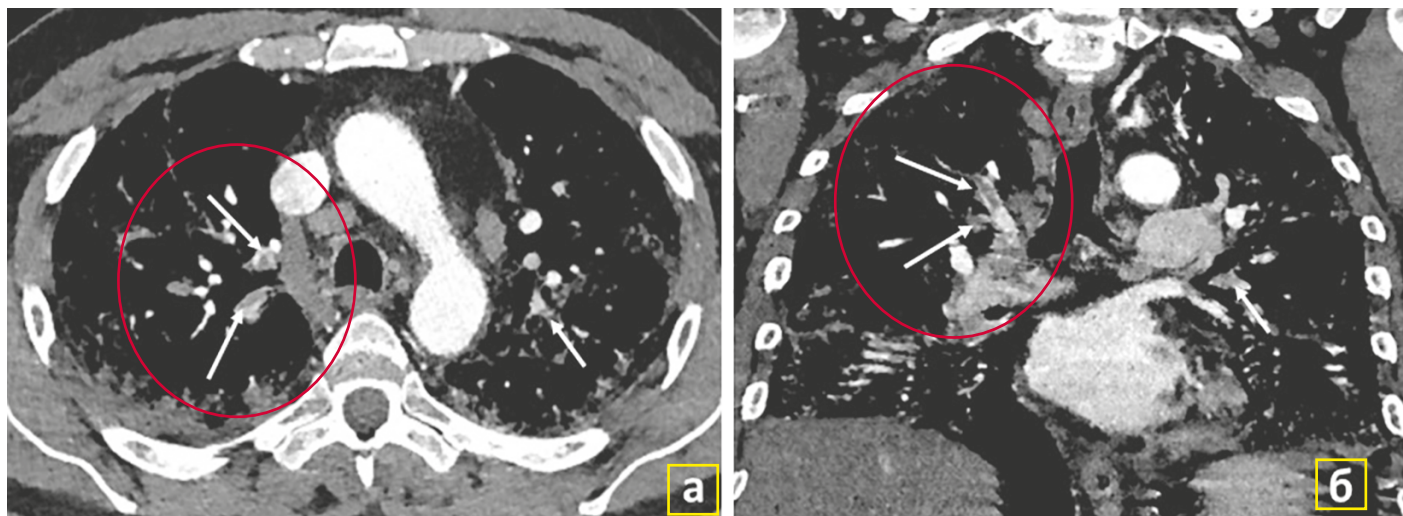
ГКС, и значимо не изменилась к концу наблюдения ни в одной из групп. Количество нейтрофилов не менялось и даже имело тенденцию к снижению в группе контроля. В активной группе существенно увеличился нейтрофилез на 73% ( $p<0,0001$ ), что характерно для лечения ГКС.

Важный показатель индекс Н/Л, отражающий выраженность хронического воспаления, в группе активного лечения увеличился на 153% ( $p=0,006$ ) и незначимо снизился в контрольной группе. Медиана изменений в группе терапии ГКС составила +6,12 [0,336; –16,5], против –0,315 [–1,73; 5,17] в группе контроля ( $p=0,038$ ).

Из остальных показателей заслуживает внимания значимое увеличение числа тромбоцитов в обеих группах больных, что позитивно на фоне агрессивной терапии антикоагулянтами.

Изменения уровня глюкозы носили разнонаправленный характер – незначимое повышение в группе терапии ГКС ( $p=0,222$ ) и значимое снижение в группе контроля

Рисунок 6. КТ-ангиопульмонография (а – поперечная проекция, б – фронтальная проекция)



Стрелками указаны дефекты контрастирования в ветвях правой верхнедолевой легочной артерии.

( $p=0,032$ ). Медиана изменений составила  $-1,02$  [ $-1,63$ ;  $-0,55$ ] ммоль/л в группе контроля и  $+0,02$  [ $-1,13$ ;  $+3,15$ ] ммоль/л в группе лечения ГКС, но различия не достигли статистической значимости ( $p=0,06$ ). Однако в группе терапии ГКС у 7/17 (41,2%) больных было повышение уровня глюкозы больше 9 ммоль/л, что потребовало назначения/усиления сахароснижающей терапии, при том, что в контрольной группе таких пациентов не было.

Статистически значимого изменения функции почек, уровня креатинина и СКФ по медианам не выявлено ни в одной из групп.

Среднее время, проведенное пациентами на лечении в стационаре, составило 18,0 [16,0; 20,5] дней в группе контроля и 26,0 [22,0; 31,5] дней в группе терапии ГКС ( $p=0,001$ ).

В качестве клинического примера приводим данные больного А., 62 лет. с COVID-19 и 68,2% поражения легких по данным КТ (рис. 6).

У пациента длительно наблюдалась, уровень СРБ достигал 122 мг/дл, D-димер 1,33 мкг/мл, сатурация кислорода 89% без кислородной поддержки. Обращала на себя внимание выраженная лимфопения  $0,34 \times 10^9$ /л, нейтрофилез  $6,26 \times 10^9$ /л и крайне высокий индекс Н/Л – 18,4, как маркер выраженного воспаления и риска ВТЭ. Больной был переведен в ОРИТ на неинвазивную ИВЛ. Было принято решение о проведении пульс-терапии высокими дозами ГКС. Через 5 дней состояние улучшилось, температура тела нормализовалась, СРБ снизился до 46 мг/дл, сатурация кислорода возросла до 95%, процент поражения легочной ткани уменьшился до 38,2%, и пациент был переведен в отделение. Хотя оставалась лимфопения  $0,37 \times 10^9$ /л, индекс Н/Л увеличился до 20,6 и D-димер возрос до 2,74 мкг/мл. На следующий день состояние резко ухудшилось, крайне усилилась одышка, появились боли в грудной клетке, D-димер увеличился до 13,52 мкг/мл. На КТ-ангиограммах – ТЭЛА, несмотря на постоянную терапию НМГ в лечебной дозе. Доза НМГ была еще увеличена и добавлен дипиридамол. Впоследствии все осложнения удалось купировать, и больной был выписан в удовлетворительном состоянии на 27 день.

## Обсуждение

COVID-19 проходит различные стадии, каждая из которых требует своих лечебных подходов. На стадии развившейся вирусной пневмонии, протекающей с поражением альвеол, проблема усугубляется прогрессированием системного воспаления и вовлечением в процесс не только легочной паренхимы, но и бронхиол, мелких сосудов и повышенным тромбообразованием. В этих случаях гиперреактивность иммунной системы сопровождается чрезмерной активацией цитокинов, дальнейшей активацией макрофагов и эпителиальных клеток и посто-

янным увеличением выброса цитокинов и хемокинов, что получило название «цитокинового шторма» [14, 15]. Именно лечению такого рода пациентов с COVID-19 посвящено настоящее исследование. Рекомендации ВОЗ и МЗ РФ предполагают использование в таких случаях «упреждающей противовоспалительной терапии» для купирования «цитокинового шторма» и преодоления критического воспаления [2, 3]. Учитывая лидирующую роль провоспалительных ИЛ, в качестве противовоспалительных препаратов рекомендуются ингибитор ИЛ-6 тоцилизумаб [16], ингибитор ИЛ-1 $\beta$  канакинумаб [17] ингибитор ИЛ-17 секукинумаб [18], ингибитор янус киназ JAK-1 и JAK-2 руксолитиниб [19].

Даже при возможной высокой эффективности этих препаратов, кстати, требующих проверки в клинических исследованиях, их доступность и стоимость оставляют желать лучшего.

Применение самых популярных на протяжении последних 50 лет противовоспалительных препаратов – ГКС при COVID-19 не рекомендовано ВОЗ, и лишь в версии 7 рекомендаций МЗ РФ указано возможное использование ГКС в малых дозах до 1 мг/кг/день. Мета – анализ исследований по применению стероидов при коронавирусных пневмониях, включая COVID-19, продемонстрировал отсутствие положительного влияния на прогноз и замедление элиминации вируса [20, 21]. Однако пульс-терапия высокими дозами ГКС при раннем начале терапии атипичной пневмонии показывала замедление прогрессирования болезни, лучшее разрешение изменения в легких при невысоком риске побочных эффектов [22, 23]. Ограничениями к применению ГКС является их способность усиливать протромботические факторы, особенно при иммунном воспалении, что имеет место при COVID-19 с «цитокиновым штормом» [24]. Существуют исследования, связывающие риск развития ВТЭ при терапии стероидными гормонами с дозами препаратов, причем максимальное повышение риска отмечено при дозах от 1000 до 2000 мг/сут. [25]. И главная опасность в том, что риск тромбозов и тромбоэмболий при терапии ГКС может проявляться непосредственно после начала лечения [26].

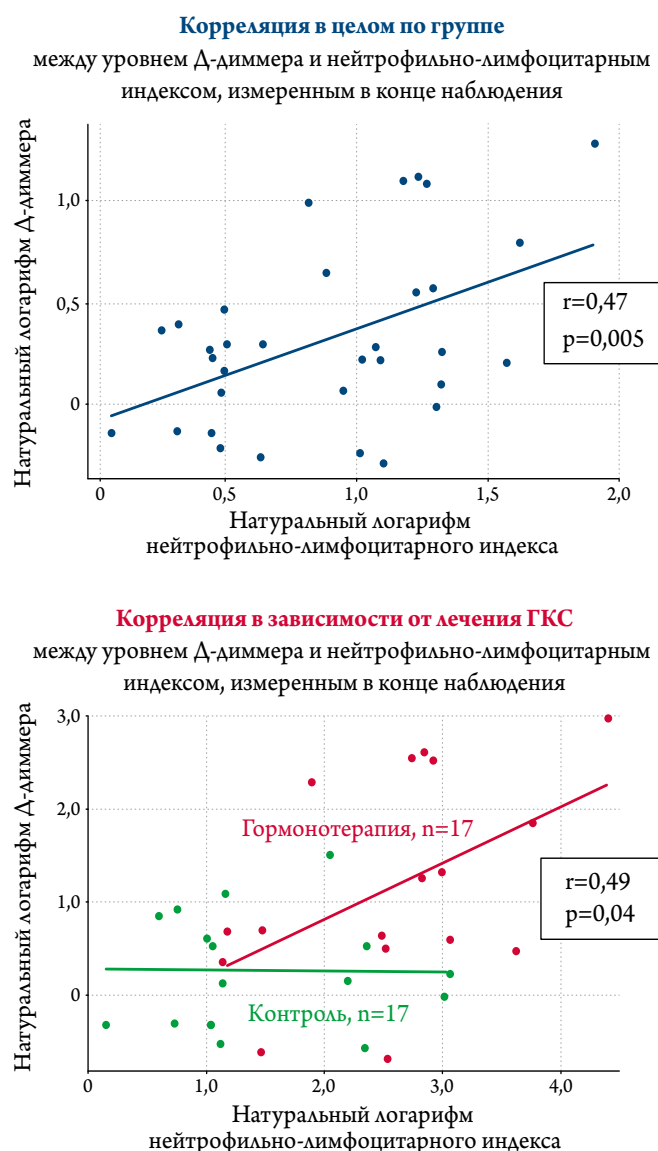
Исходя из неясностей и недостаточной изученности этого вопроса, целью нашего исследования стало изучение баланса эффективности и безопасности пульс-терапии ГКС (1000 мг метилпреднизолон в течение 3 дней внутривенно с переводом на дексаметазон мг в течение 3–5 дней) в лечении пациентов с тяжелой коронавирусной пневмонией в сравнении с группой пациентов, не получающих противовоспалительной терапии. Анализ обследованных пациентов продемонстрировал признаки системного воспаления с экстремальным повышением СРБ в 19 раз в контрольной и в 27 раз в группе терапии



ГКС (маркер «цитокинового шторма»). Одновременно в активной группе регистрировались лихорадка, лимфопения ( $0,66 \times 10^9/\text{л}$ ), нейтрофилез ( $5,02 \times 10^9/\text{л}$ ) и повышение индекса Н/Л до 6,05), трехкратное повышение D-димера, одышка (ЧДД 26 в 1 мин) при низкой сатурации кислорода (85%), тахикардия (ЧСС 97 уд./мин). Суммарный балл клинического состояния NEWS-2, включающий, кроме клинических проявлений болезни, нахождение пациентов в ОРИТ (70,6%) и на ИВЛ (35,3%), и спутанность сознания, составил 11, притом, что показатель больше 7 баллов соответствует очень высокому риску. Процент поражения легких был более 50%, что соответствовало 3 стадии по рекомендациям МЗ РФ. По суммарной шкале ШОКС-COVID, включающей, кроме клинических показателей, уровни СРБ и D-димера и процент поражения легких, то есть анализирующей факторы, определяющие прогноз, пациенты в группе пульс-терапии ГКС набрали 13 баллов, что соответствует высокому риску неблагоприятного прогноза. Пациенты в группе контроля имели менее тяжелое течение болезни по большинству изученных параметров. Это, с одной стороны, затрудняло сравнение результатов в группах, но, с другой, позволяло надеяться на более благоприятное течение болезни.

Проведенное исследование подтвердило возможную эффективность пульс-терапии ГКС в лечении COVID-19 пневмонии с «цитокиновым штормом». Статистически значимо и более существенно, чем в группе контроля, снизился балл ШОКС-COVID (первичная конечная точка исследования). Было достигнуто значительное улучшение клинического состояния (– 8 баллов по шкале NEWS-2, +9% сатурации кислорода, нормализация температуры тела, достоверное уменьшение потребности в кислородной поддержке). Подобное улучшение происходило на фоне трехкратного снижения уровня СРБ, что характеризовало быстрый противовоспалительный эффект высоких доз ГКС. В итоге процент поражения легких не изменялся в сравнении с группой контроля, где происходило прогрессирование пневмонии и значимое увеличение процента поражения легких. На клиническом примере можно видеть прогрессирование поражения легких при отсутствии противовоспалительной терапии в первом периоде лечения (рис. 5.01, 5.02) и разрешение процесса после пульс-терапии ГКС во втором периоде наблюдения (рис. 5.02, 5.03). В известной степени это яркая иллюстрация сравнительного влияния контроля (без противовоспалительной терапии, первый период) и пульс-терапии ГКС (второй период) на примере одного и того же пациента. Это был один из первых тяжелых больных с COVID-19 в нашей клинике, и этот пример научил нас правилу: течение COVID-19 пневмонии крайне упорное, и при повышении маркеров воспаления пневмо-

Рисунок 7. Корреляции между динамикой индекса Н/Л и D-димера



ния не может быть успешно излечена без противовоспалительных препаратов. Полученные результаты показали, что пульс-терапия ГКС может прерывать «цитокиновый шторм». Однако результаты исследований с COVID-19 не подтвердили улучшения прогноза, скорее наоборот [27, 28]. Это и привело к рекомендациям использования антицитокиновых препаратов, а не ГКС, которые, к тому же могут замедлять элиминацию вируса при лечении COVID-19 [29, 30].

Второй задачей исследования была оценка безопасности пульс-терапии высокими дозами ГКС больных с COVID-19. В целом мы не выявили негативного влияния на кардиологические показатели, включая повышение АД. Повышения уровня глюкозы в среднем по группе терапии ГКС также не зарегистрировано, хотя в группе контроля этот показатель статистически значимо снизился. При индивидуальном анализе

у 6/17 (35,3%) больных обнаружено повышение уровня глюкозы больше 9 ммоль/л, что потребовало назначения/усиления сахароснижающей терапии. Наиболее проблемной представлялась динамика D-димера. В группе контроля этот показатель не менялся, а при терапии ГКС статистически значимо увеличивался (медиана до 1,98 мкг/мл). В предыдущих исследованиях было продемонстрировано, что при увеличении D-димера выше 2,0 мкг/мл риск ВТЭ у больных с COVID-19 повышается в 51 раз [31]. Были исследования, где даже повышение D-димера выше 1,0 мкг/мл достоверно в 18 раз увеличивало риск тромбозов [32]. В нашем исследовании у 4 больных были зафиксированы венозные тромбозы (2 ТЭЛА), совпадавшие с повышением D-димера выше 10 мкг/мл. Учитывая, что тромботические осложнения при COVID-19 связывают с аутоиммунным воспалением, мы проанализировали возможные взаимосвязи. Как хорошо известно, ГКС могут вызывать лейкоцитоз и нейтрофилез [33]. В нашем исследовании количество нейтрофилов при лечении ГКС увеличилось на 73% ( $p < 0,0001$ ), при отсутствии изменений в группе контроля. При сохраняющейся лимфопении индекс Н/Л статистически значимо увеличился в 2,5 раза, при отсутствии изменений в группе контроля. Величина индекса Н/Л отражает активацию хронического воспаления [34, 35], аутоиммунного воспаления эндотелия [36] и характеризует неблагоприятное течение COVID-19 [37, 38]. Поэтому мы провели анализ корреляционной связи между изменениями индекса Н/Л и D-димера в процессе лечения (рис. 7).

Как видно из рисунка 7, была выявлена прямая статистически значимая ассоциация между повышением индекса D-димера и индекса Н/Л по группе в целом ( $r=0,47$ ,  $p=0,005$ ) и в группе лечения ГКС ( $r=0,49$ ,  $p=0,04$ ), и она отсутствовала в группе контроля. Это особенно важно, так как индекс Н/Л является не только маркером воспаления, но и предиктором ВТЭ и ТЭЛА [39, 40]. Исследование 180 больных с COVID-19 продемонстрировало тесную статистически значимую связь между величиной индекса Н/Л и степенью поражения легких по данным

КТ [41]. Таким образом, применение ГКС, несмотря на быстрое снижение СРБ и острого воспаления, и улучшение клинического состояния больных с COVID-19, провоцирует рост нейтрофилеза, индекса Н/Л, что приводит к статистически значимому повышению риска тромбозов и ТЭ, показателем чего является достоверный рост D-димера. Использование индекса Н/Л может предсказывать как тяжесть течения COVID-19 [42], так и неблагоприятный прогноз [43]. При максимальном повышении индекса Н/Л (4,85–88,09) риск смерти больных с коронавирусной пневмонией увеличивается в 15 раз [44], а эффективность ГКС при высоком уровне Н/Л снижается [45]. Поэтому при выборе пульс-терапии высокими дозами ГКС в качестве противовоспалительного ответа на «цитокиновый шторм» у больных с COVID-19 необходимо учитывать уровни индекса Н/Л и D-димера и обязательно рассмотреть усиление антикоагулянтной терапии.

Кроме того, при повышении индекса Н/Л и хронического воспаления, восстановление воздушности легких может затягиваться [41, 46], что может удлинять сроки лечения. Пациенты активной группы провели в стационаре на 8 дней дольше (хотя частично это может объясняться и более тяжелым течением болезни). Для ускорения процесса выздоровления в нашей клинике принята тактика назначения после терапии ГКС курса ингибитора инфламماسом противовоспалительного средства колхицина (что иллюстрируется и нашим клиническим наблюдением), клиническая эффективность которого в настоящее время исследуется (<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04403243>).

## Ограничения исследования

Небольшое количество больных. Отсутствие рандомизации и несбалансированность групп по исходной тяжести, ретроспективный характер исследования.

*Конфликт интересов отсутствует.*

**Статья поступила 10.06.2020**

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Sun X, Wang T, Cai D, Hu Z, Chen J, Liao H et al. Cytokine storm intervention in the early stages of COVID-19 pneumonia. *Cytokine & Growth Factor Reviews*. 2020;53:38–42. DOI: 10.1016/j.cytogfr.2020.04.002
2. World Health Organization. Clinical management of COVID-19. WHO Reference Number: WHO/2019-nCoV/clinical/2020.5. 2020. [Internet] 2020. Available at: <https://www.who.int/publications-detail-redirect/clinical-management-of-covid-19>
3. Ministry of Health of Russian Federation. Temporary methodical recommendations. Prevention, diagnosis and treatment of new coronavirus infection (COVID-2019). Version 7 (03.06.2020). Moscow. Av. at: [https://static-0.rosminzdrav.ru/system/attachments/attaches/000/050/584/original/03062020\\_%D0%9CR\\_COVID-19\\_v7.pdf](https://static-0.rosminzdrav.ru/system/attachments/attaches/000/050/584/original/03062020_%D0%9CR_COVID-19_v7.pdf). 2020. [Russian: Министерство здравоохранения РФ. Временные методические рекомендации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)». Версия 7 (03.06.2020). Москва. Доступно на: [https://static-0.rosminzdrav.ru/system/attachments/attaches/000/050/584/original/03062020\\_%D0%9CR\\_COVID-19\\_v7.pdf](https://static-0.rosminzdrav.ru/system/attachments/attaches/000/050/584/original/03062020_%D0%9CR_COVID-19_v7.pdf)]
4. Tobaiqy M, Qashqary M, Al-Dahery S, Mujallad A, Hershan AA, Kamal MA et al. Therapeutic management of patients with COVID-19: a systematic review. *Infection Prevention in Practice*. 2020;100061. [Epub ahead of print]. DOI: 10.1016/j.infpip.2020.100061

5. Darmon P, Dadoun F, Boullu-Ciocca S, Grino M, Alessi M-C, Dutour A. Insulin resistance induced by hydrocortisone is increased in patients with abdominal obesity. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*. 2006;291(5):E995–1002. DOI: 10.1152/ajpendo.00654.2005
6. Zarković M, Beleslin B, Ćirić J, Penezić Z, Stojković M, Trbojević B et al. Glucocorticoid effect on insulin sensitivity: A time frame. *Journal of Endocrinological Investigation*. 2008;31(3):238–42. DOI: 10.1007/BF03345596
7. Clore J, Thurby-Hay L. Glucocorticoid-Induced Hyperglycemia. *Endocrine Practice*. 2009;15(5):469–74. DOI: 10.4158/EP08331.RAR
8. Shono A, Mori S, Nakamura K, Yatomi A, Takada H, Tanaka H et al. Glucocorticoid-sensitive Paroxysmal Atrial Fibrillation, Sick Sinus Syndrome, and Mitral Regurgitation in a Patient with Malignant Rheumatoid Vasculitis. *Internal Medicine (Tokyo, Japan)*. 2019;58(21):3093–8. DOI: 10.2169/internalmedicine.3090-19
9. Wright FL, Vogler TO, Moore EE, Moore HB, Wohlauser MV, Urban S et al. Fibrinolysis Shutdown Correlates to Thromboembolic Events in Severe COVID-19 Infection. *Journal of the American College of Surgeons*. 2020;S1072-7515(20)30400-2. [Epub ahead of print]. DOI: 10.1016/j.jamcollsurg.2020.05.007
10. Tang N, Li D, Wang X, Sun Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2020;18(4):844–7. DOI: 10.1111/jth.14768
11. Thachil J, Tang N, Gando S, Falanga A, Cattaneo M, Levi M et al. ISTH interim guidance on recognition and management of coagulopathy in COVID-19. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2020;18(5):1023–6. DOI: 10.1111/jth.14810
12. Liao X, Wang B, Kang Y. Novel coronavirus infection during the 2019–2020 epidemic: preparing intensive care units – the experience in Sichuan Province, China. *Intensive Care Medicine*. 2020;46(2):357–60. DOI: 10.1007/s00134-020-05954-2
13. The OpenSAFELY Collaborative, Williamson E, Walker AJ, Bhaskaran KJ, Bacon S, Bates C et al. OpenSAFELY: factors associated with COVID-19-related hospital death in the linked electronic health records of 17 million adult NHS patients. *Epidemiology*. Av. at: <http://medrxiv.org/lookup/doi/10.1101/2020.05.06.20092999>. DOI: 10.1101/2020.05.06.20092999. 2020.
14. Schett G, Sticherling M, Neurath MF. COVID-19: risk for cytokine targeting in chronic inflammatory diseases? *Nature Reviews Immunology*. 2020;20(5):271–2. DOI: 10.1038/s41577-020-0312-7
15. Mehta P, McAuley DF, Brown M, Sanchez E, Tattersall RS, Manson JJ. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *The Lancet*. 2020;395(10229):1033–4. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30628-0
16. Xu X, Han M, Li T, Sun W, Wang D, Fu B et al. Effective treatment of severe COVID-19 patients with tocilizumab. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2020;117(20):10970–5. DOI: 10.1073/pnas.2005615117
17. Ucciferri C, Auricchio A, Di Nicola M, Potere N, Abbate A, Cipollone F et al. Canakinumab in a subgroup of patients with COVID-19. *The Lancet Rheumatology*. 2020; [Av. at: [https://www.researchgate.net/publication/341920485\\_Canakinumab\\_in\\_a\\_subgroup\\_of\\_patients\\_with\\_COVID-19](https://www.researchgate.net/publication/341920485_Canakinumab_in_a_subgroup_of_patients_with_COVID-19)]. DOI: 10.1016/S2665-9913(20)30167-3
18. Wan MT, Shin DB, Winthrop KL, Gelfand JM. The risk of respiratory tract infections and symptoms in psoriasis patients treated with IL-17-pathway inhibiting biologics: A meta-estimate of pivotal trials relevant to decision-making during the COVID-19 pandemic. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2020;S0190962220308665. [Epub ahead of print]. DOI: 10.1016/j.jaad.2020.05.035
19. Cao Y, Wei J, Zou L, Jiang T, Wang G, Chen L et al. Ruxolitinib in treatment of severe coronavirus disease 2019 (COVID-19): A multicenter, single-blind, randomized controlled trial. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2020;S0091674920307387. [Epub ahead of print]. DOI: 10.1016/j.jaci.2020.05.019
20. Li H, Chen C, Hu F, Wang J, Zhao Q, Gale RP et al. Impact of corticosteroid therapy on outcomes of persons with SARS-CoV-2, SARS-CoV, or MERS-CoV infection: a systematic review and meta-analysis. *Leukemia*. 2020;34(6):1503–11. DOI: 10.1038/s41375-020-0848-3
21. Zha L, Li S, Pan L, Tefsen B, Li Y, French N et al. Corticosteroid treatment of patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Medical Journal of Australia*. 2020;212(9):416–20. DOI: 10.5694/mja2.50577
22. Zhao Z. Description and clinical treatment of an early outbreak of severe acute respiratory syndrome (SARS) in Guangzhou, PR China. *Journal of Medical Microbiology*. 2003;52(8):715–20. DOI: 10.1099/jmm.0.05320-0
23. Ho JC, Ooi GC, Mok TY, Chan JW, Hung I, Lam B et al. High-Dose Pulse Versus Nonpulse Corticosteroid Regimens in Severe Acute Respiratory Syndrome. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2003;168(12):1449–56. DOI: 10.1164/rccm.200306-766OC
24. Majoor CJ, Sneebouter MMS, de Kievit A, Meijers JCM, van der Poll T, Lutter R et al. The influence of corticosteroids on hemostasis in healthy subjects. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2016;14(4):716–23. DOI: 10.1111/jth.13265
25. Johannesdottir SA, Horváth-Puhó E, Dekkers OM, Cannegieter SC, Jørgensen JOL, Ehrenstein V et al. Use of Glucocorticoids and Risk of Venous Thromboembolism: A Nationwide Population-Based Case-Control Study. *JAMA Internal Medicine*. 2013;173(9):743. DOI: 10.1001/jamainternmed.2013.122
26. Stuijver DJF, Majoor CJ, van Zaane B, Souverein PC, de Boer A, Dekkers OM et al. Use of Oral Glucocorticoids and the Risk of Pulmonary Embolism. *Chest*. 2013;143(5):1337–42. DOI: 10.1378/chest.12-1446
27. Ye Z, Wang Y, Colunga-Lozano LE, Prasad M, Tangamornsuksan W, Rochwerf B et al. Efficacy and safety of corticosteroids in COVID-19 based on evidence for COVID-19, other coronavirus infections, influenza, community-acquired pneumonia and acute respiratory distress syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Canadian Medical Association Journal*. 2020;cmaj.200645. [Epub ahead of print]. DOI: 10.1503/cmaj.200645
28. Yang Z, Liu J, Zhou Y, Zhao X, Zhao Q, Liu J. The effect of corticosteroid treatment on patients with coronavirus infection: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Infection*. 2020;81(1):e13–20. DOI: 10.1016/j.jinf.2020.03.062
29. Siddiqi HK, Mehra MR. COVID-19 illness in native and immunosuppressed states: A clinical–therapeutic staging proposal. *The Journal of Heart and Lung Transplantation*. 2020;39(5):405–7. DOI: 10.1016/j.healun.2020.03.012
30. Russell CD, Millar JE, Baillie JK. Clinical evidence does not support corticosteroid treatment for 2019-nCoV lung injury. *The Lancet*. 2020;395(10223):473–5. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30317-2
31. Zhang L, Yan X, Fan Q, Liu H, Liu X, Liu Z et al. D-dimer levels on admission to predict in-hospital mortality in patients with Covid-19. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2020;18(6):1324–9. DOI: 10.1111/jth.14859
32. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *The Lancet*. 2020;395(10229):1054–62. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30566-3
33. Ronchetti S, Ricci E, Migliorati G, Gentili M, Riccardi C. How Glucocorticoids Affect the Neutrophil Life. *International Journal of Molecular Sciences*. 2018;19(12):4090. DOI: 10.3390/ijms19124090
34. Imtiaz F, Shafique K, Mirza S, Ayoob Z, Vart P, Rao S. Neutrophil lymphocyte ratio as a measure of systemic inflammation in prevalent chronic diseases in Asian population. *International Archives of Medicine*. 2012;5(1):2. DOI: 10.1186/1755-7682-5-2
35. Lorente D, Mateo J, Templeton AJ, Zafeiriou Z, Bianchini D, Ferral-deschi R et al. Baseline neutrophil–lymphocyte ratio (NLR) is associated with survival and response to treatment with second-line chemotherapy for advanced prostate cancer independent of baseline steroid use. *Annals of Oncology*. 2015;26(4):750–5. DOI: 10.1093/annonc/ndu587



36. Djaballah-Ider F, Touil-Boukoffa C. Effect of combined colchicine-corticosteroid treatment on neutrophil/lymphocyte ratio: a predictive marker in Behçet disease activity. *Inflammopharmacology*. 2020; [Epub ahead of print]. DOI: 10.1007/s10787-020-00701-x
37. Liu J, Liu Y, Xiang P, Pu L, Xiong H, Li C et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio predicts critical illness patients with 2019 coronavirus disease in the early stage. *Journal of Translational Medicine*. 2020;18(1):206. DOI: 10.1186/s12967-020-02374-0
38. Yang A-P, Liu J, Tao W, Li H. The diagnostic and predictive role of NLR, d-NLR and PLR in COVID-19 patients. *International Immunopharmacology*. 2020;84:106504. DOI: 10.1016/j.intimp.2020.106504
39. Karataş MB, İpek G, Onuk T, Güngör B, Durmuş G, Çanga Y et al. Assessment of Prognostic Value of Neutrophil to Lymphocyte Ratio and Platelet to Lymphocyte Ratio in Patients with Pulmonary Embolism. *Acta Cardiologica Sinica*. 2016;32(3):313–20. DOI: 10.6515/acs20151013a
40. Kayrak M, Erdoğan Hİ, Solak Y, Akıllı H, Gül EE, Yıldırım O et al. Prognostic Value of Neutrophil to Lymphocyte Ratio in Patients with Acute Pulmonary Embolism: A Restrospective Study. *Heart, Lung and Circulation*. 2014;23(1):56–62. DOI: 10.1016/j.hlc.2013.06.004
41. Zhang Y, Wu W, Du M, Luo W, Hou W, Shi Y et al. Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio may Replace Chest Computed Tomography to Reflect the Degree of Lung Injury in Patients with Corona Virus Disease 2019 (COVID-19). Av. at: <https://www.researchsquare.com/article/rs-23201/v1>. DOI: 10.21203/rs.3.rs-23201/v1. 2020.
42. Zhu Z, Cai T, Fan L, Lou K, Hua X, Huang Z et al. Clinical value of immune-inflammatory parameters to assess the severity of coronavirus disease 2019. *International Journal of Infectious Diseases*. 2020;95:332–9. DOI: 10.1016/j.ijid.2020.04.041
43. Lagunas-Rangel FA. Neutrophil-to-lymphocyte ratio and lymphocyte-to-C-reactive protein ratio in patients with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19): A meta-analysis. *Journal of Medical Virology*. 2020; [Epub ahead of print]. DOI: 10.1002/jmv.25819
44. Liu Y, Du X, Chen J, Jin Y, Peng L, Wang HHX et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio as an independent risk factor for mortality in hospitalized patients with COVID-19. *Journal of Infection*. 2020;81(1):e6–12. DOI: 10.1016/j.jinf.2020.04.002
45. Mehra N, Sharp A, Lorente D, Dolling D, Sumanasuriya S, Johnson B et al. Neutrophil to Lymphocyte Ratio in Castration-Resistant Prostate Cancer Patients Treated with Daily Oral Corticosteroids. *Clinical Genitourinary Cancer*. 2017;15(6):678-684.e1. DOI: 10.1016/j.clgc.2017.05.012
46. Cataudella E, Giraffa CM, Di Marca S, Pulvirenti A, Alaimo S, Pisano M et al. Neutrophil-To-Lymphocyte Ratio: An Emerging Marker Predicting Prognosis in Elderly Adults with Community-Acquired Pneumonia. *Journal of the American Geriatrics Society*. 2017;65(8):1796–801. DOI: 10.1111/jgs.14894

Кохан Е. В., Киякбаев Г. К., Кобалава Ж. Д.

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

## ЧАСТОТА И ОБОСНОВАННОСТЬ НАЗНАЧЕНИЯ БЕТА-АДРЕНОБЛОКАТОРОВ У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ И СОХРАНЕННОЙ ФРАКЦИЕЙ ВЫБРОСА: АНАЛИЗ ДИНАМИКИ ДАННЫХ РАНДОМИЗИРОВАННЫХ КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ

|                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|---------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Цель                | Оценить тренд частоты применения бета-адреноблокаторов, а также частоты возможных поводов для их назначения: артериальная гипертония (АГ), фибрилляция предсердий (ФП), ишемическая болезнь сердца (ИБС), инфаркт миокарда (ИМ) среди участников рандомизированных клинических исследований (РКИ), включавших больных с хронической сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса (ХСНсФВ).                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| Материал и методы   | Систематический поиск литературы проводили в базах данных PubMed и EMBASE. В исследование включали РКИ фармакологических методов лечения больных с ХСНсФВ, выполненные в период с 1993 по 2019 г. Исследования по оценке эффективности бета-адреноблокаторов или включавшие специфическую популяцию (ХСНсФВ+ИБС или ХСНсФВ+АГ и т. д.) исключали из анализа. Извлекали исходные характеристики пациентов, а также данные о частоте приема бета-адреноблокаторов, распространенности АГ, ФП, ИБС, ИМ. Оценку трендов распространенности сопутствующих заболеваний и доли пациентов, принимающих бета-адреноблокаторы, в соответствии с годами включения участников в исследования проводили при помощи теста Манна–Кендалла.                                                          |
| Результаты          | Из 718 отобранных публикаций полностью критериям включения и исключения соответствовали 14 РКИ. Частота приема бета-адреноблокаторов в период с 1993 по 2019 г. статистически значительно увеличилась ( $\tau=0,51$ ; $p=0,014$ ) и достигала 80% в последних исследованиях. При этом распространенность ИБС, ИМ, АГ и ФП среди участников РКИ с ХСНсФВ статистически значимо не изменилась (все $p>0,05$ ). Однако если для АГ и ФП можно обсуждать тенденцию к увеличению распространенности ( $\tau=0,4$ ; $p=0,055$ и $\tau=0,043$ ; $p=0,063$ соответственно), которая становилась статистически значимой для ФП при исключении из анализа исследования ALDO-DHF ( $\tau=0,5$ ; $p=0,042$ ), то распространенность ИМ имела тенденцию к уменьшению ( $\tau=-0,73$ ; $p=0,06$ ). |
| Заключение          | Частота применения бета-адреноблокаторов в популяции пациентов на момент включения в РКИ по ХСНсФВ за последние 20 лет статистически значимо увеличилась, тогда как частота формальных поводов к их назначению (ФП, АГ, ИМ, ИБС) статистически значимо не изменилась.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| Ключевые слова      | Бета-адреноблокаторы; хроническая сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса; частота сердечных сокращений                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| Для цитирования     | Kokhan E. V., Kiyakbaev G. K., Kobalava Zh. D. Frequency of use and Indications for Beta-Blockers in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. <i>Kardiologiya</i> . 2020;60(6):30–40. [Russian: Кохан Е. В., Киякбаев Г. К., Кобалава Ж. Д. Частота и обоснованность назначения бета-адреноблокаторов у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и сохраненной фракцией выброса: анализ динамики данных рандомизированных клинических исследований. <i>Кардиология</i> . 2020;60(6):30–40.]                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| Автор для переписки | Кохан Елизавета Васильевна. E-mail: kokhhan@gmail.com                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |

Бета-адреноблокаторы – одна из основных групп препаратов, рекомендованных для лечения пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) и низкой фракцией выброса (ХСНнФВ) с целью улучшения прогноза [1, 2]. Однако убедительные данные о положительном влиянии бета-адреноблокаторов на прогноз у больных с ХСН с сохраненной фракцией выброса (ХСНсФВ) отсутствуют.

В то же время основанием для назначения бета-адреноблокаторов пациентам с ХСНсФВ, что отражено в действующих рекомендациях, может быть необходимость контроля артериального давления, частоты сокращений желудоч-

ков при сопутствующей фибрилляции предсердий (ФП) и/или наличие ишемической болезни сердца (ИБС) [1, 3]. Причем в последнем случае прием бета-адреноблокаторов представляется наиболее обоснованным ввиду их назначения с целью улучшения прогноза у пациентов с недавно перенесенным (<1 года) инфарктом миокарда (ИМ) [4–6].

При этом в клинической практике частота назначения бета-адреноблокаторов пациентам с ХСНсФВ является относительно высокой и достигает 70–80%, что практически сопоставимо с таковой для пациентов с ХСНнФВ [7–10]. Гипотетически это объясняется как широкой





Таблица 1. Характеристика исследований, включенных в анализ

| Название исследования / первый автор | Период включения пациентов | Число участников | Критерий ФВ для включения, % | Натрийуретические пептиды как критерий включения | Группы сравнения                                    | Первичная конечная точка                                                                     | Результат по первичной конечной точке                                        |
|--------------------------------------|----------------------------|------------------|------------------------------|--------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------|
| M. Zi и соавт. [24]                  | 1997–1999                  | 74               | 40                           | Нет                                              | Квинаприл vs плацебо                                | Расстояние, пройденное при выполнении ТШХ                                                    | Отрицательный                                                                |
| CHARM-Preserved [25]                 | 1999–2000                  | 3023             | 40                           | Нет                                              | Кандесартан vs плацебо                              | Смерть от ССЗ + госпитализация по поводу СН                                                  | Отрицательный                                                                |
| PEP-CHF [26]                         | 2000–2003                  | 850              | 40 (40–50)*                  | Нет                                              | Периндоприл vs плацебо                              | Смерть от всех причин + госпитализация по поводу СН                                          | Отрицательный                                                                |
| I-PRESERVE [27]                      | 2002–2005                  | 4128             | 45 <sup>#</sup>              | Нет                                              | Ирбесартан vs плацебо                               | Смерть от всех причин + сердечно-сосудистая госпитализация                                   | Отрицательный                                                                |
| TIME-CHF [28]                        | 2003–2006                  | 123              | 45                           | Да                                               | Коррекция терапии по NTproBNP vs стандартный подход | 18-месячная выживаемость без госпитализаций по поводу СН                                     | Отрицательный                                                                |
| TOPCAT [29]                          | 2006–2012                  | 3445             | 45                           | Да или госпитализация с СН                       | Спиронолактон vs плацебо                            | Смерть от ССЗ + успешная реанимация по поводу остановки сердца + госпитализация по поводу СН | Отрицательный                                                                |
| Aldo-DHF [30]                        | 2007–2012                  | 422              | 50 <sup>#</sup>              | Нет                                              | Спиронолактон vs плацебо                            | Изменение E/E' и пикового потребления O <sub>2</sub> при кардиопульмональном тестировании    | Положительный по E/E' и отрицательный по пиковому потреблению O <sub>2</sub> |
| RELAX [31]                           | 2008–2012                  | 216              | 50                           | Да или повышение давления на-полнения ЛЖ         | Силденафил vs плацебо                               | Изменение пикового потребления O <sub>2</sub> при кардиопульмональном тестировании           | Отрицательный                                                                |
| PARAMOUNT [32]                       | 2009–2011                  | 301              | 45                           | Да                                               | Сакубитрил/валсартан vs плацебо                     | Изменение NTproBNP                                                                           | Положительный                                                                |
| EDIFY [33]                           | 2013–2015                  | 179              | 45 <sup>§</sup>              | Да                                               | Ивабрадин vs плацебо                                | Изменение E/E', расстояния, пройденного при выполнении ТШХ, и NTproBNP                       | Отрицательный                                                                |
| NEAT-HFrEF [34]                      | 2014–2015                  | 110              | 50                           | Да или признаки ДД ЛЖ при ЭхоКГ                  | Изосорбида мононитрат vs плацебо                    | Уровень дневной активности по акселерометру                                                  | Отрицательный (препарат хуже)                                                |
| PARAGON-HF [35]                      | 2014–2016                  | 4796             | 45 <sup>#</sup>              | Да                                               | Сакубитрил/валсартан vs плацебо                     | Смерть от ССЗ + все госпитализации по поводу СН                                              | Отрицательный                                                                |
| INDIE-HFrEF [36]                     | 2016–2017                  | 105              | 50                           | Да или признаки ДД ЛЖ при ЭхоКГ                  | Неорганический нитрит vs плацебо                    | Изменение пикового потребления O <sub>2</sub> при кардиопульмональном тестировании           | Отрицательный                                                                |
| S. Shah и соавт. [37]                | 2017–2018                  | 305              | 45 <sup>#</sup>              | Да                                               | Неладенозон vs плацебо                              | Дистанция при ТШХ                                                                            | Отрицательный                                                                |

\* – критерием исключения была ФВ 40%, в качестве одного из 4 эхокардиографических критериев включения использовали ФВ 40–50%, что авторы объяснили частым сочетанием систолической и диастолической дисфункции при ХСНсФВ; <sup>#</sup> – критерием исключения была ФВ <40%; <sup>§</sup> – изначально критерием включения была ФВ 50%. ФВ – фракция выброса; ТШХ – тест с 6-минутной ходьбой; ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания; СН – сердечная недостаточность; NTproBNP – N-концевой предшественник мозгового натрийуретического пептида; ДД – диастолическая дисфункция; ЛЖ – левый желудочек; ЭхоКГ – эхокардиография; ХСНсФВ – хроническая сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса.

ние фракции выброса, которое было условием включения, учитывался ли как критерий включения определенный уровень NTproBNP/BNP, доля пациентов, получающих бета-адреноблокаторы и другую медикаментозную терапию, имеющих АГ, ФП, ИБС, перенесших ИМ, имеющих ишемическую этиологию ХСН. В случае если необходимые данные отсутствовали в основной публикации исследования, проводили дополнительный поиск по связанным с исследованием публикациям.

Оценку трендов распространенности сопутствующих заболеваний и доли пациентов, принимающих определенную медикаментозную терапию, в соответствии с годами включения участников в исследования проводили при помощи теста Манна–Кендалла. Использовали статистический пакет R; результаты считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

## Результаты

### Общая характеристика исследований

Критериям поиска соответствовали 718 публикаций. После просмотра названия и резюме статей были отображены 37 исследований, из них критериям включения и исключения полностью соответствовали 14 публикаций (общее число пациентов 18 077), которые и были включены в анализ (см. рис. 1).

Характеристика включенных исследований представлена в табл. 1. Во всех из них, за исключением TIME-CHF, тестировались различные лекарственные препараты. Исходами в исследованиях были как «жесткие» (6 исследований), так и суррогатные (8 исследований) конечные

точки. В случае последних в исследования закономерно включалось меньшее число пациентов.

В ранних исследованиях критерием включения была ФВ 40%, тогда как в последующих – 45–50%. Кроме того, в ранних исследованиях повышенные уровни NTproBNP/BNP не являлись критерием включения, тогда как в более поздних (начиная с 2003 г.) их повышение было или обязательным критерием, или альтернативой определенным клинико-эхокардиографическим характеристикам.

### Характеристика пациентов, включенных в исследования

В табл. 2 представлены клинично-демографические характеристики участников каждого исследования. В большинстве исследований женщины составляли чуть больше 50% от всех участников. Средний возраст пациентов находился в диапазоне 67–80 лет и в большинстве исследований не превышал 75 лет.

Характеризуя проводимую медикаментозную терапию, следует выделить несколько моментов. Так, если в ранних РКИ дигоксин назначался каждому третьему больному, то в последующем число пациентов, принимающих дигоксин, или не указывалось, или не превышало 10–15%. Динамику частоты применения ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (АПФ)/блокаторов рецепторов ангиотензина II оценить сложно, так как в первых исследованиях именно они были тестируемыми препаратами; соответственно пациенты, уже их принимающие, практически не включались в исследования; в последующих частота

Таблица 2. Клинично-демографические характеристики пациентов из исследований, включенных в анализ

| Название исследования / первый автор | АГ | ИБС | ИМ | ХСН ишемической этиологии | ФП    | СД | Женщины | Возраст, годы | ЧСС, уд./мин | ББ | Ингибитор АПФ/БРА        | АМКР  | Дигоксин | БКК |
|--------------------------------------|----|-----|----|---------------------------|-------|----|---------|---------------|--------------|----|--------------------------|-------|----------|-----|
| М. Zi и соавт. [24]                  | 30 | 57  | –  | –                         | 35    | 15 | 65      | 78±7          |              | 14 | –                        | –     | 33       | 30  |
| CHARM-Preserved [25]                 | 64 | –   | 44 | 56                        | 29    | 28 | 40      | 67±11         | 71±12        | 56 | Искл. (ингибитор АПФ 19) | 11    | 28       | 31  |
| PER-CHF [26]                         | 79 | –   | 27 | –                         | 21    | 21 | 56      | 75 [72; 79]   | 73 [66; 82]  | 55 | Искл.                    | 10    | 12       | 33  |
| I-PRESERVE [27]                      | 89 | 48  | 24 | 25                        | 29    | 28 | 60      | 72±7          | 72±11        | 59 | Искл. (ингибитор АПФ 26) | 15    | 14       | 40  |
| TIME-CHF [28]                        | 87 | –   | –  | 35                        | –     | 41 | 66      | 80±7          | 75±13        | 68 | 86                       | 26    | 14       | –   |
| TOPCAT [29]                          | 91 | 59  | 26 | –                         | 35    | 32 | 52      | 69±10         | 68±11        | 78 | Ингибитор АПФ 65 БРА 20  | Искл. | –        | 38  |
| Aldo-DHF [30]                        | 92 | 40  | –  | –                         | 5     | 17 | 52      | 67±8          | 65±13        | 72 | 77                       | Искл. | –        | 25  |
| RELAX [31]                           | 85 | 39  | –  | –                         | 51    | 43 | 48      | 69 [62; 77]   | 69 [61; 78]  | 76 | 70                       | 11    | –        | 31  |
| PARAMOUNT [32]                       | 93 | –   | 21 | –                         | 42    | 38 | 57      | 71±9          | 70±13        | 79 | 93                       | 21    | –        |     |
| EDIFY [33]                           | 91 | 53  | –  | –                         | Искл. | 41 | 65      | 73 [67; 79]   | 75 [71; 79]  | 74 | 87                       | 29    | –        | 37  |

Все данные, за исключением возраста и ЧСС, представлены в процентах; пустые ячейки – информация, отсутствующая в публикациях по исследованию. АГ – артериальная гипертензия; ИБС – ишемическая болезнь сердца; ИМ – инфаркт миокарда; ХСН – хроническая сердечная недостаточность; ФП – фибрилляция предсердий; СД – сахарный диабет; ЧСС – частота сердечных сокращений; ББ – бета-адреноблокаторы; АПФ – ангиотензинпревращающий фермент; БРА – блокаторы рецепторов ангиотензина; АМКР – антагонисты минералокортикоидных рецепторов; БКК – блокаторы кальциевых каналов.

их назначения на входе в исследования составляла 54–93%. Можно также отметить, что частота приема антагонистов минералокортикоидных рецепторов увеличилась после завершения исследования TOPCAT.

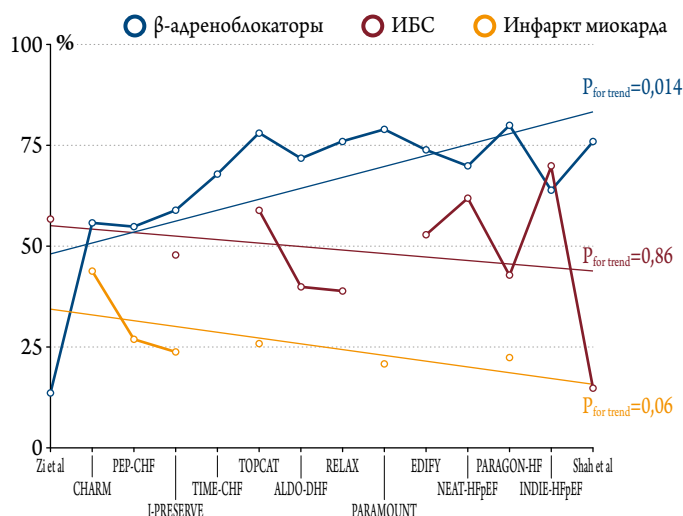
Исследования NEAT-HFrEF и INDIE-HFrEF выделялись тем, что в них больные заметно реже принимали ингибиторы АПФ, бета-адреноблокаторы и чаще имели ИБС. Вероятно, это объясняется тем, что тестируемым препаратом в них были нитраты, в связи с чем авторы стремились отобрать популяцию с наибольшим потенциалом для их приема.

### Частота приема бета-адреноблокаторов и поводов к их применению среди участников исследований

Следует отметить, что не во всех публикациях указывался не только предполагаемый этиологический фактор ХСН, но и частота таких заболеваний, как ИБС и ИМ, и это, безусловно, уменьшает точность последующего анализа.

При оценке трендов частоты приема бета-адреноблокаторов, а также представительства больных с ИБС, ИМ (рис. 2) было установлено, что доля пациентов, принимающих бета-адреноблокаторы, со временем (от более «ранних» к более «поздним» РКИ) статистически значимо увеличивалась ( $\tau=0,51$ ;  $p=0,014$ ). Тенденция к увеличению сохранялась ( $\tau=0,43$ ;  $p=0,05$ ) и при исключении из анализа наиболее раннего исследования М. Zi и соавт., в котором число пациентов, принимающих бета-адреноблокаторы на входе в исследование, составляло лишь 14% [24].

Рисунок 2. Тренды частоты приема бета-адреноблокаторов и представительства больных с ИБС и ИМ



Прерывание кривых для ИМ и ИБС обусловлено отсутствием информации об их наличии у участников соответствующих исследований. Ось ординат – процент пациентов, принимающих бета-адреноблокаторы или имеющих ИБС или ИМ, в конкретном исследовании; ось абсцисс – исследования в хронологическом порядке. ИБС – ишемическая болезнь сердца; ИМ – инфаркт миокарда.

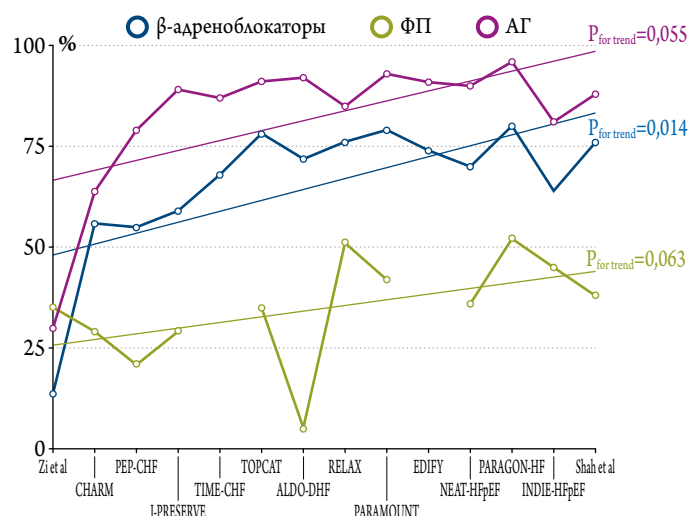
Частота ИБС и ИМ у участников исследований статистически значимо не изменялись ( $\tau=-0,07$ ;  $p=0,86$  и  $\tau=-0,73$ ;  $p=0,06$  соответственно). При этом следует отметить, что данные по последнему были доступны только в 6 из 14 исследований. Причем во всех из них, за исключением исследования CHARM-Preserved, частота ИМ у участников не превышала 30% (см. табл. 2).

Доля пациентов с АГ и ФП (рис. 3) среди участников РКИ также статистически значимо не менялась со временем ( $\tau=0,4$ ; для  $p=0,055$  и  $\tau=0,43$ ;  $p=0,063$  соответственно). Однако в обоих случаях обращала внимание тенденция к статистической значимости. При этом видно, что большая часть графика для АГ практически параллельна таковой для бета-адреноблокаторов. В случае же ФП после исключения из анализа исследования ALDO-DHF, включившего очень небольшое число пациентов с ФП, ввиду того что первичной конечной точкой было изменение параметра E/E' (оценка которого наиболее информативна при синусовом ритме), увеличение частоты наличия ФП по мере времени выполнения исследований все же достигало статистической значимости ( $\tau=0,5$ ;  $p=0,042$ ).

### Обсуждение

Оценке эффективности бета-адреноблокаторов у больных с ХСНсФВ посвящено несколько РКИ, первым из которых было исследование SWEDIC, продемонстрировавшее улучшение диастолической функции в виде увеличения E/A после 6-месячной терапии карведилолом

Рисунок 3. Тренды частоты приема бета-адреноблокаторов и доли больных с АГ и ФП



Прерывание кривой для ФП обусловлено отсутствием информации о ее наличии у участников исследования TIME-CHF и исключением пациентов с ФП из исследования EDIFY. Ось ординат – процент пациентов, принимающих бета-адреноблокаторы или имеющих ФП или АГ, в конкретном исследовании; ось абсцисс – исследования в хронологическом порядке. ФП – фибрилляция предсердий; АГ – артериальная гипертензия.



ДЕЛАЙ ПРОЩЕ  
ДЕЛАЙ ЛУЧШЕ



# Импликор®

1 таблетка 2 раза в сутки

Ивабрадин + Метопролол

## Больше возможностей в одной таблетке для пациентов со стабильной стенокардией!

**В 6 раз меньше приступов стенокардии¹**

**Лучше переносимость физической нагрузки¹**

**Выше качество жизни пациента¹**

**Отличная переносимость лечения¹**

#### ИНСТРУКЦИЯ ПО ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА ИМПЛИКОР®

**СОСТАВ\*** Импликор® 5мг/25мг: 5 мг ивабрадина/25 мг метопролола; Импликор® 7,5мг/25мг: 7,5 мг ивабрадина/25 мг метопролола; Импликор® 5мг/50мг: 5 мг ивабрадина/50 мг метопролола; Импликор® 7,5 мг/50 мг: 7,5 мг ивабрадина/50 мг метопролола. Показания к применению\*. Симптоматическое лечение стабильной стенокардии у взрослых пациентов с нормальным синусовым ритмом, состояние которых адекватно контролировалось применением комбинации монопрепаратов ивабрадина и метопролола в тех же дозах. **СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ\***. 1 таблетка 2 раза в сутки, утром и вечером, во время еды, заливая достаточным количеством жидкости. Концентрация метопролола в плазме крови повышается при одновременном приеме с пищей. Этот факт должен учитываться при лечении пациентов, которые принимали метопролол натощак перед назначением препарата Импликор®. При необходимости коррекцию дозы следует проводить монопрепаратами ивабрадина и метопролола. При почечной недостаточности: при величине клиренса креатинина выше 15 мл/мин не требуется изменения дозы. При снижении клиренса креатинина ниже 15 мл/мин применять с осторожностью. При печеночной недостаточности: у пациентов с печеночной недостаточностью средней степени тяжести применять с осторожностью, пациентам с печеночной недостаточностью тяжелой степени тяжести препарат противопоказан. Пациенты пожилого возраста: с осторожностью. Применение у детей и подростков: противопоказан (эффективность и безопасность применения у данной возрастной группы не установлена). Противопоказание\*. Повышенная чувствительность к ивабрадину, метопрололу (и другим препаратам группы бета-адреноблокаторов ввиду возможной перекрестной чувствительности), а также к вспомогательным веществам; выраженная или симптоматическая брадикардия; кардиогенный шок; острый инфаркт миокарда (ОИМ) или подозрение на ОИМ, осложненный выраженной брадикардией, аtriоventрикулярной блокадой I степени, артериальной гипотензией (АГ) (систолическое артериальное давление (АД) менее 100 мм рт.ст.) и/или тяжелой сердечной недостаточностью; синдром слабости синусового узла (включая, синоатриальную блокаду); аtriоventрикулярная блокада (АВ) II и III степени; тяжелая артериальная гипотензия (АД менее 90/50 мм рт.ст.) или симптоматическая артериальная гипотензия; нестабильная или острая сердечная недостаточность; у пациентов, периодически получающих кратковременное лечение бета-адреномиметиками; пациенты, зависимые от кардиостимулятора (у которых сердечный ритм обеспечивается только постоянной кардиостимуляцией); нестабильная стенокардия; тяжелое заболевание периферических сосудов; нелеченная феохромоцитома; тяжелая печеночная недостаточность; метаболический ацидоз; одновременное применение с мощными ингибиторами изоферментов CYP3A4, такими как противогрибковые средства группы азолов (кетоназол, итраконазол), антибиотиками группы макролидов (кларитромицин, эритромицин) для приема внутрь, джозамицин, телитромицин), ингибиторы ВИЧ протеазы (нелфинавир, ритонавир) и неферментов; одновременное применение с верапамилом или дилтиаземом; беременность, грудное вскармливание и применение женщинам с сохраненным детородным потенциалом, не использующим надежные методы контрацепции; возраст до 18 лет (эффективность и безопасность применения в данной возрастной группе не изучалась). **ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ\***. Пациенты с умеренно выраженной печеночной недостаточностью (менее 9 баллов по шкале Чайлд-Пью): с осторожностью. Недостаточность положительного эффекта в отношении клинических исходов у пациентов с симптоматической стабильной стенокардией: в качестве симптоматической терапии стабильной стенокардии, поскольку ивабрадин не оказывает положительного эффекта на частоту сердечно-сосудистых событий (например, инфаркт миокарда или смерть вследствие сердечно-сосудистых причин) у таких пациентов. Контроль ЧСС: определение ЧСС в покое у пациентов, принимающих ивабрадин, при принятии решения о коррекции дозы должно быть выполнено одним из указанных способов: серийное измерение ЧСС, ЭКГ или 24-часовое амбулаторное мониторирование ЭКГ. Нарушения сердечного ритма: Импликор® не рекомендуется пациентам с фибрилляцией предсердий или другими типами аритмий, связанными с функцией синусового узла. Повышен риск развития фибрилляции предсердий. Необходим регулярное клиническое наблюдение за пациентами для своевременного выявления фибрилляции предсердий. Если в период лечения возникла фибрилляция предсердий, соотношение ожидаемой пользы к возможному риску при дальнейшем применении ивабрадина должно быть еще раз тщательно образом проанализировано. Пациенты с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) и нарушениями внутрисердечной проводимости (блокада левой или правой ножки пучка Гиса) и желудочковой диссинхронией должны находиться под пристальным контролем. Применение у пациентов с низкой ЧСС: противопоказан, если до начала терапии ЧСС в покое составляет менее 70 уд./мин. Если на фоне терапии наблюдается стойкое снижение ЧСС в покое менее 50 уд./мин, или у пациента возникают симптомы, связанные с брадикардией, необходимо уменьшить дозу препарата, перейти на прием препаратов на основе монокомпонентов, до достижения оптимальной дозы метопролола, или отменить лечение. Комбинированное применение с блокаторами «медленных» кальциевых каналов (БМКК): противопоказано. ХСН: у пациентов с ХСН IV ФК по классификации NYHA применять с осторожностью. Инсульт: не рекомендуется назначать препарат сразу после перенесенного инсульта. AV I степени: с осторожностью. Тяжелые нарушения функции почек (клиренс креатинина менее 15 мл/мин): с осторожностью. Функции зрительного восприятия: применять с осторожностью у пациентов с пигментной дегенерацией сетчатки. Отмена терапии: нельзя резко отменять бета-адреноблокаторы. Прекращение приема должно сопровождаться одновременным приемом метопролола в виде монокомпонентного препарата в оптимальной дозе для пациента дозе. Если необходимо, применение ивабрадина можно прекратить резко. Дозу метопролола следует снижать постепенно, желательно, в течение не менее 2 недель, одновременно начиная заместительную терапию, если необходимо. В случае появления у пациента любых симптомов отмены, снижение дозы должно быть более постепенным. Артериальная гипотензия: с осторожностью, при тяжелой артериальной гипотензии (АД менее 90/50 мм рт.ст.) применение противопоказано. Фибрилляция предсердий – сердечные аритмии: плановую электрическую кардиоверсию следует проводить не ранее, чем через 24 часа после приема последней дозы ивабрадина. Применение у пациентов с врожденным синдромом удлиненного интервала QT или у пациентов, принимающих препараты, удлиняющие интервал QT: не следует назначать. Применение у пациентов с артериальной гипертензией, которым требуется изменение антигипертензивной терапии: терапия должна сопровождаться регулярным контролем АД. Применение у пациентов с бронхиальной астмой и ХОБЛ: с осторожностью и при необходимости назначать бронходилатирующие средства. Тяжелые поражения периферических сосудов: следует отменить препарат и подобрать индивидуальные дозы монокомпонентных препаратов. Феохромоцитома: при подтвержденном или предполагаемом диагнозе феохромоцитомы применять бета-адреноблокаторы следует в комбинации с альфа-адреноблокаторами. Пациенты с сахарным диабетом: следует применять с осторожностью (бета-адреноблокаторы могут маскировать некоторые симптомы гипогликемии, в том числе, тахикардию). Стенокардия Принцметала: применение бета-адреноблокаторов может увеличить продолжительность и частоту приступов стенокардии Принцметала. Применение кардиоселективных бета1-адреноблокаторов возможно в случае минимальных и ассоциированных форм заболевания и только в сочетании с вазодилаторами. Псориаз: можно применять только после тщательной оценки соотношения пользы и риска. Тиреотоксикоз: симптомы тиреотоксикоза могут маскироваться при приеме бета-адреноблокаторов. Общая анестезия: необходимо предупредить врача-анестезиолога о проводимом лечении. Если необходима отмена бета-блокатора, применение препарата прекращать постепенно. Полностью прием препарата должен быть прекращен за 48 часов до общей анестезии. Пациенты пожилого возраста: необходимо тщательно контролировать клиническое состояние пожилых пациентов, поскольку чрезмерное снижение АД или ЧСС может привести к недостаточному кровоснабжению жизненно важных органов. Аллергические реакции: с осторожностью, так как метопролол может повышать чувствительность к аллергенам и усиливать тяжесть анафилактических реакций. У спортсменов: следует принимать во внимание возможность получения положительных результатов допинг-теста. **ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ\***. Противопоказанные сочетания: мощные ингибиторы изофермента CYP3A4; умеренные ингибиторы изофермента CYP3A4 (дилтиазем или верапамил), бета-адреномиметики. Нежелательные сочетания: лекарственные средства, удлиняющие интервал QT, грейпфрутовый сок, барбитураты, гипотензивные лекарственные препараты центрального действия, антиаритмические препараты I класса. Сопутствующее применение с осторожностью: калийсберегающие диуретики (тиазидные и «петлевые» диуретики), другие умеренные ингибиторы изофермента CYP3A4, индукторы изофермента CYP3A4, индукторы изофермента CYP2D6, индукторы изофермента CYP2D6, лидокаин, ингаляционные анестетики, нитраты, сердечные гликозиды, бета-адреноблокаторы и ингибиторы моноаминоксидазы, адреналин, парасимпатомиметики, нестероидные противовоспалительные препараты, инсулин и пероральные сахароснижающие препараты. Комбинации, которые нужно принимать во внимание: трициклические антидепрессанты, нейролептики, мефлохин, дилтиазем (в/в), альфа-адреноблокаторы, применяемые в урологии, эрготамин, курареподобные миорелаксанты, флоксафин, антиацетил, антиацетил. **БЕРЕМЕННОСТЬ И ПЕРИОД ЛАКТАЦИИ\***. Противопоказан. Влияние на способность управлять транспортными средствами и выполнять работы, требующие высокой скорости психомоторных реакций\*. Пациентов следует предупредить о возможных нежелательных симптомах (таких как головная боль, головокружение, повышенная утомляемость), которые могут усиливаться на фоне приема алкоголя или изменения терапии. **ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ\***. Очень часто: изменения световосприятия (фосфены), повышенная утомляемость. Часто: ночные кошмары, патологические сновидения, головная боль, бессонница, сонливость, головокружение, нечеткость зрения, брадикардия, AV блокада I степени (удлинение интервала PQ на ЭКГ); желудочковая экстрасистолия, ощущение сердцебиения, неконтролируемое АД, фибрилляция предсердий, ощущение похолодания конечностей, боль Рейно, ортостатическая гипотензия, одышка при физической нагрузке, тошнота, запор, диарея, боли в животе, вздутие, нарушение либидо. Нечасто: эозинофилия, обострение псориаза, гиперурикемия, гипогликемия, депрессия, спутанность сознания, галопирующие, замедление скорости психических и двигательных реакций, понижения, эпизоды потери сознания, парестезии, ступор, нарушение зрения, синдром «сухого» глаза, раздражение конъюнктивы, диплопия, вертиго, аtriоventрикулярная блокада I степени, ощущение сердцебиения, суправентрикулярные экстрасистолы, сердечная недостаточность, кардиогенный шок, боль в грудной клетке, артериальная гипотензия, перемежающаяся хромота, снижение АД, одышка, бронхоспазм, ангионевротический отек, кожная сыпь, дистрофические изменения кожи, крапивница, гипергидроз, псориаз, мышечные судороги, мышечные спазмы, астения, отеки, увеличение массы тела, повышение концентрации катинина в плазме крови, удлинение интервала QT на ЭКГ. Редко: тромбоцитопения, повышенная возбудимость, тревога, снижение продукции слезы, конъюнктивит, шум в ушах, нарушения ритма сердца, нарушение проводимости миокарда, ринит, сухость слизистой оболочки полости рта, дисгевзия, отклонения показателей функции печени, нарушения функции печени, эритема, кожный зуд, алопеция, мышечная слабость, недомогание, повышение активности «печеночных» трансаминаз, половая дисфункция/импотенция. Очень редко: лейкопения, анемия, ксерофтальмия, нарушение слуха, снижение слуха, глухота, AV блокада II и III степени, синдром слабости синусового узла, учащение и усиление приступов стенокардии у пациентов со стенокардией, сухая гангрена, ретроперитонеальный фиброз, гепатит, реакции фотосенсибилизации, атрофия, боль в пояснице. **ПЕРЕДОЗИРОВКА\***. **ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ\***. Ивабрадин – препарат, замедляющий ритм сердца, механизм действия которого заключается в селективном и специфическом ингибировании If каналов синусового узла, контролирующего спонтанную диастолическую деполаризацию в синусовом узле и регулирующий ЧСС. Ивабрадин дозозависимо снижает ЧСС. Метопролол – кардиоселективный блокатор, блокирующий β-адренорецепторы (расположенные преимущественно в сердце) в дозах значительно меньших, чем дозы, требующиеся для блокирования β-адренорецепторов (локализованных, главным образом, в периферических сосудах и бронхах). Метопролол не обладает мембраностабилизирующей и внутренней симпатомиметической активностью. **ФОРМА ВЫПУСКА\***. Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 5 мг + 25 мг, 7,5 мг + 25 мг, 5 мг + 50 мг, 7,5 мг + 50 мг. По 14 таблеток в блистер (ПВХ/Ал). По 1, 2, 4 и 6 блистеров в инструкции по медицинскому применению в пачку картонную.

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



Реклама.

по сравнению с плацебо [38]. Однако при оценке прогностической значимости в исследовании J-DHF карведилол не оказал существенного влияния на комбинированную конечную точку, включившую сердечно-сосудистую смерть и незапланированные госпитализации по поводу ХСН. Впрочем, стоит отметить, что исследование J-DHF проведено только с участием японской популяции, а медиана достигнутой дозы карведилола составила лишь 7,5 мг/сут, что могло быть недостаточным для выявления его положительных эффектов. Действительно, при незапланированном заранее анализе, оценившем эффекты карведилола в зависимости от дозы, было установлено, что пациенты, принимавшие карведилол в дозе, превышавшей 7,5 мг/сут, имели меньший риск наступления первичной конечной точки по сравнению с подгруппой плацебо (отношение рисков – ОР 0,54; 95% доверительный интервал – ДИ от 0,30 до 0,96;  $p=0,036$ ) [39].

Оценка эффективности небиволола у пациентов с ХСН выполнялась в рамках исследования SENIORS, в котором было установлено, что препарат статистически значимо снижал риск наступления первичной конечной точки, включившей смерть от всех причин и госпитализации по поводу обострения сердечно-сосудистого заболевания (ОР 0,86; 95% ДИ от 0,74 до 0,99;  $p=0,039$ ) [40]. При этом, исходя из того, что треть участников имела «сохраненную» ФВ ( $>35\%$ ), было выдвинуто предположение о возможности экстраполировать эти данные и на больных с ХСНсФВ, подтвержденное результатами заранее запланированного субанализа, согласно которому эффективность небиволола была сопоставимой в подгруппах со сниженной ( $<35\%$ ) и условно «сохраненной» ( $\geq 35\%$ ) ФВ ( $p=0,72$ ) [41]. Однако следует подчеркнуть, что средняя ФВ в подгруппе с «сохраненной» ФВ составляла лишь 49%; что, согласно современной классификации ХСН, отнесло бы большую часть пациентов в группу ХСН с промежуточной ФВ [42], пациенты которой, вероятно, в большей степени сопоставимы с больными с ХСНнФВ не только по клинко-демографическим характеристикам, но и по ответу на различную терапию [8, 42–45]. Далее, в проспективном РКИ ELANDD, результаты теста с 6-минутной ходьбой не улучшились после 6-месячной терапии небивололом у пациентов с ХСНсФВ (ФВ  $>45\%$ ) [46].

Таким образом, выполненные в разное время РКИ не продемонстрировали убедительных доводов в пользу применения бета-адреноблокаторов у пациентов с ХСНсФВ. Тем не менее при анализе частоты приема бета-адреноблокаторов больными с ХСНсФВ на момент включения в РКИ, выполнявшиеся в период с 1997 г. по 2018 г., нами установлено, что она увеличилась и достигала 75–80% в наиболее поздних работах.

Одна из причин подобной тенденции могла быть связана с увеличением распространенности таких факторов развития ХСНсФВ, как АГ, ФП, ИБС, ИМ, которые служат само-

стоятельным основанием для приема бета-адреноблокаторов. В связи с этим мы оценили и тренды распространенности этих заболеваний в отобранных нами исследованиях. При этом следует указать на ограничение, связанное с тем, что, к сожалению, информация о наличии ИБС, ИМ и ФП в части из них отсутствовала, в связи с чем сложно судить о достоверности полученных нами результатов. Однако с учетом общих тенденций в понимании этиологии и патогенеза развития ХСНсФВ [47] можно предположить, что частота развития ИБС и ИМ у участников РКИ по крайней мере не увеличилась, тогда как для ИМ можно даже обсуждать некоторую тенденцию к снижению. И это представляется важным, потому что именно перенесенный ИМ, особенно в период до 1 года после острого события, служит основанием для назначения бета-адреноблокаторов с целью улучшения прогноза [4–6]. Таким образом, наиболее обоснованное показание к назначению бета-адреноблокаторов – перенесенный ИМ – вряд ли объясняет увеличение частоты их приема участниками РКИ.

Согласно полученным нами данным, частота развития АГ и ФП у участников РКИ, вероятнее всего, имеет тенденцию к увеличению. Безусловно, выполненный анализ не позволяет однозначно ответить на вопрос о причинной связи между этой тенденцией и увеличением частоты назначения бета-адреноблокаторов, так как не учитывал индивидуальные характеристики пациентов. Однако наличие параллелизма между кривыми, описывающими тренды частоты приема бета-адреноблокаторов и наличия АГ, свидетельствует о вероятности подобной ассоциации и о том, что АГ нередко могла быть поводом для назначения бета-адреноблокаторов. Последнее позволяет с большой осторожностью сделать предположение о том, что увеличение доли АГ среди участников могло быть одной из причин увеличения частоты приема бета-адреноблокаторов среди них. И это представляется важным еще и потому, что, как уже упоминалось ранее, бета-адреноблокаторы при АГ рекомендовано назначать лишь в определенных клинических ситуациях (ФП, ИБС, ИМ) [15–17]. Связано это, главным образом, с опубликованным в 2008 г. S. Bangalore и соавт. мета-анализом, продемонстрировавшим, что снижение частоты сердечных сокращений (ЧСС), обусловленное приемом бета-адреноблокаторов, у пациентов с АГ увеличивает риск наступления неблагоприятных сердечно-сосудистых событий [48]. С патофизиологической точки зрения это увеличение риска наиболее часто объясняют недостаточным снижением или даже увеличением центрального АД при терапии бета-адреноблокаторами [18, 49, 50]. Однако несмотря на широкое обсуждение этого феномена, частота применения бета-адреноблокаторов после 2008 г. в анализируемых РКИ оказалась наиболее высокой. Поэтому в отсутствие, как отмечалось ранее, признаков увеличения доли пациентов с ИБС и ИМ в исследованиях по ХСНсФВ, интерес представляет оценка динамики в них доли больных с ФП. Оказалось, что число этих пациен-



тов, как и доля больных АГ, в изучаемый период, вероятнее всего, имело тенденцию к росту, которая после исключения из анализа исследования ALDO-DHF с селекцией включения по ФП обрела статистически значимый характер.

В то же время, обсуждая ФП как основание для приема бета-адреноблокаторов пациентами с ХСНсФВ в нашем анализе, следует обратить внимание на исследование EDIFY, из которого исключались пациенты с ФП, а критерием включения была ЧСС более 70 уд./мин. Даже при таких заданных характеристиках частота приема бета-адреноблокаторов была относительно высокой (74%) и сопоставимой с данным показателем в других исследованиях, выполненных в этот период. Кроме того, частота ФП в поздних исследованиях не превышает 35–45%, тогда как бета-адреноблокаторы принимают почти 80% участников. В связи с этим мы предполагаем, что вклад увеличения распространенности ФП в рост частоты приема бета-адреноблокаторов в РКИ по ХСНсФВ вряд ли является решающим.

Обсуждая целесообразность назначения бета-адреноблокаторов с целью контроля частоты сокращения желудочков при ФП и ХСНсФВ, следует подчеркнуть, что доказательства прогностической эффективности бета-адреноблокаторов при ФП пока отсутствуют. Более того, у пациентов с ХСНнФВ наличие ФП нивелирует положительные эффекты бета-адреноблокаторов [43, 51, 52]. В исследовании S. Ulimoen и соавт. у пациентов с постоянной ФП без ХСН терапия метопрололом или карведилолом снижала переносимость физической нагрузки и увеличивала уровень NTproBNP, тогда как дилтиазем или верапамил, напротив, увеличивали переносимость нагрузки и снижали уровень NTproBNP [53]. Поэтому, вероятно, контроль частоты сокращения желудочков с помощью бета-адреноблокаторов может оказаться не самым лучшим инструментом в случае сохраненной ФВ.

И, наконец, еще одним поводом для увеличения частоты назначения бета-адреноблокаторов в связи со временем выполнения РКИ может быть увеличение информированности о доказательствах, полученных для них на рубеже столетий, при ХСНнФВ [54] с последующей их экстраполяцией, закреплённой отчасти действующими рекомендациями, и на популяцию с сохраненной ФВ. Действительно, по данным различных регистров, частота приема бета-адреноблокаторов пациентами с ХСНсФВ и ХСНнФВ нередко оказывалась практически сопоставимой и отличалась не более чем на 10–15% [7–9]. Представляется, что такой подход является не совсем оправданным и, может быть даже небезопасным [50, 55]. Так, не говоря об отсутствии данных о способности бета-адреноблокаторов улучшать прогноз жизни у больных с ХСНсФВ, следует выделить результаты нескольких ретроспективных анализов, согласно которым прием этих препаратов пациентами с ХСНсФВ может увеличивать число госпитализаций по поводу ХСН [20–

22]. Например, в наиболее позднем из них, выполненном по данным исследования TOPCAT с использованием методики подбора пар по индексу соответствия, прием бета-адреноблокаторов пациентами с ФВ  $\geq 50\%$  приводил к увеличению риска госпитализаций по поводу ХСН на 74% (ОР 1,74; 95% ДИ от 1,28 до 2,37). Стоит отметить, что до сопоставления пациентов по различным характеристикам частота ФП в подгруппах пациентов, принимающих и не принимающих бета-адреноблокаторы, была практически одинаковой и составила 42,6 и 40,7% соответственно [22]. Это также косвенно подтверждает наше предположение об отсутствии существенной роли ФП в увеличении частоты приема бета-адреноблокаторов пациентами с ХСНсФВ.

Причины неэффективности, а возможно и некоторой небезопасности бета-адреноблокаторов при ХСНсФВ непонятны. Известно, что при ХСНнФВ выраженность эффектов бета-адреноблокаторов обратно связана с ЧСС [56], повышенные уровни которой ( $>70$  уд./мин) широко распространены как среди пациентов ХСНнФВ, так и ХСНсФВ. Однако в случае последней связь между увеличением ЧСС и риском неблагоприятных исходов обнаруживалась не во всех исследованиях [57], а в тех, где она обнаруживалась, меньшая ЧСС оказывалась связана с лучшими исходами, независимо от приема бета-адреноблокаторов [58–60]. Таким образом, возникает вопрос, является ли уменьшение ЧСС более важной целью, чем прием бета-адреноблокаторов?

Обсуждая вопрос о снижении ЧСС как инструменте улучшения течения ХСНсФВ, уместно вновь вспомнить исследование EDIFY, в котором изолированное уменьшение ЧСС ивабрадином на 13 (–18; –6) уд./мин при ее исходном значении 75 (72–78) уд./мин не привело к улучшению эхокардиографических (Е/Е'), клинических (тест с 6-минутной ходьбой) и лабораторных (NTproBNP) характеристик больных ХСНсФВ. Более того, представляется, что снижение ЧСС, особенно в случае использования бета-адреноблокаторов, при ХСНсФВ может иметь и некоторые гемодинамические неблагоприятные последствия. Так, обсуждалось возможное увеличение посленагрузки, связанное с повышением давления в аорте. Кроме того, сопровождающее уменьшение ЧСС увеличение продолжительности диастолы при ограниченной способности левого желудочка к релаксации приводит к повышению конечного диастолического давления в нем (что объясняет увеличение уровня NTproBNP при терапии бета-адреноблокаторами у пациентов с ХСНсФВ [38, 46, 61]), затрудняя его наполнение, что в конечном итоге может сопровождаться снижением ударного объема и, следовательно, сердечного индекса [50, 55]. Причем невозможность увеличения последних при нагрузке, которая, очевидно, усугубляется при назначении пульсурежающих препаратов, является одним из основных факторов, ограничивающих функциональный резерв больных



с ХСНсФВ [62]. По-видимому, отвечая на поставленный вопрос, можно констатировать, что высокая ЧСС при ХСНсФВ является неблагоприятным фактором, однако при этом неясно, с какого уровня ЧСС следует прибегать к ее фармакологической коррекции и к какому уровню стремиться, а использование с этой целью бета-адреноблокаторов может оказаться нерациональным.

Таким образом, несмотря на отсутствие убедительных доказательств клинико-прогностической эффективности и безопасности бета-адреноблокаторов при ХСНсФВ, частота применения препаратов этой группы в популяции пациентов на момент включения в РКИ за последние 20 лет увеличилась. Результаты проведенного нами анализа свидетельствуют, что этот феномен, вероятно, обусловлен кумулятивным эффектом: с одной стороны, увеличением представительства больных с формальными показаниями к назначению бета-адреноблокаторов – ФП и АГ (преимущественно), с другой, экстраполяцией результатов РКИ применения бета-адреноблокаторов у больных с ХСНнФВ на лечение пациентов с сохраненной ФВ. Причем особую настороженность вызывает параллелизм между трендом применения бета-адреноблокаторов и увеличением доли больных с АГ, при которой бета-адреноблокаторы уступают по прогностической эффективности другим гипотензивным средствам; это косвенно свидетельствует о наличии терапевтической инерции и может отчасти объяснять «неудачу» РКИ при ХСНсФВ.

В связи с этим особый интерес представляют запланированные и осуществляемые в настоящее время РКИ по оценке эффектов отмены бета-адреноблокаторов у больных с ХСНсФВ [63, 64]. Так, предварительные результаты одного из них продемонстрировали, что отмена бета-адреноблокаторов сопровождается уменьшением уровня NTproBNP у пациентов с ХСНсФВ [64].

## Ограничения

Результаты выполненного нами анализа не отражают реальную клиническую практику, так как в него включались участники РКИ, что было обусловлено желанием оценить частоту приема бета-адреноблокаторов пациентами с ХСНсФВ во времени в соответствии с наиболее важными этапами эволюции представлений о сути заболевания.

Причем в некоторых исследованиях годы включения пациентов пересекались, что затрудняло их расположение в хронологическом порядке.

Кроме того, учитывая характер анализируемых данных, мы не имели возможность определить повод для назначения бета-адреноблокаторов в каждом конкретном случае. В большинстве проанализированных исследований низкая ФВ в анамнезе не являлась критерием исключения, а значит, у отдельных больных это тоже могло быть поводом для применения бета-адреноблокаторов. Кроме того, нельзя исключить, что бета-адреноблокаторы могли назначаться и не по поводу ССЗ (мигрень и др.).

Далее, ранее указывалось, что в части исследований отсутствовали данные по частоте анализируемых заболеваний (ФП, ИБС, ИМ), что, безусловно, уменьшает достоверность полученных результатов.

И наконец, суждения о вкладе проецирования результатов РКИ при ХСНнФВ на практику лечения пациентов с ХСНсФВ основаны только на отсутствии статистически значимой связи изучаемых трендов и носят оценочный характер (характер предположения).

## Заключение

Частота применения бета-адреноблокаторов в популяции пациентов на момент включения в рандомизированные клинические исследования по хронической сердечной недостаточности и сохраненной фракции выброса за последние 20 лет статистически значимо увеличилась. Тогда как частота формальных поводов к их назначению (фибриляция предсердий, артериальная гипертензия, инфаркт миокарда, ишемическая болезнь сердца) значимо не изменилась. В то же время, если тренд представительства больных с артериальной гипертензией и фибрилляцией предсердий в этих исследованиях имел тенденцию к росту, то частота встречаемости пациентов с инфарктом миокарда, являющимся единственным заболеванием из перечисленных, при котором бета-адреноблокаторы назначаются с целью улучшения прогноза, вероятно, уменьшалась.

*Все авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.*

**Статья поступила 12.02.20**

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. 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
2. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE, Drazner MH et al. 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. Circulation. 2013;128(16):1810–52. DOI: 10.1161/CIR.0b013e31829e8807
3. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE, Colvin MM et al. 2017 ACC/AHA/HFSA Focused Update of the 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Failure Society of America. Circulation. 2017;136(6):e137–61. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000509

4. Sorbets E, Steg PG, Young R, Danchin N, Greenlaw N, Ford I et al.  $\beta$ -blockers, calcium antagonists, and mortality in stable coronary artery disease: an international cohort study. *European Heart Journal*. 2019;40(18):1399–407. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy811
5. Hong J, Barry AR. Long-Term Beta-Blocker Therapy after Myocardial Infarction in the Reperfusion Era: A Systematic Review. *Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy*. 2018;38(5):546–54. DOI: 10.1002/phar.2110
6. Puymirat E, Riant E, Aissoui N, Soria A, Ducrocq G, Coste P et al.  $\beta$  blockers and mortality after myocardial infarction in patients without heart failure: multicentre prospective cohort study. *BMJ*. 2016;354:i4801. DOI: 10.1136/bmj.i4801
7. Shah KS, Xu H, Matsouaka RA, Bhatt DL, Heidenreich PA, Hernandez AF et al. Heart Failure With Preserved, Borderline, and Reduced Ejection Fraction. *Journal of the American College of Cardiology*. 2017;70(20):2476–86. DOI: 10.1016/j.jacc.2017.08.074
8. Koh AS, Tay WT, Teng THK, Vedin O, Benson L, Dahlstrom U et al. A comprehensive population-based characterization of heart failure with mid-range ejection fraction: Characteristics and outcomes in HFmrEF. *European Journal of Heart Failure*. 2017;19(12):1624–34. DOI: 10.1002/ehf.945
9. Maggioni AP, Anker SD, Dahlström U, Filippatos G, Ponikowski P, Zannad F et al. Are hospitalized or ambulatory patients with heart failure treated in accordance with European Society of Cardiology guidelines? Evidence from 12 440 patients of the ESC Heart Failure Long-Term Registry. *European Journal of Heart Failure*. 2013;15(10):1173–84. DOI: 10.1093/eurjhf/hft134
10. Garganeva A.A., Kuzheleva E.A., Kuzmichkina M.A., Ryabov V.V., Mareev Yu.V., Mareev V.Yu. Characteristics and treatment of patients with heart failure admitted to a cardiology department in 2002 and 2016. *Kardiologiia*. 2018;58(12S):18–26. [Russian: Гарганеева А.А., Кужелева Е.А., Кузьмичкина М.А., Рябов В.В., Мареев Ю.В., Мареев В.Ю. Изменения характеристик и лечения больных с хронической сердечной недостаточностью, поступивших в кардиологический стационар в 2002 и 2016 годах. *Кардиология*. 2018;58(12S):18–26]. DOI: 10.18087/cardio.2605
11. Pieske B, Tschöpe C, de Boer RA, Fraser AG, Anker SD, Donal E et al. How to diagnose heart failure with preserved ejection fraction: the HFA-PEFF diagnostic algorithm: a consensus recommendation from the Heart Failure Association (HFA) of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal*. 2019;40(40):3297–317. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz641
12. Dougherty AH, Naccarelli GV, Gray EL, Hicks CH, Goldstein RA. Congestive heart failure with normal systolic function. *The American Journal of Cardiology*. 1984;54(7):778–82. DOI: 10.1016/S0002-9149(84)80207-6
13. Ibrahim NE, Song Y, Cannon CP, Doros G, Russo P, Ponirakis A et al. Heart failure with mid-range ejection fraction: characterization of patients from the PINNACLE Registry®. *ESC Heart Failure*. 2019;6(4):784–92. DOI: 10.1002/ehf2.12455
14. Samson R, Jaiswal A, Ennezat PV, Cassidy M, Le Jemtel TH. Clinical Phenotypes in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *Journal of the American Heart Association*. 2016;5(1):e002477. DOI: 10.1161/JAHA.115.002477
15. 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
16. 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. *Journal of the American College of Cardiology*. 2018;71(19):e127–248. DOI: 10.1016/j.jacc.2017.11.006
17. NICE. Hypertension in adults: diagnosis and management. NICE guideline [NG136]. [Internet] Available at: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng136>
18. Williams B, Lacy PS, Thom SM, Cruickshank K, Stanton A, Collier D et al. Differential Impact of Blood Pressure–Lowering Drugs on Central Aortic Pressure and Clinical Outcomes: Principal Results of the Conduit Artery Function Evaluation (CAFE) Study. *Circulation*. 2006;113(9):1213–25. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.595496
19. Chirinos JA. Deep Phenotyping of Systemic Arterial Hemodynamics in HFpEF (Part 2): Clinical and Therapeutic Considerations. *Journal of Cardiovascular Translational Research*. 2017;10(3):261–74. DOI: 10.1007/s12265-017-9736-2
20. Patel K, Fonarow GC, Ekundayo OJ, Aban IB, Kilgore ML, Love TE et al. Beta-blockers in older patients with heart failure and preserved ejection fraction: Class, dosage, and outcomes. *International Journal of Cardiology*. 2014;173(3):393–401. DOI: 10.1016/j.ijcard.2014.03.005
21. Tsujimoto T, Kajio H. Beta-blocker use and cardiovascular event risk in patients with heart failure with preserved ejection fraction. *Scientific Reports*. 2018;8(1):9556. DOI: 10.1038/s41598-018-27799-y
22. Silverman DN, Plante TB, Infeld M, Callas PW, Juraschek SP, Dougherty GB et al. Association of  $\beta$ -Blocker Use With Heart Failure Hospitalizations and Cardiovascular Disease Mortality Among Patients With Heart Failure With a Preserved Ejection Fraction: A Secondary Analysis of the TOPCAT Trial. *JAMA Network Open*. 2019;2(12):e1916598. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2019.16598
23. Waagstein F, Hjalmarson A, Swedberg K, Bristow MR, Gilbert EM, Camerini F et al. Beneficial effects of metoprolol in idiopathic dilated cardiomyopathy. *The Lancet*. 1993;342(8885):1441–6. DOI: 10.1016/0140-6736(93)92930-R
24. Zi M, Carmichael N, Lye M. The effect of quinapril on functional status of elderly patients with diastolic heart failure. *Cardiovascular Drugs and Therapy*. 2003;17(2):133–9. DOI: 10.1023/A:1025387702212
25. 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
26. Cleland JGF, Tendera M, Adamus J, Freemantle N, Polonski L, Taylor J et al. The perindopril in elderly people with chronic heart failure (PEP-CHF) study. *European Heart Journal*. 2006;27(19):2338–45. DOI: 10.1093/eurheartj/ehl250
27. Massie BM, Carson PE, McMurray JJ, Komajda M, McKelvie R, Zile MR et al. Irbesartan in Patients with Heart Failure and Preserved Ejection Fraction. *New England Journal of Medicine*. 2008;359(23):2456–67. DOI: 10.1056/NEJMoa0805450
28. Maeder MT, Rickenbacher P, Rickli H, Abbühl H, Gutmann M, Erne P et al. N-terminal pro brain natriuretic peptide-guided management in patients with heart failure and preserved ejection fraction: findings from the Trial of Intensified versus standard Medical therapy in Elderly patients with Congestive Heart Failure (TIME-CHF). *European Journal of Heart Failure*. 2013;15(10):1148–56. DOI: 10.1093/eurjhf/hft076
29. Pitt B, Pfeffer MA, Assmann SF, Boineau R, Anand IS, Claggett B et al. Spironolactone for Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *New England Journal of Medicine*. 2014;370(15):1383–92. DOI: 10.1056/NEJMoa1313731
30. Edelmann F, Wachter R, Schmidt AG, Kraigher-Krainer E, Colantonio C, Kamke W et al. Effect of Spironolactone on Diastolic Function and Exercise Capacity in Patients With Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: The Aldo-DHF Randomized Controlled Trial. *JAMA*. 2013;309(8):781–91. DOI: 10.1001/jama.2013.905
31. Redfield MM, Chen HH, Borlaug BA, Semigran MJ, Lee KL, Lewis G et al. Effect of phosphodiesterase-5 inhibition on exercise capacity and clinical status in heart failure with preserved ejection fraction: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2013;309(12):1268–77. DOI: 10.1001/jama.2013.2024
32. Solomon SD, Zile M, Pieske B, Voors A, Shah A, Kraigher-Krainer E et al. The angiotensin receptor neprilysin inhibitor LCZ696 in heart failure with preserved ejection fraction: a phase 2 double-blind randomised controlled trial. *The Lancet*. 2012;380(9851):1387–95. DOI: 10.1016/S0140-6736(12)61227-6
33. Komajda M, Isnard R, Cohen-Solal A, Metra M, Pieske B, Ponikowski P et al. Effect of ivabradine in patients with heart failure with preserved ejection fraction: the EDIFY randomized placebo-controlled trial: Ivabradine in HFpEF. *European Journal of Heart Failure*. 2017;19(11):1495–503. DOI: 10.1002/ehf.876
34. Redfield MM, Anstrom KJ, Levine JA, Koepp GA, Borlaug BA, Chen HH et al. Isosorbide Mononitrate in Heart Failure with Preserved Ejec-

- tion Fraction. *New England Journal of Medicine*. 2015;373(24):2314–24. DOI: 10.1056/NEJMoa1510774
35. Solomon SD, McMurray JJV, Anand IS, Ge J, Lam CSP, Maggioni AP et al. Angiotensin–Neprilysin Inhibition in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *New England Journal of Medicine*. 2019;381(17):1609–20. DOI: 10.1056/NEJMoa1908655
36. Borlaug BA, Anstrom KJ, Lewis GD, Shah SJ, Levine JA, Koepp GA et al. Effect of Inorganic Nitrite vs Placebo on Exercise Capacity Among Patients With Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: The INDIE-HFpEF Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2018;320(17):1764–73. DOI: 10.1001/jama.2018.14852
37. Shah SJ, Voors AA, McMurray JJV, Kitzman DW, Viethen T, Bomfim Wirtz A et al. Effect of Neladenoson Bialanate on Exercise Capacity Among Patients With Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2019;321(21):2101–12. DOI: 10.1001/jama.2019.6717
38. Bergström A, Andersson B, Edner M, Nylander E, Persson H, Dahlström U. Effect of carvedilol on diastolic function in patients with diastolic heart failure and preserved systolic function. Results of the Swedish Doppler-echocardiographic study (SWEDIC). *European Journal of Heart Failure*. 2004;6(4):453–61. DOI: 10.1016/j.ejheart.2004.02.003
39. Yamamoto K, Origasa H, Hori M, on behalf of the J-DHF Investigators. Effects of carvedilol on heart failure with preserved ejection fraction: the Japanese Diastolic Heart Failure Study (J-DHF). *European Journal of Heart Failure*. 2013;15(1):110–8. DOI: 10.1093/eurjhf/hfs141
40. Flather MD, Shibata MC, Coats AJS, Van Veldhuisen DJ, Parkhomenko A, Borbola J et al. Randomized trial to determine the effect of nebivolol on mortality and cardiovascular hospital admission in elderly patients with heart failure (SENIORS). *European Heart Journal*. 2005;26(3):215–25. DOI: 10.1093/eurheartj/ehi115
41. van Veldhuisen DJ, Cohen-Solal A, Böhm M, Anker SD, Babalis D, Roughton M et al. Beta-Blockade With Nebivolol in Elderly Heart Failure Patients With Impaired and Preserved Left Ventricular Ejection Fraction. Data From SENIORS (Study of Effects of Nebivolol Intervention on Outcomes and Rehospitalization in Seniors With Heart Failure). *Journal of the American College of Cardiology*. 2009;53(23):2150–8. DOI: 10.1016/j.jacc.2009.02.046
42. Lund LH, Claggett B, Liu J, Lam CS, Jhund PS, Rosano GM et al. Heart failure with mid-range ejection fraction in CHARM: characteristics, outcomes and effect of candesartan across the entire ejection fraction spectrum. *European Journal of Heart Failure*. 2018;20(8):1230–9. DOI: 10.1002/ehfj.1149
43. Cleland JGF, Bunting KV, Flather MD, Altman DG, Holmes J, Coats AJS et al. Beta-blockers for heart failure with reduced, mid-range, and preserved ejection fraction: an individual patient-level analysis of double-blind randomized trials. *European Heart Journal*. 2018;39(1):26–35. DOI: 10.1093/eurheartj/ehx564
44. Solomon SD, Claggett B, Lewis EF, Desai A, Anand I, Sweitzer NK et al. Influence of ejection fraction on outcomes and efficacy of spironolactone in patients with heart failure with preserved ejection fraction. *European Heart Journal*. 2016;37(5):455–62. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv464
45. Solomon SD, Vaduganathan M, L. Claggett B, Packer M, Zile M, Swedberg K et al. Sacubitril/Valsartan Across the Spectrum of Ejection Fraction in Heart Failure. *Circulation*. 2020;141(5):352–61. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.119.044586
46. Conraads VM, Metra M, Kamp O, De Keulenaer GW, Pieske B, Zamorano J et al. Effects of the long-term administration of nebivolol on the clinical symptoms, exercise capacity, and left ventricular function of patients with diastolic dysfunction: results of the ELANDD study. *European Journal of Heart Failure*. 2012;14(2):219–25. DOI: 10.1093/eurjhf/hfr161
47. Borlaug BA. Heart failure with preserved and reduced ejection fraction: different risk profiles for different diseases. *European Heart Journal*. 2013;34(19):1393–5. DOI: 10.1093/eurheartj/ehi117
48. Bangalore S, Sawhney S, Messerli FH. Relation of Beta-Blocker–Induced Heart Rate Lowering and Cardioprotection in Hypertension. *Journal of the American College of Cardiology*. 2008;52(18):1482–9. DOI: 10.1016/j.jacc.2008.06.048
49. Messerli FH, Rimoldi SF, Bangalore S, Bavishi C, Laurent S. When an Increase in Central Systolic Pressure Overrides the Benefits of Heart Rate Lowering. *Journal of the American College of Cardiology*. 2016;68(7):754–62. DOI: 10.1016/j.jacc.2016.03.610
50. Meyer M, Rambod M, LeWinter M. Pharmacological heart rate lowering in patients with a preserved ejection fraction – review of a failing concept. *Heart Failure Reviews*. 2018;23(4):499–506. DOI: 10.1007/s10741-017-9660-1
51. Kotecha D, Holmes J, Krum H, Altman DG, Manzano L, Cleland JGF et al. Efficacy of  $\beta$  blockers in patients with heart failure plus atrial fibrillation: an individual-patient data meta-analysis. *The Lancet*. 2014;384(9961):2235–43. DOI: 10.1016/S0140-6736(14)61373-8
52. Rienstra M, Damman K, Mulder BA, Van Gelder IC, McMurray JJV, Van Veldhuisen DJ. Beta-Blockers and Outcome in Heart Failure and Atrial Fibrillation. *JACC: Heart Failure*. 2013;1(1):21–8. DOI: 10.1016/j.jchf.2012.09.002
53. Ulimoen SR, Enger S, Pripp AH, Abdelnoor M, Arnesen H, Gjesdal K et al. Calcium channel blockers improve exercise capacity and reduce N-terminal Pro-B-type natriuretic peptide levels compared with beta-blockers in patients with permanent atrial fibrillation. *European Heart Journal*. 2014;35(8):517–24. DOI: 10.1093/eurheartj/ehi429
54. Pandey A, Golwala H, DeVore AD, Lu D, Madden G, Bhatt DL et al. Trends in the Use of Guideline-Directed Therapies Among Dialysis Patients Hospitalized With Systolic Heart Failure. *JACC: Heart Failure*. 2016;4(8):649–61. DOI: 10.1016/j.jchf.2016.03.002
55. Meyer M, LeWinter MM. Heart Rate and Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: Time to Slow  $\beta$ -Blocker Use? *Circulation: Heart Failure*. 2019;12(8):e006213. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.119.006213
56. McAlister FA. Meta-analysis:  $\beta$ -blocker dose, heart rate reduction, and death in patients with heart failure. *Annals of Internal Medicine*. 2009;150(11):784–94. DOI: 10.7326/0003-4819-150-11-200906020-00006
57. Maeder MT, Kaye DM. Differential impact of heart rate and blood pressure on outcome in patients with heart failure with reduced versus preserved left ventricular ejection fraction. *International Journal of Cardiology*. 2012;155(2):249–56. DOI: 10.1016/j.ijcard.2010.10.007
58. O’Neal WT, Sandesara PB, Samman-Tahhan A, Kelli HM, Hammadah M, Soliman EZ. Heart rate and the risk of adverse outcomes in patients with heart failure with preserved ejection fraction. *European Journal of Preventive Cardiology*. 2017;24(11):1212–9. DOI: 10.1177/2047487317708676
59. Vazir A, Claggett B, Pitt B, Anand I, Sweitzer N, Fang J et al. Prognostic Importance of Temporal Changes in Resting Heart Rate in Heart Failure and Preserved Ejection Fraction. *JACC: Heart Failure*. 2017;5(11):782–91. DOI: 10.1016/j.jchf.2017.08.018
60. Lam PH, Dooley DJ, Deedwania P, Singh SN, Bhatt DL, Morgan CJ et al. Heart Rate and Outcomes in Hospitalized Patients With Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *Journal of the American College of Cardiology*. 2017;70(15):1861–71. DOI: 10.1016/j.jacc.2017.08.022
61. Edelmann F, Musial-Bright L, Gelbrich G, Trippel T, Radenovic S, Wachter R et al. Tolerability and Feasibility of Beta-Blocker Titration in HFpEF Versus HFrEF. *JACC: Heart Failure*. 2016;4(2):140–9. DOI: 10.1016/j.jchf.2015.10.008
62. Little WC, Borlaug BA. Exercise Intolerance in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: What Does the Heart Have To Do With It? *Circulation: Heart Failure*. 2015;8(2):233–5. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.114.001966
63.  $\beta$ -Blockers Withdrawal in Patients With HFpEF and Chronotropic Incompetence: Effect on Functional Capacity (Preserve-HR) (Preserve-HR). *ClinicalTrials.gov Identifier: NCT03871803*. Av. at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03871803>.
64. Nambiar L, Silverman D, Vanburen P, LeWinter M, Meyer M. Beta-Blocker Cessation in Stable Outpatients With Heart Failure With a Preserved Ejection Fraction. *Journal of Cardiac Failure*. 2020;26(3):281–2. DOI: 10.1016/j.cardfail.2019.08.020



Гарганеева А.А.<sup>1</sup>, Павлова К.Н.<sup>2</sup>, Кужелева Е.А.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, Томск, Россия

<sup>2</sup> ООО «Армед», Сочи, Россия

## ЭФФЕКТИВНОСТЬ РЕАНИМАЦИОННЫХ МЕРОПРИЯТИЙ У ПАЦИЕНТОВ С ОСТРЫМ ИНФАРКТОМ МИОКАРДА ПО ДАННЫМ ПОПУЛЯЦИОННОГО РЕГИСТРА

|                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|---------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Цель                | Изучение клинико-анамнестических особенностей и тактики ведения пациентов с острым инфарктом миокарда (ИМ) в группах с различной эффективностью проведенных реанимационных мероприятий.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| Материалы и методы  | Отбор пациентов осуществлялся с использованием эпидемиологической программы «Регистр острого инфаркта миокарда». Были изучены 219 случаев острого ИМ, зарегистрированных с 2007 по 2017 гг., потребовавших проведения реанимационного пособия. В зависимости от успешности реанимационных мероприятий сформированы две группы: группу 1 составили пациенты с острым ИМ, выжившие благодаря проведению сердечно-легочной реанимации ( $n=61$ ), а группу 2 – пациенты с фатальными случаями после безуспешных попыток реанимации ( $n=158$ ). Описание количественных данных осуществлялось в виде медианы и интерквартильного размаха – Ме (Q1; Q3); их сравнение в двух независимых выборках – с помощью критерия Манна-Уитни. Качественные значения представлены в абсолютных и относительных величинах ( $n$ (%)). Для определения статистической значимости различий номинальных признаков использовали анализ таблиц сопряженности ( $\chi^2$ Пирсона, двусторонний точный тест Фишера). Критический уровень двусторонней значимости принимался равным 0,05.                                                                     |
| Результаты          | Анализируемые группы исходно были представлены тяжелыми клиническими случаями. Гендерный и возрастной состав больных сравниваемых групп был сопоставим. Средний возраст пациентов 1-й группы составил $63,5 \pm 13,1$ года, 2-й группы – $60,9 \pm 14,8$ лет ( $p=0,2$ ), женщины обеих групп были существенно старше мужчин. При анализе предшествующей медикаментозной терапии выявлена сопоставимая доля больных, получающих антигипертензивное и/или антиишемическое лечение, однако качественный состав терапии в группах существенно различался. Так, установлено, что выжившие пациенты чаще получали препараты жизненно важных групп, в отличие от умерших больных: $\beta$ -адреноблокаторы (93% и 13%, $p<0,001$ ), дезагреганты (97% и 13%, $p<0,001$ ), статины (84% и 5%, $p<0,001$ ), ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (90% и 8%, $p<0,001$ ). Кроме этого, успешность реанимационных мероприятий была взаимосвязана с клинической картиной заболевания, так, при атипичном течении острого ИМ число летальных исходов было выше (89% и 56,5%, $p<0,001$ ), несмотря на проведение реанимационного пособия. |
| Заключение          | Пациенты, выжившие в результате проведения реанимационных мероприятий, чаще получали в анамнезе адекватную медикаментозную терапию ишемической болезни сердца и артериальной гипертензии $\beta$ -адреноблокаторами, ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента, антиагрегантами, статинами. ИМ в данной группе характеризовался преимущественно типичной клинической картиной в виде затяжного ангинозного приступа. На сегодняшний день важным вопросом остается долгосрочный прогноз пациентов, выживших после успешной реанимации, что требует дополнительного изучения.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| Ключевые слова      | Инфаркт миокарда; регистр острого инфаркта миокарда; реанимация                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| Для цитирования     | Garganeeva A.A., Pavlova K.N., Kuzheleva E.A. The effectiveness of resuscitation in patients with acute myocardial infarction according to the population register. <i>Kardiologiya</i> . 2020;60(6):41–46. [Russian: Гарганеева А.А., Павлова К.Н., Кужелева Е.А. Эффективность реанимационных мероприятий у пациентов с острым инфарктом миокарда по данным популяционного регистра. <i>Кардиология</i> . 2020;60(6):41–46]                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| Автор для переписки | Гарганеева Алла Анатольевна. E-mail: aag@cardio-tomsk.ru                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) является ведущей причиной смертности населения, составляя до 20% от всех летальных исходов в Европе. Основное жизнеугрожающее состояние при ИБС – развитие

острого инфаркта миокарда (ИМ), при этом, непосредственной причиной многих летальных исходов при ИМ является фибрилляция желудочков (ФЖ) [1]. В связи с тем, что ФЖ часто развивается на начальном этапе ИМ,

смерть пациентов нередко происходит в догоспитальном периоде, что особенно характерно для мужчин трудоспособного возраста [2]. Данный факт объясняет пристальное внимание, которое уделяется технике реанимации и поддержанию жизни больных с кардиальной патологией в последние годы, однако острый ИМ, по-прежнему, характеризуется высокой смертностью. Уровень выживаемости пациентов, перенесших остановку кровообращения, варьирует от 0 до 40%. Независимо от причины ее возникновения, помощь при остановке сердца остается актуальной проблемой неотложной медицины, особенно на догоспитальном этапе. Прогрессивным трендом современной медицинской науки и практики по праву считается следующий факт: те пациенты, которые еще полвека назад считались неизлечимыми, теперь имеют шансы на выживание благодаря использованию различных методов нового направления – медицины критических состояний. Вместе с тем, даже в крупных центрах США процент выживших среди успешно реанимированных больных крайне невелик, несмотря на согласованную работу экстренных служб. При этом по причине преимущественно внегоспитального развития остановки кровообращения, проведение реанимационных мероприятий часто отсрочено, что, в свою очередь, увеличивает риски негативного прогноза. Согласно исследованиям ряда авторов, выживаемость достоверно уменьшается на 2–3% на каждую минуту до начала реанимационных мероприятий, на 1,1% на каждую минуту до дефибрилляции. Без лечения уровень выживаемости снижается на 5,5% в минуту, и примерно через 20 минут после остановки сердца эффекта от реанимационных мероприятий не будет [3, 4]. Таким образом, одной из основных целей кардиологической науки и практики должна быть профилактика развития внезапной сердечной смерти, в том числе с помощью выделения групп риска среди больных сердечно-сосудистыми заболеваниями, требующих особого внимания в данном вопросе ввиду значительной вероятности развития внезапной остановки кровообращения и потенциальной невысокой эффективности реанимационных мероприятий.

## Цель работы

Изучение клинико-анамнестических особенностей и тактики ведения пациентов с острым ИМ в группах с различной эффективностью проведенных реанимационных мероприятий.

## Материалы и методы

Отбор пациентов, согласно поставленной цели, осуществлялся с использованием популяционной эпидемиологической программы «Регистр острого инфаркта миокарда» (РОИМ), функционирующей на базе НИИ

кардиологии Томского НИМЦ с 1984 года. Унифицированные критерии постановки диагноза и всестороннее изучение клинико-анамнестических, лабораторно-инструментальных, патологоанатомических характеристик ИМ, а также особенностей оказания медицинской помощи исследуемой категории пациентов позволяет производить объективный анализ особенностей течения острой коронарной патологии в различных когортах больных [5]. При развитии летального исхода анализировались протоколы патологоанатомического исследования, акты судебно-медицинских вскрытий, интервьюировались родственники пациентов, свидетели клинического случая.

Были изучены 219 случаев острого ИМ, зарегистрированных с 2007 по 2017 гг., потребовавших проведения реанимационного пособия. В зависимости от успешности выполненных реанимационных мероприятий сформированы две группы сравнения: группу 1 составили пациенты с острым ИМ, выжившие благодаря проведению сердечно-легочной реанимации ( $n=61$ ), а группу 2 – пациенты с фатальными случаями после безуспешных попыток реанимации ( $n=158$ ). Причем, 86% случаев летальных исходов у пациентов 2 группы произошло на догоспитальном этапе.

Статистический анализ. Проверка распределения количественных данных выполнялась с использованием критерия Шапиро–Уилка. Описание количественных данных, учитывая отличное от нормального распределение, осуществлялось в виде медианы и интерквартильного размаха –  $Me (Q1; Q3)$ . Качественные значения представлены в абсолютных и относительных величинах ( $n (\%)$ ). Для сравнения количественных данных в двух независимых выборках использовался критерий Манна–Уитни. Для определения статистической значимости различий номинальных признаков использовали анализ таблиц сопряженности (критерий  $\chi^2$  Пирсона, а также двусторонний точный тест Фишера в случае, если ожидаемое значение хотя бы в одной ячейке таблицы сопряженности было меньше 5). Критический уровень двусторонней значимости при проверке статистических гипотез принимался равным 0,05 ( $p$  – достигнутый уровень значимости).

## Результаты

Гендерный и возрастной состав больных сравниваемых групп был сопоставим, около 70% пациентов были мужчины. Возраст пациентов 1-й группы колебался от 41 до 91 года, составив в среднем  $63,5 \pm 13,1$  года, а у пациентов 2-й группы –  $60,9 \pm 14,8$  лет ( $p=0,2$ ). Однако женщины обеих групп были существенно старше мужчин (табл. 1). При анализе возрастного градиента по группам (согласно классификации возраста по ВОЗ, 2016) отмечалась лишь тенденция преобладания пациентов молодого воз-

**Таблица 1.** Клинико-анамнестическая характеристика пациентов и особенности течения острого инфаркта миокарда в группах с различной эффективностью реанимационных мероприятий

| Показатели                                                                                | Группа 1,<br>n=61     | Группа 2,<br>n=158    | Достоверность различий<br>между группами, p |
|-------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|-----------------------|---------------------------------------------|
| Средний возраст, годы                                                                     | 63,5±13,1             | 60,9±14,8             | 0,2                                         |
| Мужчины, n (%):<br>средний возраст                                                        | 42 (69)<br>59,2±11,5  | 108 (68)<br>56,9±13,3 | >0,05<br>>0,05                              |
| Женщины, n (%):<br>средний возраст                                                        | 19 (31)<br>73,0±11,5* | 50 (32)<br>69,5±14,4* | >0,05<br>>0,05                              |
| Возрастной градиент, n (%):                                                               |                       |                       |                                             |
| – возраст до 45 лет                                                                       | 3 (5)                 | 22 (14)               | 0,06                                        |
| – 45–59 лет                                                                               | 25 (41)               | 69 (44)               | >0,05                                       |
| – 60–74 года                                                                              | 22 (36)               | 37 (23)               | >0,05                                       |
| – 75–90 лет                                                                               | 10 (16)               | 27 (17)               | >0,05                                       |
| – старше 90 лет                                                                           | 1 (2)                 | 3 (2)                 | >0,05                                       |
| Анамнез, n (%):                                                                           |                       |                       |                                             |
| – ИМ в прошлом                                                                            | 13 (21)               | 37 (23)               | >0,05                                       |
| – ОНМК в прошлом                                                                          | 3 (5)                 | 11 (7)                | >0,05                                       |
| – АГ                                                                                      | 46 (75)               | 83 (53)               | 0,002                                       |
| – СД 2 типа                                                                               | 8 (13)                | 19 (12)               | >0,05                                       |
| – Курение                                                                                 | 34 (56)               | 63 (40)               | 0,03                                        |
| Атипичная клиническая картина, n (%)                                                      | 11 (18)               | 93 (59)               | <0,001                                      |
| Время от развития болевого синдрома до обращения за медицинской помощью, мин (Me [Q1;Q3]) | 87 (40;185)           | 25 (9;72,5)           | 0,03                                        |
| Изменение самочувствия накануне ИМ, n (%)                                                 | 37 (61)               | 43 (27)               | <0,001                                      |
| Из них n (%):                                                                             |                       |                       |                                             |
| – Впервые возникшая стенокардия напряжения                                                | 18 (49)               | 11 (26)               | 0,04                                        |
| – Изменение характера существующей стенокардии                                            | 17 (46)               | 16 (38)               | >0,05                                       |
| – Появление стенокардии покоя                                                             | 5 (14)                | 7 (17)                | >0,05                                       |
| – Появление /усиление одышки                                                              | 3 (8)                 | 9 (21)                | 0,05                                        |
| – Слабость                                                                                | 1 (3)                 | 5 (12)                | 0,05                                        |
| Терапия на момент свершившегося ИМ, n (%):                                                |                       |                       |                                             |
| – Бета-адреноблокаторы                                                                    | 57 (93)               | 21 (13)               | <0,001                                      |
| – Дезагреганты                                                                            | 59 (97)               | 21 (13)               | <0,001                                      |
| – Статины                                                                                 | 51 (84)               | 8 (5)                 | <0,001                                      |
| – иАПФ                                                                                    | 55 (90)               | 13 (8)                | <0,001                                      |
| Тактика ведения, n (%)                                                                    |                       |                       |                                             |
| – Тромболитическая терапия                                                                | 21 (34)               | 5 (3)                 | <0,001                                      |
| – КАГ                                                                                     | 39 (64)               | 3 (2)                 | <0,001                                      |
| – ЧКВ                                                                                     | 25 (41)               | 0                     | <0,001                                      |

\* p – достоверность различий внутри группы по сравнению с мужчинами <0,001, Me (Q1; Q3) – медиана и интерквартильный размах. ИМ – инфаркт миокарда, ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения, СД – сахарный диабет 2 типа, АГ – артериальная гипертония, иАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, КАГ – коронарная ангиография, ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство.

раста в группе больных с безуспешными реанимационными мероприятиями.

Изучение анамнестических характеристик выявило ряд особенностей. Так, частота ранее перенесенного ИМ и/или ишемического инсульта, а также сахарного диабета в обеих группах была сопоставима. При этом число больных с артериальной гипертензией (АГ) в группе 1 было существенно больше, чем в группе 2. Выявлена меньшая распространенность курения в группе умерших больных, что может быть обусловлено нежеланием опрашиваемых родственников освещать факт курения в анамнезе.

Поводом для экстренного обращения за медицинской помощью у 82% пациентов группы 1 был ангинозный статус. При этом у пациентов группы 2 первыми симптомами коронарного дефицита был не только стереотипный затяжной приступ загрудинных болей (41%,  $p<0,001$ ), но и атипичная локализация боли (2% и 5% в группах 1 и 2;  $p=0,3$ ), симптомы острой левожелудочковой недостаточности (1,6% и 10%;  $p=0,03$ ), а также резкое снижение артериального давления (АД) с потерей сознания (6% и 31%;  $p<0,001$ ). Кроме этого, у 20 пациентов группы 2 (13%) и у 5 пациентов группы 1 (8,4%) острый ИМ де-



бютировал развитием внезапной остановки кровообращения на догоспитальном этапе.

Клиническая картина ИМ носила атипичный симптоматический характер в каждом десятом случае в группе выживших и у половины больных, погибших от острого ИМ, несмотря на проведение реанимационных мероприятий ( $p < 0,001$ ). Медиана времени, прошедшего с момента появления первых симптомов коронарной недостаточности до обращения на станцию скорой медицинской помощи, в 1-й группе составила 87 (40;185) минут, что существенно больше, чем во 2-й – 25 (9;72,5) минут ( $p=0,03$ ). При этом время от обращения за медицинской помощью до первого врачебного контакта с больным не различалось в группах 1 и 2 (18 (10;28) и 16 (10; 25) минут соответственно,  $p=0,2$ ).

Среди больных обеих групп регистрировались эпизоды изменения или ухудшения общего состояния накануне случившейся сосудистой катастрофы. Более половины больных группы 1 и каждый третий пациент группы 2 отмечали неудовлетворительное самочувствие за 3–4 дня до развития индексного ИМ ( $p < 0,001$ ). Среди основных клинических проявлений изменившегося самочувствия отмечались следующие: впервые возникшая стенокардия у 49% и 26% пациентов групп 1 и 2 ( $p=0,04$ ); прогрессирующее увеличение функционального класса стенокардии и появление стенокардии покоя регистрировались одинаково часто в обеих группах, а появление/усиление одышки и слабости преобладали во 2-й группе (табл. 1). Таким образом, при наличии изменения самочувствия накануне развития острого ИМ у каждого третьего умершего пациента клинические симптомы носили неспецифический характер и могли быть проявлением развивающейся гемодинамической нестабильности.

При этом подъем сегмента ST на электрокардиограмме регистрировался у 55% пациентов в 1-й группе и у 60% – во 2-й (из числа случаев, в которых удалось зарегистрировать электрокардиограмму;  $p=0,3$ ). Кроме этого, при наличии возможности осуществлялось определение маркеров повреждения миокарда (тропонин I, миокардиальная фракция креатинфосфокиназы), которые были повышены у всех обследуемых, что явилось одним из основных критериев постановки диагноза острого ИМ в системе РОИМ.

Согласно полученным данным, 95% пациентов, выживших на догоспитальном этапе, госпитализировались в специализированные медицинские учреждения с возможностью оказания высокотехнологичной медицинской помощи или в кардиологические отделения стационаров города. Вместе с тем, зарегистрировано 4 случая госпитализации пациентов в непрофильные учреждения и отделения (гастроэнтерологическое отделение, консультный центр и пр.) среди больных 2-й группы. Объем

и глубина поражения миокарда не имели существенных различий: в сопоставимой частоте случаев у пациентов обеих групп встречалось трансмуральное повреждение с вовлечением в патологический процесс всех или нескольких стенок. Осложненное течение ИМ также одинаково часто отмечалось в обеих группах. Однако характер осложнений был различным с преобладанием более тяжелых и жизнеугрожающих состояний у пациентов 2-й группы: кардиогенный шок (63% и 32%,  $p < 0,001$ ), разрыв стенки левого желудочка (9% и 1%,  $p=0,04$ ). При этом частота развития острой левожелудочковой недостаточности I–III классов по Killip существенно не различалась в исследуемых группах (33% и 32%,  $p=0,8$ ).

При анализе характера и интенсивности лекарственной терапии, предшествующей ИМ, установлено, что выжившие пациенты чаще получали в анамнезе препараты жизненно важных групп, в отличие от умерших больных ( $p < 0,001$ ):  $\beta$ -адреноблокаторы, дезагреганты, статины, антикоагулянты (табл. 1). Объем интервенционных вмешательств был существенно больше в 1-й группе. Внутрисосудистая реваскуляризация выполнялась только пациентам 1-й группы (64% случаев из числа тех больных, которым была выполнена коронарная ангиография). Данные различия лечебной стратегии отчасти объясняются гибелью пациентов 2-й группы в ряде случаев до возможности оказания высокотехнологичной медицинской помощи.

## Обсуждение

В последние годы число сосудистых центров на территории России существенно увеличилось (на 88,6% с 2012 до 2015 гг.), что позволяет внедрять на большей части территории страны современные технологии диагностики и лечения ИБС и обеспечить население доступной высокотехнологичной медицинской помощью. Однако основной проблемой острых форм ИБС является то, что в большинстве случаев они развиваются в удаленности от медицинских учреждений, что значительно уменьшает шансы пациентов на выживание. Именно по этой причине активное выявление больных высокого риска, вопросы профилактики кардиоваскулярной патологии, а также принципы превентивной медицины в конкретной ситуации должны быть приоритетными. Данные эпидемиологических исследований и клинических наблюдений свидетельствуют о том, что у пациентов с фатальным течением острой коронарной недостаточности, требующей проведения реанимационного пособия, часто имеются продромальные симптомы, которые предшествуют событию. Результаты проспективных наблюдений в Шотландии показали, что 46% больных отмечали изменения самочувствия и появление специфической или неспецифической симптоматики до развития острого ИМ [6]. Частота продро-

мальных явлений, регистрируемая в нашем исследовании, колебалась от 27 до 61% и была ниже в группе пациентов с неблагоприятным исходом.

По результатам проведенных ранее исследований, возраст пациента не определял успешность проводимых реанимационных мероприятий [4]. Эти данные согласуются с нашими результатами, которые демонстрируют отсутствие возрастных межгрупповых различий. При изучении факта наличия медикаментозной терапии по поводу АГ и/или стенокардии напряжения до свершившегося ИМ у пациентов сравниваемых групп было выявлено, что сопоставимое количество больных получали антигипертензивное и/или антиишемическое лечение. Однако качественный состав терапии в виде преимущественных классов принимаемых лекарственных препаратов существенно различался в сравниваемых группах. Эти данные подтверждаются выполненными ранее работами. Согласно некоторым авторам, установленный кардиопротекторный механизм действия  $\beta$ -адреноблокаторов реализуется в их способности повышать порог возникновения ФЖ [7–9]. Степень снижения частоты внезапной сердечной смерти под влиянием ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ), согласно литературным данным, варьирует от 30 до 50% [10, 11]. Выполненные ранее исследования доказали влияние антигипертензивных препаратов на сердечно-сосудистую смертность у пациентов с ИБС даже в случае назначения их при нормальном АД [11]. В связи с этими данными отмечено снижение частоты внезапной смерти за последние 30 лет еще до широкого использования имплантируемых дефибрилляторов, что подчеркивает важность применения терапии, основанной на доказательствах, включая реперфузионные вмешательства и средства профилактики [4]. Кроме этого, в нашей работе показано, что успешность реанимационных мероприятий была взаимосвязана с клинической картиной заболевания, так, при атипичном течении острого ИМ число летальных исходов было выше, несмотря на проведение реанимационного пособия ( $p < 0,001$ ).

### Ограничения исследования

Исследование было основано на данных популяционного регистра, что позволило сформировать репрезентативные группы больных согласно поставленной цели.

Вместе с тем унифицированность анализируемых критериев в карте первичной регистрации Регистра не позволяет учитывать индивидуальные характеристики каждого пациента (дозы препаратов, степень контроля АД и т. д.), для этого потребовалось бы проведение дополнительных исследований, что в рамках данной работы невозможно (большинство пациентов погибли от ИМ). Кроме этого, не во всех случаях удалось установить класс острой сердечной недостаточности по Killip. Причинами внезапной остановки кровообращения, согласно дизайну исследования, явилось развитие острого ИМ, более подробная детализация причин (аритмические, неаритмические), как и уточнение непосредственных проявлений острой коронарной недостаточности, потребовавших проведения сердечно-легочной реанимации в каждом конкретном случае, в рамках популяционного регистра невозможна, что также явилось ограничением данного исследования.

### Заключение

Анализируемые группы больных ИМ при различной эффективности проводимых реанимационных мероприятий исходно были представлены тяжелыми клиническими случаями, что подтверждается высокой частотой осложненного ИМ и трансмурального поражения сердечной мышцы в обеих группах.

Вместе с тем пациенты, выжившие в результате проведения реанимационных мероприятий, чаще получали в анамнезе адекватную медикаментозную терапию ИБС и АГ  $\beta$ -адреноблокаторами, иАПФ, антиагрегантами, статинами. ИМ в данной группе характеризовался преимущественно типичной клинической картиной в виде тяжелого ангинозного приступа, а также предшествующими инфаркту изменениями течения ИБС в виде развития впервые возникшей стенокардии напряжения или изменения характера существующей стенокардии, в отличие от умерших больных.

На сегодняшний день важным вопросом остается долгосрочный прогноз пациентов, выживших после успешной реанимации, что требует дополнительного изучения.

*Конфликт интересов отсутствует.*

**Статья поступила 28.10.19**

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Ibanez B, James S, Agewall S, Antunes MJ, Bucciarelli-Ducci C, Bueno H et al. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal*. 2018;39(2):119–77. DOI: 10.1093/eurheartj/ehx393
2. Garganeeva A.A., Borel K.N., Okrugin S.A., Kuzheleva E.A. Predictors of lethality in young patients with acute myocardial infarction. *Clinical Medicine*. 2017;95(8):713–8. [Russian: Гарганеева А.А., Борель К.Н., Округин С.А., Кужелева Е.А. Предикторы летального исхода острого инфаркта миокарда у пациентов молодого возраста. *Клиническая медицина*. 2017;95(8):713–8]

3. Monsieurs KG, Nolan JP, Bossaert LL, Greif R, Maconochie IK, Nikolaou NI et al. European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation 2015. *Resuscitation*. 2015;95:1–80. DOI: 10.1016/j.resuscitation.2015.07.038
4. Tarakanova L.I., Mihajljuk S.G., Haller I.V., Miroshnichenko A.G. Evaluation of the significance of factors influencing the results of resuscitation activities at the pre-hospital stage. *Emergency Medical Care*. 2006;7(4):3–6. [Russian: Тараканова Л.И., Михайлюк С.Г., Халлер И.В., Мирошниченко А.Г. Оценка значимости факторов, влияющих на исход реанимационных мероприятий на догоспитальном этапе. *Скорая медицинская помощь*. 2006;7(4):3–6]
5. Okrugin S.A., Kuzheleva E.A., Garganeeva A.A. World Health Organization project “acute myocardial infarction registry”: epidemiological monitoring of acute coronary catastrophes. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases*. 2018;7(1):76–83. [Russian: Округин С.А., Кужелева Е.А., Гарганеева А.А. Программа ВОЗ «Регистр острого инфаркта миокарда»: эпидемиологический мониторинг острых коронарных катастроф. *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний*. 2018;7(1):76–83]. DOI: 10.17802/2306-1278-2018-7-1-76-83
6. Zukhovitskaya E.V. Etiology, pathogenesis and prevention methods of sudden cardiac death in patients with coronary artery disease. *Journal of the Grodno State Medical University*. 2007;1(17):44–8. [Russian: Зуховицкая Е.В. Этиология, патогенез и методы профилактики внезапной аритмической смерти у больных ИБС. *Журнал Гродненского Государственного Медицинского Университета*. 2007;1(17):44–8]
7. Radchenko A.D. Why are we afraid to administer beta-blockers in arterial hypertension? *Ukrainian Cardiology Journal*. 2013;4:66–90. [Russian: Радченко А.Д. Почему мы боимся назначать бета-адреноблокаторы при артериальной гипертензии? *Украинский кардиологический журнал*. 2013;4:66–90]
8. Korobko I.Yu., Pavlova O.S., Netchesova T.A. Beta-blockers in arterial hypertension and coronary heart disease treatment. *Healthcare (Minsk)*. 2016;9:66–70. [Russian: Коробко И.Ю., Павлова О.С., Нечесова Т.А. Бета-адреноблокаторы в лечении артериальной гипертензии и ишемической болезни сердца. *Здравоохранение (Минск)*. 2016;9:66–70]
9. Makolkin V.I. Beta-adrenergic blockers remain the drugs of choice in the treatment of arterial hypertension. *Russian Heart Journal*. 2009;8(3):138–9. [Russian: Маколкин В.И. Бета-адреноблокаторы остаются препаратами выбора при лечении артериальной гипертонии. *Сердце: журнал для практикующих врачей*. 2009;8(3):138–9]
10. Gruzdeva A.A., Hohlov A.L., Kostylev A.I., Beloborodova E.V. The effect of ACE inhibitor therapy on myocardial infarction on endothelial dysfunction. *Journal Biomed*. 2010;3:60–2. [Russian: Груздева А.А., Хохлов А.Л., Костылев А.И., Белобородова Е.В. Влияние предшествующей инфаркту миокарда терапии ингибиторами АПФ на течение эндотелиальной дисфункции. *Биомедицина*. 2010;3:60–2]
11. Nissen S., Tuzcu E., Libby P., Thompson P., Ghali M., Garza D. et al. Effects of antihypertensive drugs on cardiovascular events in patients with coronary heart disease and normal blood pressure. Randomized controlled CAMELOT study. *Arterial Hypertension*. 2005;11(2):125–31. [Russian: Nissen S., Tuzcu E., Libby P., Thompson P., Ghali M., Garza D. et al. Влияние антигипертензивных препаратов на сердечно-сосудистую смертность у пациентов с ИБС и нормальным артериальным давлением. Рандомизированное контролируемое исследование CAMELOT. *Артериальная гипертензия*. 2005;11(2):125–31]



Григорьева Н.Ю., Вилкова О.Е., Самолук М.О., Колосова К.С.

ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава РФ, Нижний Новгород, Россия

## НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ В ПОВЫШЕНИИ ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ СТАБИЛЬНОЙ СТЕНОКАРДИЕЙ

|                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|---------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Цель                | Изучение антиангинального и пульсурежающего эффектов при переходе с терапии $\beta$ -адрено-блокатором (БАБ) метопролола тартратом у больных, не достигших целевого диапазона частоты сердечных сокращений (ЧСС), на комбинацию метопролола тартрата с ивабрадином у больных стабильной стенокардией (СС).                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| Материалы и методы  | В исследование включено 54 пациента со стабильной стенокардией (СС) не выше III функционального класса (ФК), из них 35 (64,8%) мужчин и 19 (35,2%) женщин в возрасте 59 [48; 77] лет. До начала исследования, через 4 и 8 недель наблюдения у больных регистрировали электрокардиограмму (ЭКГ) и проводили суточное мониторирование ЭКГ (СМЭКГ). Длительность наблюдения составила 8 недель. Антиангинальный и пульсурежающий эффекты назначенной терапии оценивались клинически по снижению частоты приступов стенокардии и потребности пациентов в нитратах, по снижению ЧСС, а также по влиянию на показатели СМЭКГ, характеризующие ишемию миокарда. На первом этапе всем обследованным назначен метопролол тартрат (Эгилок®, «Эгис», Венгрия) в дозе 25 мг 2 раза в сутки. Больным, у которых через 4 недели лечения ЧСС в покое при осмотре оставалась выше 70 уд/мин, метопролол тартрат был заменен на фиксированную комбинацию ивабрадина/метопролола (Импликор®, «Сервье», Франция) в дозе 5/25 мг 2 раза в сутки. Таким образом, на основании достижения/недостижения целевых уровней ЧСС были сформированы две группы больных. Статистическую обработку результатов осуществляли с использованием пакета компьютерных программ STATISTICA 10,0. |
| Результаты          | Через 4 недели терапии метопрололом тартратом в дозе 25 мг 2 раза в сутки целевая ЧСС 70 уд/мин была достигнута у 18 (33,3%) обследованных (1-я группа), не достигнута – у 36 (66,7%) (2-я группа). С целью дальнейшей коррекции ЧСС у больных 2-й группы метопролол тартрат был заменен на ивабрадин/метопролол 5/25 мг 2 раза в сутки. Через 4 недели лечения ивабрадином/метопрололом у 31 (86,1%) пациента была достигнута целевая ЧСС, медиана ЧСС в покое при осмотре составила 62 [56; 70] уд/мин. Количество приступов стенокардии уменьшилось с 6 [3; 8] до 2 [1; 3] в неделю ( $p < 0,001$ ). При СМЭКГ средняя дневная ЧСС снизилась с 81 [76; 96] до 66 [56; 76] уд/мин ( $p < 0,001$ ); средняя ночная ЧСС – с 69 [73; 80] до 52 [43; 60] уд/мин ( $p = 0,012$ ), ишемическая депрессия сегмента ST не регистрировалась.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| Заключение          | У больных стабильной стенокардией при терапии метопрололом тартратом в дозе 25 мг 2 раза в сутки целевая ЧСС достигается лишь в 33,3% случаев. Добавление ивабрадина к БАБ метопрололу тартрату, при сохранении той же дозы БАБ, позволяет достичь целевой ЧСС у 86,1% пациентов и оказывает выраженный антиангинальный эффект.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| Ключевые слова      | Стабильная стенокардия; частота сердечных сокращений; ишемия миокарда; комбинированная антиангинальная терапия                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| Для цитирования     | Grigoryeva N. Yu., Vilkova O.E., Samolyuk M.O., Kolosova K.S. New opportunities to improve the treatment effectiveness of patients with stable angina. <i>Kardiologiya</i> . 2020;60(6):47–52. [Russian: Григорьева Н.Ю., Вилкова О.Е., Самолук М.О., Колосова К.С. Новые возможности в повышении эффективности лечения больных стабильной стенокардией. <i>Кардиология</i> . 2020;60(6):47–52]                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| Автор для переписки | Григорьева Наталья Юрьевна. E-mail: grigoreva28@mail.ru                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |

Частота сердечных сокращений (ЧСС) является независимым фактором риска общей и сердечно-сосудистой смертности [1, 2]. В связи с этим в действующих рекомендациях Европейского общества кардиологов, как по ведению больных с артериальной гипертензией (АГ) [3], так и в рекомендациях по хроническим коронарным синдромам [4], особое внимание уделено ЧСС и лекарственным средствам, которые, кроме антигипертензивного, антиангинального, антиишемического эффектов, обладали бы еще и пульсурежающими свойствами.

В настоящее время центральное место в лечении больных сердечно-сосудистыми заболеваниями занимают высокоселективные  $\beta$ -адреноблокаторы (БАБ) [5, 6]. Установлено, что их применение при АГ, ишемической болезни сердца (ИБС), хронической сердечной недостаточности, тахикардии снижает риск и частоту развития сердечно-сосудистых осложнений, положительно влияет на клинические проявления заболевания и улучшает качество жизни больных (исследования APSIS (Angina Prognosis Study in Stockholm) [7], TIBBS (Total

Ischemic Burden Bisoprolol Study) [8], CIBIS-II (Cardiac Insufficiency Bisoprolol Survival Study) [9], MERIT-HF (Metoprolol CR/XL Randomized Intervention Trial in Chronic HF) [10], COPERNICUS (Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival Study Group) [11], SENIORS (Study of Effects of Nebivolol Intervention on Outcomes and Rehospitalisation in Seniors) [12] и др.).

Традиционными средствами, обеспечивающими достижение целевого диапазона ЧСС и восстанавливающими баланс между потребностью и доставкой кислорода к миокарду у больных ИБС, являются БАБ. В Европейских рекомендациях по хроническим формам ИБС 2013 года они относятся к антиангинальным препаратам первой линии в лечении стабильной стенокардии (СС). В актуальных Европейских рекомендациях по хроническим коронарным синдромам 2019 года БАБ не потеряли своего первостепенного значения [4]. Однако далеко не у всех больных только назначением одного БАБ удается достичь полного антиангинального эффекта и целевого диапазона ЧСС. Кроме того, назначение высоких доз БАБ может быть лимитировано сопутствующей патологией, прежде всего наличием у пациента хронических бронхолегочных заболеваний [13]. В последние годы также успешно используются препараты, селективно снижающие частоту синусовой импульсации – препарат ивабрадин, который включен в клинические рекомендации по ведению больных хроническими формами ИБС и сердечной недостаточностью [4, 14, 15].

Антиангинальная и противоишемическая эффективность селективного ингибитора If-каналов ивабрадина установлена у пациентов со СС в монотерапии и в комбинации с другими антиангинальными препаратами, включая БАБ [16, 17]. Результаты исследования BEAUTIFUL [2] показали, что ивабрадин, назначенный в дополнение к стандартной терапии, способствует снижению риска сердечно-сосудистых событий у больных со стабильной ИБС и сердечной недостаточностью с низкой фракцией выброса [2], особенно у больных с исходной ЧСС >70 уд/мин и у пациентов с сохраняющимися приступами стенокардии [18].

Особую ценность в последние годы приобретают исследования с использованием фиксированных комбинаций. В проспективном многоцентровом наблюдательном когортном исследовании эффективности фиксированной комбинации ивабрадина и метопролола у пациентов со СС в повседневной клинической практике показано статистически значимое снижение ЧСС и уменьшение функционального класса (ФК) стенокардии у включенных в исследование пациентов через 4 месяца лечения [19]. Добавление ивабрадина к оптимальной индивидуальной дозе БАБ ассоциировано со снижением ангинозных событий и улучшением качества жизни у боль-

ных со СС и коронарной реваскуляризацией в анамнезе [19, 20].

Нередкая необходимость усиления антиангинального эффекта БАБ с одновременным снижением ЧСС в клинической практике обуславливает актуальность данного исследования.

Целью настоящего исследования явилось изучить антиангинальный и пульсурежающий эффекты при переходе с терапии БАБ метопролола тартратом у пациентов, не достигших целевого диапазона ЧСС, на комбинацию метопролола тартрата с ивабрадином у больных СС. Исследование оценено как первичное, проспективное; тип дизайна – «сравнение результатов у одного и того же пациента» и «сравнение результатов в параллельных группах».

## Материалы и методы

В исследование включено 54 пациента со СС не выше III ФК, из них 35 (64,8%) мужчин и 19 (35,2%) женщин в возрасте 59 [48; 77] лет. Диагноз СС устанавливался на основании общепринятых критериев в соответствии с клиническими рекомендациями [4, 21]. Стабильная стенокардия II ФК была у 14 (25,9%) пациентов, III ФК – у 40 (74,1%) пациентов. 19 (35,2%) пациентов перенесли инфаркт миокарда без подъема сегмента ST давно – 6–18 месяцев. Этим больным проведена экстренная или ранняя селективная ангиография и чрескожное коронарное вмешательство с имплантацией в одну коронарную артерию 1 стента у 46 (85,2%) пациентов и 2 стентов у 8 (14,8%) пациентов. Результатом явилась полная реваскуляризация коронарного сосуда. По данным контрольной ангиографии остаточный стеноз был менее 20%, других гемодинамически значимых сужений коронарных артерий выявлено не было. Гемодинамически значимым (стенозирующим коронарным атеросклерозом) считали уменьшение диаметра просвета магистральных коронарных артерий на 50% и более [22]. У 32 (59,2%) пациентов была сопутствующая АГ, у 16 (29,6%) пациентов – хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) 2-й степени тяжести по классификации GOLD [23], длительностью 5,0 [3,0; 7,3] лет, у 6 (11,1%) пациентов – сахарный диабет (СД) 2 типа. Все пациенты получали медикаментозную терапию в соответствии с Европейскими рекомендациями 2019 по диагностике и лечению хронических коронарных синдромов [4], в том числе антиагреганты, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, гиполипидемические препараты, различные БАБ (бисопролол 2,5 мг/сутки или небиволол 2,5 мг/сутки). Пациенты с ХОБЛ получали ингаляционную комбинированную бронхолитическую терапию, а также БАБ бисопролол в дозе 2,5 мг/сутки или антагонист кальция верапамил в дозе 80 мг/сутки в качестве антиангинальных

препаратов. Пациенты с СД получали сахароснижающую терапию в адекватных дозах.

В исследование включали больных, у которых до начала исследования на предшествующей терапии не был достигнут целевой диапазон ЧСС 70 уд/мин [4]. Длительность наблюдения составила 8 недель. Антиангинальный и пульсурежающие эффекты назначенной терапии оценивались клинически по снижению приступов стенокардии и потребности пациентов в нитратах, по снижению ЧСС, а также по влиянию на показатели СМЭКГ, характеризующие ишемию миокарда.

Не включали больных нестабильной стенокардией, инфарктом миокарда давностью менее 6 месяцев; имеющих ХОБЛ 3-й и 4-й степеней по классификации GOLD, ХОБЛ в стадии обострения, бронхиальную астму в связи с опасностью развития бронхообструктивного синдрома при назначении БАБ; а также пациентов, у которых на электрокардиограмме (ЭКГ) покоя или при суточном мониторингировании (СМЭКГ) регистрировались нарушения атриовентрикулярной и синоатриальной проводимости, пароксизмы устойчивых наджелудочковых и желудочковых нарушений ритма, а также отклонения, препятствующие интерпретации ишемии миокарда, такие как исходная депрессия сегмента ST  $\geq 1$  мм, признаки гипертрофии миокарда левого желудочка при исходной депрессии сегмента ST  $< 1$  мм, полная блокада левой ножки пучка Гиса.

Проведение исследования одобрено локальным этическим комитетом нижегородской медицинской ассоциации (протокол №78-2-2020 от 20.01.2020). У больных получено добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

До начала исследования, через 4 и 8 недель лечения у больных регистрировали ЭКГ в 12 стандартных отведениях, оценивали частоту приступов стенокардии, прием короткодействующих нитратов. Всем больным проводили СМЭКГ с помощью холтеровской кардиомониторной системы «Миокард-Холтер 2» фирмы ООО «НИМП ЕСН» (Россия) в 12-канальном режиме, данные интерпретировались с использованием соответствующего компьютерного обеспечения. Оценивали следующие параметры СМЭКГ: средняя ЧСС в дневные и ночные часы, эпизоды брадикардии и тахикардии; количество и морфология наджелудочковых и желудочковых экстрасистол, наличие пароксизмов наджелудочковых и желудочковых нарушений ритма; нарушения атриовентрикулярной, синоатриальной проводимости; блокады ножек пучка Гиса; динамика сегмента ST (количество эпизодов депрессии сегмента ST, их продолжительность и максимальная величина). При интерпретации динамики сегмента ST переходящая депрессия сегмента ST горизонтального или косонисходящего типа на 1 мм и более, длительностью 0,08 с

от точки j и общей продолжительностью не менее 1 мин на фоне физической активности, сопровождающаяся клиникой ангинозного синдрома (по дневнику пациента), оценивалась как болевая ишемия миокарда; а депрессия сегмента ST более 2 мм, не сопровождающаяся симптоматикой, как безболевая ишемия миокарда.

На первом этапе всем обследованным назначен БАБ метопролола тартрат (Эгилок®, «Эгис», Венгрия) в дозе 25 мг 2 раза в сутки. Больным, у которых через 4 недели ЧСС оставалась выше 70 уд/мин, метопролола тартрат был заменен на фиксированную комбинацию ивабрадин/метопролол (Импликор®, «Сервье», Франция) в дозе 5/25 мг 2 раза в сутки. Качество лечения оценивалось лечащим врачом по градациям «очень хорошо», «хорошо», «посредственно», «плохо». Таким образом, группы формировались на основании достижения/недостижения целевых уровней ЧСС. Другая терапия, в том числе сопутствующих заболеваний, на протяжении исследования не менялась.

Статистическую обработку результатов осуществляли с использованием пакета компьютерных программ STATISTICA 10.0. Характер распределения анализируемых признаков оценивался критерием Шапиро-Уилка. Если распределение было нормальным, то результаты представляли в виде  $M \pm SD$ , где M – среднее значение, SD – среднее квадратичное отклонение. Если распределение отличалось от нормального, данные представляли в виде медианы, 25 и 75 перцентилей. Для сравнения повторных внутригрупповых измерений применяли парный критерий Вилкоксона и критерий Фридмана.

## Результаты

Через 4 недели терапии метопролола тартратом в дозе 25 мг 2 раза в сутки ЧСС в покое при осмотре менее 70 уд/мин была достигнута у 18 (33,3%) обследованных. Эти больные в дальнейшем составили 1-ю группу обследованных. Клинически число приступов стенокардии в неделю в 1-й группе уменьшилось с 9 [2;6] до 4 [1;6] ( $p=0,003$ ), потребность в нитроглицерине – с 10 [12;6] до 4 [2;7] таблеток в неделю ( $p<0,001$ ).

По данным СМЭКГ, в 1-й группе средняя дневная ЧСС снизилась на 12%, средняя ночная ЧСС – на 25% ( $p=0,018$ ) (табл. 1). Наблюдалось уменьшение общего количества эпизодов депрессии сегмента ST на 66%; продолжительности депрессии – на 50%. Число суправентрикулярных экстрасистол (СВЭ) снизилось на 66%, желудочковых экстрасистол (ЖЭ) – на 79% (табл. 1).

Целевой диапазон ЧСС не достигнут у 36 (66,7%) обследованных. Эти пациенты составили 2 группу. Количество приступов стенокардии уменьшилось с 10 [8; 12] до 6 [4;10] в неделю ( $p<0,005$ ), потребность в нитроглицерине – с 11 [6; 14] до 6 [3; 8] таблеток в неделю ( $p=0,04$ )



(рис. 1). Средняя дневная ЧСС снизилась на 21%; средняя ночная ЧСС – на 14% (табл. 1). Количество эпизодов депрессии сегмента ST сократилось на 75%; продолжительность депрессии сегмента ST на 60%. Количество СВЭ уменьшилось на 69%, ЖЭ – на 81%.

Обращало внимание, что пациенты 2-й группы до начала лечения имели большую ЧСС, чем пациенты 1-й группы ( $p<0,05$ ), а также у них чаще встречались сопутствующие ХОБЛ и СД 2 типа, что, в том числе, могло послужить причиной синусовой тахикардии.

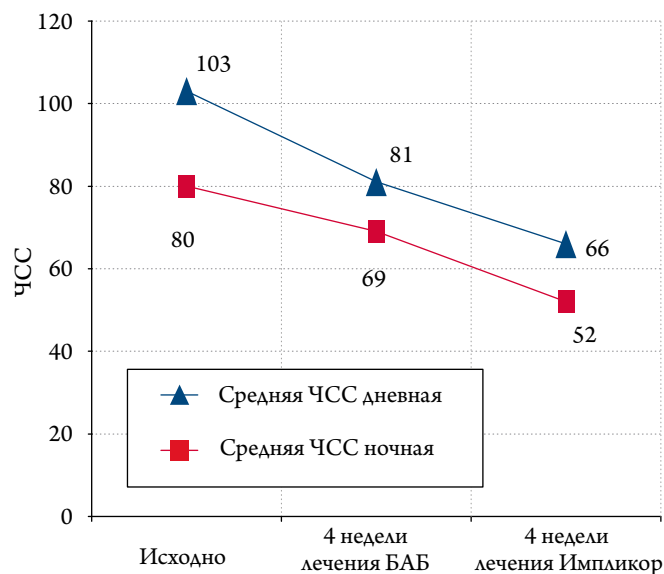
С целью дальнейшей коррекции ЧСС и усиления антиангинального эффекта у больных 2-й группы метопролола тартрат был заменен на фиксированную комбинацию ивабрадин/метопролол 5/25 мг 2 раза в сутки. Через 4 недели лечения ивабрадином/метопрололом у 31 (86,1%) пациента была достигнута целевая ЧСС, в покое при осмотре ЧСС составила 62 [56; 70] уд/мин. Количество приступов стенокардии уменьшилось на 66% – с 6 [3; 8] до 2 [1; 3] в неделю ( $p<0,001$ ), купировались прекращением нагрузки, нитроглицерин не использовался.

При СМЭКГ средняя дневная ЧСС снизилась с 81 [76; 96] до 66 [56; 76] уд/мин ( $p<0,001$ ); средняя ночная ЧСС – с 69 [73; 80] до 52 [43; 60] уд/мин ( $p=0,012$ ) (рис. 1), ишемическая депрессия сегмента ST не регистрировалась, число СВЭ и ЖЭ статистически значимо не изменилось.

К концу исследования у большинства больных улучшился ФК стенокардии: I ФК имели 12 (22,2%) пациентов, II ФК – 36 (66,7%) пациентов, III ФК – 6 (11,1%) пациентов.

Все пациенты отметили хорошую переносимость комбинированной антиангинальной терапии БАБ метопролола тартратом и ингибитором If-каналов ивабрадином в виде фиксированной комбинации Импликор®. Нежелательных лекарственных реакций, в том числе зрительных симптомов, обусловленных действием ивабрадина на родственные к f-каналам h-каналы сетчатки, у обследуемых пациентов не зарегистрировано. Качество лече-

**Рисунок 1.** Динамика ЧСС по результатам СМЭКГ во 2-й группе больных (n=36)



ния было расценено как «очень хорошо» и «хорошо» у 34 (94,4%) пациентов.

## Обсуждение

Несомненно, БАБ метопролола тартрат обладает выраженным антиангинальным, антиишемическим, а также антиаритмическим действием. У пациентов, получающих 50 мг/сут. метопролола тартрата с сохраняющимися приступами стенокардии и высокой ЧСС возможно было увеличение дозы. Однако нередко сопутствующая патология, такая как бронхиальная астма, тяжелая ХОБЛ, периферический атеросклероз сосудов нижних конечностей, не позволяют назначить больным высокие дозы БАБ или даже вообще отказаться от них. Кроме того, в последние годы появились доказательства того, что включение в лечение пациентов с хронической ИБС ивабрадина может оказать более выраженное антиишемическое действие, чем увеличение дозы БАБ [24]. Это связано с тем, что ивабрадин обладает не только свойствами, присущи-

**Таблица 1.** Показатели суточного ЭКГ-мониторирования исходно и через 4 недели лечения метопролола тартратом у больных 1-й и 2-й групп

| Показатель                                    | 1-я группа (n=18) |                        | 2-я группа (n=36) |                        |
|-----------------------------------------------|-------------------|------------------------|-------------------|------------------------|
|                                               | Исходно           | Через 4 недели лечения | Исходно           | Через 4 недели лечения |
| Средн. ЧСС день, уд./мин.                     | 82 [72; 91]       | 72 [67; 76]*           | 103 [90; 123]*    | 81 [76; 96]*           |
| Средн. ЧСС ночь, уд./мин.                     | 70 [67; 72]       | 56 [47; 66]*           | 80 [76; 85]*      | 69 [73; 80]*           |
| Общее количество СВЭ                          | 328 [120; 420]    | 111 [85; 202]*         | 407 [345; 456]    | 123 [101; 163]*        |
| Общее количество ЖЭ                           | 104 [32; 125]     | 21 [12; 35]*           | 158 [120; 178]    | 30 [20; 45]*           |
| Количество эпизодов депрессии сегмента ST     | 6 [2; 8]          | 2 [1; 4]*              | 8 [3; 10]         | 2 [1; 5]*              |
| Продолжительность депрессии сегмента ST, мин. | 24 [16; 30]       | 12 [4; 14]*            | 35 [12; 40]*      | 14 [8; 20]             |

\*\*  $p<0,05$  достоверность различий в группе 1 и группе 2 исходно и после лечения.

#  $p<0,05$  достоверность различий между показателями группы 1 и группы 2 исходно.

ЧСС – частота сердечных сокращений. СВЭ – суправентрикулярная экстрасистола. ЖЭ – желудочковая экстрасистола.

ми БАБ, такими как снижение сократительной способности миокарда и увеличение времени диастолы, но и имеет дополнительные, а именно улучшает коллатеральный кровоток, что может оказать положительное влияние на клиническое течение ИБС. Наше исследование продемонстрировало, что добавление ивабрадина к терапии БАБ действительно позволяет не только достигнуть целевой ЧСС, но и существенно снизить количество приступов стенокардии и улучшить переносимость физических нагрузок, что несомненно улучшит качество жизни пациентов.

### Ограничения исследования

Ограничением нашего исследования явилось то, что оно было не сравнительным, не рандомизированным, не контролируемым, группы формировались на основании достижения/недостижения целевых уровней ЧСС. Наличие группы сравнения, в которой больным продолжали бы титровать дозу БАБ вместо добавления ивабрадина, позволило бы с полной уверенностью сделать заключение о преимуществах комбинированной антиангинальной терапии над полнотитровой однокомпонентной. Однако в реальной клинической практике, исходя из последних рекомендаций по хроническим коронарным синдромам [4], врач имеет право выбирать стратегию ведения пациента и этапы назначения антиангинальных препаратов.

На наш взгляд, в современных условиях при лечении стенокардии II–III ФК одним из решений может являться комбинированная терапия, состоящая из БАБ и инги-

битора If-каналов ивабрадина, которая приводит к снижению ангинозных приступов, ишемических изменений в покое и при нагрузке, а также способствует достижению целевого уровня ЧСС менее 70 уд/мин, что, по сути, является стратегической задачей лечения больных СС.

### Заключение

У больных СС при терапии метопролола тартратом в дозе 25 мг 2 раза в сутки целевой диапазон ЧСС достигается лишь в 33,3% случаев, при этом у больных сохраняются приступы стенокардии и потребность в нитроглицерине, что, безусловно, требует дальнейшей коррекции терапии. Наше исследование показало, что добавление ивабрадина к БАБ метопролола тартрату, а именно перевод на фиксированную комбинацию Импликор® при сохранении той же дозы БАБ, решает сразу несколько задач: позволяет достичь целевой ЧСС у 86,1% пациентов, уменьшает частоту приступов стенокардии, снижая ФК стенокардии и улучшая клиническое течение ИБС, при этом не вызывая побочных эффектов.

Таким образом, комбинированная антиангинальная терапия БАБ с ингибитором If-каналов ивабрадином у больных СС оказывает выраженный антиишемический эффект, позволяя достичь оптимальную ЧСС и избежать возможных побочных эффектов, которые могли бы возникнуть при увеличении дозы БАБ.

*Конфликт интересов отсутствует.*

Статья поступила 17.04.2020

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Beautiful Study Group, Ferrari R, Ford I, Fox K, Steg PG, Tendera M. The BEAUTIFUL Study: Randomized Trial of Ivabradine in Patients with Stable Coronary Artery Disease and Left Ventricular Systolic Dysfunction – Baseline Characteristics of the Study Population. *Cardiology*. 2008;110(4):271–82. DOI: 10.1159/000112412
2. Fox K, Ford I, Steg PG, Tendera M, Ferrari R. Ivabradine for patients with stable coronary artery disease and left-ventricular systolic dysfunction (BEAUTIFUL): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *The Lancet*. 2008;372(9641):807–16. DOI: 10.1016/S0140-6736(08)61170-8
3. 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
4. Knuuti J, Wijns W, Saraste A, Capodanno D, Barbato E, Funck-Brentano C et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. *European Heart Journal*. 2020;41(3):407–77. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz425
5. Jones DA, Timmis A, Wragg A. Novel drugs for treating angina. *BMJ*. 2013;347:f4726. DOI: 10.1136/bmj.f4726
6. Gilyarevskiy S.R., Golshmid M.V., Kuzmina I.M. Validity of the use of  $\beta$ -blockers in patients with chronic coronary heart disease: scientific data and clinical practice. *Atmosphere. Cardiology news*. 2015;3:30–7. [Russian: Гиляревский С.Р., Голшмид М.В., Кузьмина И.М. Обоснованность применения  $\beta$ -блокаторов у больных с хроническим течением ишемической болезни сердца: научные данные и клиническая практика. *Атмосфера. Новости кардиологии*. 2015;3:30–7]
7. Forslund L, Hjemdahl P, Held C, Björkander I, Eriksson SV, Brodin U et al. Prognostic implications of results from exercise testing in patients with chronic stable angina pectoris treated with metoprolol or verapamil. A report from The Angina Prognosis Study In Stockholm (APSIS). *European Heart Journal*. 2000;21(11):901–10. DOI: 10.1053/euhj.1999.1936
8. von Arnim T. Medical treatment to reduce total ischemic burden: Total ischemic burden bisoprolol study (TIBBS), a multicenter trial comparing bisoprolol and nifedipine. *Journal of the American College of Cardiology*. 1995;25(1):231–8. DOI: 10.1016/0735-1097(94)00345-Q
9. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomised trial. *Lancet*. 1999;353(9146):9–13
10. Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). *Lancet*. 1999;353(9169):2001–7. DOI: 10.1016/S0140-6736(99)04440-2
11. Packer M, Coats AJS, Fowler MB, Katus HA, Krum H, Mohacs P et al. Effect of Carvedilol on Survival in Severe Chronic Heart Failure. *New England Journal of Medicine*. 2001;344(22):1651–8. DOI: 10.1056/NEJM200105313442201
12. Flather MD, Shibata MC, Coats AJS, Van Veldhuisen DJ, Parkhomenko A, Borbola J et al. Randomized trial to determine the effect of nebivolol on mortality and cardiovascular hospital admission in el-

- derly patients with heart failure (SENIORS). *European Heart Journal*. 2005;26(3):215–25. DOI: 10.1093/eurheartj/ehi115
13. Rasmussen DB, Bødtger U, Lamberts M, Nicolaisen SK, Sessa M, Capuano A et al. Beta-blocker, aspirin, and statin usage after first-time myocardial infarction in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a nationwide analysis from 1995 to 2015 in Denmark. *European Heart Journal - Quality of Care and Clinical Outcomes*. 2020;6(1):23–31. DOI: 10.1093/ehjqcco/qcy063
14. 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
15. Zarifis J, Grammatikou V, Kallistratos M, Katsivas A, on Behalf of the Investigators of the Prospective, Noninterventional, Observational Study of the Antianginal Efficacy of Ivabradine During a 4-Month Treatment of a Greek Population with Coronary Artery Disease. *Treatment of Stable Angina Pectoris with Ivabradine in Everyday Practice: A Pan-Hellenic, Prospective, Noninterventional Study: The anti-anginal efficacy of ivabradine. Clinical Cardiology*. 2015;38(12):725–32. DOI: 10.1002/clc.22479
16. Amosova E, Andrejev E, Zaderey I, Rudenko U, Ceconi C, Ferrari R. Efficacy of Ivabradine in Combination with Beta-Blocker Versus Up-titration of Beta-Blocker in Patients with Stable Angina. *Cardiovascular Drugs and Therapy*. 2011;25(6):531–7. DOI: 10.1007/s10557-011-6327-3
17. Kaski JC, Gloekler S, Ferrari R, Fox K, Lévy BI, Komajda M et al. Role of ivabradine in management of stable angina in patients with different clinical profiles. *Open Heart*. 2018;5(1):e000725. DOI: 10.1136/openhrt-2017-000725
18. Fox K, Ford I, Steg PhG, Tendera M, Robertson M, Ferrari R et al. Relationship between ivabradine treatment and cardiovascular outcomes in patients with stable coronary artery disease and left ventricular systolic dysfunction with limiting angina: a subgroup analysis of the randomized, controlled BEAUTIFUL trial. *European Heart Journal*. 2009;30(19):2337–45. DOI: 10.1093/eurheartj/ehp358
19. Zarifis J, Kallistratos M, Katsivas A, on behalf of the investigators of the Prospective, Non-interventional, Observational Study of the Antianginal Efficacy of Ivabradine During a 4-Month Treatment of a Greek Population with Coronary Artery Disease. *Antianginal Efficacy of Ivabradine/Metoprolol Combination in Patients with Stable Angina. Clinical Cardiology*. 2016;39(12):697–702. DOI: 10.1002/clc.22585
20. Zarifis J, Grammatikou V, Kallistratos M, Katsivas A. Anti-anginal Efficacy of Ivabradine in Patients with History of Coronary Revascularization. *Angiology*. 2017;68(1):10–8. DOI: 10.1177/0003319716630499
21. Montalescot G, Sechtem U, Achenbach S, Andreotti F, Arden C, Budaj A et al. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease. *Russian Journal of Cardiology*. 2014;19(7):7–79. [Russian: Montalescot G, Sechtem U, Achenbach S, Andreotti F, Arden C, Budaj A и др. Рекомендации по лечению стабильной ишемической болезни сердца. ESC 2013. Российский кардиологический журнал. 2014;19(7):7-79]. DOI: 10.15829/1560-4071-2014-7-7-79
22. Rosenthal RL. The 50% Coronary Stenosis. *The American Journal of Cardiology*. 2015;115(8):1162–5. DOI: 10.1016/j.amjcard.2015.01.553
23. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Diseases (GOLD). Global strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. (2019 report). Av. at: <https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2018/11/GOLD-2019-v1.7-FINAL-14Nov2018-WMS.pdf>. 2019.
24. Sujayeva V.A. Optimal medical therapy of stable angina: the place of an ivabradine - modern antianginal medicine. *Medical news*. 2018;1(280):55–60. [Russian: Суджаева О.А. Оптимальная медикаментозная терапия стабильной стенокардии: место ивабрадина – современного антиангинального лекарственного средства. Медицинские новости. 2018;1(280):55–60]



Симоненко М. А., Федотов П. А., Сазонова Ю. В., Борцова М. А.,  
Ситникова М. Ю., Карпенко М. А., Беляева Н. Н., Николаев Г. В., Гордеев М. Л.

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

## АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ ПОСЛЕ ТРАНСПЛАНТАЦИИ СЕРДЦА

|                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|---------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Цель                | Оценить частоту развития артериальной гипертензии (АГ) в посттрансплантационном периоде и определить факторы риска развития данного осложнения.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| Материалы и методы  | С января 2010 по декабрь 2017 г. было выполнено 96 трансплантаций сердца (ТС) (возраст $46,5 \pm 13,9$ лет; 70 мужчин, 26 женщин). В течение первого месяца после ТС 8 реципиентов умерли, и они были исключены из данного анализа. В ретроспективную оценку результатов вошли 88 больных, срок наблюдения за которыми составил более 1 года.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| Результаты          | В течение всего срока наблюдения после ТС (максимально – 92 месяца) АГ была выявлена у 75 из 88 (85%) реципиентов. Выявлены корреляции между развитием АГ после ТС и мужским полом ( $r=0,24$ ; $p=0,031$ ), анамнезом курения до ТС ( $r=0,45$ ; $p<0,001$ ), анамнезом ишемической болезни сердца (ИБС) ( $r=0,28$ ; $p=0,01$ ), более старшим возрастом ( $r=0,35$ ; $p=0,001$ ), более высоким индексом массы тела ( $r=0,37$ ; $p=0,0005$ ), уровнем креатинина ( $r=0,37$ ; $p=0,001$ ), уровнем холестерина липопротеидов низкой плотности ( $r=0,27$ ; $p=0,04$ ). Взаимосвязи с другими факторами риска развития АГ выявлено не было. У большинства больных АГ была диагностирована в первые 2 года после ТС. В течение первого года она была у 60% (53 из 88) пациентов (возобновление 85% ( $n=29$ ), дебют – 45% ( $n=24$ ), $p=0,0003$ ), ко 2-му году – у 79% (46 из 58) пациентов (возобновление 53% ( $n=18$ ), дебют – 53% ( $n=28$ ), $p=0,9$ ). Все реципиенты получали адекватную антигипертензивную терапию. В монотерапии нуждалось 40–63% больных в разные сроки наблюдения, в двойной терапии – от 29 до 45%, а прием трех и более препаратов был необходим 5–15% пациентов. В течение всех 5 лет наблюдения преобладало применение ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (иАПФ) или антагонистов рецепторов ангиотензина II (АРА) – у 70–87% пациентов и блокаторов медленных кальцевых каналов (БМКК) – у 48–53%. Наличие АГ после ТС было ассоциировано с развитием всех сердечно-сосудистых событий (ССС; $r=0,31$ ; $p=0,012$ ), в то время как стойкая АГ, требующая комбинированной антигипертензивной терапии – с высокой смертностью ( $r=0,61$ ; $p=0,015$ ). |
| Заключение          | Развитие АГ является частым осложнением после ТС (85%) и у большинства пациентов дебютирует в первые два года. АГ чаще развивалась у реципиентов мужского пола, имеющих в анамнезе ИБС, гипертоническую болезнь и курение. Около половины больных нуждались только в однокомпонентной антигипертензивной терапии. После ТС преобладало назначение терапии иАПФ или АРА и БМКК (70–87% и 48–53% соответственно в зависимости от давности ТС). Стойкая АГ, требующая применения двух и более компонентов антигипертензивной терапии, была ассоциирована с развитием всех СССР и более высокой смертностью в отдаленные сроки.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| Ключевые слова      | Трансплантация сердца; артериальная гипертензия; сердечно-сосудистые осложнения; гипертоническая болезнь                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| Для цитирования     | Simonenko M.A., Fedotov P.A., Sazonova Yu.V., Bortsova M.A., Sitnikova M.Yu., Karpenko M.A. et al. Arterial hypertension after heart transplantation. Kardiologiya. 2020;60(6):53–57. [Russian: Симоненко М.А., Федотов П.А., Сазонова Ю.В., Борцова М.А., Ситникова М.Ю., Карпенко М.А. и др. Артериальная гипертензия после трансплантации сердца. Кардиология. 2020;60(6):53–57]                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| Автор для переписки | Симоненко Мария Андреевна. E-mail: dr.maria.simonenko@gmail.com                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |

Согласно регистру Международного сообщества трансплантации сердца и легких (International Society of Heart and Lung Transplantation, ISHLT) с каждым годом во всем мире увеличивается количество трансплантаций сердца (ТС) [1]. В последнее время расширились критерии включения кандидатов на пересадку сердца: старшая возрастная группа, большее количество коморбидных состояний.

Артериальная гипертензия (АГ) является частым осложнением (50–90%) после трансплантации сердца

(ТС) [2, 3]. Множество факторов могут влиять на развитие АГ после ТС: хронотропная недостаточность, применение иммуносупрессивной терапии, нарушение эндотелиальной функции и нефротоксичность препаратов. В формирование посттрансплантационной гипертензии важный вклад вносят вазоконстрикторный эффект иммуносупрессантов (в том числе циклоsporина и такролимуса [2–4]) и наличие денервированного трансплантата [5]. Наличие АГ является фактором риска многих осложне-

ний после ТС: васкулопатии аллографта [6], транзиторной ишемической атаки или острого нарушения мозгового кровообращения [7] и смертности [1]. В связи с этим данной группе пациентов необходима антигипертензивная терапия, предпочтительно комбинированная [3, 5].

Цель – оценить частоту развития АГ в посттрансплантационном периоде и определить факторы риска развития данного осложнения.

## Материалы и методы

Данное исследование проводилось в соответствии с принципами Хельсинкской декларации. С января 2010 по декабрь 2017 г. было выполнено 96 ТС (возраст  $46,5 \pm 13,9$  лет; 70 мужчин, 26 женщин). В течение первого месяца после ТС 8 реципиентов умерли, и они были исключены из данного анализа. В ретроспективную оценку результатов вошли 88 больных, срок наблюдения за которыми составил более 1 года.

**Описание группы больных.** Причинами развития хронической сердечной недостаточности были ишемическая болезнь сердца (ИБС) ( $n=47$ , 49%), дилатационная кардиомиопатия ( $n=31$ , 32%), некомпактный миокард ( $n=8$ , 8%), хроническая ревматическая болезнь сердца ( $n=3$ , 3%), аритмогенная дисплазия правого же-

лудочка ( $n=3$ , 3%), врожденный порок сердца ( $n=2$ , 2%), амилоидоз ( $n=1$ ) и саркоидоз сердца ( $n=1$ ). До ТС девяти реципиентам была имплантирована механическая поддержка кровообращения: система экстракорпоральной мембранной оксигенации ( $n=2$ ), бивентрикулярная поддержка кровообращения Berlin Heart «EXCOR» ( $n=8$ ).

**Протокол посттрансплантационного наблюдения.** Больным проводили индукцию иммуносупрессии (базиликсимаб – 79% ( $n=76$ ) или антитимоцитарный глобулин – 21% ( $n=20$ )), а после ТС – трехкомпонентную иммуносупрессивную терапию (ингибиторы кальциневрина, микофеноловая кислота/эверолимус, глюкокортикостероиды).

Пациенты наблюдались в условиях ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России. Амбулаторные визиты и/или дистанционные консультации проводили с помощью телефонной связи или сети интернет не реже 1 раза в месяц; по показаниям осуществляли обследование и лечение в стационаре. Протокол оценки статуса на визитах включал анамнез, общий осмотр пациента, коронарографию, эндомиокардиальную биопсию. Дополнительные исследования для исключения вторичного генеза АГ проводили по показаниям.

**Таблица 1. Сравнительная характеристика пациентов с развитием посттрансплантационной АГ и без АГ**

| Показатели                 | Группа больных                     |                                      | Р      |
|----------------------------|------------------------------------|--------------------------------------|--------|
|                            | Пациенты после ТС с АГ, ( $n=75$ ) | Пациенты после ТС без АГ, ( $n=13$ ) |        |
| Возраст, лет Ме [LQ; UQ]   | 53 [41; 57]                        | 30 [16; 41]                          | 0,0002 |
| Дней в ЛОТС, Ме [LQ; UQ]   | 98 [31; 180]                       | 109 [63; 267]                        | n/a    |
| Мужчины, n (%)             | 53 (76%)                           | 6 (46%)                              | 0,045  |
| Наследственность АГ, n (%) | 28 (40%)                           | 1 (8%)                               | 0,02   |
| Курение до ТС, n (%)       | 49 (70%)                           | 2 (15%)                              | 0,001  |
| Курение после ТС, n (%)    | 10 (14%)                           | 1 (8%)                               | n/a    |
| Ожирение до ТС, n (%)      | 9 (13%)                            | 0                                    | n/a    |
| Ожирение после ТС, n (%)   | 8 (11%)                            | 0                                    | n/a    |
| ИБС, n (%)                 | 38 (54%)                           | 2 (15%)                              | 0,01   |
| ГБ до ТС, n (%)            | 30 (43%)                           | 1 (8%)                               | 0,02   |

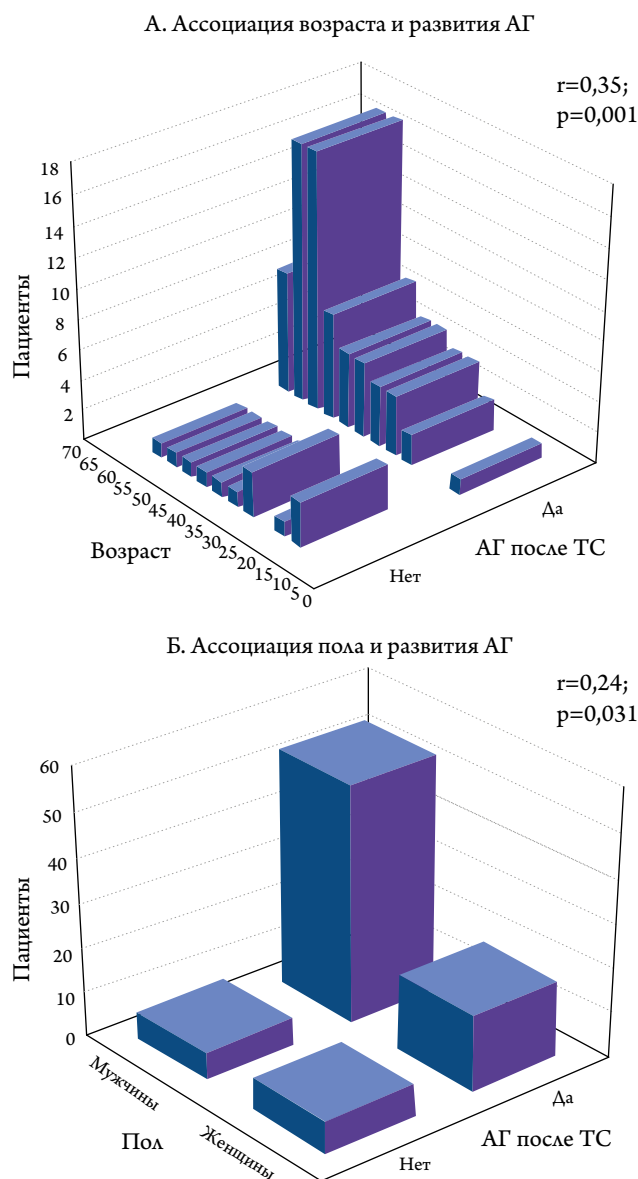
АГ – артериальная гипертензия, ТС – трансплантация сердца, ЛОТС – лист ожидания трансплантации сердца, ИБС – ишемическая болезнь сердца, ГБ – гипертоническая болезнь, р – достоверность различий между группами, n/a – статистически незначимо.

**Таблица 2. Антигипертензивная терапия после трансплантации сердца**

| Препараты                          | Пациенты с АГ                 |                                    |                              |                            |
|------------------------------------|-------------------------------|------------------------------------|------------------------------|----------------------------|
|                                    | До 6 мес. после ТС (49 из 88) | 6 мес. – 1 год после ТС (53 из 78) | 1–2 года после ТС (58 из 72) | >2 лет после ТС (46 из 58) |
| БМКК                               | 53%                           | 49%                                | 48%                          | 52%                        |
| АРА II                             | 43%                           | 51%                                | 52%                          | 54%                        |
| иАПФ                               | 27%                           | 23%                                | 24%                          | 26%                        |
| Бета-адреноблокаторы               | 12%                           | 9%                                 | 9%                           | 7%                         |
| Агонисты имидазолиновых рецепторов | 6%                            | 7%                                 | 10%                          | 4%                         |
| Диуретики                          | 4%                            | 2%                                 | 3%                           | 4%                         |

АГ – артериальная гипертензия; ТС – трансплантация сердца; БМКК – блокаторы медленных кальциевых каналов; АРА – антагонисты рецепторов ангиотензина II; иАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента.

Рисунок 1. Факторы, влияющие на развитие АГ после ТС



Посттрансплантационную АГ в любые сроки после ТС диагностировали при повышении АД  $\geq 130/80$  мм рт. ст., после чего согласно стандартным критериям лечения АГ проводилась антигипертензивная терапия [8, 9].

Статистическую обработку данных производили с использованием программы SPSS 21. ORU. Во всех расчетах оценка среднего сопровождалась оценкой медианы (Me), нижнего и верхнего квартилей [LQ; UQ], при частоте показателя менее 10 – медианы, минимального и максимального значений в выборке. Критерием статистической значимости полученных выводов считали  $p < 0,05$ , рассчитанных с помощью непараметрических критериев Манна-Уитни для независимых выборок, Вилкоксона – для зависимых выборок. Сравнение частот бинарного признака в несвязанных группах проводилось с помощью таблиц сопряженности с оценкой точного критерия Фишера. Также проводили корреляционный анализ.

## Результаты

В течение всего срока наблюдения после ТС (максимально – 92 месяца) АГ была выявлена у 75 (85%) из 88 реципиентов. Их клинические особенности представлены в таблице 1. Реципиенты, у которых развилась АГ, по сравнению с больными, сохранявшими нормальный уровень АД, были старше ( $p=0,0002$ ), чаще курили ( $p=0,0003$ ), имели до ТС большую частоту отягощенной наследственности по АГ ( $p=0,02$ ), гипертонической болезни (ГБ) до ТС ( $p=0,02$ ), а также ИБС ( $p=0,01$ ); в этой группе чаще встречались мужчины ( $p=0,045$ ).

Выявлены корреляции между развитием АГ после ТС и мужским полом ( $r=0,24$ ;  $p=0,031$ ), анамнезом курения до ТС ( $r=0,45$ ;  $p<0,001$ ), анамнезом ИБС ( $r=0,28$ ;  $p=0,01$ ), более старшим возрастом ( $r=0,35$ ;  $p=0,001$ ), более высоким индексом массы тела (ИМТ) ( $r=0,37$ ;  $p=0,0005$ ), уровнем креатинина ( $r=0,37$ ;  $p=0,001$ ), уровнем холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП) ( $r=0,27$ ;  $p=0,04$ ) (рис. 1). Взаимосвязи с другими общепринятыми факторами риска развития АГ выявлено не было.

У большинства больных АГ была диагностирована в первые 2 года после ТС. В течение первого года она была у 60% (53 из 88) пациентов (возобновление у 29 (33%) пациентов, дебют – у 24 (27%)),  $p=0,0003$ , ко 2-му году – у 79% (46 из 58) (возобновление у 18 (31%) пациентов, дебют – у 28 (48%)),  $p=0,9$ .

Все реципиенты получали адекватную антигипертензивную терапию. В монотерапии нуждалось 40–63% больных в разные сроки наблюдения, в двойной терапии – от 29 до 45%, а прием трех и более препаратов был необходим 5–15% пациентов. В течение всех 5 лет наблюдения преобладало применение ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) или антагонистов рецепторов ангиотензина II (АРА II) – у 70–87% пациентов и блокаторов медленных кальциевых каналов (БМКК) – у 48–53%. С меньшей частотой назначались другие препараты:  $\beta$ -адреноблокаторы (7–12%), антагонисты имидазолиновых рецепторов (4–10%) и диуретическая терапия (2–4%) (табл. 2).

На фоне антигипертензивной терапии в течение всего периода наблюдения у 95% пациентов отмечена нормализация систолического артериального давления (САД) и только у 60% – диастолического АД (ДАД) вне зависимости от наличия или отсутствия в анамнезе АГ ( $p=0,09$ ) (табл. 3). В течение первых 12 месяцев целевые уровни АД достигнуты у 47% пациентов, сохранялась АГ преимущественно за счет отсутствия контроля ДАД – в 84% случаев, в 16% за счет САД и ДАД. В период 1 года достигнут контроль АД у 76% пациентов. АГ сохранялась за счет высоких значений ДАД у 75% больных, у 25% за счет САД и ДАД. В период 2–3 лет АГ контролируется у 32% боль-



Таблица 3. Уровни артериального давления на фоне антигипертензивной терапии в зависимости от наличия АГ в анамнезе

| Показатель                         | Пациенты с АГ после ТС         |                                 | Р    |
|------------------------------------|--------------------------------|---------------------------------|------|
|                                    | С анамнезом, АГ до ТС, м(п=45) | Без анамнеза, АГ до ТС, м(п=30) |      |
| САД 6 мес., мм рт.ст., Ме [LQ; UQ] | 123 [111; 134]                 | 125 [116; 134]                  | 0,43 |
| САД 1 год, мм рт.ст., Ме [LQ; UQ]  | 119 [107; 130]                 | 113 [105; 133]                  | 0,80 |
| САД 3 года, мм рт.ст., Ме [LQ; UQ] | 122 [115; 128]                 | 122 [113; 134]                  | 0,66 |
| САД 5 лет, мм рт.ст., Ме [LQ; UQ]  | 113 [110; 116]                 | 121 [105; 143]                  | 0,67 |
| ДАД 6 мес., мм рт.ст., Ме [LQ; UQ] | 94 [86; 102]                   | 90 [82; 96]                     | 0,20 |
| ДАД 1 год, мм рт.ст., Ме [LQ; UQ]  | 88 [75; 95]                    | 80 [76; 94]                     | 0,78 |
| ДАД 3 года, мм рт.ст., Ме [LQ; UQ] | 93 [85; 100]                   | 90 [82; 99]                     | 0,57 |
| ДАД 5 лет, мм рт.ст., Ме [LQ; UQ]  | 74 [73; 79]                    | 85 [77; 91]                     | 0,33 |

АГ – артериальная гипертензия, ТС – трансплантация сердца, САД – систолическое артериальное давление, ДАД – диастолическое артериальное давление, р – достоверность различий между группами.

ных. Повышение АД в 74% случаев обусловлено ДАД и в 26% повышением САД. В период 4–5 лет АГ контролируется у 31% пациентов. Повышение АД в 22% случаев за счет изолированного повышения САД, в 47% случаев за счет ДАД и в 31% случаев за счет САД и ДАД.

Повышенный уровень САД был ассоциирован с более высоким уровнем креатинина после ТС ( $r=0,28$ ;  $p=0,04$ ), а уровень ДАД – с более высоким уровнем креатинина ( $r=0,56$ ;  $p=0,0006$ ), общего холестерина ( $r=0,30$ ;  $p=0,02$ ) и ЛПНП ( $r=0,54$ ;  $p=0,0005$ ).

Применение многокомпонентной антигипертензивной терапии (2 и более препаратов) у больных в ранние сроки после ТС (от 6 месяцев до 1 года) было ассоциировано с высокой смертностью ( $r=0,61$ ,  $p=0,015$ ) и более частым развитием васкулопатии аллографта ( $r=0,25$ ;  $p=0,002$ ) по сравнению с пациентами, у которых АГ контролировалась приемом 1 препарата.

В посттрансплантационном периоде наблюдались следующие сердечно-сосудистые события (ССС): васкулопатия аллографта, инфаркт миокарда, развитие или прогрессирование атеросклероза брахиоцефальных артерий или артерий нижних конечностей, острое нарушение мозгового кровообращения или транзиторные ишемические атаки. Наличие АГ после трансплантации было ассоциировано с развитием всех СССР ( $r=0,31$ ;  $p=0,012$ ). При анализе факторов, обуславливающих эту взаимосвязь, выявлена корреляция слабой степени между отсутствием нормализации ДАД в период от 6 месяцев до 3 лет после ТС и острым нарушением мозгового кровообращения ( $r=0,18$ ,  $p=0,04$ ). Значимого различия в уровне САД и ДАД в зависимости от летального исхода не было выявлено ( $p=0,33$  и  $p=0,75$  соответственно). При анализе факторов, влияющих на прогноз и используемых для стратификации общего сердечно-сосудистого риска, только курение, продолжающееся после ТС, ассоциировано с высокой смертностью ( $r=0,32$ ;  $p=0,009$ ), а также стойкая АГ, требующая комбинированной антигипертензивной терапии ( $r=0,61$ ;  $p=0,015$ ).

## Обсуждение

Посттрансплантационная АГ может развиваться сразу после операции или в отдаленном периоде после операции, по нашим результатам в большинстве случаев это происходит в первые 2 года после ТС. В проведенных международных исследованиях, посвященных особенностям АГ после ТС, сроки развития посттрансплантационной АГ не оценивались.

В рекомендациях Американской ассоциации сердца (American Heart Association, АНА) от 2017 г. указано, что факторами риска развития АГ являются хроническая болезнь почек, семейный анамнез АГ, пожилой возраст, мужской пол. Также существуют модифицируемые факторы риска развития АГ (курение сигарет, ожирение, сахарный диабет (СД) 2 типа, дислипидемия, почечная дисфункция, гиподинамия) [8]. В настоящем исследовании более старший возраст реципиентов, мужской пол, курение и такие модифицируемые факторы риска, как более высокий ИМТ, уровень креатинина и ХС ЛПНП, были ассоциированы с развитием АГ у реципиентов, что доказывает сохранение значимости этих факторов риска и после ТС. В нашей популяции мы не обнаружили связи АГ с такими факторами риска, как СД, гиподинамия, что может быть обусловлено малой выборкой пациентов и требует дальнейшего накопления материала и изучения.

Дополнительными факторами риска, способствующими развитию АГ после ТС, считают: возраст донора, женский пол донора, анамнез АГ у донора, пожилой возраст реципиента, семейный анамнез АГ у реципиента, дисфункцию аллографта, хроническое отторжение [3, 9–11]. В анализируемой нами группе несоответствие пола донора полу реципиента, хроническое отторжение трансплантата, возраст и пол донора не ассоциировались с развитием АГ ( $p>0,05$ ).

Особенности антигипертензивной терапии у пациентов после ТС определяются наличием денервированного сердца и необходимостью приема комбинированной им-

муносупрессивной терапии [10–12]. Согласно публикации J Sanchez Lazaro, эффективно назначение блокаторов кальциевых каналов в комбинации с иАПФ или АРА II [10]. А.О. Шевченко и др. утверждают, что реципиенты после ТС «хорошо переносят ингибиторы АПФ, антагонисты кальция и диуретики, назначаемые дополнительно к основной медикаментозной терапии» [12]. При оценке наших результатов в структуре антигипертензивной терапии также преобладали иАПФ/АРА II и БМКК. В литературе отсутствуют данные о том, какой объем антигипертензивной терапии превалирует после ТС. Нами были получены следующие результаты: применение монотерапии было эффективно примерно у половины пациентов, треть больных нуждалась в двухкомпонентной терапии, и только у 5–15% была АГ, требующая многокомпонентной терапии.

Согласно J.D. de Souza-Neto, для пациентов после ТС характерно более значимое повышение ДАД по сравнению с САД, что может привести к ухудшению эндотелиальной функции в посттрансплантационной популяции [2]. По нашим данным, на фоне антигипертензивной терапии у реципиентов в большей степени характерна худшая коррекция ДАД, несмотря на нормализацию уровня САД (табл. 3). При этом повышенное ДАД не оказало влияния на выживаемость, частоту развития ССС в отдаленном периоде, что, возможно, связано с небольшой выборкой пациентов.

Стойкая АГ, требующая применения двух и более препаратов в качестве антигипертензивной терапии, может быть ассоциирована с высокой летальностью. Это может быть обусловлено сочетанием нескольких факторов, влияющих на прогноз, таких как более высокий уровень креатинина, ХС ЛПНП. Однако небольшой накопленный материал не позволяет выполнить сложный анализ для выявления взаимосвязей множественных факторов, влияющих на исход у этих больных.

## Заключение

Развитие АГ является частым осложнением после ТС (85%) и у большинства пациентов дебютирует в первые два года. АГ чаще развивалась у реципиентов мужского пола, имеющих в анамнезе ИБС, АГ и курение. Около половины больных нуждались только в однокомпонентной антигипертензивной терапии. После ТС преобладало назначение терапии иАПФ или АРА II и БМКК (70–87% и 48–53% соответственно в зависимости от давности ТС). Стойкая АГ, требующая применения двух и более компонентов антигипертензивной терапии, была ассоциирована с развитием всех ССС и более высокой смертностью в отдаленные сроки.

*Конфликт интересов отсутствует.*

**Статья поступила 11.10.19**

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Khush KK, Cherikh WS, Chambers DC, Goldfarb S, Hayes D, Kucheryavaya AY et al. The International Thoracic Organ Transplant Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Thirty-fifth Adult Heart Transplantation Report-2018; Focus Theme: Multiorgan Transplantation. The Journal of Heart and Lung Transplantation. 2018;37(10):1155–206. DOI: 10.1016/j.healun.2018.07.022
2. Souza-Neto J, Oliveira I, Lima-Rocha H, Oliveira-Lima J, Bacal F. Hypertension and arterial stiffness in heart transplantation patients. Clinics. 2016;71(9):494–9. DOI: 10.6061/clinics/2016(09)02
3. Aparicio LS, Alfie J, Barochiner J, Cuffaro PE, Rada M, Morales M et al. Hypertension: The Neglected Complication of Transplantation. ISRN Hypertension. 2013; 2013:1–10. DOI: 10.5402/2013/165937
4. Scherrer U, Vissing SF, Morgan BJ, Rollins JA, Tindall RSA, Ring S et al. Cyclosporine-Induced Sympathetic Activation and Hypertension after Heart Transplantation. New England Journal of Medicine. 1990;323(11):693–9. DOI: 10.1056/NEJM199009133231101
5. Shevchenko A.O., Nikitina E.A., Tyunyaeva I.Yu. Hypertension in cardiac transplant recipients. Russian Journal of Transplantology and Artificial Organs. 2017;19(2):114–25. [Russian: Шевченко А.О., Никитина Е.А., Тюняева И.Ю. Артериальная гипертензия у реципиентов трансплантационного сердца. Вестник трансплантологии и искусственных органов. 2017;19(2):114–25]. DOI: 10.15825/1995-1191-2017-2-114-125
6. Szyguła-Jurkiewicz B, Szczurek W, Gąsior M, Zembala M. Risk factors of cardiac allograft vasculopathy. Polish Journal of Cardio-Thoracic Surgery. 2015;12(4):328–33. DOI: 10.5114/kitp.2015.56783
7. Acampa M, Lazzerini PE, Guideri F, Tassi R, Martini G. Ischemic Stroke after Heart Transplantation. Journal of Stroke. 2016;18(2):157–68. DOI: 10.5853/jos.2015.01599
8. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, Casey DE, Collins KJ, Denison 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. Journal of the American College of Cardiology. 2018;71(19):e127–248. DOI: 10.1016/j.jacc.2017.11.006
9. 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
10. Sánchez Lázaro JJ, Almenar Bonet L, Martínez-Dolz L, Moro López J, Ramón-Llín JA, Pérez OC et al. Hypertension After Heart Transplantation: Predictive Factors and Number and Classes of Drugs for Its Management. Transplantation Proceedings. 2008;40(9):3051–2. DOI: 10.1016/j.transproceed.2008.08.112
11. Zbroch E, Małyszko J, Mysliwiec M, Przybyłowski P, Durlik M. Hypertension in solid organ transplant recipients. Annals of Transplantation. 2012;17(1):100–7. DOI: 10.12659/AOT.882641
12. Shevchenko A.O., Nikitina E.A., Mozheiko N.P., Tyunyaeva I.Yu., Koloskova N.N. Prevalence and predictors of hypertension in cardiac recipients. Russian Journal of Transplantology and Artificial Organs. 2017;19(3):33–9. [Russian: Шевченко А.О., Никитина Е.А., Можейко Н.П., Тюняева И.Ю., Колоскова Н.Н. Распространенность и предикторы артериальной гипертензии у реципиентов сердца. Вестник трансплантологии и искусственных органов. 2017;19(3):33–9]. DOI: 10.15825/1995-1191-2017-3-33-39

Курбанов Р. Д., Мирзарахимова С. Т., Абдуллаев Т. А., Цой И. А.

Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр кардиологии МЗ РУз, Ташкент, Узбекистан

## Влияние бромокриптина на клинические и лабораторные показатели у больных с перипартальной кардиомиопатией

|                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|---------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Цель                | Оценка влияния бромокриптина на клинико-гемодинамические и функциональные показатели с анализом прогноза жизни у больных с перипартальной кардиомиопатией.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| Материал и методы   | В исследование включены 43 больных с перипартальной кардиомиопатией, разделенных на 2 группы: 1-я – лечение бромокриптином (n=21) и 2-я – стандартная терапия без бромокриптина (n=22). Проводили сбор анамнеза, осмотр, общепринятое клиническое обследование, в том числе с использованием шкалы оценки клинического состояния (ШОКС в модификации Мареева В. Ю., 2000), теста с 6-минутной ходьбой (ТШХ). Качество жизни определяли по Миннесотскому опроснику. Проводился анализ стандартной электрокардиограммы в 12 отведениях, эхокардиография, биохимические анализы, включая уровень С-реактивного белка (СРБ) и пролактина. Длительность наблюдения составила 1 год.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| Результаты          | Отмечены статистически значимые снижение частоты сердечных сокращений в 1-й группе (на 22,7%) по сравнению со 2-й группой (на 18%), увеличение расстояния, пройденного при ТШХ (на 61 и 50% соответственно), уменьшение суммарной оценки по ШОКС (на 66 и 55% соответственно), улучшение качества жизни по Миннесотскому опроснику (с 68,4±12,4 до 26,4±12,4 балла и с 63,4±10,9 до 36,4±15,1 балла соответственно). Наблюдалось также уменьшение конечного диастолического размера левого желудочка (ЛЖ) с 66,82±7,07 до 60,67±3,79 мм (на 9,2%) в 1-й группе, с 61,92±4,41 до 58,91±4,68 мм (на 5%) во 2-й группе, сопровождавшееся повышением фракции выброса ЛЖ на 18,3 и 14,5% соответственно. Выявлено снижение содержания СРБ в обеих группах: с 8,3±4,1 до 4,3±1,2 мг/л и с 8,5±3,5 до 6,3±1,5 мг/л соответственно. Применение бромокриптина сопровождалось статистически значимым снижением уровня пролактина (на 62%). Наблюдалось полное восстановление функции ЛЖ в 1-й группе в 66,6%, во 2-й группе – в 27% случаев. |
| Заключение          | Применение бромокриптина у пациентов с перипартальной кардиомиопатией в сочетании с оптимальной медикаментозной терапией сопровождается дополнительным позитивным влиянием на показатели клинико-функционального статуса, внутрисердечной гемодинамики, уровня СРБ в крови, а также возможности полного восстановления функции ЛЖ.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| Ключевые слова      | Перипартальная кардиомиопатия; сердечная недостаточность; бромокриптин                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| Для цитирования     | Kurbanov R. D., Mirzarakhimova S. T., Abdullaev T. A., Tsoi I. A. The Effect of Bromocriptine on Clinical and Laboratory Parameters in Patients With Peripartum Cardiomyopathy. Kardiologiya. 2020;60(6):58–62. [Russian: Курбанов Р. Д., Мирзарахимова С. Т., Абдуллаев Т. А., Цой И. А. Влияние бромокриптина на клинические и лабораторные показатели у больных с перипартальной кардиомиопатией. Кардиология. 2020;60(6):58–62.]                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| Автор для переписки | Цой Игорь Арсеньевич. E-mail: tsoigor@mail.ru                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |

Перипартальная кардиомиопатия (ПКМП) в начале XXI века все чаще привлекает внимание ученых и врачей, о чем свидетельствуют многочисленные исследования и разработка рекомендаций по диагностике и лечению ПКМП Европейской ассоциацией кардиологов [1, 2].

Эпидемиологический профиль ПКМП к настоящему времени во всем мире неизвестен, хотя наибольшее число случаев ПКМП отмечено на Гаити (1:299 живорожденных), 1:1000 в Южной Африке и 1:1149–4000 в США. В Европе, Австралии и Азии централизованные эпидемиологические исследования не проводились, хотя анализ заболеваемости этнических групп женщин в США установил, что распространенность ПКМП составляет 1 случай на 1421 у афроамериканских женщин; 1:2675 у ази-

атских женщин, 1:4075 у женщин европеоидной расы и 1:9986 у испанских женщин [3].

Точная причина развития ПКМП неизвестна, хотя высказываются различные теории для объяснения причин и механизмов развития этого заболевания [2].

В настоящее время основная роль в патогенезе ПКМП придается формированию так называемого каскада окислительный стресс–протеаза пролактина (катепсин D) – пролактин. Появление субфрагментов пролактина молекулярной массой 16 кДа ухудшает клеточный метаболизм кардиомиоцитов и повреждает эндотелиальные клетки, приводя к вазоконстрикции и апоптозу [4].

Терапевтические мероприятия при ПКМП представлены группами препаратов, рекомендованных для лечения сердечной недостаточности (СН). Специфическим



препаратом является бромокриптин, который уменьшает секрецию пролактина, соматотропного гормона, не влияя на уровень других гормонов гипофиза [5–7].

Цель исследования: оценить влияния бромокриптина на клинко-гемодинамические и функциональные показатели с анализом прогноза жизни у больных с ПКМП.

## Материал и методы

Исследование было одобрено этическим комитетом по научным исследованиям при Республиканском центре кардиологии. Изучены данные 43 больных с ПКМП, которые были включены в исследование в период с 2015 по 2019 г. Для постановки диагноза использованы определение и критерии Рабочей группы по изучению Перипартальной кардиомиопатии Европейского Общества Кардиологии (2010): «Перипартальная кардиомиопатия является идиопатической кардиомиопатией, представленной СН вследствие систолической дисфункции левого желудочка (ЛЖ), развившейся к концу беременности или в течение нескольких месяцев после родов, если не определена иная причина СН. ЛЖ может быть не расширен, однако фракция выброса (ФВ) практически всегда ниже 45%» [1].

У всех больных выясняли анамнез, оценивали состояние больных по Шкале оценки клинического состояния (ШОКС в модификации Мареева В. Ю., 2000), толерантность к физическим нагрузкам с помощью теста с 6-минутной ходьбой (ТШХ), качество жизни по Миннесотскому опроснику (MQQL). Кроме того, были проведены стандартная электрокардиография, трансторакальная эхокардиография (ЭхоКГ) при помощи ультразвукового аппарата SONOLINE Verso-Pro, имеющего электронные секторные датчики с частотой 2,5 и 3,75 МГц, по стандартной методике в М- и В-режимах. Уровни С-реактивного белка (СРБ) и пролактина в сыворотке крови определяли турбидиметрическим методом на биохимическом анализаторе Daytona. Образцы крови на пролактин брали при манифестации клинических симптомов в период с 34-й недели беременности по 4-й месяц после родов.

Для оценки влияния бромокриптина на изучаемые показатели пациентки были разделены на 2 группы: 1-я – лечение бромокриптином (n=21) и 2-я – стандартная терапия без бромокриптина (n=22). За основу назначения бромокриптина мы придерживались рекомендаций Ганновской школы с некоторыми изменениями по следующей схеме: 2,5 мг 2 раза в сутки в течение 2 нед с последующим снижением до 2,5 мг на 2 нед [8].

Необходимо отметить, что при установлении диагноза ПКМП немедленно решался вопрос о прерывании беременности или родоразрешении, а в случае развития заболевания после родов – прекращение грудного вскармливания с последующим назначением оптимальной медикамен-

тозной терапии хронической сердечной недостаточности (ХСН). Длительность исследования составила 1 год.

Статистическую обработку полученных данных осуществляли с использованием пакета прикладных программ Statistica 6.0. Вычисляли среднее арифметическое (М) и стандартное отклонение (сигма). Значение различий определяли с использованием критерия t Стьюдента. Для анализа достоверности различий между качественными признаками использовали критерий хи-квадрат. Достоверными считали изменения при  $p < 0,05$ .

## Результаты

Исходные данные представлены в табл. 1.

При анализе демографических характеристик отмечено, что средний возраст больных с ПКМП между группами достоверно не различался, составляя в среднем  $29,72 \pm 5,38$  года. В нашем исследовании оказалось харак-

Таблица 1. Клиническая характеристика больных ПКМП

| Параметр                                                                         | Группа с бромокриптином, n=21 | Группа без бромокриптина, n=22 | p       |
|----------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------|--------------------------------|---------|
| Средний возраст, годы                                                            | $29,95 \pm 5,38$              | $29,53 \pm 5,14$               | $>0,05$ |
| Повторнородящие, абс. число                                                      | 13                            | 9                              | $<0,05$ |
| Многоплодная беременность, абс. число                                            | 1                             | 2                              | $>0,05$ |
| Сроки от начала манифестации симптомов заболевания до поступления в клинику, мес | $8,6 \pm 2,5$                 | $10,6 \pm 2,8$                 | $>0,05$ |
| АГ, абс. число                                                                   | 5                             | 3                              | $>0,05$ |
| Преэклампсия, эклампсия, абс. число                                              | 2                             | 2                              | $>0,05$ |
| ФВ ЛЖ, %                                                                         | $34,02 \pm 8,56$              | $36,65 \pm 7,98$               | $>0,05$ |
| ТШХ, м                                                                           | $193,3 \pm 9,8$               | $186,6 \pm 11,7$               | $>0,05$ |
| САД, мм рт.ст.                                                                   | $105,3 \pm 12,5$              | $108,7 \pm 12,7$               | $>0,05$ |
| ЧСС, уд./мин                                                                     | $86,3 \pm 12,1$               | $88,2 \pm 15,4$                | $>0,05$ |
| Гемоглобин, г/л                                                                  | $94,5 \pm 14,1$               | $92,3 \pm 12,2$                | $>0,05$ |
| Пациенты с низким уровнем гемоглобина в крови, абс. число                        | 16                            | 16                             |         |
| Креатинин, ммоль/л                                                               | $82,4 \pm 10,1$               | $71,5 \pm 13,5$                | $>0,05$ |
| СРБ, мг/дл                                                                       | $8,3 \pm 4,1$                 | $8,5 \pm 3,5$                  | $>0,05$ |
| Пролактин, мЕд/мл                                                                | $584,49 \pm 189,40$           | $521,68 \pm 116,20$            | $>0,05$ |
| Ингибитор АПФ/АРА, абс. число                                                    | 18                            | 19                             | $>0,05$ |
| БАБ, абс. число                                                                  | 20                            | 22                             | $>0,05$ |
| АМКР, абс. число                                                                 | 18                            | 18                             | $>0,05$ |
| Диуретики, абс. число                                                            | 20                            | 22                             | $>0,05$ |

ПКМП – перипартальная кардиомиопатия; АГ – артериальная гипертензия; ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка; ТШХ – тест с 6-минутной ходьбой; САД – систолическое артериальное давление; ЧСС – частота сердечных сокращений; СРБ – С-реактивный белок; АПФ – ангиотензинпревращающий фермент; АРА – антагонисты рецепторов ангиотензина II; БАБ – бета-адреноблокаторы; АМКР – антагонисты минералокортикоидных рецепторов.

Таблица 2. Динамика клинико-функциональных показателей в группах

| Показатель      | 1-я группа, n=21 |              | 2-я группа, n=22 |             |
|-----------------|------------------|--------------|------------------|-------------|
|                 | исходно          | через 1 год  | исходно          | через 1 год |
| САД, мм рт. ст. | 105,3±12,5       | 108,3±10,4   | 108,7±12,7       | 110,3±9,4   |
| ДАД, мм рт. ст. | 75,3±8,5         | 76,3±7,5     | 72,4±18,5        | 73,3±7,5    |
| ЧСС, уд./мин    | 86,3±12,1        | 70,3±12,1*   | 88,2±15,4        | 74,3±11,2*  |
| ТШХ, м          | 193,3±9,8        | 312,3±29,8** | 186,6±11,7       | 280,3±33,4* |
| ШОКС, баллы     | 10,6±0,3         | 3,6±0,3**    | 10,2±0,2         | 4,5±1,1**   |
| MQQL, баллы     | 68,4±12,4        | 26,4±12,4**  | 63,4±10,9        | 36,4±15,1** |

САД – систолическое артериальное давление; ДАД – диастолическое артериальное давление; ЧСС – частота сердечных сокращений; ТШХ – тест с 6-минутной ходьбой; ШОКС – Шкала оценки клинического состояния; MQQL – Миннесотский опросник качества жизни. \* –  $p<0,05$ ; \*\* –  $p<0,01$ .

терным, что ПКМП развивалась в основном в послеродовом периоде (70%), спустя 3 мес и более (4,26±2,38 мес). В 30% случаев симптомы ХСН развились в последнем триместре беременности.

По результатам годовичного наблюдения в обеих группах наблюдалась положительная динамика клинико-функционального состояния (табл. 2). При одинаковом влиянии на параметры центрального артериального давления (АД) отмечено более выраженное снижение частоты сердечных сокращений (ЧСС) в группе применения бромокриптина (на 18,6%), по сравнению со 2-й группой (на 15,7%). Улучшение клинического статуса выражалось в достоверном увеличении расстояния, пройденного при ТШХ (на 38,1 и 33,4% соответственно), и уменьшении суммарной оценки по ШОКС на 66 и 55% соответственно. При этом пациенты отмечали улучшение качества жизни по Миннесотскому опроснику со снижением оценок с 68,4±12,4 до 26,4±12,4 балла в 1-й группе и с 63,4±10,9 до 36,4±15,1 балла во 2-й группе (на 61,4 и 43% соответственно).

Анализ параметров внутрисердечной гемодинамики по результатам ЭхоКГ выявил улучшение показателей линейных размеров сердца в обеих группах. Так, конечный диастолический размер (КДР) ЛЖ в 1-й группе уменьшился с 66,82±7,07 до 60,67±3,79 мм (на 9,2%), во 2-й группе – с 61,92±4,41 до 58,91±4,68 мм (на 5%;  $p>0,05$ ). При этом отмечалось улучшение сократительной способности миокарда – увеличение ФВ с 34,02±8,56 до 52,33±6,21% (при-

рост на 18,3%) в 1-й группе и с 36,65±7,98 до 51,18±6,28% (на 14,5%) во 2-й группе. Кроме того, наблюдалось положительное влияние на параметры правых отделов сердца с уменьшением размеров ПЖ на 10 и 6% с ожидаемым снижением среднего давления в легочной артерии (СДЛА) на 52 и 46% соответственно в 1-й и 2-й группах (табл. 3).

Анализируя лабораторные показатели, необходимо отметить исходно низкий уровень гемоглобина в крови. В динамике отмечен его прирост с 94,5±14,1 до 100,4±10,1 мг/л в 1-й группе и с 92,3±12,2 до 105,5±12,1 мг/л во 2-й группе. Обращает внимание снижение уровня СРБ в группах с 8,3±4,1 до 4,3±1,2 мг/дл в 1-й группе (на 48%), и с 8,5±3,5 до 6,3±1,5 мг/дл (26%) во 2-й группе. Применение бромокриптина сопровождалось статистически значимым снижением уровня пролактина в 1-й группе, составившим 62% (с 584,49±189,40 до 221,68±46,20 мЕд/л), в то время как в группе без его применения этот показатель составил 421,68±86,20 мЕд/л (снижение на 19%; табл. 4).

При изучении динамики заболевания и прогноза жизни больных ПКМП отмечено, что добавление бромокриптина к стандартной терапии ХСН на начальном этапе сопровождается полным восстановлением функции ЛЖ (ФВ ЛЖ более 55%) со значительной регрессией симптомов ХСН в 14 (66,6%) случаях, в то время как в группе сравнения восстановление наблюдалось лишь в 4 (27%).

Нами отмечено, что польза от применения бромокриптина была максимальной в группе с исходно высоки-

Таблица 3. Динамика внутрисердечной гемодинамики в группах

| Показатель       | 1-я группа, n=21 |              | 2-я группа, n=22 |             |
|------------------|------------------|--------------|------------------|-------------|
|                  | исходно          | через 1 год  | исходно          | через 1 год |
| КДР, мм          | 66,82±7,07       | 60,67±3,79*  | 61,92±4,41       | 58,91±4,68* |
| КСР, мм          | 55,69±7,93       | 34,67±3,79*  | 50,63±5,50       | 43,55±6,96* |
| ФВ, %            | 34,02±8,56       | 52,33±6,21** | 36,65±7,98       | 51,18±6,28* |
| ЛП, мм           | 38,79±6,81       | 34,64±5,48*  | 40,35±5,80       | 35,00±3,46* |
| ПЖ, мм           | 33,71±6,14       | 30,45±5,45*  | 33,13±6,97       | 31,13±6,88* |
| МЖП, мм          | 8,45±0,80        | 8,55±0,69    | 8,15±1,32        | 8,21±0,75   |
| ЗСЛЖ, мм         | 8,54±0,75        | 8,55±0,69    | 8,40±1,08        | 8,8±0,7     |
| СДЛА, мм рт. ст. | 52,5±10,4*       | 25,1±6,6     | 45,2±12,2        | 25,2±4,2*   |

КДР – конечный диастолический размер; КСР – конечный систолический размер; ФВ – фракция выброса; ЛП – левое предсердие; ПЖ – правый желудочек; МЖП и ЗСЛЖ – толщина межжелудочковой перегородки и задней стенки левого желудочка; СДЛА – среднее давление в легочной артерии. \* –  $p<0,05$ , \*\* –  $p<0,001$  достоверность различий между исходными данными и через 1 год наблюдения.

Таблица 4. Динамика лабораторных показателей в группах

| Показатель          | 1-я группа, n=21 |               | 2-я группа, n=22 |              |
|---------------------|------------------|---------------|------------------|--------------|
|                     | исходно          | через 1 год   | исходно          | через 1 год  |
| Гемоглобин, г/л     | 94,5±14,1        | 100,4±10,1    | 92,3±12,2        | 105,5±12,1   |
| Креатинин, мкмоль/л | 82,4±10,1        | 72,4±12,1     | 71,5±13,5        | 72,4±10,1    |
| СРБ, мг/л           | 8,3±4,1          | 4,3±1,2*      | 8,5±3,5          | 6,3±1,5**    |
| Пролактин, мЕд/л    | 584,49±189,40    | 221,68±46,20* | 521,68±116,20    | 421,68±86,20 |

СРБ – С-реактивный белок; \* –  $p < 0,05$ , \*\* –  $p < 0,001$  достоверность различий между исходными данными и через 1 год наблюдения.

ми уровнями пролактина в крови, в то время как при исходно нормальных уровнях использование бромокриптина не сопровождалось дополнительным преимуществом по сравнению со 2-й группой.

## Обсуждение

Последние два десятилетия ознаменовались разработкой критериев диагностики, патогенетической модели и методов лечения ПКМП. В понимании патогенеза ПКМП ведущая роль принадлежит оксидативному стрессу. Усиление окислительного стресса на поздних сроках беременности и в раннем послеродовом периоде приводит к высокому содержанию пролактина в крови, расщепляющегося под воздействием активированного специфического белка катепсина D до ангиоспастических и проапоптотических субфрагментов [4].

В экспериментальных исследованиях показано, что такие субфрагменты оказывают повреждающее действие на сердце и сосуды, ухудшают клеточный метаболизм кардиомиоцитов и повреждают эндотелиальные клетки, приводя к вазоконстрикции, апоптозу, воспалению и разрушению капиллярных структур [9].

Лечение больных ПКМП основывается на терапии клинических проявлений СН и специфической терапии, базирующейся на патогенетическом звене заболевания. Исследования с применением бромокриптина – синтетического производного спорыньи со свойствами D2-допаминовых агонистов, продемонстрировали торможение как физиологической, так и патологической гиперсекреции пролактина [10].

Впервые возможность использования бромокриптина, позволяющего ингибировать пролактин, была продемонстрирована в исследовании K. Sliwa и соавт. у женщин, страдающих ПКМП в Южной Африке [6].

Исследователи из Германии, применявшие бромокриптин у женщин с ПКМП, установили повышение ФВ ЛЖ на 10% и более по сравнению с группой контроля [11].

В нашем исследовании продемонстрирован хороший положительный ответ на терапию бромокриптином у женщин с исходно высоким уровнем пролактина. Именно в этой группе прирост ФВ ЛЖ в течение 6 мес составил более 50% от исходного уровня.

Нами были использованы невысокие дозы бромокриптина у больных ПКМП с низкой ФВ ЛЖ ( $34,02 \pm 8,56\%$ ), высокой ЧСС ( $86,3 \pm 12,1$  уд./мин), невысоким уровнем АД и высоким уровнем пролактина в крови.

Ингибирование пролактина как метод лечения, очевидно, имеет практическую пользу. Вместе с тем открытыми остаются вопросы относительно начала и продолжительности такой терапии.

По мнению M. Tremblay-Gravel и соавт., использование бромокриптина в начальном периоде болезни может ограничить степень повреждения, если во главу поставить необходимость ингибирования пролактина [12].

Ранее были высказаны опасения по поводу потенциального риска для мозга и возможных осложнений в виде тромбоэмболии и нарушений ритма сердца при приеме высоких доз бромокриптина [13, 14].

В нашем исследовании переносимость бромокриптина, при его назначении на фоне оптимальной медикаментозной терапии СН, оценена как удовлетворительная и не влияла на продолжительность его применения.

Применение бромокриптина широко распространено в клинической практике. Данный препарат успешно назначается при широком спектре заболеваний, таких как пролактинома, галакторея, сахарный диабет, акромегалия и болезнь Паркинсона [7, 15–18].

Его использование в качестве патогенетически обоснованного препарата при ПКМП является новым решением вопроса лечения и реабилитации такого тяжелого контингента больных.

## Заключение

Назначение бромокриптина у пациентов с перипаратальной кардиомиопатией в сочетании с оптимальной медикаментозной терапией сопровождается дополнительным позитивным влиянием на показатели клинико-функционального статуса, внутрисердечной гемодинамики, уровня С-реактивного белка в крови, а также возможности полного восстановления функции левого желудочка.

Конфликт интересов авторами не заявлен.

Статья поступила 29.12.19



# СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Bauersachs J, König T, Meer P, Petrie MC, Hilfiker-Kleiner D, Mbakwem A et al. Pathophysiology, diagnosis and management of peripartum cardiomyopathy: a position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology Study Group on peripartum cardiomyopathy. *European Journal of Heart Failure*. 2019;21(7):827–43. DOI: 10.1002/ejhf.1493
2. Sliwa K, Hilfiker-Kleiner D, Petrie MC, Mebazaa A, Pieske B, Buchmann E et al. Current state of knowledge on aetiology, diagnosis, management, and therapy of peripartum cardiomyopathy: a position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology Working Group on peripartum cardiomyopathy. *European Journal of Heart Failure*. 2010;12(8):767–78. DOI: 10.1093/eurjhf/hfq120
3. Hilfiker-Kleiner D, Sliwa K. Pathophysiology and epidemiology of peripartum cardiomyopathy. *Nature Reviews Cardiology*. 2014;11(6):364–70. DOI: 10.1038/nrcardio.2014.37
4. Hilfiker-Kleiner D, Kaminski K, Podewski E, Bonda T, Schaefer A, Sliwa K et al. A Cathepsin D-Cleaved 16 kDa Form of Prolactin Mediates Postpartum Cardiomyopathy. *Cell*. 2007;128(3):589–600. DOI: 10.1016/j.cell.2006.12.036
5. Hilfiker-Kleiner D, Haghikia A, Berliner D, Vogel-Claussen J, Schwab J, Franke A et al. Bromocriptine for the treatment of peripartum cardiomyopathy: a multicentre randomized study. *European Heart Journal*. 2017;38(35):2671–9. DOI: 10.1093/eurheartj/ehx355
6. Sliwa K, Blauwet L, Tibazarwa K, Libhaber E, Smedema J-P, Becker A et al. Evaluation of Bromocriptine in the Treatment of Acute Severe Peripartum Cardiomyopathy: A Proof-of-Concept Pilot Study. *Circulation*. 2010;121(13):1465–73. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.901496
7. Holt RIG, Barnett AH, Bailey CJ. Bromocriptine: old drug, new formulation and new indication. *Diabetes, Obesity and Metabolism*. 2010;12(12):1048–57. DOI: 10.1111/j.1463-1326.2010.01304.x
8. Koenig T, Bauersachs J, Hilfiker-Kleine D. Bromocriptine for the Treatment of Peripartum Cardiomyopathy. *Cardiac Failure Review*. 2018;4(1):46–9. DOI: 10.15420/cfr.2018:2:2
9. Leist M, Jäättelä M. Triggering of apoptosis by cathepsins. *Cell Death & Differentiation*. 2001;8(4):324–6. DOI: 10.1038/sj.cdd.4400859
10. Oladapo OT, Fawole B. Treatments for suppression of lactation. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2009;21(1):CD005937. DOI: 10.1002/14651858.CD005937.pub2
11. Haghikia A, Podewski E, Libhaber E, Labidi S, Fischer D, Roentgen P et al. Phenotyping and outcome on contemporary management in a German cohort of patients with peripartum cardiomyopathy. *Basic Research in Cardiology*. 2013;108(4):366. DOI: 10.1007/s00395-013-0366-9
12. Tremblay-Gravel M, Marquis-Gravel G, Avram R, Desplante O, Ducharme A, Bibas L et al. The effect of bromocriptine on left ventricular functional recovery in peripartum cardiomyopathy: insights from the BRO-HF retrospective cohort study: Bromocriptine in peripartum cardiomyopathy. *ESC Heart Failure*. 2019;6(1):27–36. DOI: 10.1002/ehf2.12376
13. Hopp L, Haider B, Iffy L. Myocardial infarction postpartum in patients taking bromocriptine for the prevention of breast engorgement. *International Journal of Cardiology*. 1996;57(3):227–32. DOI: 10.1016/S0167-5273(96)02789-1
14. Iffy L, O'Donnell J, Correia J, Hopp L. Severe Cardiac Dysrhythmia in Patients Using Bromocriptine Postpartum: *American Journal of Therapeutics*. 1998;5(2):111–6. DOI: 10.1097/00045391-199803000-00010
15. Biermasz NR, Romijn JA, Pereira AM, Roelfsema F. Current pharmacotherapy for acromegaly: a review. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*. 2005;6(14):2393–405. DOI: 10.1517/14656566.6.14.2393
16. Perez-Lloret S, Rascol O. Dopamine Receptor Agonists for the Treatment of Early or Advanced Parkinson's Disease. *CNS Drugs*. 2010;24(11):941–68. DOI: 10.2165/11537810-000000000-00000
17. Molitch ME. Diagnosis and Treatment of Pituitary Adenomas: A Review. *JAMA*. 2017;317(5):516–24. DOI: 10.1001/jama.2016.19699
18. Ignatko I.V., Strizhakov L.A., Timokhina E.V., Afanasyeva N.V., Ryabova S.G. Peripartum cardiomyopathy and clinical masks of severe preeclampsia: Issues of differential diagnosis and management tactics. *Obstetrics and Gynecology*. 2017;11:114–22. [Russian: Игнатко И.В., Стрижаков Л.А., Тимохина Е.В., Афанасьева Н.В., Рябова С.Г. Перипартальная кардиомиопатия и «клинические маски» тяжелой преэклампсии: вопросы дифференциальной диагностики и тактики ведения. *Акушерство и гинекология*. 2017;11:114–22]

Хорлампенко А.А.<sup>1</sup>, Каретникова В.Н.<sup>1</sup>, Кочергина А.М.<sup>1</sup>,  
Игнатова Ю.С.<sup>1</sup>, Дылева Ю.А.<sup>2</sup>, Груздева О.В.<sup>2</sup>, Барбараш О.А.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> ФГБОУ ВО «Кемеровский Государственный Медицинский Университет» Минздрава РФ, Кемерово, Россия

<sup>2</sup> ФГБНУ «Научно-исследовательский институт Комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Россия

## ВЛИЯНИЕ ЭМПАГЛИФЛОЗИНА НА ФИЛЬТРАЦИОННУЮ ФУНКЦИЮ ПОЧЕК У ПАЦИЕНТОВ С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА, ПОДВЕРГНУТЫХ ЧРЕСКОЖНОМУ КОРОНАРНОМУ ВМЕШАТЕЛЬСТВУ

|                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|---------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Цель                | Оценка влияния эмпаглифлозина на показатели гликемии и фильтрационную функцию почек у пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца (ИБС) в сочетании с сахарным диабетом (СД) 2 типа, подвергнутых чрескожному коронарному вмешательству (ЧКВ).                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| Материалы и методы  | В исследование включены 40 пациентов со стабильной ИБС и СД 2 типа (возраст: 63 (58; 65) года, длительность анамнеза СД 2 типа: 7 (4; 15) лет), которые имели показания для выполнения планового ЧКВ. Исходно уровень гликированного гемоглобина среди пациентов общей выборки составил 7,2 (6,5; 8,3) %, у 48,7% пациентов не были достигнуты целевые показатели гликемии. У 10,3% пациентов выявлено снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) менее 60 мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> . Методом простой рандомизации с помощью последовательно присвоенных номеров все испытуемые распределены на 2 группы. Первую группу составили 20 пациентов, которым назначали эмпаглифлозин 10 мг/сут. в дополнение к ранее принимаемой сахароснижающей терапии независимо от исходного уровня гликемического контроля. Пациенты группы сравнения (n=20) продолжали принимать ранее назначенную эндокринологом сахароснижающую терапию. Длительность наблюдения составила 6 месяцев. Статистическая обработка данных осуществлялась с помощью программы Statistica 10.0. |
| Результаты          | Терапия эмпаглифлозином привела к улучшению гликемического контроля, в группе сравнения статистически значимого изменения параметров гликемического контроля не произошло. В обеих группах произошло статистически значимое снижение СКФ за период наблюдения: медиана снижения СКФ составила – 6,0 (–16,0; 4,0) и –8,4 (–26,5; 2,5) мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> в основной и группе сравнения соответственно (p=0,646). Значимой динамики суточной протеинурии у пациентов, принимающих эмпаглифлозин, не зарегистрировано. В группе контроля произошло статистически значимое прогрессирование суточной экскреции белка с мочой (p=0,011) за время наблюдения.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| Заключение          | У пациентов с СД 2 типа, стабильной ИБС, подвергнутых ЧКВ, добавление эмпаглифлозина 10 мг в сутки к принимаемой сахароснижающей терапии ассоциировалось со значимым улучшением контроля гликемии. Снижение СКФ на фоне применения эмпаглифлозина статистически значимо не отличалось от аналогичного показателя группы пациентов, получающих другую сахароснижающую терапию.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| Ключевые слова      | Ишемическая болезнь сердца; сахарный диабет; нефропатия; эмпаглифлозин; чрескожное коронарное вмешательство                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| Для цитирования     | Khorlampenko A.A., Karetnikova V.N., Kochergina A.M., Ignatova J.S., Dyleva J.A., Gruzdeva O.V. et al. Effect of empagliflozin on renal filtration in patients with coronary heart disease undergoing percutaneous coronary intervention. Kardiologiya. 2020;60(6):63–68. [Russian: Хорлампенко А.А., Каретникова В.Н., Кочергина А.М., Игнатова Ю.С., Дылева Ю.А., Груздева О.В. и др. Влияние эмпаглифлозина на фильтрационную функцию почек у пациентов с ишемической болезнью сердца, подвергнутых чрескожному коронарному вмешательству. Кардиология. 2020;60(6):63–68]                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| Автор для переписки | Хорлампенко Алина Альбертовна. E-mail: alina.khorlampenko@gmail.com                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |

### Введение

Несмотря на некоторое снижение сердечно-сосудистой смертности среди пациентов с сахарным диабетом (СД) в последние годы, именно сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) сохраняют лидирующую позицию в структуре причин летальных исходов у данной категории больных [1]. Не менее опасным осложнением СД является диабетическая нефропатия, которая служит независимым предиктором сердечно-сосудистых осложнений и смерти [2].

Выбор оптимального сахароснижающего препарата, обеспечивающего достижение целевого гликемического контроля, но также замедление прогрессирования осложнений СД является актуальной проблемой. Эмпаглифлозин – препарат из группы ингибиторов натрийзависимого переносчика глюкозы 2 типа (SGLT-2) – в исследовании EMPAREG OUTCOME положительно влиял на такие факторы риска ССЗ как гиперлипидемия, избыточный вес и артериальная гипертензия (АГ), а также снижал риск развития

сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с СД 2 типа и установленным ССЗ [3]. Субанализ данного исследования выявил положительное влияние препарата на почечные исходы, в то же время механизмы этого влияния остаются до конца не изученными [4]. Интерес представляет влияние эмпаглифлозина на фильтрационную функцию почек у пациентов, подвергающихся рентгеноконтрастным вмешательствам, в частности чрескожным коронарным вмешательствам (ЧКВ), как наиболее часто выполняемому методу реваскуляризации миокарда при ишемической болезни сердца (ИБС), ввиду недостаточной изученности применения эмпаглифлозина у данной категории пациентов.

Целью исследования явилась оценка влияния эмпаглифлозина на показатели гликемии и фильтрационную функцию почек у пациентов со стабильной ИБС в сочетании с СД 2 типа, подвергнутых ЧКВ.

## Материалы и методы

Проведение исследования было одобрено локальным этическим комитетом учреждения. Перед включением в исследование все пациенты подписали добровольное информированное согласие. В исследовании приняли участие 40 пациентов со стабильной ИБС и СД 2 типа, с наличием показаний к выполнению планового ЧКВ. Критерии исключения из исследования: предшествующая реваскуляризация

миокарда, острый коронарный синдром, декомпенсация хронической сердечной недостаточности, обострение сопутствующей патологии, снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) менее 45 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, возраст старше 85 лет на момент включения в исследование.

Методом простой рандомизации с помощью последовательно присвоенных номеров все испытуемые были распределены на 2 группы. Первую группу составили 20 пациентов (10 мужчин и 10 женщин), которые дали согласие на прием эмпаглифлозина в дополнение к ранее принимаемой сахароснижающей терапии независимо от исходного уровня гликемического контроля. Препарат в дозе 10 мг/сут. назначали за 1 месяц до планового ЧКВ и на протяжении 5 месяцев в последующем (длительность лечения составила 6 месяцев). Во вторую группу вошли 20 пациентов (10 мужчин и 10 женщин), которые продолжали принимать ранее назначенную эндокринологом сахароснижающую терапию в течение всего периода исследования. Характеристика групп представлена в таблице 1.

Всем участникам исследования исходно и через 6 месяцев после рандомизации выполнялась оценка следующих лабораторных показателей: глюкоза венозной крови натощак, гликированный гемоглобин (HbA1c), а также общий анализ мочи (ОАМ), белок суточной мочи. Определение уровня сывороточного креатинина и расчет СКФ проводили ис-

Таблица 1. Клиническая характеристика групп на момент включения в исследование

| Показатель                                              | Группа 1<br>(эмпаглифлозин),<br>n=19 | Группа 2<br>(контроль),<br>n=20 | p     |
|---------------------------------------------------------|--------------------------------------|---------------------------------|-------|
| Мужчины, n (%)                                          | 10 (52,6)                            | 10 (50)                         | 1,000 |
| Возраст, лет                                            | 62 (59; 66)                          | 63 (59; 65)                     | 0,967 |
| Индекс массы тела, кг/м <sup>2</sup>                    | 35,2±6,4                             | 32,4±4,1                        | 0,246 |
| АГ в анамнезе, n (%)                                    | 19 (100,0)                           | 20 (100,0)                      | 1,000 |
| Длительность анамнеза СД 2, лет                         | 8,0 (6,0; 16,0)                      | 6,5 (5,0; 9,5)                  | 0,382 |
| Стадия ХБП по СКФ                                       |                                      |                                 |       |
| 1, n (%)                                                | 9 (47,4)                             | 8 (40,0)                        | 0,751 |
| 2, n (%)                                                | 8 (42,1)                             | 10 (50,0)                       | 0,751 |
| 3а, n (%)                                               | 2 (10,5)                             | 2 (10,0)                        | 1,000 |
| Стадия ХБП по уровню суточной протеинурии, А1, n (%)    | 19 (100)                             | 20 (100)                        | 1,000 |
| Длительность анамнеза ИБС, лет                          | 2,0 (2,0; 5,0)                       | 3,5 (3,0; 6,0)                  | 0,069 |
| ИМ в анамнезе, n (%)                                    | 7 (36,8)                             | 10 (50,0)                       | 0,523 |
| Многососудистое поражение коронарных артерий, n (%)     | 12 (63,2)                            | 14 (70,0)                       | 0,741 |
| Объем вводимого контрастного вещества, мл               | 200 (100;200)                        | 200 (160;240)                   | 0,424 |
| Прием иАПФ/БРА, n (%)                                   | 17 (89,5)                            | 19 (95,0)                       | 0,605 |
| Прием статинов, n (%)                                   | 17 (89,5)                            | 17 (85,0)                       | 1,000 |
| Сахароснижающая терапия                                 |                                      |                                 |       |
| Диета, n (%)                                            | 2 (10,5)                             | 3 (15,0)                        | 1,000 |
| ПССП, n (%)                                             | 8 (42,2)                             | 14 (70,0)                       | 0,111 |
| Инсулинотерапия, n (%)                                  | 2 (10,5)                             | 1 (5,0)                         | 1,000 |
| Комбинированная терапия (инсулинотерапия + ПССП), n (%) | 7 (36,8)                             | 2 (10,0)                        | 0,065 |

Данные представлены в виде  $M \pm StD$ ; n (%); Me (Q25; Q75).

АГ – артериальная гипертензия, БРА – блокаторы рецепторов к ангиотензину II, иАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента; ИБС – ишемическая болезнь сердца, ИМ – инфаркт миокарда, ПССП – пероральные сахароснижающие препараты, СД – сахарный диабет, ХБП – хроническая болезнь почек.



ходно, через 48 часов после процедуры ЧКВ и через 6 месяцев после рандомизации.

Уровень глюкозы сыворотки определяли гексокиназным методом, уровень HbA1c исследован ферментативным методом по конечной точке на автоматическом биохимическом анализаторе Konelab 30i. Уровень креатинина сыворотки был определен методом Яффе с помощью стандартных тест систем фирмы Thermo Fisher Scientific (Германия) на автоматическом биохимическом анализаторе Konelab 30i. Фильтрационная функция почек оценивалась при расчете СКФ по формуле CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration, [2009 г., модификация 2011 г.]). ОАМ выполняли с использованием тест-полосок UrineRS H10 (НТИ, США) на автоматическом анализаторе мочи CL-500 (НТИ, США). Количественное определение концентрации белка в суточной моче проводили колориметрическим методом на основе реакции с красителем пирогалловым красным на анализаторе Белур 600 (Россия). Для оценки бактериурии проводили микроскопию осадка мочи.

Оценка возникновения нежелательных явлений и побочных реакций на фоне приема эмпаглифлозина проводилась на протяжении всего периода исследования. Развитие гипогликемических состояний фиксировалось пациентами самостоятельно при возникновении типичной симптоматики и снижении уровня глюкозы крови менее 3,9 ммоль/л. Для профилактики острого повреждения почек при введении рентгеноконтрастного вещества за 48 часов до проведения ЧКВ пациенты прекращали прием эмпаглифлозина, а также метформина, если таковой ранее был назначен. В период отмены сахароснижающих препаратов гипергликемию корректировали введением инсулина короткого действия под контролем уровней тощачковой и постпрандиальной гликемии. Через 48 часов после рентгеноконтрастной процедуры возобновляли прием отмененных препаратов после контроля уровня сывороточного креатинина. Диагностику острого повреждения почек, связанного с введением рентгеноконтрастного вещества, проводили в соответствии с рекомендациями KDIGO [5].

Статистическая обработка данных осуществлялась с помощью программы Statistica 10.0. Для проверки статистических гипотез о виде распределения использовали критерий Колмогорова-Смирнова с поправкой Лиллиефоса и критерий Шапиро-Уилка. Для описания количественных переменных с нормальным распределением использовали среднее  $\pm$  стандартное отклонение. Количественные переменные с отличным от нормального распределением представлены в виде медианы с указанием межквартильного размаха (первая и третья квартили). Определение различий количественных показателей между двумя независимыми группами проводилось с помощью U-критерия Манна-Уитни (p). Анализ различия частот в двух независимых группах проводили с использованием таблиц сопря-

женности 2x2 по точному критерию Фишера с двусторонней доверительной вероятностью (pF). Две зависимые переменные сравнивались с помощью критерия Вилкоксона (pW). Для сравнения долей в зависимых выборках использовали Q-критерий Кохрена (pQ). Анализ показателей при повторных измерениях оценивали с использованием критерия Фридмана с последующим проведением апостериорных сравнений переменных критерием Вилкоксона. Величину уровня статистической значимости p принимали равной 0,05.

## Результаты

На момент включения в исследование пациенты групп сравнения были сопоставимы по основным клинико-анамнестическим характеристикам. Завершили исследование 39 пациентов (19 человек из группы, принимающих эмпаглифлозин (одна пациентка прекратила прием препарата в связи с развитием нежелательного явления) и 20 пациентов из группы сравнения). Все пациенты, включенные в исследование, имели АГ. Большинство пациентов из обеих групп в составе антигипертензивной терапии принимали препараты, блокирующие ренин-ангиотензин-альдостероновую систему. Гиполипидемическая терапия статинами применялась одинаково часто в обеих группах пациентов.

Доли пациентов с многососудистым поражением коронарного русла по данным коронароангиографии, а также с перенесенным инфарктом миокарда (ИМ) были сопоставимы в обеих группах. Решение о выборе метода реваскуляризации у каждого пациента принималось консилиумом специалистов с участием кардиолога, рентгенэндоваскулярного хирурга и кардиохирурга, в ходе которого были определены показания к проведению ЧКВ. По объему использованного контрастного вещества во время процедуры различий между группами не выявлено.

Длительность анамнеза СД 2 типа не различалась между группами. По частоте применения различных пероральных сахароснижающих препаратов исследуемые группы не различались (табл. 2). Исходно около 60% пациентов из группы эмпаглифлозина и 40% из группы сравнения имели неудовлетворительный контроль углеводного обмена по данным уровня HbA1c. Терапия эмпаглифлозином привела к улучшению гликемического контроля. Так, к концу исследования только у 31,6% пациентов, принимающих эмпаглифлозин, отмечено недостижение индивидуального целевого уровня HbA1c. В подгруппе пациентов с исходно нецелевым уровнем гликемического контроля медиана снижения HbA1c за период наблюдения составила  $-1,8$  ( $-2,3$ ;  $-0,5$ ) % против  $-0,5$  ( $-1,8$ ;  $0,25$ ) % в подгруппе пациентов с целевыми значениями гликемии. Эпизодов гипогликемии у пациентов, принимающих эмпаглифлозин, не зарегистрировано. В группе сравнения статистически значимого изменения параметров гликемического кон-

троля не произошло. Динамика маркеров гликемии обеих групп отражена в таблице 3.

Исходно показатели почечной функции, оцениваемой по СКФ, статистически значимо не различались между группами. Через 48 часов после выполнения ЧКВ статистически значимого снижения СКФ не было отмечено в обеих группах. Напротив, через 6 месяцев исследования СКФ статистически значимо снизилась как в основной группе, так и в группе сравнения ( $p < 0,05$  для всех). Различий между группами по показателю снижения СКФ в течение 6 месяцев не выявлено.

Значимой динамики суточной протеинурии у пациентов, принимающих эмпаглифлозин, не зарегистрировано. В группе сравнения произошло статистически значимое прогрессирование суточной экскреции белка с мочой в течение 6 месяцев наблюдения. Показатели динамики изменения суточной протеинурии статистически значимо не различались между группами. Динамика показателей состояния почек в исследуемых группах представлена в таблице 4.

В основной группе зарегистрирован один случай острого повреждения почек при проведении рентгеноконтраст-

ной процедуры согласно критериям KDIGO [5]. Поскольку СКФ не достигла уровня, требующего отмены препарата, терапия была возобновлена после стабилизации уровня суточного креатинина. К концу исследования восстановления СКФ до исходного уровня не отмечено.

В течение первого месяца после инициации терапии у 36,8% ( $n=7$ ) пациентов из группы эмпаглифлозина после начала терапии в ОАМ выявлена бактериурия, при этом клинические признаки инфекции мочевыводящих путей отсутствовали, таким образом, можно говорить о бессимптомной бактериурии. Кроме того, 2 пациентки, принимавшие эмпаглифлозин, субъективно отметили появление симптомов генитальной инфекции: зуд и жжение в области наружных половых органов. Одна пациентка прекратила прием препарата по поводу данного осложнения, во втором случае побочный эффект нивелирован усилением мер индивидуальной гигиены.

## Обсуждение

Согласно имеющимся данным, исследования с назначением эмпаглифлозина пациентам, которым запланирова-

**Таблица 2.** Группы пероральных сахароснижающих препаратов, используемых в исследуемых группах, до начала исследования

| Группы препаратов                                | Группа 1<br>(эмпаглифлозин),<br>$n=15$ | Группа 2<br>(контроль),<br>$n=16$ | $p$   |
|--------------------------------------------------|----------------------------------------|-----------------------------------|-------|
| Бигуаниды, $n$ (%)                               | 7 (46,6)                               | 10 (62,4)                         | 0,523 |
| Производные сульфонилмочевины, $n$ (%)           | 4 (26,7)                               | 1 (6,3)                           | 0,182 |
| иДПП-4*, $n$ (%)                                 | –                                      | 1 (6,3)                           | 1,000 |
| Бигуаниды+производные сульфонилмочевины, $n$ (%) | 4 (26,7)                               | 4 (25,0)                          | 1,000 |

\* – иДПП-4 – ингибиторы фермента дипептидилпептидазы 4.

**Таблица 3.** Динамика показателей гликемического контроля в исследуемых группах

| Показатели                                            | Группа 1<br>(эмпаглифлозин),<br>$n=19$ | Группа 2<br>(контроль),<br>$n=20$ | $P_{1-2}$    |
|-------------------------------------------------------|----------------------------------------|-----------------------------------|--------------|
| <b>Гликемия натощак, ммоль/л</b>                      |                                        |                                   |              |
| Исходно                                               | 10,1 (7,8; 11,7)                       | 7,45 (6,5; 9,8)                   | 0,074        |
| 6 месяцев                                             | 7,4 (6,1; 10,3)                        | 8,0 (6,5; 9,5)                    | 0,771        |
| Динамика $_{исх-6\text{ мес}}$ ммоль/л                | -1,2 (3,0; 0,7)                        | 0,05 (-1,2; 0,75)                 | <b>0,046</b> |
| $p$ исходно-6 мес                                     | $p=0,013$                              | $p=0,586$                         |              |
| <b>НbA1c, %</b>                                       |                                        |                                   |              |
| Исходно                                               | 8,0 (6,7; 9,1)                         | 7,0 (6,3; 7,7)                    | 0,061        |
| 6 месяцев                                             | 6,7 (5,8; 7,9)                         | 7,6 (6,3; 9,1)                    | <b>0,026</b> |
| Динамика $_{исх-6\text{ мес}}$ %                      | -1,1 (-2,3; -0,2)                      | 0,6 (-0,4; 1,6)                   | <b>0,003</b> |
| $p$ исходно-6 мес                                     | <b>0,005</b>                           | 0,198                             |              |
| <b>Недостижение целевого НbA1c, <math>n</math>, %</b> |                                        |                                   |              |
| Исходно                                               | 11 (57,9)                              | 8 (40,0)                          | 0,343        |
| 6 месяцев                                             | 6 (31,6)                               | 10 (50,0)                         | 0,191        |
| $p$ исходно-6 мес                                     | <b>0,025</b> ; ( $Q=5,0$ , $df=1$ )    | 0,480; ( $Q=0,5$ , $df=1$ )       |              |

Данные представлены в виде Me ( $Q_{25}$ ;  $Q_{75}$ ). Шрифтом выделены статистически значимые различия.

Таблица 4. Динамика показателей состояния почек в исследуемых группах

| Показатели                                                | Группа 1<br>(эмпаглифлозин),<br>n=19                                                                                 | Группа 2<br>(контроль),<br>n=20                                                                                      | P <sub>1-2</sub> |
|-----------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------|
| <b>СКФ, мл/мин/1,73 м<sup>2</sup></b>                     |                                                                                                                      |                                                                                                                      |                  |
| Исходно                                                   | 87 (71; 97)                                                                                                          | 89 (76; 98)                                                                                                          | 0,771            |
| Через 48 часов после ЧКВ                                  | 84 (65; 98)                                                                                                          | 94 (76; 99)                                                                                                          | 0,478            |
| Динамика <sub>исх-48 час</sub> мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> | -2,0 (-7,0; 2,0)                                                                                                     | -5,0 (-7,0; 4,5)                                                                                                     | 0,945            |
| 6 месяцев                                                 | 77 (63; 94)                                                                                                          | 76 (58; 91)                                                                                                          | 0,569            |
| Динамика <sub>исх-6 мес</sub> мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>  | -6,0 (-16; 4)                                                                                                        | -8,4 (-26,5; 2,5)                                                                                                    | 0,646            |
| P ( <sub>исх-48 час-6 мес</sub> )                         | <b>0,021</b> ( $\chi^2=7,68$ , df=2)<br>p <sub>1-2</sub> =0,268; p <sub>1-3</sub> =0,046;<br>p <sub>2-3</sub> =0,457 | <b>0,020</b> ( $\chi^2=7,77$ , df=2)<br>p <sub>1-2</sub> =0,489; p <sub>1-3</sub> =0,033;<br>p <sub>2-3</sub> =0,035 |                  |
| <b>Суточная протеинурия, мг/сут</b>                       |                                                                                                                      |                                                                                                                      |                  |
| Исходно                                                   | 40 (0; 60)                                                                                                           | 51 (0; 72)                                                                                                           | 0,646            |
| 6 месяцев                                                 | 46 (35; 90)                                                                                                          | 71 (66; 83)                                                                                                          | 0,061            |
| Динамика <sub>исх-6 мес</sub> мг/сут                      | 0 (-20; 58)                                                                                                          | 48 (14; 75)                                                                                                          | 0,074            |
| P                                                         | 0,268                                                                                                                | <b>0,011</b>                                                                                                         |                  |

Данные представлены в виде Me (Q25; Q75). Шрифтом выделены статистически значимые различия.

но ЧКВ, ранее не проводились. В наше исследование включены пациенты с СД 2 типа и ИБС с наличием показаний для выполнения ЧКВ как модель высокого риска почечного повреждения. Полученные результаты показывают, что назначение эмпаглифлозина в дополнение к ранее принимаемой сахароснижающей терапии позволило статистически значимо снизить уровень HbA1c. К концу исследования 73,7% пациентов основной группы достигли индивидуального целевого уровня HbA1c, причем наибольшее снижение параметров гликемии отмечено в подгруппе пациентов с исходно нецелевым уровнем HbA1c. Таким образом, назначение эмпаглифлозина за 1 месяц до проведения ЧКВ может, вероятно, стать одним из эффективных инструментов для достижения компенсации СД перед процедурой реваскуляризации [6].

В проведенном исследовании снижение СКФ за 6-месячный период наблюдения отмечено у пациентов обеих групп, при этом медиана снижения СКФ значимо не различалась между ними. В группе сравнения через 6 месяцев отмечено статистически значимое прогрессирование суточной экскреции белка, однако уровень протеинурии в этой группе сохранялся в пределах той же категории, что и на момент включения в исследование, то есть, нормальной или незначительно повышенной.

Субанализ исследования EMPA-REG OUTCOME [4] показал, что прием эмпаглифлозина ассоциировался с замедлением прогрессирования почечной дисфункции. У пациентов, принимающих эмпаглифлозин, прогрессирование макроальбуминурии, удвоение уровня сывороточного креатинина, а также начало заместительной почечной терапии или смерть, связанная с заболеванием почек, регистрировались статистически значимо реже, чем в группе плацебо (отношение рисков = 0,61; 95% доверительный интервал 0,53–0,70; p<0,001). В тоже время раз-

личий в частоте новых случаев альбуминурии между группами не выявлено.

Анализ литературных данных показывает, что назначение ингибиторов SGLT-2 ассоциируется со снижением СКФ примерно на 4–6 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> в период инициации терапии с последующей ее стабилизацией [7], что связано с повышением тонуса приносящей артериолы и уменьшением гиперфильтрации на фоне применения препаратов этой группы [8]. В исследовании с использованием экспериментальной модели диабета на мышах показано, что прием эмпаглифлозина не приводил к уменьшению числа функционирующих нефронов, что означает отсутствие прямого влияния препарата на морфологию почек [9].

Положительное влияние ингибиторов SGLT-2 на экскрецию белка с мочой при диабетической нефропатии подтверждены в ряде клинических и экспериментальных работ. Так, на модели диабетической нефропатии у мышей помимо антигипергликемического эффекта назначение эмпаглифлозина ассоциировалось со значимым снижением уровня альбуминурии независимо от наличия гипертензии [10]. В настоящее время зарегистрировано несколько клинических исследований по оценке влияния ингибиторов SGLT-2 на почечные исходы у пациентов с недиабетической нефропатией, однако результаты данных исследований еще не опубликованы [11]. В то же время, в экспериментальной работе при недиабетической нефропатии с использованием эмпаглифлозина показаны противоречивые результаты в отношении суточной протеинурии [12]. Таким образом, нефропротекция при применении ингибиторов SGLT-2 может быть опосредована гипогликемическим, противовоспалительным и, возможно, другими плеiotропными эффектами. В проведенном исследовании на фоне применения эмпаглифлозина у одного пациента произошло развитие острого повреждения почек после рентгеноконтрастной процеду-



ры. В ходе исследования EMPA-REG OUTCOME частота развития случаев острой почечной недостаточности в группе эмпаглифлозина составила 11,2% у пациентов со СКФ менее 60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> и 3,2% у пациентов со СКФ 60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> и более, а в группе сравнения – у 14,3% и 3,9% соответственно, однако в исследование пациенты, которым запланировано ЧКВ, не включались [4].

В настоящем исследовании у 36,8% пациентов, принимающих эмпаглифлозин, имелась бессимптомная бактериурия. Согласно литературным данным, распространенность бессимптомной бактериурии среди пациентов с СД варьирует от 9 до 27% у женщин и от 0,7 до 11% у мужчин [13]. В то же время в исследованиях с использованием ингибиторов SGLT-2 отмечалась меньшая частота бактериурии [14]. Несоответствие полученных данных с ранее опубликованными данными можно, вероятно, объяснить неоднородностью выборок, в том числе различиями в размере выборок, а также различиями в методе скрининга.

## Заключение

Добавление эмпаглифлозина 10 мг/сут к ранее принимаемой сахароснижающей терапии за 1 месяц до проведе-

ния ЧКВ и в течение 5 месяцев после позволяет достигать значимого улучшения контроля гликемии. Снижение СКФ на фоне применения эмпаглифлозина статистически значимо не отличалось от аналогичного показателя группы пациентов, получающих другую сахароснижающую терапию, как через 48 часов после введения контрастного вещества, так и в течение 6 месяцев наблюдения.

Перспективно дальнейшее изучение эффектов эмпаглифлозина на частоту развития острого почечного повреждения, связанного с введением контрастного средства, а также течение ИБС, хронической болезни почек в долгосрочной перспективе, включая пациентов без нарушений углеводного обмена.

## Ограничения исследования

Ограничениями исследования являются немногочисленность выборки, а также отсутствие оценки более ранних маркеров почечной дисфункции.

*Конфликт интересов отсутствует.*

**Статья поступила 17.09.19**

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Wright AK, Kontopantelis E, Emsley R, Buchan I, Sattar N, Rutter MK et al. Life Expectancy and Cause-Specific Mortality in Type 2 Diabetes: A Population-Based Cohort Study Quantifying Relationships in Ethnic Subgroups. *Diabetes Care*. 2017;40(3):338–45. DOI: 10.2337/dc16-1616
2. Svensson MK, Cederholm J, Eliasson B, Zethelius B, Gudbjörnsdottir S. Albuminuria and renal function as predictors of cardiovascular events and mortality in a general population of patients with type 2 diabetes: A nationwide observational study from the Swedish National Diabetes Register. *Diabetes and Vascular Disease Research*. 2013;10(6):520–9. DOI: 10.1177/1479164113500798
3. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S et al. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *New England Journal of Medicine*. 2015;373(22):2117–28. DOI: 10.1056/NEJMoa1504720
4. Wanner C, Inzucchi SE, Lachin JM, Fitchett D, von Eynatten M, Mattheus M et al. Empagliflozin and Progression of Kidney Disease in Type 2 Diabetes. *New England Journal of Medicine*. 2016;375(4):323–34. DOI: 10.1056/NEJMoa1515920
5. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Acute Kidney Injury Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. *Kidney International Supplements*. 2012;2(1):1–138. [Av. at: [http://www.nephro.ru/content/files/standards/KDIGO\\_GN\\_AKI\\_anemia.pdf](http://www.nephro.ru/content/files/standards/KDIGO_GN_AKI_anemia.pdf)]
6. Michurova M.S., Kononenko I.V., Smirnova O.M., Kalashnikov V.Yu. Effects of diabetes compensation by various classes of antihyperglycemic agents on endovascular intervention outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes mellitus*. 2014;17(1):34–40. [Russian: Мичурова М.С., Кононенко И.В., Смирнова О.М., Калашников В.Ю. Влияние компенсации углеводного обмена и вида гипогликемизирующей терапии на исходы эндоваскулярных вмешательств у больных сахарным диабетом 2 типа. *Сахарный диабет*. 2014;17(1):34–40]. DOI: 10.14341/DM2014134-40
7. Dekkers CCJ, Gansevoort RT, Heerspink HJL. New Diabetes Therapies and Diabetic Kidney Disease Progression: the Role of SGLT-2 Inhibitors. *Current Diabetes Reports*. 2018;18(5):27. DOI: 10.1007/s11892-018-0992-6
8. Zou H, Zhou B, Xu G. SGLT2 inhibitors: a novel choice for the combination therapy in diabetic kidney disease. *Cardiovascular Diabetology*. 2017;16(1):65. DOI: 10.1186/s12933-017-0547-1
9. Kidokoro K, Cherney DZI, Bozovic A, Nagasu H, Satoh M, Kanda E et al. Evaluation of Glomerular Hemodynamic Function by Empagliflozin in Diabetic Mice Using In Vivo Imaging. *Circulation*. 2019;140(4):303–15. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.037418
10. Gembardt F, Bartaun C, Jarzebska N, Mayoux E, Todorov VT, Hohenstein B et al. The SGLT2 inhibitor empagliflozin ameliorates early features of diabetic nephropathy in BTBR ob/ob type 2 diabetic mice with and without hypertension. *American Journal of Physiology-Renal Physiology*. 2014;307(3):F317–25. DOI: 10.1152/ajprenal.00145.2014
11. Gonzalez DE, Foresto RD, Ribeiro AB. SGLT-2 inhibitors in diabetes: a focus on renoprotection. *Revista da Associação Médica Brasileira*. 2020;66(Suppl 1):s17–24. DOI: 10.1590/1806-9282.66.s1.17
12. Kulikov A.N., Beresneva O.N., Parastaeva M.M., Okovityi S.V., Ivanova G.T., Ivkin D.Yu. et al. Influence of empagliflozin on the kidneys in normoglycemic rats with heart failure. *Nefrologia*. 2017;21(2):83–92. [Russian: Куликов А.Н., Береснева О.Н., Парастаева М.М., Оковитый С.В., Иванова Г.Т., Ивкин Д.Ю. и др. Влияние эмпаглифлозина на состояние почек у нормогликемических крыс с сердечной недостаточностью. *Нефрология*. 2017;21(2):83–92]
13. Volgina G.V. Asymptomatic bacteriuria: modern management and treatment Lecture. *Nephrology and Dialysis*. 2012;14(1):6–14. [Russian: Волгина Г.В. Бессимптомная бактериурия – современная тактика диагностики и лечения (лекция). *Нефрология и диализ*. 2012;14(1):6–14]
14. Nicolle LE, Capuano G, Ways K, Usiskin K. Effect of canagliflozin, a sodium glucose co-transporter 2 (SGLT2) inhibitor, on bacteriuria and urinary tract infection in subjects with type 2 diabetes enrolled in a 12-week, phase 2 study. *Current Medical Research and Opinion*. 2012;28(7):1167–71. DOI: 10.1185/03007995.2012.689956

Бессонов И. С.<sup>1</sup>, Кузнецов В. А.<sup>1</sup>, Дьякова А. О.<sup>1</sup>, Горбатенко Е. А.<sup>1</sup>,  
Евлампиева Л. Г.<sup>1</sup>, Кичерова О. А.<sup>2</sup>, Рейхерт Л. И.<sup>2</sup>, Нямцу А. М.<sup>3</sup>, Гулятьева Е. П.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> «Тюменский кардиологический научный центр», ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр» РАН, Томск, Россия

<sup>2</sup> ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» Минздрава России, Тюмень, Россия

<sup>3</sup> ГАУ «Медицинский информационно-аналитический центр», Тюмень, Россия

## ЭНДОВАСКУЛЯРНАЯ РЕВАСКУЛЯРИЗАЦИЯ ПРИ ОСТРОМ ИНФАРКТЕ МИОКАРДА С ПОДЪЕМОМ СЕГМЕНТА ST: РЕЗУЛЬТАТЫ 10-ЛЕТНЕГО НАБЛЮДЕНИЯ

|                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|---------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Цель                | Изучение отдаленных результатов и выявление предикторов смерти у пациентов с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST (ОИМпST), подвергшихся эндоваскулярной реваскуляризации.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| Материал и методы   | В исследование были включены 283 пациента, вошедших в госпитальный регистр чрескожных коронарных вмешательств (ЧКВ) при ОИМпST в период с 2006 по 2009 г. При анализе 10-летних результатов оценивали общую смертность и смертность от сердечно-сосудистых заболеваний, частоту повторного инфаркта миокарда (ИМ), повторной реваскуляризации, инсультов, рестенозов и тромбозов стентов. Кроме того, оценивали комбинированную конечную точку МАССЕ (Major Adverse Cardiovascular and Cerebrovascular Events), которая включает смерть, рецидив ИМ, повторное ЧКВ, рестеноз и тромбоз стента, коронарное шунтирование, инсульт.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| Результаты          | Информация о состоянии здоровья была получена у 204 (72,1%) пациентов. Средний период наблюдения составил 120,1±9,5 мес. Смертность от всех причин составила 25,5%, при этом смерть от сердечно-сосудистых причин определялась в 19,1% случаев. Повторный ИМ развился у 21,6% больных, при этом в 1,5% случаев – вследствие тромбоза имплантированных ранее стентов. Повторные ЧКВ были выполнены у 31,9% пациентов, в 13,7% случаев по поводу рестеноза в стенте. Коронарное шунтирование было выполнено у 5,4% больных. Частота развития инсульта составила 10,3%. Основные сердечно-сосудистые и сосудисто-мозговые осложнения (МАССЕ) за период наблюдения определялись у 60,3% пациентов. По данным регрессионной модели пропорциональных рисков Кокса, возраст ≥65 лет (отношение рисков – ОР 3,75 при 95% доверительном интервале – ДИ от 1,75 до 8,03; p=0,001) и неполная реваскуляризация коронарного русла (ОР 3,09 при 95% ДИ от 1,52 до 6,30; p=0,002) явились независимыми предикторами смерти по данным 10-летнего наблюдения. |
| Заключение          | Таким образом, через 10 лет после эндоваскулярной реваскуляризации у пациентов с ОИМпST определялись умеренные показатели смертности при высокой частоте развития основных сердечно-сосудистых и сосудисто-мозговых осложнений (МАССЕ). При этом ведущими причинами летальных исходов были повторные сердечно-сосудистые осложнения. Основными предикторами смерти в предстоящий 10-летний период являлись возраст ≥65 лет и неполная реваскуляризация миокарда.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| Ключевые слова      | Острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST; чрескожные коронарные вмешательства; отдаленные результаты                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| Для цитирования     | Bessonov I. S., Kuznetsov V. A., Dyakova A. O., Gorbatenko E. A., Evlampieva L. G., Kicherova O. A. et al. Percutaneous Coronary Interventions in Patients With ST-Elevation Myocardial Infarction: 10-Years Follow-up. Kardiologiya. 2020;60(6):69–75. [Russian: Бессонов И. С., Кузнецов В. А., Дьякова А. О., Горбатенко Е. А., Евлампиева Л. Г., Кичерова О. А. и др. Эндоваскулярная реваскуляризация при остром инфаркте миокарда с подъемом сегмента ST: результаты 10-летнего наблюдения. Кардиология. 2020;60(6):69–75.]                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| Автор для переписки | Бессонов Иван Сергеевич. E-mail: Ivan_Bessnv@mail.ru                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |

В настоящее время чрескожные коронарные вмешательства (ЧКВ) являются «золотым стандартом» лечения пациентов с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST (ОИМпST) [1]. Широкое внедрение в клиническую практику методов эндоваскулярной рева-

скуляризации и развитие сети региональных сосудистых центров в Российской Федерации сыграли значительную роль в снижении смертности от инфаркта миокарда (ИМ) и сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) [2, 3]. Однако оценка прогноза этих больных и выявление по-

тенциальных предикторов, определяющих этот прогноз, остаются актуальной клинической задачей.

В большинстве исследований, посвященных изучению отдаленных результатов лечения пациентов с острым ИМ, эндоваскулярная реперфузионная стратегия применялась лишь у малого числа больных [4–6]. В доступной литературе мы обнаружили только два исследования, анализирующих результаты за длительный период наблюдения у пациентов с ИМ после эндоваскулярной реваскуляризации [7, 8]. В исследовании A. Barchielli и соавт. [7], по данным 8-летнего наблюдения, частота развития основных кардиальных осложнений, включающих смерть, ИМ и экстренную реваскуляризацию, в группе выполнения ЧКВ составила 47,7%. В другом исследовании при регулярном использовании стратегии эндоваскулярной реваскуляризации при ОИМпСТ, по данным за 9 лет наблюдения, смертность колебалась от 16,8 до 23,5% в зависимости от типа используемых коронарных стентов [8]. Отсутствие аналогичных исследований в российской популяции больных обуславливает актуальность настоящего анализа. В связи с изложенным целью настоящей работы явились изучение 10-летних результатов и выявление предикторов смерти у пациентов с ОИМпСТ, подвергшихся эндоваскулярной реваскуляризации.

## Материал и методы

В исследование были включены 283 пациента, вошедших в госпитальный регистр ЧКВ при ОИМпСТ Тюменского кардиологического научного центра в период с 2006 по 2009 г. В период с 2016 по 2019 г. у пациентов были проанализированы 10-летние результаты вмешательств. Для получения информации о пациентах использовали следующий алгоритм: первоначально анализировали данные из электронной истории болезни для выявления повторных госпитализаций и визитов к кардиологу, проводили телефонные контакты с приглашением пациентов на очный визит, при невозможности очного визита выполняли опрос по телефону. В случае, если за период наблюдения пациент был госпитализирован в другую клинику, при телефонном опросе просили зачитать выписной эпикриз. В ряде случаев проводили письменное анкетирование по почте. Для повышения достоверности полученных результатов сверяли данные своей базы с базой смертности Государственного автономного учреждения Тюменской области «Медицинский информационно-аналитический центр».

У всех пациентов до и после ЧКВ оценивали степень коронарного кровотока в инфарктсвязанной артерии (ИСА) по шкале TIMI. Ангиографический успех определяли как восстановление коронарного кровотока TIMI 3, отсутствие пристеночных тромбов в артерии, окклюзии крупных боковых ветвей, 3-ю степень миокардаль-

ного свечения по шкале MBG (myocardial blush grade). При оценке госпитальных результатов лечения анализировали летальность, частоту рецидива ИМ, тромбоза стента и развития феномена no-reflow, который определялся как отсутствие перфузии миокарда (MBG 0–2 и/или кровотока менее TIMI 3) после восстановления проходимости инфарктсвязанной коронарной артерии (КА). Кроме того, оценивали комбинированный показатель – развитие основных сердечно-сосудистых и сосудисто-мозговых осложнений (MACCE – Major Adverse Cardiovascular and Cerebrovascular Events), включающий смерть, повторный нефатальный ИМ, повторное ЧКВ, рестеноз и/или тромбоз стента, коронарное шунтирование (КШ), инсульт.

Все вмешательства выполнялись с использованием трансфеморального доступа. Перед проведением ЧКВ все пациенты получали в нагрузочной дозе ацетилсалициловую кислоту (150–300 мг), клопидогрел (300–600 мг). Во время проведения ЧКВ всем пациентам интракоронарно вводился нефракционированный гепарин в дозе 7500 МЕ. В случае проведения догоспитального тромболизиса использовалась тенектеплаза. При неэффективности догоспитального тромболизиса выполнялось «спасительное» ЧКВ. Догоспитальный тромболизис считался неэффективным в следующих случаях: при снижении сегмента ST менее чем на 50% от исходного уровня через 90 мин, наличии гемодинамических нарушений, неадекватной электрической активности, усугублении симптомов ишемии. У всех больных анализировали временные показатели, такие как длительность болевого синдрома до поступления в стационар, время от поступления в стационар до реканализации артерии (время дверь–баллон), в случае применения догоспитального тромболизиса – время от начала болевого синдрома до введения тромболитического препарата и время от введения тромболитического препарата до проведения ЧКВ. В случае наличия двух- или многососудистого поражения коронарного русла эндоваскулярная реваскуляризация проводилась только на ИСА. В зависимости от ангиографической картины и клинического статуса пациентам рекомендовалось проведение ЧКВ поэтапно либо КШ после стабилизации состояния.

При анализе 10-летних результатов оценивали общую смертность и смертность от ССЗ, частоту развития повторного ИМ, повторной реваскуляризации (повторное ЧКВ и/или КШ в случае, если эти вмешательства не были запланированы при выписке), рестенозов и тромбозов ранее имплантированных стентов, а также частоту развития инсультов. Кроме того, оценивали комбинированную конечную точку MACCE, а также число пациентов, у которых полная реваскуляризация коронарного русла не была выполнена. Состояние неполной реваскуляриза-



ции коронарного русла констатировали при наличии стеноза более 50% от диаметра и/или окклюзии хотя бы одной из эпикардиальных КА диаметром более 1,5 мм [8].

Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием пакета статистических прикладных программ (SPSS Inc., версия 21.0). Результаты представлены в виде среднего и стандартного отклонения ( $M \pm SD$ ) при нормальном распределении; при асимметричном распределении значения представлены медианой ( $Me$ ) с интерквартильным размахом [25-й процентиль; 75-й процентиль]. Распределение количественных переменных определяли с помощью критерия Колмогорова–Смирнова. При сопоставлении количественных переменных при нормальном распределении использовали критерий  $t$  Стьюдента, при распределении, отличном от нормального, применяли непараметрический критерий Манна–Уитни. Для сопоставления качественных переменных использовали критерий хи-квадрат. Различия между группами считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ . Для определения факторов риска смерти за период наблюдения использовали регрессионную модель пропорциональных рисков Кокса. Выживаемость оценивали по методу Каплана–Мейера с использованием  $F$ -критерия Кокса и логарифмического рангового критерия (log-rank test).

## Результаты

Информация о состоянии здоровья была получена у 204 (72,1%) пациентов – у 32 (15,7%) больных на очном визите, у 172 (84,3%) при телефонном опросе или письменном анкетировании.

При анализе клинической характеристики (табл. 1) необходимо отметить, что большинство составили мужчины трудоспособного возраста. ИМ передней локализации, а также поражение передней межжелудочковой артерии были выявлены примерно в половине случаев. У большинства пациентов выполнялось первичное ЧКВ. У ряда пациентов на догоспитальном этапе проводилась тромболитическая терапия, при этом в 13 случаях догоспитальный тромболитизис был неэффективен. В этих случаях выполнялись «спасительные» ЧКВ. Более чем у 1/3 больных определялось многососудистое поражение коронарного русла. Стенты с антипролиферативным покрытием имплантировались менее чем в 1/4 всех случаев, а прямое стентирование ИСА (без предилатации и/или тромбоаспирации) было выполнено менее чем у 50% пациентов.

Госпитальные результаты лечения и результаты 10-летнего наблюдения представлены в табл. 2. При анализе результатов необходимо отметить, что летальность составила менее 4%. Средний период наблюдения достигал 120,1 $\pm$ 9,5 мес. За период наблюдения смертность от всех причин составила 25,5%. У 75% всех больных смерть на-

Таблица 1. Исходная клиничко-ангиографическая характеристика пациентов

| Показатель                                                                      |                                    | Число пациентов |      |
|---------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------|-----------------|------|
|                                                                                 |                                    | абс.            | %    |
| Средний возраст, годы (M±SD)                                                    |                                    | 57,1±9,7        |      |
| Мужской пол                                                                     |                                    | 159             | 77,9 |
| Курение                                                                         |                                    | 95              | 46,6 |
| Ожирение                                                                        |                                    | 74              | 36,3 |
| Артериальная гипертония в анамнезе                                              |                                    | 164             | 80,4 |
| СД в анамнезе                                                                   |                                    | 32              | 15,7 |
| Инсулинотерапия                                                                 |                                    | 16              | 50   |
| Хроническая болезнь почек                                                       |                                    | 2               | 1    |
| ИБС в анамнезе                                                                  |                                    | 79              | 38,7 |
| ИМ в анамнезе                                                                   |                                    | 36              | 17,6 |
| ЧКВ в анамнезе                                                                  |                                    | 17              | 8,3  |
| Острая сердечная недостаточность (класс по Killip)                              | I                                  | 181             | 88,7 |
|                                                                                 | II                                 | 12              | 5,9  |
|                                                                                 | III                                | 5               | 2,5  |
|                                                                                 | IV                                 | 6               | 2,9  |
| ИМ передней локализации                                                         |                                    | 99              | 48,5 |
| Тромболизис на догоспитальном этапе                                             |                                    | 24              | 11,8 |
| Первичное ЧКВ                                                                   |                                    | 180             | 88,2 |
| «Спасительное» ЧКВ                                                              |                                    | 13              | 6,4  |
| Локализация ИСА                                                                 | • ствол ЛКА                        | –               | –    |
|                                                                                 | • передняя межжелудочковая артерия | 91              | 44,6 |
|                                                                                 | • огибающая ветвь ЛКА              | 34              | 16,7 |
|                                                                                 | • правая коронарная артерия        | 75              | 36,8 |
|                                                                                 | • диагональные ветви               | –               | –    |
|                                                                                 | • ветви тупого края                | 5               | 2,5  |
|                                                                                 | • интермедиарная артерия           | 2               | 1    |
| Характер поражения коронарного русла                                            | • однососудистое                   | 100             | 49   |
|                                                                                 | • двухсосудистое                   | 40              | 19,6 |
|                                                                                 | • многососудистое                  | 64              | 31,4 |
| Неинфарктсвязанное гемодинамически значимое поражение ствола ЛКА                |                                    | 4               | 2    |
| Среднее число имплантированных стентов (M±SD)                                   |                                    | 1,2±0,5         |      |
| Прямое стентирование ИСА                                                        |                                    | 82              | 40,2 |
| Стенты с антипролиферативным покрытием                                          |                                    | 45              | 23,4 |
| Время от начала болевого синдрома до поступления в стационар, мин Ме [25%; 75%] |                                    | 120 [80; 210]   |      |
| Время от поступления в стационар до проведения ЧКВ, мин Ме [25%; 75%]           |                                    | 60 [45; 80]     |      |
| Время от начала болевого синдрома до проведения тромболизиса, мин (M±SD)        |                                    | 121,7±92,0      |      |
| Время от проведения тромболизиса до ЧКВ, мин (M±SD)                             |                                    | 411,5±230,1     |      |

СД – сахарный диабет; ИБС – ишемическая болезнь сердца; ИМ – инфаркт миокарда; ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство; ЛКА – левая коронарная артерия; ИСА – инфарктсвязанная артерия.

Таблица 2. Госпитальные результаты лечения и результаты 10-летнего наблюдения

| Показатель                                     | Госпитальные результаты |      | Результаты 10-летнего наблюдения |      |
|------------------------------------------------|-------------------------|------|----------------------------------|------|
|                                                | абс. число              | %    | абс. число                       | %    |
| Смерть от всех причин                          | 8                       | 3,9  | 52                               | 25,5 |
| Смерть от сердечно-сосудистых причин           | 8                       | 3,9  | 39                               | 19,1 |
| Рецидив/повторный нефатальный инфаркт миокарда | 2                       | 1,0  | 44                               | 21,6 |
| Тромбоз стента                                 | 2                       | 1,0  | 3                                | 1,5  |
| Повторное ЧКВ                                  | 2                       | 1,0  | 65                               | 31,9 |
| Рестеноз в стенте                              | –                       | –    | 28                               | 13,7 |
| Коронарное шунтирование                        | –                       | –    | 11                               | 5,4  |
| Инсульт                                        | –                       | –    | 21                               | 10,3 |
| МАССЕ                                          | 10                      | 4,9  | 123                              | 60,3 |
| Неполная реваскуляризация коронарного русла    | 103                     | 50,5 | 55                               | 27,0 |

ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство; МАССЕ – смерть, повторный нефатальный инфаркт миокарда, повторное ЧКВ, рестеноз и/или тромбоз стента, коронарное шунтирование, инсульт.

Таблица 3. Регрессионная модель пропорциональных рисков Кокса, демонстрирующая влияние переменных на смертность по данным 10-летнего наблюдения

| Показатель                                          | Однофакторный анализ   |        | Многофакторный анализ  |       |
|-----------------------------------------------------|------------------------|--------|------------------------|-------|
|                                                     | ОР (95% ДИ)            | p      | ОР (95% ДИ)            | p     |
| Возраст $\geq 65$ лет                               | 4,09 (от 2,26 до 7,41) | <0,001 | 3,75 (от 1,75 до 8,03) | 0,001 |
| Мужской пол                                         | 1,55 (от 0,69 до 3,48) | 0,289  | 2,21 (от 0,93 до 5,26) | 0,074 |
| Курение                                             | 0,62 (от 0,33 до 1,14) | 0,123  | 0,92 (от 0,41 до 2,07) | 0,838 |
| СД в анамнезе                                       | 0,65 (от 0,26 до 1,66) | 0,369  | 0,52 (от 0,19 до 0,45) | 0,522 |
| ИМ в анамнезе                                       | 1,52 (от 0,77 до 3,02) | 0,227  | 0,87 (от 0,39 до 1,93) | 0,865 |
| Многососудистое поражение коронарного русла         | 2,04 (от 1,13 до 3,70) | 0,019  | 1,16 (от 0,58 до 2,32) | 0,673 |
| Неполная реваскуляризация                           | 4,41 (от 2,43 до 8,00) | <0,001 | 3,09 (от 1,52 до 6,30) | 0,002 |
| Прямое стентирование ИСА                            | 0,75 (от 0,40 до 1,39) | 0,359  | 1,04 (от 0,54 до 2,01) | 0,899 |
| Уровень глюкозы при поступлении $\geq 7,77$ ммоль/л | 0,72 (от 0,38 до 1,37) | 0,317  | 0,70 (от 0,34 до 1,45) | 0,337 |
| Передняя локализация ИМ                             | 1,22 (от 0,68 до 2,21) | 0,508  | 1,05 (от 0,56 до 1,97) | 0,871 |
| Использование фармакоинвазивной стратегии           | 0,16 (от 0,02 до 1,19) | 0,074  | 0,23 (от 0,03 до 1,77) | 0,160 |
| Сниженная сократительная функция ЛЖ                 | 2,04 (от 1,13 до 3,70) | 0,018  | 1,14 (от 0,60 до 2,16) | 0,692 |

ОР – отношение рисков; ДИ – доверительный интервал; СД – сахарный диабет; ИМ – инфаркт миокарда; ЛЖ – левый желудочек; ИСА – инфарктсвязанная артерия.

ступила от сердечно-сосудистых причин. Более чем у 50% больных за период наблюдения регистрировались основные сердечно-сосудистые и сосудисто-мозговые осложнения (МАССЕ). За период наблюдения у  $\frac{1}{3}$  пациентов так и не была достигнута полная реваскуляризация миокарда.

В табл. 3 представлены данные одно- и многофакторного регрессионного анализа пропорциональных рисков Кокса. Предикторами смерти в предстоящий 10-летний период по данным многофакторного анализа явились возраст, а также неполная реваскуляризация коронарного русла.

На рис. 1 представлен анализ Каплана–Мейера, характеризующий общую выживаемость пациентов, а также выживаемость в зависимости от возраста и полноты реваскуляризации миокарда.

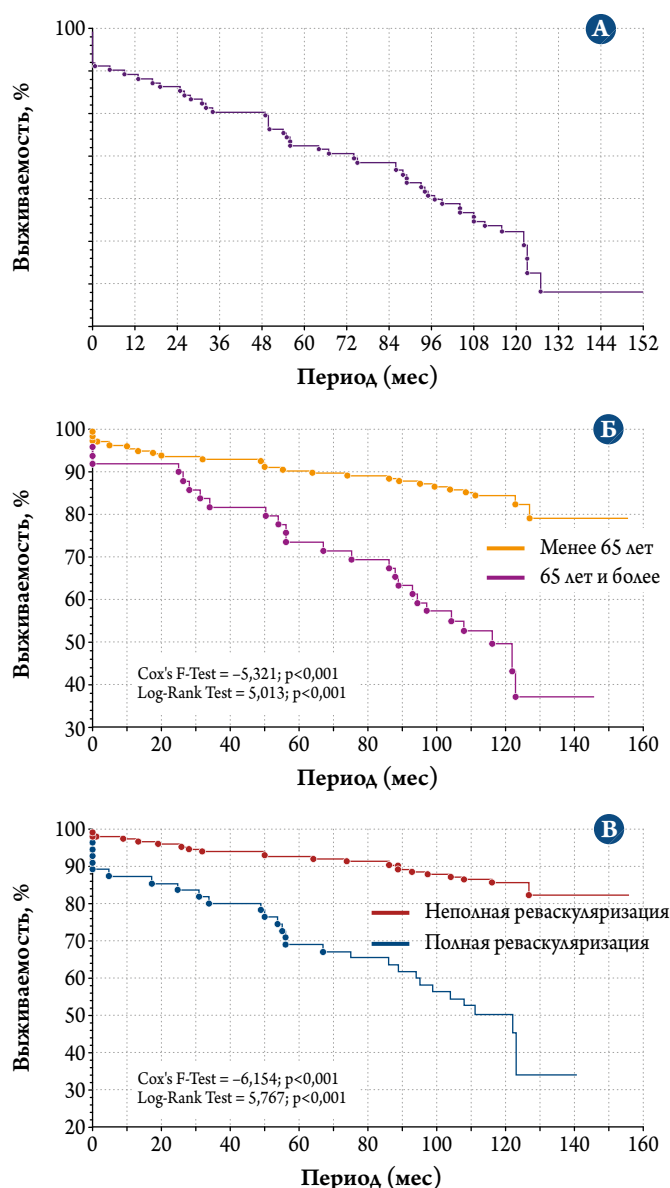
В конце периода наблюдения кумулятивная выживаемость пациентов составила 69% (рис. 1А). При этом кумулятивная выживаемость у больных в возрасте <65 лет составила 79,2%, в группе пациентов в возрасте  $\geq 65$  лет –

37,2% ( $p < 0,001$ ; рис. 1Б). Кумулятивная выживаемость пациентов в группе, где была выполнена полная реваскуляризация миокарда, составила 82,4%, а в группе неполной реваскуляризации – 34% ( $p < 0,001$ ; рис. 1В).

## Обсуждение

Полученные в нашем исследовании результаты продемонстрировали, что смертность при 10-летнем наблюдении пациентов после эндоваскулярной реваскуляризации по поводу ОИМпСТ составила 25,5%. Тем не менее в ряде проведенных ранее исследований, в которых также изучались отдаленные результаты пациентов после перенесенного ИМ, отдаленная смертность была выше. Так, по результатам анализа Томского регистра острого ИМ, смертность больных через 1 год наблюдения составила 11%, а через 5 лет наблюдения – 35% [4]. По результатам исследования TACOS, за 10 лет наблюдения смертность у пациентов с ОИМпСТ составила 52,5% [5]. При анализе данных Новозеландского регистра острого коронар-

**Рисунок 1.** Выживаемость по данным 10-летнего наблюдения (анализ Каплана–Мейера).



А – выживаемость в общей группе пациентов; Б – выживаемость в зависимости от возрастной группы; В – выживаемость в зависимости от полноты реваскуляризации.

ного синдрома (ОКС), по данным наблюдения длительностью от 10 лет до 13,5 года, смертность составила 58% [6]. Следует отметить, что результаты оценки отдаленной смертности в двух последних исследованиях более чем в 2 раза превышают наши данные.

При анализе причин различий по смертности, полученных в ряде проведенных ранее исследований с результатами нашего анализа, можно выделить два основных аспекта. Во-первых, в представленных исследованиях большинству пациентов не выполнялись ЧКВ. Так, в исследовании TACOS доля больных с выполненной эндоваскулярной реваскуляризацией составила лишь 24%. Пациентам, включенным в Новозеландский и Томский ре-

гистры, ЧКВ также регулярно не выполнялись. Вероятно, низкая частота использования эндоваскулярной стратегии реваскуляризации в приведенных исследованиях обуславливает высокую летальность как на госпитальном этапе (9,6% в исследовании TACOS, 14% по данным Новозеландского регистра ОКС, 17,1% по данным Томского регистра ОКС), так и при отдаленном наблюдении. О важности эндоваскулярной стратегии реваскуляризации также свидетельствуют результаты исследования A. Barchielli и соавт. [7], в котором, по данным 8-летнего наблюдения 875 пациентов с ОИМпСТ, проведение ЧКВ было независимым предиктором снижения смертности от всех причин (ОР 0,72 при 95% ДИ от 0,59 до 0,88;  $p = 0,001$ ).

Второй вероятной причиной более высокой смертности, полученной в ряде проведенных ранее исследований, является различие в возрасте пациентов. Так, по данным исследования Y. Plakht и соавт. [9], у пациентов в возрасте <65 лет 10-летняя смертность после перенесенного ИМ составила 18,5%, а в возрасте ≥65 лет – 69,7%. Нужно отметить, что медиана возраста в исследовании TACOS (жители Финляндии) на момент включения была 69 [59; 77] лет, в исследовании по данным Новозеландского регистра ОКС – 72 [58; 81] года, в то время как в нашем исследовании медиана возраста больных составила 56 [50; 64] лет. Закономерно, что у пациентов более старшего возраста смертность была выше. Это подтверждают результаты проведенного нами регрессионного анализа пропорциональных рисков Кокса, при котором возраст ≥65 лет был одним из независимых предикторов смерти по данным 10-летнего наблюдения. При этом смертность от ССЗ в структуре общей смертности в нашем исследовании была сопоставима с полученной в исследовании TACOS (75 и 73,9% соответственно) [5].

В ряде проведенных ранее исследований, в которых также регулярно применялась стратегия эндоваскулярной реваскуляризации, показатели смертности за 8 и 9 лет наблюдения были сопоставимы с данными, полученными в нашей работе [7, 8]. При этом результаты нашего исследования продемонстрировали высокую частоту развития у пациентов основных сердечно-сосудистых и цереброваскулярных осложнений (МАССЕ). Во многом это обусловлено прогрессированием атеросклероза, частым развитием повторных ИМ, инсультов, проведением повторных реваскуляризаций. Все это диктует необходимость строгого соблюдения рекомендаций по вторичной профилактике ССЗ и поиска возможных путей увеличения приверженности пациентов к назначенному лечению.

Результаты нашего исследования продемонстрировали, что неполная реваскуляризация миокарда у пациентов с ОИМпСТ является одним из основных предикторов



смерти в отдаленный период. Эти данные имеют большое значение для клинической практики, особенно в свете того, что современные рекомендации по реваскуляризации миокарда при ОКС не регламентируют данный вопрос [1].

Влияние неполной реваскуляризации на прогноз изучалось в ряде исследований. Так, в недавно опубликованном крупном рандомизированном исследовании COMPLETE, включавшем более 4000 пациентов, выполнение полной реваскуляризации миокарда при многососудистом поражении коронарного русла ассоциировалось со значительным снижением сердечно-сосудистой смертности и числа случаев развития ИМ (ОР 0,74 при 95% ДИ от 0,60 до 0,91;  $p=0,004$ ) [10]. Медиана наблюдения в этом исследовании составила 3 года. Полученные в нашем исследовании результаты продемонстрировали, что позитивный эффект полной реваскуляризации миокарда реализовывался уже на ранних сроках наблюдения, однако прогрессивное снижение кумулятивной выживаемости у пациентов с неполной реваскуляризацией миокарда определялось после 50 мес наблюдения. Влияние полной реваскуляризации миокарда на выживаемость при ОИМпСТ также было показано в ряде небольших рандомизированных исследований [11–13]. Важным представляется соблюдение лимитированного интервала времени между ЧКВ на ИСА и других КА, имеющих гемодинамически значимые поражения [14]. При этом ЧКВ на инфаркт-несвязанных КА могут быть выполнены поэтапно, в течение 45 дней после выписки из стационара [15]. В настоящее время отсутствует убедительная доказательная база в отношении оптимального временного интервала выполнения КШ после ЧКВ на ИСА [1].

В проведенных нами ранее исследованиях выявлены факторы, в значительной степени влияющие на госпитальные результаты лечения пациентов с ОИМпСТ [16, 17]. Среди них возраст пациентов  $\geq 65$  лет, высокий уровень гликемии при поступлении, возможность проведения прямого стентирования ИСА. Однако по результа-

там многофакторного анализа, влияние этих показателей на отдаленный прогноз не обнаружено.

Необходимо отметить, что наше исследование имеет ряд ограничений. В первую очередь они связаны с ретроспективным характером, а также с тем, что отдельные пациенты были потеряны для наблюдения. Мы выполняли сверку своих данных с базой ГАУ ТО «Медицинский информационно-аналитический центр», где содержится информация обо всех случаях смертности на территории Тюменской области. При этом некоторые пациенты могли переехать в другой регион. Кроме того, в проведенном исследовании мы не анализировали медикаментозную терапию и приверженность пациентов к лечению. При этом проблема низкой приверженности к лечению у больных после перенесенного ИМ является актуальной. Низкая приверженность к медикаментозной терапии является одним из факторов развития повторного ИМ [18].

## Заключение

Через 10 лет после эндоваскулярной реваскуляризации у пациентов с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST определялись умеренные показатели смертности при высокой частоте развития основных сердечно-сосудистых и сосудисто-мозговых осложнений (МАССЕ). Высокая частота развития таких осложнений была обусловлена частым развитием повторных инфарктов миокарда, инсультов, проведением повторной реваскуляризации вследствие прогрессирования атеросклероза. Ведущими причинами летальных исходов были повторные сердечно-сосудистые осложнения. Основными предикторами смерти в предстоящий 10-летний период являлись возраст  $\geq 65$  лет и неполная реваскуляризация миокарда.

*Конфликт интересов авторами не заявлен.*

**Статья поступила 15.12.20**

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Neumann F-J, Sousa-Uva M, Ahlsson A, Alfonso F, Banning AP, Benedetto U et al. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. European Heart Journal. 2019;40(2):87–165. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy394
2. Kuznetsov V.A., Yaroslavskaya E.I., Pushkarev G.S., Zyryanov I.P., Bessonov I.S., Gorbatenko E.A. et al. Interrelation of transcutaneous coronary interventions for acute forms of coronary heart disease and mortality parameters in tyumen region inhabitants. Russian Journal of Cardiology. 2014;19(6):42–6. [Russian: Кузнецов В.А., Ярославская Е.И., Пушкарев Г.С., Зырянов И.П., Бессонов И.С., Горбатенко Е.А. и др. Взаимосвязь чрескожных коронарных вмешательств при острых формах ишемической болезни сердца и показателей смертности населения Тюменской области. Российский кардиологический журнал. 2014;19(6):42–6]. DOI: 10.15829/1560-4071-2014-6-42-46
3. Alekhan B.G., Grigor'yan A.M., Staferov A.V. X-ray endovascular diagnostics and treatment of heart and vascular diseases in the Russian Federation 2016 year. -M.: LA Graphics; 2017. - 220 p. [Russian: Алексан Б.Г., Григор'ян А.М., Стаферов А.В. Рентгенэндоваскулярная диагностика и лечение заболеваний сердца и сосудов в Российской Федерации - 2016 год. - М.: ЛА Графикс; 2017. - 220с.]. ISBN 978-5-4465-1503-5
4. Garganeva A.A., Kuzheleva E.A., Aleksandrenko V.A. Populational study of long term outcomes of acute myocardial infarction in Tomsk. Russian Journal of Cardiology. 2017;22(11):27–30. [Russian: Гарганеева А.А., Кузелева Е.А., Александренко В.А. Популяционное исследование отдаленных исходов острого инфаркта миокарда в Томске. Российский кардиологический журнал. 2017;22(11):27–30]. DOI: 10.15829/1560-4071-2017-11-27-30
5. Konttila KK, Koivula K, Eskola MJ, Martiskainen M, Huhtala H, Virtanen VK et al. Poor long-term outcome in acute coronary syndrome in a real-life setting: Ten-year outcome of the TACOS study. Cardiology Journal. 2019; [Epub ahead of print]. DOI: 10.5603/CJ.a2019.0037

6. Ellis CJ, Gamble GD, Williams MJA, Matsis P, Elliott JM, Devlin G et al. All-Cause Mortality Following an Acute Coronary Syndrome: 12-Year Follow-Up of the Comprehensive 2002 New Zealand Acute Coronary Syndrome Audit. *Heart, Lung and Circulation*. 2019;28(2):245–56. DOI: 10.1016/j.hlc.2017.10.015
7. Barchielli A, Santoro GM, Balzi D, Carrabba N, Di Bari M, Gensini GF et al. Long-term prognosis after primary PCI in unselected patients with ST-elevation myocardial infarction: *Journal of Cardiovascular Medicine*. 2012;13(12):819–27. DOI: 10.2459/JCM.0b013e328356a29c
8. Giurgea G-A, Heuberger A, Babayev J, Winkler S, Schlager O, Lang IM et al. 9-year clinical follow-up of patients with ST-segment elevation myocardial infarction with Genous or TAXUS Liberté stents. *PLOS ONE*. 2018;13(8):e0201416. DOI: 10.1371/journal.pone.0201416
9. Plakht Y, Shiyovich A, Gilutz H. Predictors of long-term (10-year) mortality postmyocardial infarction: Age-related differences. *Soroka Acute Myocardial Infarction (SAMI) Project. Journal of Cardiology*. 2015;65(3):216–23. DOI: 10.1016/j.jcc.2014.06.001
10. Mehta SR, Wood DA, Storey RF, Mehran R, Bainey KR, Nguyen H et al. Complete Revascularization with Multivessel PCI for Myocardial Infarction. *New England Journal of Medicine*. 2019;381(15):1411–21. DOI: 10.1056/NEJMoa1907775
11. Bainey KR, Mehta SR, Lai T, Welsh RC. Complete vs culprit-only revascularization for patients with multivessel disease undergoing primary percutaneous coronary intervention for ST-segment elevation myocardial infarction: A systematic review and meta-analysis. *American Heart Journal*. 2014;167(1):1–14.e2. DOI: 10.1016/j.ahj.2013.09.018
12. Gershlick AH, Khan JN, Kelly DJ, Greenwood JP, Sasikaran T, Curzen N et al. Randomized Trial of Complete Versus Lesion-Only Revascularization in Patients Undergoing Primary Percutaneous Coronary Intervention for STEMI and Multivessel Disease. *Journal of the American College of Cardiology*. 2015;65(10):963–72. DOI: 10.1016/j.jacc.2014.12.038
13. Engström T, Kelbæk H, Helqvist S, Høfsten DE, Kløvgaard L, Holmvang L et al. Complete revascularisation versus treatment of the culprit lesion only in patients with ST-segment elevation myocardial infarction and multivessel disease (DANAMI-3—PRIMULTI): an open-label, randomised controlled trial. *The Lancet*. 2015;386(9994):665–71. DOI: 10.1016/S0140-6736(15)60648-1
14. Tarasov R.S., Ganyukov V.I., Protopopov A.V., Barbarash O.L., Barbarash L.S. Results of a Randomized Study: Multivessel Stenting and Staged Revascularization in Patients With ST-Elevation Myocardial Infarction Using Second Generation Drug Covered Stents. *Kardiologia*. 2017;57(3):25–30. [Russian: Тарасов Р.С., Ганюков В.И., Протопопов А.В., Барбараш О.Л., Барбараш Л.С. Результаты рандомизированного исследования: многососудистое стентирование и поэтапная реваскуляризация у больных инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST при использовании стентов с лекарственным покрытием второго поколения генерации. *Кардиология*. 2017;57(3):25–30]. DOI: 10.18565/cardio.2017.3.25-30
15. Wood DA, Cairns JA, Wang J, Mehran R, Storey RF, Nguyen H et al. Timing of Staged Nonculprit Artery Revascularization in Patients With ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. *Journal of the American College of Cardiology*. 2019;74(22):2713–23. DOI: 10.1016/j.jacc.2019.09.051
16. Bessonov I.S., Kuznetsov V.A., Zyrianov I.P., Sapozhnikov S.S., Potolinskaya Yu.V., Zyrianova T.I. Comparison of Direct Stenting Versus Stenting After Pre-Dilation in ST-Elevation Myocardial Infarction. *Kardiologia*. 2017;57(11):5–10. [Russian: Бессонов И.С., Кузнецов В.А., Зырянов И.П., Сапожников С.С., Потолинская Ю.В., Зырянова Т.И. Сравнение прямого стентирования и стентирования с преддилатацией у пациентов с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST. *Кардиология*. 2017;57(11):5–10]. DOI: 10.18087/cardio.2017.11.10048
17. Bessonov I.S., Kuznetsov V.A., Potolinskaya Yu.V., Zyrianov I.P., Sapozhnikov S.S. Impact of hyperglycemia on the results of percutaneous coronary interventions in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction. *Therapeutic Archive*. 2017;89(9):25–9. [Russian: Бессонов И.С., Кузнецов В.А., Потолинская Ю.В., Зырянов И.П., Сапожников С.С. Влияние гипергликемии на результаты чрескожных коронарных вмешательств у больных острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST. *Терапевтический архив*. 2017;89(9):25–9]. DOI: 10.17116/terarkh201789925-29
18. Barbarash O.L., Sedykh D.Yu., Gorbunova E.V. Key factors determining the risk of recurrent myocardial infarction. *Russian Heart Journal*. 2017;16(1):26–31. [Russian: Барбараш О.Л., Седых Д.Ю., Горбунова Е.В. Основные факторы, определяющие риск развития повторного инфаркта миокарда. *Сердце: журнал для практикующих врачей*. 2017;16(1):26–31]. DOI: 10.18087/rhj.2017.1.2280

Облавацкий Д. В., Болдуева С. А., Соловьева М. В., Винничук С. А., Михайлов Р. Р.

ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

## РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ ИНФАРКТА МИОКАРДА 2-ГО ТИПА В СТРУКТУРЕ ЛЕТАЛЬНОСТИ ПО ДАННЫМ МНОГОПРОФИЛЬНОГО СТАЦИОНАРА ЗА 7 ЛЕТ

|                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|---------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Цель                | Оценка доли инфаркта миокарда (ИМ) 2-го типа в структуре летальности многопрофильного стационара; описание основных причин развития, профиля госпитализации, характеристик пациентов с верифицированным по данным аутопсии ИМ 2-го типа.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| Материал и методы   | Методом сплошной выборки ретроспективно были изучены 1574 протокола аутопсий, произведенных в Центральном патологоанатомическом отделении СЗГМУ им. И. И. Мечникова с 01.01.10 по 31.12.16. Из общего числа пациентов, подвергнутых аутопсии, выделена группа с верифицированным посмертно ИМ 2-го типа. Изучены основные причины развития ИМ 2-го типа и его доля среди причин летальности. В исследуемой группе больных с фатальным ИМ 2-го типа также были оценены основные демографические показатели, профиль госпитализации, состояние коронарных артерий (КА) в сравнении с пациентами, умершими от атеротромботического ИМ 1-го типа.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| Результаты          | Анализ 1574 случаев летальных исходов среди пациентов многопрофильного стационара показал, что в 360 случаях (22,87%) причиной смерти явился ИМ, причем 137 случаев были представлены фатальным ИМ 2-го типа. Среди пациентов с верифицированным посмертно ИМ 2-го типа соотношение мужчин и женщин было сопоставимо. Анализ возрастной структуры показал наибольшую частоту развития ИМ 2-го типа в пожилом (48,2%) и старческом (34,3%) возрасте. Средний возраст пациентов с ИМ 2-го типа составил 71,7 года (68,2 года среди мужчин и 75,3 года среди женщин), что было сопоставимо со средним возрастом пациентов с фатальным ИМ 1-го типа. В обеих группах мужчины с фатальным ИМ были достоверно моложе женщин. Анализ причин развития ИМ 2-го типа продемонстрировал лидирующее место тахисистолических нарушений ритма сердца – 59,12% случаев, а также тяжелой гипоксии различной этиологии – 35,04%. Анализ характера поражения КА показал, что значимое поражение отсутствовало достоверно чаще при ИМ 2-го типа – 32,85%, в то время как при ИМ 1-го типа доля пациентов с неизменными КА составила 1,84%. В группе пациентов с фатальным ИМ 1-го типа у 67,29% имелись многососудистые поражения, а у каждого второго из них было выявлено окклюзирующее поражение. В группе пациентов с ИМ 2-го типа многососудистое поражение отмечалось в 2 раза реже – в 31,38% случаев, и лишь у 4,38% пациентов имелась полная окклюзия одного из коронарных сосудов. При сравнении летальности по различным отделениям многопрофильного стационара оказалось, что лишь 29,2% пациентов с ИМ 2-го типа изначально получали лечение в профильном кардиологическом отделении; 45,3% больных были госпитализированы в отделения терапевтического профиля по поводу различной патологии, зачастую не связанной с ишемической болезнью сердца. При этом 25,5% пациентов с развившимся в последующем ИМ 2-го типа и вовсе первоначально получали плановую или экстренную медицинскую помощь по поводу ведущей хирургической патологии. |
| Заключение          | Заболевания сердечно-сосудистой системы занимают лидирующее место среди причин летальности в многопрофильном стационаре. По данным проведенного исследования, почти каждый четвертый пациент умирает в результате развития ИМ, причем более трети случаев фатальных ИМ приходится на долю ИМ 2-го типа. Среди основных причин развития ИМ 2-го типа необходимо отметить тахисистолические нарушения ритма – 59,12% и выраженную гипоксию на фоне анемий и тяжелой дыхательной недостаточности – 35,04% случаев. Гендерная и возрастная характеристика пациентов с ИМ 2-го типа была сопоставима с аналогичной характеристикой пациентов с фатальным ИМ 1-го типа. При этом 25,5% случаев фатальных ИМ 2-го типа приходится на пациентов хирургического профиля.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| Ключевые слова      | Инфаркт миокарда 2-го типа; летальность от сердечно-сосудистых заболеваний; фатальный инфаркт миокарда                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| Для цитирования     | Oblavatskii D. V., Boldueva S. A., Soloveva M. V., Vinnichuk S. A., Mikhailov R. R. The Frequency of Type 2 Myocardial Infarction in the Structure of Hospital Mortality According to 7-Years Data of a State University Clinic. <i>Kardiologiya</i> . 2020;60(6):76–83. [Russian: Облавацкий Д. В., Болдуева С. А., Соловьева М. В., Винничук С. А., Михайлов Р. Р. Распространенность инфаркта миокарда 2-го типа в структуре летальности по данным многопрофильного стационара за 7 лет. <i>Кардиология</i> . 2020;60(6):76–83.]                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| Автор для переписки | Облавацкий Дмитрий Вячеславович. E-mail: dimi1987@yandex.ru                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |



Несмотря на быстрые темпы развития современной медицинской науки, появление новых высокотехнологичных методов диагностики и лечения в кардиологии, смертность от заболеваний сердечно-сосудистой системы и, в частности от инфаркта миокарда (ИМ), по-прежнему остается довольно высокой [1]. С учетом гетерогенности ИМ, выражающейся в различиях патогенеза и клинических проявлений, определяемых непосредственной причиной развития некроза сердечной мышцы [2], в 2007 г. впервые была предложена клиническая классификация ИМ [3], согласно которой в настоящее время выделяют 5 типов ИМ [4].

Согласно этой классификации 2-й тип ИМ – это ИМ, развивающийся в результате кислородно-энергетического дисбаланса, при котором сниженная коронарная перфузия и неадекватная доставка кислорода к миокарду не соответствуют его повышенной энергетической потребности. Этот тип ИМ возникает при ряде патологических состояний (табл. 1), не связанных с ишемической болезнью сердца (ИБС) и нестабильностью/разрывом атеросклеротической бляшки (АСБ) [5, 6].

В последние годы именно ИМ 2-го типа вызывает все больший интерес у исследователей и кардиологов во всем мире, поскольку является наименее изученной формой ИМ. Повышенное внимание к данному типу ИМ обусловлено не только трудностями его своевременной диагностики в сравнении с другими вариантами ИМ, но и отсутствием необходимой доказательной базы для разработки современных клинических рекомендаций по ведению пациентов с таким диагнозом [6]. Имеющиеся в современной научной литературе сведения, посвященные проблеме ИМ 2-го типа, демонстрируют довольно высокую вариабельность результатов: по данным различных исследований, на долю ИМ 2-го типа приходится от 1,6 до 36,6% всех случаев ИМ [7–10]. Информация относительно прогноза при ИМ 2-го типа также противоречива: по результатам одних исследований, прогноз у пациентов с ИМ 2-го типа сопоставим с таковым при ИМ 1-го типа [11, 12], по результатам других – в 2–3 раза хуже [13–15]. Такой широкий разброс данных, по-видимому, обусловлен нередким отсутствием типичных клинических симптомов ишемии миокарда и множеством неспецифических клинических проявлений, относящихся к первичному патологическому состоянию, на фоне которого развивается ИМ 2-го типа. Большое количество этих патологических состояний, среди которых наиболее часто встречаются массивные кровотечения, выраженная дыхательная недостаточность (ДН), шоковые состояния, тяжелая анемия, тахи- и брадисистолия, гипер- и гипотензия и многое другое [16], способны приводить к вторичному ишемическому повреждению миокарда и развитию ИМ 2-го типа, а также непосредственно вли-

ять на прогноз. Исходя из этого очевидно, что пациенты с диагнозом ИМ 2-го типа могут быть госпитализированы практически в любое отделение стационара, в зависимости от первичного патологического состояния. Поэтому, на наш взгляд, адекватно и полно оценивать распространенность и летальность при ИМ 2-го типа только среди пациентов кардиологических и терапевтических отделений представляется не вполне корректным. В связи с этим мы сочли необходимым оценить распространенность ИМ 2-го типа в структуре летальности всех отделений многопрофильного стационара (629 коек) с последующей оценкой профиля госпитализации пациентов с данным типом ИМ, основных причин его развития и доли ИМ 2-го типа среди причин летальности.

**Таблица 1. Основные причины повреждения миокарда и развития ИМ 2-го типа**

**I. Повреждение миокарда вследствие кислородно-энергетического дисбаланса\***

**Снижение коронарной перфузии**

Спазм КА, микрососудистая дисфункция

Эмболия КА

Спонтанная диссекция КА

Брадисистолические нарушения ритма

Шок/гипотензия

Выраженная гипоксемия при тяжелой ДН

Гемическая гипоксия при тяжелых анемиях

**Повышение энергетических потребностей миокарда**

Тахисистолические нарушения ритма сердца

Выраженная АГ, гипертонический криз

**II. Другие причины повреждения миокарда\*\***

**Кардиальные**

Тяжелая ХСН

Миокардит

Кардиомиопатия (любого типа)

Синдром Такоцубо

Процедуры коронарной реваскуляризации

Манипуляции на сердце (кроме реваскуляризации)

Катетерная абляция

Разряд дефибриллятора

Контузия/травма сердца

**Другие некардиальные состояния**

Сепсис, инфекции

Хроническая болезнь почек с выраженной ХПН

Инсульт, субарахноидальное кровоизлияние

ТЭЛА, высокая легочная гипертензия

Инфильтративные заболевания, такие как амилоидоз, саркоидоз

Химиотерапия

Шоковые и терминальные состояния

Тяжелые физические нагрузки

\* – могут приводить как к повреждению миокарда, так и к развитию ИМ 2-го типа; \*\* – не относятся к ИМ 2-го типа. ИМ – инфаркт миокарда; КА – коронарная артерия; ДН – дыхательная недостаточность; АГ – артериальная гипертензия; ХСН – хроническая сердечная недостаточность; ХПН – хроническая почечная недостаточность; ТЭЛА – тромбоэмболия легочной артерии.

## Материал и методы

Продольное ретроспективное описательно-аналитическое исследование проведено в соответствии с положениями Хельсинкской декларации. Одобрения локального этического комитета для проведения исследования не требовалось, так как цель работы заключалась в ретроспективном изучении историй болезни и протоколов аутопсии пациентов, умерших в многопрофильном стационаре. Патологоанатомическое исследование умерших проводилось в соответствии с действующими нормативно-правовыми документами и существующим законодательством. Методом сплошной выборки были изучены 1574 протокола аутопсий, произведенных в Центральном патологоанатомическом отделении (ЦПАО) СЗГМУ им. И. И. Мечникова в период с 01.01.10 по 31.12.16. Верификация диагноза ИМ осуществлялась патологоанатомом, производившим вскрытие, на основании совокупности макроскопической картины и гистологического подтверждения некроза миокарда. В случаях досуточно-го развития ИМ для выявления донекротической стадии ишемии использовались дополнительные методы гистологической диагностики, включающие окраску макропрепарата солями тетразолия или теллуридом калия, с последующим гистологическим исследованием микропрепаратов, окрашенных по Ли или Рего. Электронная микроскопия в качестве общепринятого метода диагностики не использовалась. Случаи гистологического исследования, описывающие «старые» очаги некроза кардиомиоцитов с признаками организации и формированием плотной соединительной ткани, сопровождавшиеся гиперплазией фибробластов, скоплением толстых коллагеновых волокон вокруг поврежденных и гипертрофированных клеток миокарда, расценивались как постинфарктный кардиосклероз. Случаи макроскопического и гистологического выявления признаков острого некроза в зоне постинфарктного рубца расценивались в данном исследовании как острый повторный ИМ.

Оценка состояния коронарных артерий (КА) в обязательном порядке производилась в соотношении с зоной некроза с учетом кровоснабжения миокарда. При выявлении признаков тромбоза КА, нарушения целостности АСБ, наличии эрозий, изъязвлений и кровоизлияний в ее покрышку и в отсутствие непосредственной связи выявленных в КА изменений с недавним чрескожным коронарным вмешательством и аортокоронарным шунтированием верифицированный ИМ был отнесен к 1-му типу. В отсутствие признаков тромботических изменений КА, связанных с нарушением целостности АСБ, имевшийся ИМ был отнесен ко 2-му типу.

Помимо морфологической части протокола аутопсии, составляемой патологоанатомом, оценивалась клиническая часть – посмертный эпикриз и данные историй болез-

ни. Особое внимание в истории болезни уделялось указаниям на симптомы ишемии миокарда, результаты электрокардиографии, уровни кардиомаркеров и данные коронарографии. Следует отметить, что доказательства прижизненной верификации ИМ среди проанализированных случаев имелись не всегда, а у большинства находящихся в тяжелом состоянии пациентов с сочетанными заболеваниями, преимущественно хирургического профиля, не имеющих типичной клинической картины, мониторинг электрокардиограммы и уровня кардиоспецифических ферментов зачастую не проводился. В случаях прижизненного подозрения на развитие ИМ его диагностика осуществлялась с учетом рекомендаций кардиолога. Из биохимических показателей некроза миокарда оценивались уровни тропонинов Т и I, креатинфосфокиназы и ее миокардиальной фракции, определение которых выполнялось экстренно, а затем повторно с интервалом 6, 12 и 24 ч. Кроме того, в некоторых случаях на 2–3-и сутки учитывались уровни менее специфичных ферментов аспартатаминотрансферазы и аланинаминотрансферазы. Описанные в истории болезни клинические данные и результаты лабораторных и инструментальных исследований не только верифицировали диагноз ИМ прижизненно, но и помогали установить тип фатального ИМ в спорных случаях. В отсутствие прижизненной диагностики ИМ и при подозрении на вторичный механизм развития ишемии миокарда, что наиболее часто отмечалось у послеоперационных пациентов и у больных с сочетанной патологией, находящихся в терминальном состоянии, в клинической части посмертного эпикриза коллегиально группой экспертов тщательно анализировались общесоматическое состояние, основной диагноз и танатогенез. В этих ситуациях имеющиеся указания в истории болезни на наличие состояний, способствующих развитию клинически значимого кислородно-энергетического дисбаланса в миокарде, позволяли отнести верифицированный по данным аутопсии ИМ ко 2-му типу.

Статистический анализ данных проводился с помощью программы Statistica 10.0. Статистическая гипотеза о нормальном разбросе показателей проводилась с использованием критериев Шапиро–Уилка и Лилиефорса, а также с учетом описательных статистических характеристик. Так как исследуемая выборка соответствовала уравнению Гаусса–Лапласа–Ляпунова, то подчинялась законам нормального распределения. В связи с этим для последующей оценки данных были использованы параметрические методы статистического анализа: в качестве меры центральной тенденции использовалось среднее арифметическое значение показателя, в качестве меры изменчивости – стандартное отклонение. Степень достоверности различий определялась с помощью критерия Стьюдента, для оценки наличия связи между по-

казателями использовался коэффициент корреляции Спирмена. За статистически значимое принималось значение  $p < 0,05$ .

## Результаты

Анализ причин летальности среди пациентов многопрофильного стационара за исследуемый период с 01.01.10 по 31.12.16 продемонстрировал лидирующие позиции болезней системы кровообращения среди основных причин смерти – более 50% всех летальных случаев (табл. 2). На втором месте прочно расположились онкологические заболевания, на долю которых пришлось 1/5 всех смертельных исходов. Подробно структура летальности представлена в табл. 2.

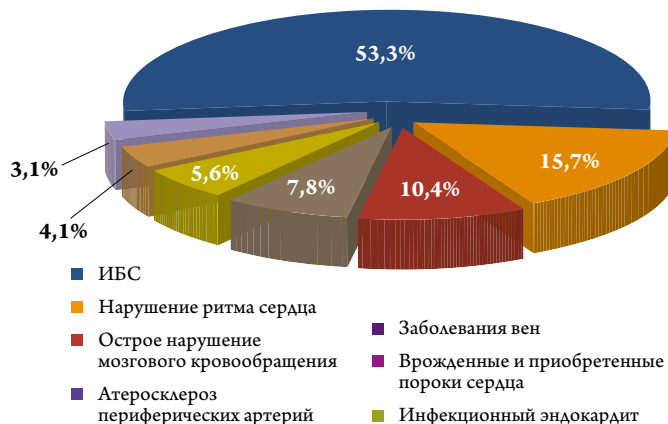
Среди болезней системы кровообращения как первоначальных причин летального исхода первое место занимает ИБС – 53,3%, среди которой 44,2% приходятся на ИМ и 9,1% на хронические формы ИБС. На втором месте фатальные нарушения ритма сердца – 15,7%, на третьем – острые нарушения мозгового кровообращения – 10,4%. Далее по частоте расположились периферический атеросклероз, заболевания вен, явившиеся источником тромбоэмболических осложнений, патология клапанов сердца, инфекционный эндокардит (рис. 1). Непосредственными причинами смерти чаще всего были острая сердечная недостаточность – 45,6%, прогрессирующая хроническая сердечная недостаточность – 25,4%, тромбоэмболия легочной артерии – 15,6%. Подробно структура первоначальных и непосредственных причин сердечно-сосудистой смертности представлена в табл. 3.

Из 1574 выполненных за исследуемый 7-летний период аутопсий в 360 случаях был верифицирован ИМ. Динамика доли ИМ в структуре всех причин летальности за период наблюдения оставалась довольно стабильной.

**Таблица 2. Основные причины летальности в клиниках СЗГМУ им. И. И. Мечникова в период с 01.01.10 по 31.12.16**

| Основные причины летальности                                                                                                   | Доля, в % от общего числа летальных исходов |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------|
| Болезни системы кровообращения                                                                                                 | 51,78                                       |
| Онкологические заболевания                                                                                                     | 22,86                                       |
| Прочие заболевания (акушерско-гинекологическая, урологическая патология, травмы, отравления)                                   | 8,71                                        |
| Болезни почек, мочевыделительной системы, ХПН                                                                                  | 4,65                                        |
| Инфекционные заболевания (тяжелые респираторные инфекции, грипп, туберкулез, ВИЧ/СПИД)                                         | 4,51                                        |
| Хронические болезни органов пищеварения                                                                                        | 3,87                                        |
| Хронические заболевания органов дыхания                                                                                        | 3,62                                        |
| ХПН – хроническая почечная недостаточность; ВИЧ – вирус иммунодефицита человека; СПИД – синдром приобретенного иммунодефицита. |                                             |

**Рисунок 1. Структура основных фатальных причин у умерших пациентов клиник СЗГМУ им. И.И. Мечникова по данным аутопсии в период с 01.01.10 по 31.12.16.**



В среднем на долю ИМ приходится 22,87% всех летальных исходов.

Анализ структуры фатальных ИМ показал, что, по данным аутопсии, достоверные признаки атеротромботического поражения КА, характерного для ИМ 1-го типа, были выявлены у 217 пациентов, т. е. в 60,28% случаев всех диагностированных ИМ. Отсутствие признаков тромбоза КА, а также эрозий, изъязвлений, кровоизлияний и нарушений целостности АСБ, позволяющих пред-

**Таблица 3. Структура первоначальных и непосредственных причин сердечно-сосудистой смертности**

| Показатель                                                                             | Доля в структуре фатальных сердечно-сосудистых осложнений, в % |
|----------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------|
| <b>Первоначальные причины смерти</b>                                                   |                                                                |
| ИБС                                                                                    | 53,3                                                           |
| В том числе:                                                                           |                                                                |
| • ИМ                                                                                   | 44,2                                                           |
| • хронические формы ИБС                                                                | 9,1                                                            |
| Нарушения ритма сердца                                                                 | 15,7                                                           |
| Острое нарушение мозгового кровообращения                                              | 10,4                                                           |
| Атеросклероз периферических артерий                                                    | 7,8                                                            |
| Врожденные и приобретенные пороки сердца                                               | 5,6                                                            |
| Заболевания вен                                                                        | 4,1                                                            |
| Инфекционный эндокардит                                                                | 3,1                                                            |
| <b>Непосредственные причины смерти</b>                                                 |                                                                |
| Острая сердечная недостаточность                                                       | 46,5                                                           |
| Хроническая сердечная недостаточность                                                  | 25,4                                                           |
| Тромбоэмболия легочной артерии                                                         | 15,5                                                           |
| Отек головного мозга                                                                   | 9,2                                                            |
| Другие причины (интоксикация, синдром полиорганной недостаточности, шоковые состояния) | 3,4                                                            |

ИМ – инфаркт миокарда; ИБС – ишемическая болезнь сердца.



Таблица 4. Сравнительная характеристика состояния КА у пациентов с ИМ 1-го типа и ИМ 2-го типа

| Показатель                                  | ИМ 1-го типа |       | ИМ 2-го типа |        | Р     |
|---------------------------------------------|--------------|-------|--------------|--------|-------|
|                                             | абс. число   | %     | абс. число   | %      |       |
| Без значимых стенозов                       | 4            | 1,84  | 45           | 32,85  | 0,001 |
| Гемодинамически значимый стеноз одной КА    | 17           | 7,83  | 17           | 12,41  | 0,193 |
| Гемодинамически значимые стенозы двух КА    | 50           | 23,04 | 32           | 23,36  | 0,272 |
| Многососудистое поражение коронарного русла | 146          | 67,29 | 43           | 31,38  | 0,005 |
| Общее число                                 | 217          | 100   | 137          | 100,00 | –     |
| В том числе окклюзирующее поражение         | 109          | 50,23 | 6            | 4,38   | 0,001 |

ИМ – инфаркт миокарда; КА – коронарная артерия.

положить вторичный механизм развития ИМ, отмечено в 137 (38,05%) случаях посмертной верификации острого некроза миокарда. Остальные 6 (1,67%) случаев пришлось на ИМ, ассоциированные с чрескожным коронарным вмешательством и аортокоронарным шунтированием (4-й и 5-й типы ИМ).

Анализ характера поражения КА показал, что отсутствие гемодинамически значимого поражения (стенозы менее 50%) были выявлены у 45 (32,85%) из 137 пациентов с ИМ 2-го типа. В то же время лишь у 4 (1,84%) из 217 умерших от ИМ 1-го типа по результатам аутопсии не выявлено гемодинамически значимых стенозов ( $p < 0,001$ ). Среди пациентов с фатальным ИМ 1-го типа у  $\frac{2}{3}$  имелось многососудистое поражение, а у каждого второго пациента было выявлено окклюзирующее поражение с полной обструкцией хотя бы одной КА. Среди 137 больных с ИМ 2-го типа многососудистое поражение отмечалось у 43 (31,38%), и лишь в 4,38% случаев у пациентов с ИМ 2-го типа имелась полная окклюзия одного из коронарных сосудов ( $p < 0,001$ ). Более подробная информация о характере поражения КА представлена в табл. 4.

Среди умерших пациентов с диагностированным посмертно ИМ 1-го типа и ИМ 2-го типа не выявлено статистически значимых различий по полу. В обеих группах незначительно преобладали пациенты мужского пола: 54,84% в группе ИМ 1-го типа и 51,09% в группе ИМ 2-го типа. Средний возраст пациентов в обеих анализируемых группах оказался сопоставимым и составил 70,9 и 71,7 года в группах ИМ 1-го типа и ИМ 2-го типа соответственно. Однако, как при ИМ 1-го типа, так и при ИМ 2-го типа пациенты мужского пола были достоверно моложе пациентов женского пола: средний возраст мужчин составил 67,6 года в группе ИМ 1-го типа и 68,2 года в группе ИМ 2-го типа против 76,7 и 75,3 года соответственно ( $p = 0,017$ ). Анализ по возрастным группам, согласно классификации ВОЗ, продемонстрировал, что 82,5% умерших от ИМ 2-го типа – это пациенты пожилого (60–74 года; 48,2%) и старческого (75–89 лет; 34,3%) возраста.

Среди причин ИМ 2-го типа ведущая роль принадлежала тахисистолическим нарушениям ритма сердца – 59,12% случаев, преимущественное большинство кото-

рых были представлены фибрилляцией предсердий (ФП) и трепетанием предсердий (ТП). Достоверно оценить долю впервые выявленной и предсуществующих пароксизмальной, персистирующей или хронической аритмии не представилось возможным, так как нередко (особенно у пациентов хирургического профиля) сведения о форме нарушения ритма в формулировках диагнозов, данных истории болезни и протоколах аутопсии отсутствовали. Однако необходимо отметить, что, несмотря на отсутствие данных анамнеза о длительности нарушений ритма, в описанных случаях наджелудочковые тахикардии являлись первичным фактором, приводящим к развитию кислородно-энергетического дисбаланса и ИМ 2-го типа. Кроме того, 3,65% выявленных при аутопсии случаев ИМ 2-го типа, развивающихся на фоне тахикардий, были ассоциированы с установленными впервые заболеваниями щитовидной железы с выраженным тиреотоксикозом. У этих больных зачастую при гистологическом исследовании выявлялась выраженная дистрофия миокарда.

Второе место среди причин развития ИМ 2-го типа (48 случаев) занимает выраженная гипоксия гемического и гипоксического происхождения, доля которой среди всех фатальных ИМ 2-го типа составила 35,04%. Подробно непосредственные причины гипоксии, приведшей к развитию фатального ИМ 2-го типа, представлены в табл. 5.

Важную роль в развитии ИМ 2-го типа, по имеющимся данным, играло септическое состояние, которое способно вызывать не только прямое инфекционно-токсическое воздействие на кардиомиоциты, но и вторично опосредованное повреждение миокарда ишемического генеза [8]. У 3 (2,2%) пациентов с фатальным ИМ 2-го типа детальный анализ протоколов патологоанатомического исследования и клинической части истории болезни продемонстрировал ведущую роль тяжелого инфекционного процесса в качестве основной причины развития ИМ 2-го типа. В связи с небольшим абсолютным числом таких случаев оценка септического состояния по входным воротам, этиологии и форме не проводилась.

По данным анализа всех 137 случаев фатальных ИМ 2-го типа по профилю госпитализации, 45,3% пациентов были госпитализированы в отделения терапевтическо-

**Таблица 5. Причины гипоксических состояний, приведших к развитию ИМ 2-го типа**

| Показатель                                                | Абс. число | %     |
|-----------------------------------------------------------|------------|-------|
| <b>Причины гипоксии гипоксического происхождения</b>      |            |       |
| Пневмонии                                                 | 12         | 25,00 |
| Хронические обструктивные заболевания легких              | 8          | 16,67 |
| ДН на фоне застойных явления в малом круге кровообращения | 7          | 14,58 |
| Вторичная ДН вследствие ателектаза, пневмо- и гемоторакса | 3          | 6,25  |
| <b>Причины гемической гипоксии</b>                        |            |       |
| Хронические анемии                                        | 7          | 14,58 |
| Кровотечения                                              | 5          | 10,42 |
| Интраоперационная массивная кровопотеря                   | 4          | 8,33  |
| Заболевания крови (гемобластозы, аплазия костного мозга)  | 2          | 4,17  |

ИМ – инфаркт миокарда; ДН – дыхательная недостаточность.

го профиля с различными заболеваниями, не подразумевающими острые формы ИБС. И только 29,2% больных изначально поступили в отделение неотложной и интенсивной кардиологии. Остальные 25,5% пациентов с верифицированным в дальнейшем ИМ 2-го типа получали плановую или экстренную медицинскую помощь по поводу ведущей хирургической патологии, наиболее часто включающей полостные операции на органах брюшной и грудной полости, сосудистые операции.

## Обсуждение

Результаты проведенного исследования демонстрируют лидирующие позиции сердечно-сосудистой патологии и онкологических заболеваний среди основных причин летальности. Полученные данные полностью соответствуют структуре причин смертности как в Российской Федерации [1], так и в экономически развитых странах в целом [17]. Среди фатальных сердечно-сосудистых осложнений первое место по итогам исследования занимает ИМ, летальность при котором составила 22,87%, что также сопоставимо со структурой причин смертности в Российской Федерации [1, 18].

Анализ структуры фатальных ИМ показал, что по данным аутопсии, в 60,28% случаев был выявлен ИМ 1-го типа, в 38,05% – ИМ 2-го типа. Распространенность ИМ 2-го типа, по результатам проведенного исследования, значительно выше, чем по данным литературы. Так, максимально известная в настоящее время доля ИМ 2-го типа по результатам большинства опубликованных клинических исследований [7, 8, 10, 19, 20] не превышает 30%. Однако следует отметить, что указанные исследования, посвященные изучению частоты развития ИМ 2-го типа, проводились, как правило, среди кардиологических пациентов, госпитализированных в экстренном порядке.

Ограничение данного исследования заключается в том, что оно является ретроспективным и может уступать по точности и чистоте результатов проспективным рандомизированным исследованиям. Так, помимо истинных значений, в группу ИМ 2-го типа, несомненно, могли войти небольшое число пациентов с фатальным атеротромботическим ИМ 1-го типа, так как проводимая антитромботическая терапия могла способствовать лизису коронарного тромба к моменту проведения аутопсии. В то же время описанный в протоколе аутопсии коронарный тромбоз также не исключает вероятность гипердиагностики ИМ 1-го типа, так как тромб в КА может находиться и при эмбологенном ИМ, который относится к ИМ 2-го типа, нередко развивающемуся у больных с хроническими формами ФП. Кроме того, при визуальном определяемом отсутствии изменений имеющих АСБ в КА гистологическое исследование покрывки в целях выявления нарушения целостности не проводилось. Во избежание возможного искажения результатов по указанным причинам в процессе исследования оценивались не только данные аутопсии, но и клиническая часть истории болезни и посмертного эпикриза в целях определения прижизненной верификации типа ИМ и выявления патологических состояний, вызывающих кислородно-энергетический дисбаланс и вторичное ишемическое повреждение миокарда.

Полученные результаты относительно возрастных групп больных ИМ 2-го типа и причин его развития полностью сопоставимы с имеющимися в литературе данными проспективных исследований. Большинство авторов отмечают, что ИМ 2-го типа наиболее часто встречается в пожилом и старческом возрасте, а тахистолитические формы ФП и ТП, анемии различного происхождения и ДН относятся к самым распространенным причинам его развития [7, 8, 16, 19]. Ожидаемого статистически значимого различия по полу и среднему возрасту пациентов между группами с фатальным ИМ 1-го типа и ИМ 2-го типа не обнаружено. Возможно, это связано с особенностями изучаемой выборки и спецификой исследования, так как оно было проведено среди умерших пациентов многопрофильного стационара, в то время как исследования, демонстрирующие преобладание ИМ 2-го типа среди женщин более старшего возраста, выполнялись среди клинической группы экстренно госпитализированных кардиологических больных [7, 8, 10, 19, 20].

Анализ характера поражения КА в данном исследовании сопоставим также с результатами других крупных исследований, согласно которым гемодинамически значимые стенозы и многососудистое поражение коронарного русла при ИМ 2-го типа отмечаются значительно реже, чем при ИМ 1-го типа [19, 21, 22].

Следует отметить, что лишь 29,2% пациентов с фатальным ИМ 2-го типа были изначально госпитализированы в отделение неотложной кардиологии. Это свидетельствует о том, что клинические проявления ИМ 2-го типа вариабельны и зачастую неспецифичны. Известно, что нередко ИМ 2-го типа развивается в послеоперационном периоде у пациентов с сочетанными заболеваниями хирургического профиля [13]. Доля пациентов с ведущей в клинической картине хирургической патологией и верифицированным посмертно ИМ 2-го типа в проведенном исследовании составила 25,5%. Описанная закономерность согласуется с другими наблюдениями, которые также свидетельствуют, что большинство пациентов с верифицированным впоследствии ИМ 2-го типа получают лечение вне кардиологического отделения [13, 21].

## Заключение

По результатам проведенного исследования, заболевания сердечно-сосудистой системы лидируют в структуре причин летальности. Среди болезней системы кровообращения как первоначальных причин летального исхода первое место занимает ишемическая болезнь сердца – 53,3%, на втором месте находятся фатальные нарушения ритма сердца – 15,7%, на третьем месте – острое нарушение мозгового кровообращения – 10,4%. Непосредственными причинами смерти чаще всего были острая сердечная недостаточность – 45,6%, прогрессирующая хроническая сердечная недостаточность – 25,4%, тромбоэмболия легочной артерии – 15,6%. Следует отметить, что почти каждый четвертый пациент в стационаре

умирает в результате развития инфаркта миокарда, причем более 30% фатальных случаев представлены инфарктом миокарда 2-го типа.

Среди основных причин развития инфаркта миокарда 2-го типа необходимо отметить ведущую роль тахистолитических нарушений ритма – 59,12% и выраженную гемическую гипоксию на фоне анемии и тяжелой дыхательной недостаточности – 35,04% случаев. Гендерная и возрастная характеристика пациентов, умерших от инфаркта миокарда 2-го типа, сопоставима с аналогичной характеристикой пациентов с фатальным инфарктом миокарда 1-го типа. На пациентов хирургического профиля приходится 25,5% случаев фатального инфаркта миокарда 2-го типа.

Таким образом, важно подчеркнуть, что высокая частота развития фатального инфаркта миокарда 2-го типа у пациентов многопрофильного стационара доказывает многообразие и неспецифичность клинических проявлений этого варианта инфаркта миокарда, и это затрудняет его прижизненную диагностику. Систематизация причин развития инфаркта миокарда 2-го типа и дальнейшее изучение патогенеза в непосредственной зависимости от первопричины возникновения кислородно-энергетического дисбаланса в миокарде позволят оптимизировать диагностическую и лечебную тактику при различных вариантах этого типа инфаркта миокарда.

*Конфликт интересов авторами не заявлен.*

**Статья поступила 10.10.19**

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Samorodskaya I.V., Barbarash O.L., Kashtalap V.V., Starinskaya M.A. Mortality from myocardial infarction in Russia in the years 2006 and 2015. *Russian Journal of Cardiology*. 2017;11(151):22–6. [Russian: Самородская И.В., Барбараш О.Л., Кашталап В.В., Старинская М.А. Анализ показателей смертности от инфаркта миокарда в Российской Федерации в 2006 и 2015 годах. *Российский кардиологический журнал*. 2017;11(151):22–6]. DOI: 10.15829/1560-4071-2017-11-22-26
- Sandoval Y, Thygesen K. Myocardial Infarction Type 2 and Myocardial Injury. *Clinical Chemistry*. 2017;63(1):101–7. DOI: 10.1373/clinchem.2016.255521
- Thygesen K, Alpert JS, White HD, Biomarker Group, Jaffe AS, Apple FS et al. Universal definition of myocardial infarction: Kristian Thygesen, Joseph S. Alpert and Harvey D. White on behalf of the Joint ESC/ACCF/AHA/WHF Task Force for the Redefinition of Myocardial Infarction. *European Heart Journal*. 2007;28(20):2525–38. DOI: 10.1093/eurheartj/ehm355
- Kuznetsova O.Yu., Dubikaitis T.A., Frolova E.V., Moiseeva I.E., Zobenko I.A. The classification of acute myocardial infarction types and the preconditions for its development. Type II myocardial infarction. *Russian Family Doctor*. 2017;21(3):5–15. [Russian: Кузнецова О.Ю., Дубикайтис Т.А., Фролова Е.В., Моисеева И.Е., Зобенко И.А. Классификация типов инфаркта миокарда и предпосылки для ее создания. *Инфаркт миокарда 2 типа*. *Российский семейный врач*. 2017;21(3):5–15]. DOI: 10.17816/RFD201735-15
- Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Chaitman BR, Bax JJ, Morrow DA et al. Fourth Universal Definition of Myocardial Infarction (2018). *Global Heart*. 2018;13(4):305–38. DOI: 10.1016/j.ghheart.2018.08.004
- Zhelnov V.V., Dyatlov N.V., Dvoretzky L.I. Myocardial infarction type 2: myth or reality? *Archive of internal medicine*. 2016;6(2):34–41. [Russian: Желнов В.В., Дятлов Н.В., Дворецкий Л.И. Инфаркт миокарда второго типа. Миф или реальность? *Архив внутренней медицины*. 2016;6(2):34–41]. DOI: 10.20514/2226-6704-2016-6-2-34-41
- Greenslade JH, Adikari T, Mueller C, Sandoval Y, Nestelberger T, Parsonage W et al. Characteristics and occurrence of type 2 myocardial infarction in emergency department patients: a prospective study. *Emergency Medicine Journal*. 2018;35(3):169–75. DOI: 10.1136/emmermed-2017-206869
- Szymański FM, Karpiński G, Platek AE, Majstrak F, Hryniewicz-Szymańska A, Kotkowski M et al. Clinical characteristics, aetiology and occurrence of type 2 acute myocardial infarction. *Kardiologia Polska*. 2014;72(4):339–44. DOI: 10.5603/KP.a2013.0284
- Melberg T, Burman R, Dickstein K. The impact of the 2007 ESC-ACC-AHA-WHF Universal definition on the incidence and classification of acute myocardial infarction: a retrospective cohort study. *International Journal of Cardiology*. 2010;139(3):228–33. DOI: 10.1016/j.ijcard.2008.10.021
- McCarthy CP, Vaduganathan M, Januzzi JL. Type 2 Myocardial Infarction – Diagnosis, Prognosis, and Treatment. *JAMA*. 2018;320(5):433–4. DOI: 10.1001/jama.2018.7125
- Radovanovic D, Pilgrim T, Seifert B, Urban P, Pedrazzini G, Erne P. Type 2 myocardial infarction: incidence, presentation, treatment and



- outcome in routine clinical practice. *Journal of Cardiovascular Medicine*. 2017;18(5):341–7. DOI: 10.2459/JCM.0000000000000504
12. Smilowitz NR, Subramanyam P, Gianos E, Reynolds HR, Shah B, Sedlis SP. Treatment and outcomes of type 2 myocardial infarction and myocardial injury compared with type 1 myocardial infarction. *Coronary Artery Disease*. 2018;29(1):46–52. DOI: 10.1097/MCA.0000000000000545
13. Saaby L, Poulsen TS, Diederichsen ACP, Hosbond S, Larsen TB, Schmidt H et al. Mortality Rate in Type 2 Myocardial Infarction: Observations from an Unselected Hospital Cohort. *The American Journal of Medicine*. 2014;127(4):295–302. DOI: 10.1016/j.amjmed.2013.12.020
14. Cediël G, Gonzalez-del-Hoyo M, Carrasquer A, Sanchez R, Boqué C, Bardají A. Outcomes with type 2 myocardial infarction compared with non-ischaemic myocardial injury. *Heart*. 2017;103(8):616–22. DOI: 10.1136/heartjnl-2016-310243
15. Lambrecht S, Sarkisian L, Saaby L, Poulsen TS, Gerke O, Hosbond S et al. Different Causes of Death in Patients with Myocardial Infarction Type 1, Type 2, and Myocardial Injury. *The American Journal of Medicine*. 2018;131(5):548–54. DOI: 10.1016/j.amjmed.2017.11.043
16. Brinkmann C, Schofer J. 4th universal definition of myocardial infarction 2018 : What is new? *Herz*. 2018;43(8):681–8. DOI: 10.1007/s00059-018-4763-6
17. Meier T, Gräfe K, Senn F, Sur P, Stangl GI, Dawczynski C et al. Cardiovascular mortality attributable to dietary risk factors in 51 countries in the WHO European Region from 1990 to 2016: a systematic analysis of the Global Burden of Disease Study. *European Journal of Epidemiology*. 2019;34(1):37–55. DOI: 10.1007/s10654-018-0473-x
18. Zhuravlev Yu.I., Ataev O.G., Krasnovsky A.A., Tkhorikova V.N. Analysis of the hospital lethality structure of patients with polymorbid pathology. Scientific reports of Belgorod State University. Series: Medicine. Pharmacy. 2017;26(275):114–22. [Russian: Журавлев Ю.И., Атаев О.Г., Красновский А.А., Тхорикова В.Н. Анализ структуры госпитальной летальности пациентов с полиморбидной патологией. Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия: Медицина. Фармация. 2017;26(275):114–22]
19. Saaby L, Poulsen TS, Hosbond S, Larsen TB, Pyndt Diederichsen AC, Hallas J et al. Classification of myocardial infarction: frequency and features of type 2 myocardial infarction. *The American Journal of Medicine*. 2013;126(9):789–97. DOI: 10.1016/j.amjmed.2013.02.029
20. Javed U, Aftab W, Ambrose JA, Wessel RJ, Mouanoutoua M, Huang G et al. Frequency of elevated troponin I and diagnosis of acute myocardial infarction. *The American Journal of Cardiology*. 2009;104(1):9–13. DOI: 10.1016/j.amjcard.2009.03.003
21. Collinson P, Lindahl B. Type 2 myocardial infarction: the chimera of cardiology? *Heart*. 2015;101(21):1697–703. DOI: 10.1136/heartjnl-2014-307122
22. Putot A, Jeanmichel M, Chagué F, Avondo A, Ray P, Manckoundia P et al. Type 1 or Type 2 Myocardial Infarction in Patients with a History of Coronary Artery Disease: Data from the Emergency Department. *Journal of Clinical Medicine*. 2019;8(12):2100. DOI: 10.3390/jcm8122100

Осокина А. В.<sup>1</sup>, Каретникова В. Н.<sup>1</sup>, Поликутина О. М.<sup>1</sup>, Иванова А. В.<sup>1</sup>,  
Артемова Т. П.<sup>2</sup>, Рыженкова С. Н.<sup>2</sup>, Авраменко О. Е.<sup>1</sup>, Груздева О. В.<sup>1</sup>, Барбараш О. А.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> ФГБНУ «НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Россия

<sup>2</sup> ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Минздрава России, Кемерово, Россия

## ДИНАМИКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ ТРАНСМИТРАЛЬНОГО КРОВОТОКА И МАРКЕРОВ ФИБРОЗА МИОКАРДА У БОЛЬНЫХ ИНФАРКТОМ МИОКАРДА

|                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|---------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Цель                | Изучить возможные взаимосвязи показателей эхокардиографии (ЭхоКГ) с маркерами фиброза миокарда – С-концевым пропептидом проколлагена I (P1CP) и N-концевым пропептидом проколлагена III (P11NP) в течение 1 года после перенесенного инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST (ИМпST).                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| Материал и методы   | Обследованы 120 больных ИМпST. С помощью ЭхоКГ оценивались размеры и объемы камер сердца, систолическая функция левого желудочка (ЛЖ), среднее давление в легочной артерии (ДЛАср) и показатели диастолической функции ЛЖ (Em – ранняя диастолическая скорость движения латеральной части фиброзного кольца митрального клапана – МК, e' – максимальная скорость движения перегородочной части фиброзного кольца МК в раннюю диастолу, E/e' – отношение максимальных скоростей раннего наполнения трансмитрального кровотока и движения фиброзного кольца МК в раннюю диастолу, E/A – отношение максимальных скоростей раннего и позднего наполнения трансмитрального кровотока, DT – время замедления кровотока раннего диастолического наполнения ЛЖ). Определение показателей ЭхоКГ и концентрации P1CP и P11NP в сыворотке венозной крови проводили на 1-е (I точка), 12-е (II точка) сутки заболевания и через 1 год после ИМпST (III точка). Выборка разделена на 2 группы: 1-я группа (n=86; 71,7%) – больные с фракцией выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) ≥50%; 2-я группа (n=34; 28,3%) – больные с ФВ ЛЖ ≤49%. |
| Результаты          | Через 1 год отмечено увеличение числа пациентов с признаками диастолической дисфункции в 1-й группе на 10% и усугубление систолической дисфункции миокарда в обеих группах. В 1-й группе ФВ ЛЖ снизилась у 15 (17,4%) пациентов, во 2-й – у 4 (11,8%). Корреляционный анализ продемонстрировал наличие связи между концентрацией P11NP и Em, E/e', ДЛАср, P1CP и e', а также ФВ ЛЖ.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| Заключение          | В группе пациентов с ФВ ЛЖ ≥50% выявлена прямая корреляция между концентрацией P11NP и Em, E/e', ДЛАср. В группе пациентов с ФВ ЛЖ <50% выявлены связи между уровнем P1CP, ФВ ЛЖ и e'. В этой же группе выявлено статистически более значимое повышение концентрации P11NP. Полученные данные свидетельствуют о продолжающемся формировании фиброза миокарда через 1 год после ИМ, что может служить основой прогрессирования хронической сердечной недостаточности.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| Ключевые слова      | Инфаркт миокарда; маркеры фиброза миокарда; ремоделирование миокарда; диастолическая дисфункция; хроническая сердечная недостаточность                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| Для цитирования     | Osokina A. V., Karetnikova V. N., Polikutina O. M., Ivanova A. V., Artemova T. P., Ryzhenkova S. N. et al. Dynamics of Parameters of Transmitral Blood Flow and Markers of Myocardial Fibrosis in Patients With Myocardial Infarction. Kardiologiya. 2020;60(6):84–91. [Russian: Осокина А. В., Каретникова В. Н., Поликутина О. М., Иванова А. В., Артемова Т. П., Рыженкова С. Н. и др. Динамика показателей трансмитрального кровотока и маркеров фиброза миокарда у больных инфарктом миокарда. Кардиология. 2020;60(6):84–91.]                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| Автор для переписки | Осокина Анастасия Вячеславовна. E-mail: osokav@kemcardio.ru                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) на протяжении многих десятилетий является основной причиной высокой смертности и инвалидизации трудоспособного населения [1], одной из прогностически наиболее неблагоприятных форм ИБС остается инфаркт миокарда (ИМ). В настоящее время продолжается активное изучение хронической сердечной недостаточности (ХСН), в том числе при сохраненной сократительной функции миокарда левого желудоч-

ка (ЛЖ), после ИМ. В Российской Федерации на долю диастолической ХСН приходится более 50% от общего числа случаев ХСН [2], одним из наиболее важных механизмов формирования и прогрессирования дисфункции миокарда ЛЖ является его фиброз. В настоящее время пристальное внимание исследователей направлено на изучение сывороточных маркеров фиброза миокарда, в том числе предшественников коллагенов. В частности, обсуждаются маркеры,

характеризующие степень активности синтеза и деградации коллагена [3]. Особого внимания заслуживают С-концевой пропептид проколлагена I типа (PICP), являющийся предшественником коллагена I типа, и N-концевой пропептид проколлагена III типа (PIINP) – предшественник коллагена III [3]. Имеющиеся сведения о взаимосвязях сывороточных биомаркеров фиброза миокарда со структурными характеристиками сердца – показателями эхокардиографии (ЭхоКГ), особенно после ИМ, неоднозначны, что служит стимулом к дальнейшему научному поиску.

Цель исследования: изучить особенности динамики диастолической дисфункции (ДД) миокарда у пациентов с сохраненной и сниженной фракцией выброса (ФВ) ЛЖ в течение года после ИМ с подъемом сегмента ST (ИМпST) с оценкой взаимосвязи показателей ЭхоКГ с сывороточными концентрациями маркеров фиброза миокарда (PICP и PIINP).

## Материал и методы

В исследование включены 120 больных ИМпST, госпитализированных в стационар ГБУЗ КО «КОККД им. акад. А. С. Барбараша» по экстренным показаниям. Включение в исследование проводили методом сплошной выборки.

### Критерии включения:

- 1) диагноз ИМпST в соответствии с рекомендациями Европейского общества кардиологов (ЕОК) от 2015 г.;
- 2) подписанное пациентом информированное согласие на участие в исследовании;
- 3) острая сердечная недостаточность по Killip I–III;
- 4) возраст старше 18 лет.

### Критерии исключения:

- 1) возраст старше 80 лет;
- 2) клинически значимая сопутствующая патология (хронические заболевания в стадии обострения и/или наличие психических заболеваний);
- 3) острый коронарный синдром как осложнение чрескоронарного коронарного вмешательства (ЧКВ) или коронарного шунтирования (КШ);
- 4) острая сердечная недостаточность – Killip IV;
- 5) патология аортального и/или митрального клапана (МК);
- 6) смерть больного в течение первых суток госпитализации.

Средний возраст в анализируемой выборке достигал 57,8 года. Мужчины составили 75,8% (n=91), женщины – 24,2% (n=29). Все женщины находились в периоде постменопаузы. При госпитализации в стационар всем пациентам проведены общепринятые лабораторные и инструментальные обследования с целью верификации ИМ. Кроме того, при поступлении в 100% случаев выполнена коронарография на ангиографическом аппарате INNOVA 3100 («General Electric», США) с последующим выполнением ЧКВ со стентированием симптом-зависимой артерии.

ЭхоКГ выполняли на аппарате Sonos 2500 на 1-е (I точка) и 12-е (II точка) сутки заболевания и через 1 год после ИМпST (III точка) [4]. Определяли конечный диастолический объем (КДО) ЛЖ, конечный систолический объем ЛЖ, конечный диастолический размер (КДР) ЛЖ, конечный систолический размер (КСР) ЛЖ, размеры левого предсердия (ЛП) и правого предсердия, систолическую функцию ЛЖ, среднее давление в легочной артерии (ДЛАср), состояние клапанного аппарата, толщину стенок ЛЖ, наличие и степень дискинезии зоны некроза и рубцовых изменений, наличие аневризмы, повреждений папиллярных мышц и зон разрыва миокарда по стандартной методике в двух- и одномерном режиме. Диастолическую функцию ЛЖ оценивали на основании анализа трансмитрального потока в режиме импульсно-волнового доплера и смещения фиброзного кольца МК в режиме тканевой доплерографии ( $E_m$  – ранняя диастолическая скорость движения латеральной части фиброзного кольца МК,  $e'$  – максимальная скорость движения перегородочной части фиброзного кольца МК в раннюю диастолу,  $E/e'$  – отношение максимальных скоростей раннего наполнения трансмитрального кровотока и движения фиброзного кольца МК в раннюю диастолу,  $E/A$  – отношение максимальных скоростей раннего и позднего наполнения трансмитрального кровотока,  $DT$  – время замедления кровотока раннего диастолического наполнения ЛЖ). ДД подтверждалась при наличии следующих критериев:  $E_m < 10$  см/с;  $e' < 8$  см/с; индексированный объем ЛП  $> 34$  мл/м<sup>2</sup>.

ФВ ЛЖ рассчитывали по методу дисков Симпсона. В изучаемой выборке средние значения ФВ ЛЖ в диапазоне 40–49% были определены у 3 (2,5%) пациентов, у 31 (26%) – ФВ ЛЖ  $< 40\%$ , у 86 (71,7%) – ФВ ЛЖ  $\geq 50\%$ .

В период пребывания в стационаре в 1-е сутки (точка I) и 12-е сутки заболевания (точка II) и через 1 год после ИМпST (точка III) всем больным определяли концентрацию PICP и PIINP в сыворотке венозной крови методом иммуноферментного анализа с помощью лабораторных наборов BCM Diagnostics. На госпитальном этапе все пациенты получали стандартную терапию согласно рекомендациям ЕОК от 2015 г.

Для сравнения значений изучаемых сывороточных маркеров сформирована контрольная группа из 20 здоровых добровольцев, сопоставимая с изучаемой выборкой по возрасту (средний возраст 57,9 года) и полу: 15 (75%) мужчин, 5 (25%) женщин с изучаемой выборкой. В группе контроля концентрация PICP составила 179,2 [163,5; 194,9] нг/мл, PIINP 7,2 [6,8; 7,5] нг/мл. Учитывая малочисленность группы с промежуточным значением ФВ ЛЖ и то, что в данном исследовании наиболее детально изучали пациентов с сохраненной систолической функцией, для дальнейшего изучения больные ИМ разделены на 2 группы: 1-я группа – больные с ФВ ЛЖ  $\geq 50\%$  (n=86; 71,7%); 2-я группа – паци-



Таблица 1. Клинико-anamнестические данные пациентов с ИМпСТ

| Показатель                                                                                   | Абс. число | %    |
|----------------------------------------------------------------------------------------------|------------|------|
| Мужской пол                                                                                  | 91         | 75,8 |
| Женский пол                                                                                  | 29         | 24,2 |
| Ожирение (ИМТ $\geq 30$ кг/м <sup>2</sup> )                                                  | 30         | 25,0 |
| Нарушение углеводного обмена                                                                 | 17         | 14,2 |
| Курение на момент госпитализации                                                             | 61         | 50,8 |
| Артериальная гипертензия                                                                     | 83         | 69,2 |
| Гиперхолестеринемия                                                                          | 28         | 23,3 |
| Отягощенный семейный анамнез по ишемической болезни сердца                                   | 3          | 2,5  |
| Постинфарктный кардиосклероз                                                                 | 7          | 5,8  |
| Стенокардия в анамнезе                                                                       | 27         | 22,5 |
| Хроническая сердечная недостаточность в анамнезе                                             | 10         | 8,3  |
| Фибрилляция предсердий                                                                       | 6          | 5,0  |
| Острое нарушение мозгового кровообращения (не ранее чем за 1 год до настоящего исследования) | 4          | 3,3  |
| Заболевание периферических артерий                                                           | 1          | 0,8  |
| Хроническая болезнь почек                                                                    | 2          | 1,7  |
| Чрескожное коронарное вмешательство (не ранее чем за 1 год до настоящего исследования)       | 5          | 4,2  |

ИМпСТ – инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST;  
ИМТ – индекс массы тела.

енты с ФВ ЛЖ  $<50\%$  ( $n=34$ ; 28,3%). В табл. 1 представлены клинико-anamнестические сведения об изучаемой выборке.

Очевидна высокая распространенность факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний. Так, 50% всех пациентов курили на момент заболевания, почти 70% имели длительный анамнез артериальной гипертензии. Кроме того, с достаточно высокой частотой выявлялись гиперхолестеринемия (23,3%) и нарушения углеводного обмена (14,2%).

Следует отметить, что в течение года наблюдения сопоставимое число пациентов в группах сравнения подверглись плановой реваскуляризации. В 1-й группе выполнены ЧКВ со стентированием в 5 (5,8%) случаях и в 1 случае – КШ. Во 2-й группе проведена 1 (2,9%) процедура стентирования, КШ не проводилось.

Статистическую обработку полученных данных выполняли с помощью программы Statistica 7.0. В соответствии с распределением данных, отличным от нормального, использовали непараметрические методы статистической обработки. Данные представлены в виде медианы и межквартильного размаха – Me [25-й процентиль; 75-й процентиль]. Две независимые группы по количественному признаку сравнивали при помощи U-критерия Манна–Уитни. Три независимые группы сравнивали при помощи рангового анализа вариаций Краскела–Уоллиса с последующим парным сравнением групп с использованием непараметрического теста Манна–Уитни с применением поправки Бонфер-

рони. Динамику показателей в зависимых группах определяли с помощью критерия Вилкоксона. Зависимость между переменными определяли по коэффициенту ранговой корреляции Спирмена. Различия в сравниваемых группах считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

## Результаты

Показатели ЭхоКГ сравнивали двумя способами (табл. 2). Первично сравнение проводили изолированно внутри каждой группы между I, II и III точками обследования. Затем показатели сравнивали между группами также в каждой точке. В 1-й группе статистически значимо снизилась ФВ ЛЖ в течение годового этапа наблюдения по сравнению с показателями в 1-е сутки заболевания ( $p=0,018$ ). Во 2-й группе статистически значимое снижение ФВ ЛЖ на 12-е сутки ИМ ( $p=0,0001$ ) вернулось к исходному уровню ( $p=0,043$ ).

Отрицательная динамика показателя  $e'$  отмечена в 1-й группе с момента заболевания и через 1 год наблюдения с достоверными различиями между всеми точками определения. Во 2-й группе полученные значения не демонстрировали статистически значимых различий на протяжении всего периода наблюдения. Сравнивая полученные значения  $e'$  между обеими группами в каждой точке, мы выявили, что статистически значимые различия имелись лишь на 12-е сутки пребывания больных в стационаре.

Отношение  $E/e'$  в 1-й группе демонстрировало увеличение на протяжении всего исследования, что свидетельствует о прогрессировании ДД в этой группе. Данный факт подкрепляется статистически значимыми различиями между всеми точками измерения в 1-й группе и при сравнении со 2-й группой. Во 2-й группе на протяжении всего периода наблюдения выявлялись патологически высокие значения показателя, но без существенных различий между тремя точками определения.

Ем в 1-й группе снижалась в течение всего периода наблюдения от нормального значения (7,2 [6,3; 7,8] см/с) до патологически низкого на годовом этапе. Полученные значения во всех трех точках статистически значимо различались между собой. Различия выявлены и между двумя группами в точке наблюдения I. Во 2-й же группе исходно сниженные значения этого показателя не различались между собой.

ДЛАср в обеих группах на протяжении всего периода наблюдения не продемонстрировало статистически значимой динамики. Однако очевидна существенная разница между значениями 1-й и 2-й группы в каждом контрольном периоде. Объем ЛП статистически значимо увеличивался в обеих группах в течение периода пребывания больных в стационаре и годового этапа наблюдения. Кроме того, на каждом этапе наблюдения значения данного параметра в группе пациентов с сохраненной ФВ ЛЖ были статистически значимо выше, чем в группе пациентов со сниженной ФВ (табл. 2).

Таблица 2. Динамика показателей эхокардиографии групп сравнения на госпитальном этапе и через 1 год после ИМпСТ

| Показатель        | Группа | Точки обследования |                        |                        | Р<br>(внутри<br>группы) | Р<br>(между группами)  |
|-------------------|--------|--------------------|------------------------|------------------------|-------------------------|------------------------|
|                   |        | I                  | II                     | III                    |                         |                        |
| ФВ ЛЖ, %          | 1-я    | 59 [54; 63]        | 62,0 [56,0; 65,0]*,*** | 53 [47; 56]*,***       | 0,000                   | ¹0,000, ²0,000, ³0,000 |
|                   | 2-я    | 45 [44; 48]        | 43 [37; 46]*,***       | 45 [37; 48]*,***       | 0,000                   |                        |
| Em, см/с          | 1-я    | 7,2 [6,3; 7,8]     | 6,4 [4,2; 7,9]***      | 6,5 [4,0; 7,3]*,***    | 0,048                   | ¹0,050, ²0,048, ³0,229 |
|                   | 2-я    | 6,29 [5,4; 7,0]    | 6,1 [5,5; 8,3]         | 6,4 [5,4; 7,6]         | 0,687                   |                        |
| Е/е'              | 1-я    | 9,9 [9,4; 10,2]    | 11,1 [9,3; 13,2]*,***  | 13,9 [12,1; 14,5]*,*** | 0,027                   | ¹0,000, ²0,027, ³0,042 |
|                   | 2-я    | 14,7 [14,1; 15,3]  | 14,8 [13,8; 14,9]      | 15,6 [14,9; 15,8]      | 0,658                   |                        |
| ДЛАср, мм рт. ст. | 1-я    | 25,0 [21,0; 26,0]  | 25,0 [23,0; 27,0]      | 24,0 [21,0; 28,0]      | 0,157                   | ¹0,000, ²0,002, ³0,030 |
|                   | 2-я    | 28,0 [25,0; 33,0]  | 26,5 [25,0; 31,0]      | 27,0 [24,0; 29,0]      | 0,137                   |                        |
| е', см/с          | 1-я    | 9,0 [8,6; 11,4]    | 8,8 [7,5; 10,4]        | 8,6 [7,2; 9,4]**       | 0,047                   | ¹0,049, ²0,467, ³0,055 |
|                   | 2-я    | 9,1 [7,2; 10,2]    | 8,6 [7,6; 10,2]        | 8,6 [6,06; 9,3]        | 0,663                   |                        |
| Объем ЛП          | 1-я    | 80 [73; 90]        | 84 [77; 92]*           | 84,5 [79; 95]*         | 0,004                   | ¹0,000, ²0,006, ³0,005 |
|                   | 2-я    | 69,5 [64; 79]      | 76,5 [71; 82]*         | 78 [73; 86]*           | 0,003                   |                        |
| Е/А               | 1-я    | 0,80 [0,71; 1,22]  | 0,79 [0,68; 1,21]      | 0,77 [0,66; 1,13]      | 0,896                   | ¹0,453, ²0,659, ³0,828 |
|                   | 2-я    | 0,74 [0,68; 1,08]  | 0,80 [0,68; 1,32]      | 0,79 [0,63; 1,21]      | 0,150                   |                        |

Различия статистически значимы ( $p < 0,05$ ) по сравнению \* – с точкой I, \*\* с точкой II, \*\*\* – с точкой III. ИМпСТ – инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST; ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка; Em – ранняя диастолическая скорость движения латеральной части фиброзного кольца митрального клапана; Е/е' – отношение максимальных скоростей раннего наполнения трансмитрального кровотока и движения фиброзного кольца митрального клапана в раннюю диастолу; ДЛАср – среднее давление в легочной артерии; е' – максимальная скорость движения перегородочной части фиброзного кольца митрального клапана в раннюю диастолу; ЛП – левое предсердие; Е/А – отношение максимальных скоростей раннего и позднего наполнения трансмитрального кровотока.

В 1-е сутки ИМ в 1-й группе выявлено 29,1% ( $n=25$ ) пациентов с признаками ДД. Через 1 год отмечено увеличение числа пациентов с признаками ДД в 1-й группе на 10% ( $n=9$ ), что в общей сложности составило 34 пациента, и отражало усугубление систолической дисфункции миокарда в обеих группах; в 1-й группе ФВ ЛЖ снизилась у 15 (17,6%) человек, во 2-й – у 4 (11,7%).

Подобным образом сравнивалась концентрация изучаемых маркеров, внутри групп и между ними. Динами-

ка концентрации PСР в обеих группах демонстрирует идентичную тенденцию в течение года (рис. 1).

Исходно повышенные значения данного показателя – 605 [560; 670] нг/мл в 1-й группе и 588 [538; 634] нг/мл во 2-й группе снизились и через 1 год составили 441 [315; 530] нг/мл в 1-й группе и 468 [354; 524] нг/мл во 2-й группе. Различия концентрации между группами в каждой точке определения не выявлены. Однако внутри каждой группы получены статистически значимые различия между II и III, I и III точками определения.

Рисунок 1. Динамика концентрации С-концевого пропептида проколлагена I в исследуемых группах в течение 1 года после инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST

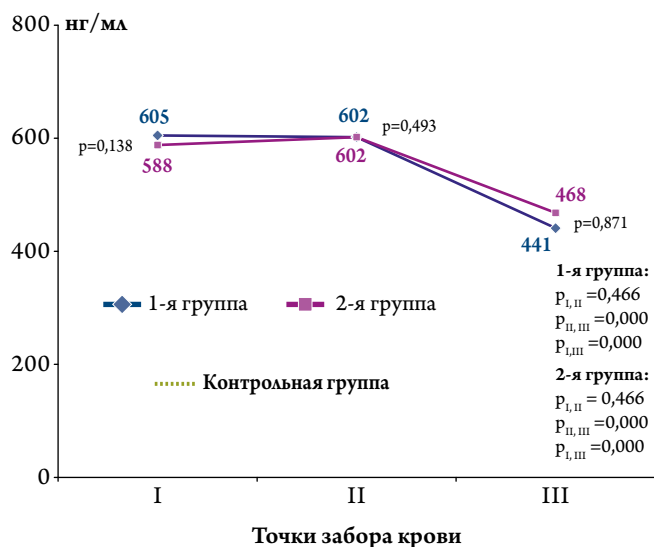
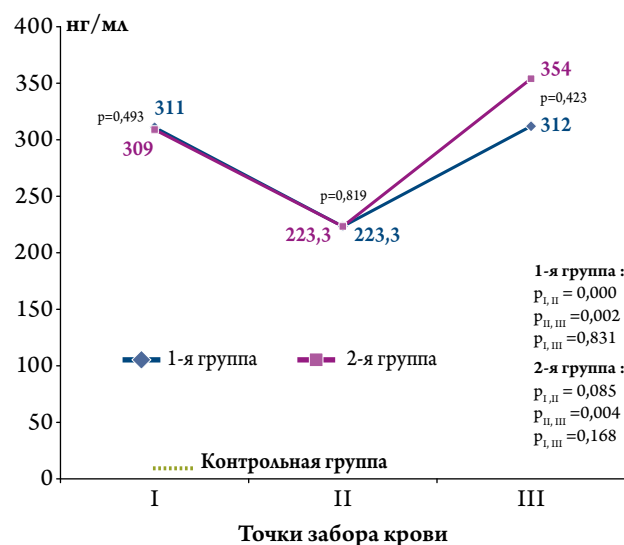


Рисунок 2. Динамика концентрации N-концевого пропептида проколлагена III в исследуемых группах в течение 1 года после инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST



Концентрация РИПНР изменялась в обеих группах иным образом (рис. 2). Исходно повышенная концентрация данного маркера в обеих группах (311,2 [220,1; 376,3] нг/мл в 1-й группе и 309,0 [200,6; 423,0] нг/мл во 2-й группе) снизилась к 12-м суткам заболевания (223,3 [195,3; 312,1] нг/мл в 1-й группе и 223,3 [200,2; 281,2] нг/мл во 2-й группе) и практически достигла исходных значений через 1 год наблюдения в 1-й группе (312,6 [228,0; 383,8] нг/мл) и превысила исходные значения во 2-й группе (354,0 [222,0; 574,0] нг/мл). Между группами в каждой точке определения различий не выявлено. В 1-й группе концентрация статистически значимо снизилась на стационарном этапе ( $p=0,000$ ) и увеличилась через 1 год по сравнению с данными на 12-е сутки ИМ ( $p=0,002$ ). Во 2-й группе различия выявлены лишь при сравнении концентрации РИПНР на II и III точках ( $p=0,004$ ).

С целью выявления возможных взаимосвязей между показателями ЭхоКГ через 1 год наблюдения и маркерами фиброза миокарда, которые определены в первые сутки заболевания, проводился корреляционный анализ (табл. 3).

Очевидным является наличие взаимосвязей между концентрациями РИСР и РИПНР с показателями, характеризующими диастолическую функцию. Важно отметить, что при снижении ФВ ЛЖ в обеих группах корреляция с концентрацией РИСР была выявлена только у пациентов с исходно сниженной сократительной способностью. Кроме того, концентрация РИСР более значимо коррелировала с показателями диастолической функции у пациентов со сниженной ФВ ЛЖ, в то время как РИПНР – у пациентов с сохраненной систолической функцией.

**Таблица 3. Результаты корреляционного анализа в группах наблюдения**

| Показатель        | r     | P     |
|-------------------|-------|-------|
| <b>1-я группа</b> |       |       |
| РИПНР/Em          | 0,41  | 0,028 |
| РИПНР/E/e'        | 0,47  | 0,029 |
| РИСР/DT           | 0,27  | 0,044 |
| <b>2-я группа</b> |       |       |
| РИСР/e'           | -0,41 | 0,049 |
| РИПНР/ДЛАср       | 0,41  | 0,042 |
| РИСР/ФВ ЛЖ        | 0,37  | 0,049 |

РИПНР – N-концевой пропептид проколлагена III типа; Em – ранняя диастолическая скорость движения латеральной части фиброзного кольца митрального клапана; E/e' – отношение максимальных скоростей раннего наполнения трансмитрального кровотока и движения фиброзного кольца митрального клапана в раннюю диастолу; РИСР – C-концевой пропептид проколлагена I типа; DT – время замедления кровотока раннего диастолического наполнения левого желудочка; e' – максимальная скорость движения перегородочной части фиброзного кольца митрального клапана в раннюю диастолу; ДЛАср – среднее давление в легочной артерии; ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка.

## Обсуждение

В данной работе сравнению подверглись динамика показателей ЭхоКГ у пациентов с различной систолической функцией миокарда и концентрации маркеров его фиброза. Через год после ИМ в обеих группах выявлены статистически значимое снижение ФВ ЛЖ и прогрессирование ДД ЛЖ. Em и e' достоверно снизились в группе с сохраненной ФВ ЛЖ.

В настоящее время продолжается активное изучение дисфункции миокарда, составляющей основу ХСН. При этом роль ДД (как изолированной, так и сочетающейся с систолической дисфункцией) в реализации неблагоприятного течения ХСН не вызывает сомнений, хотя и представляет объективные трудности для адекватной оценки и эффективного прогнозирования исходов. В последние годы все чаще обсуждается механизм развития ДД с последующим формированием ХСН при сохраненной сократительной способности миокарда ЛЖ. Вопрос о механизмах перехода от бессимптомной ДД к диастолической ХСН остается нерешенным. Возможно, ключевым звеном при этом является дисбаланс коллагена в миокарде. Считается, что преобладание синтеза коллагена I и III типов над распадом приводит к накоплению избытка волокон и формированию фиброза миокарда с последующим нарушением диастолической функции [5].

ДД ЛЖ как следствие рецидивирующей ишемии миокарда и кардиосклероза в настоящее время является предметом повышенного научного интереса, обусловленного высокой распространенностью среди больных ИБС с неблагоприятным течением. Неоднозначны данные о формировании ДД, ее ранней диагностики и терапии [6]. Известно, что ДД может развиваться изолированно от нарушения систолической функции, тесно связана со снижением толерантности к нагрузке и качества жизни пациента, в то время как систолическая дисфункция формируется совместно с диастолической и не бывает изолированной [7]. Отдаленный прогноз у таких пациентов неблагоприятен и обусловлен совокупностью клинических факторов и показателями функции миокарда ЛЖ по данным ЭхоКГ. Существует мнение, что нарушение диастолической функции предшествует появлению электрокардиографических признаков ишемии и нарушению сократимости и является одним из ранних маркеров ишемии миокарда у пациентов со стенокардией [8]. Установлена различная выраженность ДД в зависимости от количества и локализации постинфарктных рубцов [9]. Изучена связь развития ДД ЛЖ с длительностью заболевания ИБС, массой миокарда ЛЖ, толщиной стенок, КДО и КДР ЛЖ [10, 11]. Одной из основных причин развития ДД считается увеличение жесткости миокарда по причине его фиброза. Доказано, что у пациентов с диастолической ХСН с возрастом наблюдается интенсивное



## Уверенное движение к целям гиполипидемической терапии<sup>1, 2</sup>



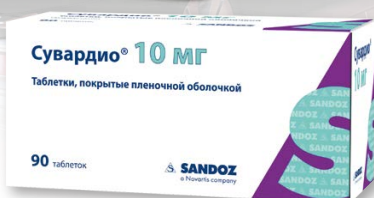
**Контроль уровня холестерина,**  
сопоставимый с оригинальным  
розувастатином<sup>1</sup>



**Поддержка пациента**  
на пути приверженности  
терапии<sup>3, 4</sup>



**Большая упаковка 10 мг № 90**  
обеспечивает 3 месяца  
доступной терапии<sup>3, 4</sup>



**ТОРГОВОЕ НАИМЕНОВАНИЕ:** Сувардио® **МЕЖДУНАРОДНОЕ НЕПАТЕНТОВАННОЕ НАЗВАНИЕ:** розувастатин. Регистрационный номер: ЛП-003023. **ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ:** первичная гиперхолестеринемия по классификации Фредриксона (тип Va, включая семейную гипертриглицеридную гиперхолестеринемия) или смешанная гиперхолестеринемия (тип Vb) в качестве дополнения к диете, когда диета и другие немедикаментозные методы лечения оказываются недостаточными; семейная гиперхолестеринемия в качестве дополнения к диете и другой гиполипидемической терапии (например, ЛПНП-аферез) или в случае, когда подобная терапия недостаточно эффективна; гипертриглицеридемия (IV тип по классификации Фредриксона) в качестве дополнения к диете, для замедления прогрессирования атеросклероза в качестве дополнения к диете у пациентов, которым показана терапия для снижения концентрации общего ХС и ХС-ЛПНП; первичная профилактика основных сердечно-сосудистых осложнений (инсульта, инфаркта, нестабильной стенокардии, артериальной ревазкуляризации) у взрослых пациентов без клинических признаков ишемической болезни сердца (ИБС), но с повышенным риском ее развития (возраст старше 50 лет у мужчин, старше 60 лет у женщин, повышенная концентрация С-реактивного белка ( $\geq 2$  мг/л) при наличии как минимум одного дополнительного фактора риска, таких как артериальная гипертензия, низкая концентрация ХС-ЛПВП, курение, семейный анамнез раннего начала ИБС, ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. Для суточной дозы 5 мг, 10 мг и 20 мг: повышенная чувствительность к розувастатину или любому из компонентов препарата; заболевания печени в активной фазе, включая стойкое повышение активности «печеночных» трансаминаз, в сыворотке крови более чем в 3 раза по сравнению с верхней границей нормы (ВГН); тяжелые нарушения функции почек (КК менее 30 мл/мин); множественный прием циклоспорина; беременность, период грудного вскармливания; применение у пациентов, predisposed к развитию миопатических осложнений; дефицит лактазы, непереносимость лактозы, синдромом глюкозо-галактозной мальабсорбции (препарат содержит лактозу); возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены). Для суточной дозы 40 мг: повышенная чувствительность к розувастатину или любому из компонентов препарата; заболевания печени в активной фазе, включая стойкое повышение активности «печеночных» трансаминаз, в сыворотке крови более чем в 3 раза по сравнению с верхней границей нормы (ВГН); наличие факторов риска развития миопатии/рабдомиолиза: почечная недостаточность умеренной степени тяжести (КК  $< 60$  мл/мин), гипотиреоз, миопатии в анамнезе, включая наследственные; миопатическая на фоне приема других ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы или фибратов в анамнезе, чрезмерное употребление алкоголя; состояния, которые могут приводить к повышению плазменной концентрации розувастатина, одновременный прием фибратов, применение у пациентов миопатической расы, одновременный прием циклоспорина; беременность, период грудного вскармливания; применение у пациентов, predisposed к развитию миопатических осложнений, дефицит лактазы, непереносимость лактозы, синдромом глюкозо-галактозной мальабсорбции (препарат содержит лактозу); возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены). **СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ.** Внутрь. В любое время суток, независимо от приема пищи. Таблетку не разжевывать, не измельчать, проглатывать целиком, запивая водой. До начала терапии препаратом Сувардио® пациент должен начать соблюдать стандартную гиполипидемическую диету и продолжать соблюдать ее в течение всего периода терапии. Дозу препарата Сувардио® подбирают индивидуально с учетом целевых показателей концентрации холестерина и индивидуального терапевтического ответа на проводимую терапию. Рекомендуемая начальная доза препарата Сувардио® составляет 5 мг или 10 мг 1 раз в сутки как для пациентов, ранее не принимавших статины, так и для пациентов, переведенных на прием данного препарата после терапии другими ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы. При выборе начальной дозы следует руководствоваться концентрацией холестерина и возможным риском развития сердечно-сосудистых осложнений у данного пациента, а также следует оценить потенциальный риск развития побочных эффектов. При необходимости через 4 недели можно скорректировать дозу препарата. В связи с возможным развитием побочных эффектов при приеме дозы 40 мг по сравнению с более низкими дозами препарата окончательное титрование до максимальной дозы 40 мг следует проводить только у пациентов с тяжелой формой гиперхолестеринемии и высоким риском возникновения сердечно-сосудистых осложнений (особенно у пациентов с наследственной гиперхолестеринемией), у которых при приеме дозы 20 мг не была достигнута целевая концентрация холестерина и которые будут находиться под врачебным наблюдением. При назначении дозы 40 мг рекомендуется тщательное наблюдение врача. Не рекомендуется назначение дозы 40 мг пациентам, ранее не обращавшимся к врачу. **ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ.** Со стороны нервной системы — часто: головная боль, головокружение; нарушения со стороны эндокринной системы — часто: сахарный диабет 2-го типа; со стороны пищеварительной системы — часто: запор, тошнота, боль в области живота; лабораторные показатели: повышение активности креатинфосфокиназы (КФК), концентрации глюкозы, гликозилированного гемоглобина, билирубина в плазме крови, активности гамма-глутамилтранспептидазы, щелочной фосфатазы, нарушение функции щитовидной железы; прочие — часто: астенический синдром, гинекомастия, периферические отеки; нарушения со стороны мочевыделительной системы — при приеме розувастатина может наблюдаться протеинурия. Изменения содержания белка в моче (от отсутствия до наличия следовых количеств до уровня «+» и выше) наблюдаются менее чем у 1% пациентов, принимающих розувастатин в дозе 10 мг и 20 мг, и примерно у 3%, принимающих препарат в дозе 40 мг. Нарушения со стороны оптического аппарата и слуховой системы — часто: миалгия, ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ. Через 2–4 недели после начала лечения и/или при повышении дозы препарата необходим контроль показателя липидного обмена (при необходимости требуется коррекция дозы). Розувастатин, как и другие ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы, следует с особой осторожностью назначать пациентам с имеющимися факторами риска миопатии/рабдомиолиза. Рекомендуется информировать пациентов о необходимости незамедлительно сообщать врачу о случаях неожиданного появления мышечных болей, мышечной слабости или спазмах, особенно в сочетании с недомоганием или лихорадкой. Определение показателей функции печени рекомендуется проводить до и через 3 месяца после начала лечения. Возможны взаимодействия с другими лекарственными препаратами (см. соответствующий раздел инструкции). **ВЛИЯНИЕ НА СПОСОБНОСТЬ УПРАВЛЯТЬ ТРАНСПОРТНЫМИ СРЕДСТВАМИ, МЕХАНИЗМАМИ.** Необходимо соблюдать осторожность при управлении автотранспортными средствами, занятиях потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций (риск развития головокружения).

1. Александров М. В. и др. Фармакоэкономический анализ использования статинов на раннем этапе реабилитации пациентов, перенесших острый инфаркт миокарда // *Печеное дело*. — 2018. — С. 82–89.  
2. Mach, François, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Atherosclerosis* (2019).  
3. Ellis JJ et al. Suboptimal statin adherence and discontinuation in primary and secondary prevention populations. *J Gen Med*. 2004 Jun;9(6):638–645.  
4. Согласно данным базы ООО «АйКьюВиА Солонс» «Розничный аудит ГЛС и БАД в РФ» средняя розничная цена на национальном уровне в сентябре 2019 г. для лекарственного препарата Сувардио® таблетки, покрытые пленочной оболочкой 10 мг № 28 ЗАО «Сандоз» составляет 481,24 руб., для лекарственного препарата Сувардио® таблетки, покрытые пленочной оболочкой 10 мг № 90 ЗАО «Сандоз» составляет 970,48 руб., для лекарственного препарата Сувардио® таблетки, покрытые пленочной оболочкой 20 мг № 28 ЗАО «Сандоз» составляет 604,20 руб., для лекарственного препарата Роксера® таблетки, покрытые пленочной оболочкой 10 мг № 30 ООО «КРКА-РУС» составляет 595,32 руб., для лекарственного препарата Роксера® таблетки, покрытые пленочной оболочкой 10 мг № 90 ООО «КРКА-РУС» составляет 1296,60 руб., для лекарственного препарата Роксера® таблетки, покрытые пленочной оболочкой 20 мг № 30 ООО «КРКА-РУС» составляет 884,71 руб.

RU1912779183

ЗАО «Сандоз», 125315, г. Москва, Ленинградский просп., д. 72, корп. 3  
Тел. +7 (495) 660-75-09. [www.sandoz.ru](http://www.sandoz.ru)

Материал предназначен для медицинских (фармацевтических) работников.  
GO FOR GOAL cholesterol control for life = ДВИЖЕНИЕ К ЦЕЛИ. Контроль холестерина в течение жизни.  
Реклама.

увеличение концентрации коллагена III типа в интерстициальном пространстве [12].

При сравнении динамики уровня P1CP в течение всего периода наблюдения в обеих группах оказалось, что с момента заболевания в течение года наблюдения происходило снижение концентрации данного маркера с высокой степенью значимости. Иная тенденция обнаружилась при исследовании P1INP. Снижение концентрации данного маркера в обеих группах в период пребывания больных в стационаре сменилось ростом данного показателя в течение года. Одной из выявленных особенностей стало превышение концентрации P1INP во 2-й группе относительно значений этого же маркера в группе с сохранной систолической функцией.

Ранее было доказано, что при повышении концентрации коллагена в 2 раза отмечается снижение податливости миокарда, а при четырехкратном увеличении нарушается сократительная функция сердца [13]. Известно, что при ХСН изменения происходят в кардиомиоцитах и во внеклеточном матриксе. Основные белки внеклеточного матрикса представлены коллагеном I типа (более 50%) и коллагеном III типа (45%). Коллаген I и III типов синтезируется из проколлагеновых предшественников, содержащих P1CP и P1INP [14]. Наличие коллагена I и III типов ответственно за целостность кардиомиоцитов, ориентацию миофибрилл в них. В процессе ремоделирования миокарда наблюдаются дисбаланс синтеза и деградации коллагена, преобладание выработки коллагена III типа над коллагеном I типа, разрыв связей между кардиомиоцитами, что служит причиной нарушения структуры и изменений функции миокарда.

В нашем исследовании выявлено повышение концентрации P1INP на годовом этапе обследования в обеих группах при исходных повышенных значениях данного показателя. В группе со сниженной ФВ ЛЖ концентрация этого маркера была наиболее высокой при сравнении с таковой в 1-й группе, хотя различия между обеими группами не были статистически значимыми. Повышенный уровень P1INP, вероятно, свидетельствует об активно протекающем синтезе коллагена III типа. Причем эта активность наиболее ярко выражена в группе со сниженной ФВ ЛЖ. Данный факт стал дополнительным звеном на пути изучения сложного процесса формирования фиброза и ремоделирования миокарда. Кроме того, в ходе исследования были получены положительные и отрицательные корреляции указанных маркеров фиброза с показателями диастолической функции ЛЖ.

Обращает внимание наличие взаимосвязи уровня P1INP с показателем трансмитрального потока – пиком E в группе с сохраненной ФВ ЛЖ. Именно этот показатель отображает момент расширения желудочка и «засасывания» крови из предсердий. В группе со сниженной

ФВ ЛЖ выявлена взаимосвязь уровня P1CP с другим показателем трансмитрального потока – пиком A. Особенностью данного показателя стала характеристика процесса возврата в желудочки оставшейся в предсердиях части крови после выравнивания давления в предсердиях и желудочках за счет активной систолы предсердий.

Полученные нами результаты частично согласуются с имеющимися данными и подтверждают предположение об активном участии проколлагенов I и III в формировании фиброза миокарда с последующим нарушением диастолической функции ЛЖ.

Ранее в ряде работ были изучены взаимосвязи уровня P1INP и показателей ЭхоКГ у пациентов с ХСН. Так, в работе О.М. Драпкиной и соавт. [14] выявлена связь между уровнем P1INP и отношением E/A, на основании чего сделан вывод о возможности использования P1INP в качестве раннего маркера ДД. Высокий уровень P1INP ассоциирован с наиболее тяжелым течением ХСН и повышенным риском смерти у пациентов с ХСН и метаболическим синдромом. В других работах показана ассоциация повышенного уровня P1INP с высоким риском смерти у пациентов с ХСН [14].

## Заключение

В течение 1 года после перенесенного инфаркта миокарда выявлено статистически значимое снижение фракции выброса левого желудочка независимо от ее значения в остром периоде заболевания. В группе с сохраненной сократительной способностью миокарда увеличилось число пациентов с нарушением диастолической функции левого желудочка; установлены корреляции между концентрацией P1INP, Em и E/e', между уровнем P1CP и DT, свидетельствующие об ассоциации маркеров фиброза с показателями, отражающими состояние диастолической функции левого желудочка. В группе с нарушенной сократимостью левого желудочка больше корреляций выявлено между концентрацией проколлагена I, фракцией выброса левого желудочка, e' и средним давлением в легочной артерии.

Можно предположить разную степень участия каждого из указанных маркеров фиброза миокарда в формировании диастолической дисфункции в зависимости от исходного состояния функции миокарда левого желудочка. Выявлено повышение концентрации P1INP, более выраженное у пациентов со сниженной фракцией выброса левого желудочка. Полученные данные свидетельствуют о продолжающемся формировании фиброза миокарда через год после инфаркта миокарда, что может быть основой прогрессирования хронической сердечной недостаточности.

*Конфликт интересов отсутствует.*

**Статья поступила 20.01.20**

1. Muromtseva G.A., Kontsevaya A.V., Konstantinov V.V., Artamonova G.V., Gatagonova T. M., Duplyakov D.V. et al. The prevalence of non-infectious disease risk factors in the Russian population in 2012-2013. Results of the ESSE-RF study. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2014;13(6):4-11. [Russian: Муромцева Г.А., Концевая А.В., Константинов В.В., Артамонова Г.В., Гатагонова Т.М., Дупляков Д.В. и др. Распространенность факторов риска неинфекционных заболеваний в российской популяции в 2012-2013 гг. Результаты исследования ЭССЕ-РФ. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2014;13(6):4-11]. DOI: 10.15829/1728-8800-2014-6-4-11
2. 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., Галаявич А.С. и др. Распространенность хронической сердечной недостаточности в Европейской части Российской Федерации – данные ЭПОХА–ХСН. Журнал Сердечная Недостаточность. 2006;7(3):112-5.]
3. Karetnikova V.N., Kashtalap V.V., Kosareva S.N., Barbarash O.L. Myocardial fibrosis: Current aspects of the problem. Therapeutic Archive. 2017;89(1):88-93. [Russian: Каретникова В.Н., Кашталап В.В., Косарева С.Н., Барбараш О.Л. Фиброз миокарда: современные аспекты проблемы. Терапевтический архив. 2017;89(1):88-93]. DOI: 10.17116/terarkh201789188-93
4. Mareev V.Yu., Fomin I.V., Ageev F.T., Begrambekova Yu.L., Vasyuk Yu.A., Garganeeva A.A. et al. Russian Heart Failure Society, Russian Society of Cardiology. Russian Scientific Medical Society of Internal Medicine Guidelines for Heart failure: chronic (CHF) and acute decompensated (ADHF). Diagnosis, prevention and treatment. Kardiologiya. 2018;58(6S):8-164. [Russian: Мареев В.Ю., Фомин И.В., Агеев Ф.Т., Беграмбекова Ю.Л., Васюк Ю.А., Гарганеева А.А. и др. Клинические рекомендации ОССН–РКО–РНМОТ. Сердечная недостаточность: хроническая (ХСН) и острая декомпенсированная (ОДСН). Диагностика, профилактика и лечение. Кардиология. 2018;58(6S):8-164]. DOI: 10.18087/cardio.2475
5. Pesheva O.V., Poltavskaya M.G., Giverts I.Yu., Dikur O.N., Sedov V.P., Syrkin A.L. Problems of diagnosis and epidemiology of chronic heart failure. Cardiology and cardiovascular surgery. 2014;7(4):75-83. [Russian: Пешева О.В., Полтавская М.Г., Гиверц И.Ю., Дикур О.Н., Седов В.П., Сыркин А.Л. Проблемы диагностики и эпидемиология хронической сердечной недостаточности. Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. 2014;7(4):75-83]
6. Nagueh SF, Smiseth OA, Appleton CP, Byrd BF, Dokainish H, Edvardsen T et al. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. Journal of the American Society of Echocardiography. 2016;29(4):277-314. DOI: 10.1016/j.echo.2016.01.011
7. Matyal R, Skubas NJ, Shernan SK, Mahmood F. Perioperative Assessment of Diastolic Dysfunction: Anesthesia & Analgesia. 2011;113(3):449-72. DOI: 10.1213/ANE.0b013e31822649ac
8. Titova A.L., Sayganov S.A. Diastolic function of the left ventricle in patients with coronary heart disease who underwent coronary artery bypass surgery. Russian family doctor. 2014;18(3):10-7. [Russian: Титова А.Л., Сайганов С.А. Диастолическая функция левого желудочка у больных ишемической болезнью сердца, подвергшихся операции аортокоронарного шунтирования. Российский семейный врач. 2014;18(3):10-7]
9. Bartosh F.L., Bartosh L.F., Adonina T.S. Left ventricular diastolic function in hypertensive patients with atrial fibrillation. Arterial Hypertension. 2012;18(2):142-7. [Russian: Бартош Ф.Л., Бартош Л.Ф., Адонина Т.С. Особенности диастолической функции миокарда левого желудочка у больных гипертонической болезнью с фибрилляцией предсердий. Артериальная гипертензия. 2012;18(2):142-7]. DOI: 10.18705/1607-419X-2012-18-2-142-147
10. Shilov S.N., Teplyakov A.T., Yakovleva I.V., Popova A.A., Berezhikova E.N., Grakova E.V. et al. Clinical and pathogenic relationship between chronic heart failure, type 2 diabetes mellitus and osteoporosis. Complex Issues of Cardiovascular Diseases. 2018;7(1):6-13. [Russian: Шилов С.Н., Тепляков А.Т., Яковлева И.А., Попова А.А., Березикова Е.Н., Гракова Е.В. и др. Клиническая и патогенетическая взаимосвязь хронической сердечной недостаточности, сахарного диабета 2 типа и остеопороза. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2018;7(1):6-13]. DOI: 10.17802/2306-1278-2018-7-1-6-13
11. Weber KT, Sun Y, Campbell SE. Structural remodelling of the heart by fibrous tissue: role of circulating hormones and locally produced peptides. European Heart Journal. 1995;16(Suppl N):12-8. PMID: 8682056
12. Drapkina O.M., Gegenava B.B. Myocardial fibrosis in patients with diabetes mellitus. Rational Pharmacotherapy in Cardiology. 2013;9(1):62-5. [Russian: Драпкина О.М., Гегенава Б.Б. Фиброз миокарда у больных с сахарным диабетом. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2013;9(1):62-5]. DOI: 10.20996/1819-6446-2013-9-1-62-65
13. Drapkina O.M., Zyatenkova E.V. Fibrosis markers in metabolic syndrome. Russian Medical Journal. 2016;24(26):1727-31. [Russian: Драпкина О.М., Зятенкова Е.В. Маркеры фиброза у пациентов с метаболическим синдромом. Русский Медицинский Журнал. 2016;24(26):1727-31]
14. Drapkina O.M., Zyatenkova E.V. Assessment of the N-terminal collagen III-type propeptide in patients with chronic heart failure and metabolic syndrome. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2015;14(6):42-7. [Russian: Драпкина О.М., Зятенкова Е.В. Оценка уровня N-терминального пропептида коллагена III типа у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и метаболическим синдромом. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2015;14(6):42-7]. DOI: 10.15829/1728-8800-2015-6-42-47



Бочаров А. В., Сидоров Д. В.

ОГБУЗ «Костромская областная клиническая больница им. Е. И. Королева», Кострома, Россия

## ГЕМОРРАГИЧЕСКАЯ БЕЗОПАСНОСТЬ ТИКАГРЕЛОРА У БОЛЬНЫХ ОСТРЫМ КОРОНАРНЫМ СИНДРОМОМ С ПОДЪЕМОМ СЕГМЕНТА ST ПОСЛЕ ТРОМБОЛИТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ

|                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|---------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Цель                | Оценка геморрагической безопасности тикагрелора по сравнению с клопидогрелом у больных с острым коронарным синдромом с подъемом сегмента ST (ОКСпСТ) после тромболитической терапии (ТАТ).                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| Материал и методы   | Проведено нерандомизированное исследование с участием 183 пациентов со сроком наблюдения 30 дней. Выполнено сравнение результатов по параметрам геморрагической безопасности между группой пациентов (n=71) с ОКСпСТ, получивших тромболитическую терапию препаратом алтеплаза и раннее назначение тикагрелора (180 мг с дальнейшим переходом на прием 90 мг 2 раза в сутки ежедневно), с группой пациентов (n=112) с ОКСпСТ, получивших ТАТ препаратом алтеплаза и назначение клопидогрела (нагрузочная доза 600 мг с дальнейшим переходом на прием 75 мг ежедневно). Первичной конечной точкой были кровотечения, ассоциированные с ТАТ, пациентов наблюдали в течение 30 дней. |
| Результаты          | За период наблюдения ассоциированные с ТАТ кровотечения отмечены в группе тикагрелора у 11,3% больных, в группе клопидогрела – у 10,7% (p=0,9; отношение шансов 1,06 при 95% доверительном интервале от 0,41 до 2,73). В обеих группах отсутствовали внутричерепные кровоизлияния и кровотечения, приведшие к смертельному исходу.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| Заключение          | Отсутствуют достоверные различия по критериям геморрагической безопасности между группами пациентов с ОКСпСТ после ТАТ алтеплазой и ранним назначением тикагрелора или клопидогрела.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| Ключевые слова      | Острый коронарный синдром; тикагрелор; клопидогрел; тромболитическая терапия; кровотечения; геморрагическая безопасность                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| Для цитирования     | Bocharov A. V., Sidorov D. V. The Bleeding Safety of Ticagrelor in Patients With ST-Elevation Acute Coronary Syndrome Treated With Fibrinolytic Therapy. Kardiologiya. 2020;60(6):92–95. [Russian: Бочаров А. В., Сидоров Д. В. Геморрагическая безопасность тикагрелора у больных острым коронарным синдромом с подъемом сегмента ST после тромболитической терапии. Кардиология. 2020;60(6):92–95]                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| Автор для переписки | Бочаров Александр Владимирович. E-mail: bocharovav@mail.ru                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |

Применение фармакоинвазивного подхода в качестве реперфузионной стратегии является критически важным для больных с острым коронарным синдромом с подъемом сегмента ST (ОКСпСТ) в случаях, когда первичное чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ) невозможно провести в ближайшие 120 мин от момента первого контакта с медицинскими работниками [1]. Исследование STREAM доказало эффективность фармакоинвазивного подхода – при сроке наблюдения 1 год общая смертность и смертность от сердечно-сосудистых заболеваний была сопоставима с таковой в группе ЧКВ [2].

Впервые внутривенная тромболитическая терапия (ТАТ), при которой использовалась стрептокиназа, при остром инфаркте миокарда была выполнена в 1958 г. Значительно позже, в 80-е годы XX века, эффективность ТАТ при указанной патологии была доказана в крупном рандомизированном исследовании GISSI-I [3]. Через некоторое время появились тромболитики второго (алтеплаза, проурокиназа) и третьего (тенектеплаза, ретаплаза) поколений, которые показали хорошие результаты при сосудистых катастрофах (ОКСпСТ, острое наруше-

ние мозгового кровообращения по ишемическому типу, тромбоэмболия легочной артерии), но одновременно увеличивали количество кровотечений [4].

С широким распространением ЧКВ становится актуальным вопрос дополнительной антитромбоцитарной терапии у больных с острым коронарным синдромом (ОКС) после ТАТ. В двух крупных рандомизированных исследованиях (COMMIT, CLARITY) [5] доказано достоверное снижение частоты развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО) в группе пациентов с ОКСпСТ после выполнения фибринолиза, которым назначались клопидогрел и ацетилсалициловая кислота (АСК). Назначение тикагрелора в ранние сроки у больных ОКСпСТ после тромболитической терапии практически не изучалось.

В крупном рандомизированном исследовании PLATO [6] доказано абсолютное преимущество тикагрелора над клопидогрелом у пациентов с ОКС, однако одним из критериев исключения являлся проведенный фибринолиз.

Этому вопросу посвящено также современное рандомизированное исследование TREAT [7]. Целью дан-

ного исследования было доказательство гипотезы об отсутствии преимуществ клопидогрела над тикагрелором у больных с ОКСпСТ после ТЛТ. По результатам этого исследования сделан вывод об отсутствии в течение первых 30 дней достоверных различий между отсроченным назначением тикагрелора или клопидогрела по риску возникновения кровотечений, связанных с тромбозом [7, 8], а также по частоте развития фатальных и внутричерепных кровотечений согласно критериям TIMI [9] и BARC [10]. Следует отметить, что в этом исследовании рандомизация больных в группы тикагрелора или клопидогрела проводилась почти через 12 ч после фибринолиза.

Цель – оценить геморрагическую безопасность тикагрелора по сравнению с клопидогрелом у больных с ОКСпСТ после ТЛТ.

## Материал и методы

Проведено одноцентровое нерандомизированное исследование в период с 2014 по 2019 г. В исследование включали пациентов с ОКСпСТ, которым была проведена неэффективная ТЛТ алтеплазой и затем, не позднее 3 ч после ее окончания, выполнено ЧКВ. Кроме того, не позднее 3 ч после завершения фибринолиза пациентам назначалась антиагрегантная терапия: АСК, тикагрелор или клопидогрел.

Критериями неэффективности ТЛТ являлись рецидивирующая ишемия миокарда, нестабильность гемодинамики, отсутствие снижения подъема сегмента ST на электрокардиограмме более чем на 50% через 60–90 мин от момента окончания фибринолиза.

В исследование включили 183 пациентов. В группу тикагрелора вошел 71 пациент, у которого в качестве блокатора рецепторов P2Y<sub>12</sub> применялся тикагрелор: нагрузочная доза 180 мг не позднее 3 ч от момента окончания тромболитической терапии, затем 90 мг 2 раза в сутки ежедневно. В группе клопидогрела (n=112) в качестве блокатора ре-

цепторов P2Y<sub>12</sub> назначался клопидогрел: нагрузочная доза 600 мг не позднее 3 ч от момента окончания тромболитической терапии, затем 75 мг/сут ежедневно.

Критерии исключения: возраст моложе 18 и старше 75 лет, отсутствие приверженности к лекарственной терапии, противопоказания к приему дезагрегантов, наличие заболеваний, лимитирующих выживаемость, онкологические заболевания, хроническая почечная недостаточность, фракция выброса левого желудочка менее 30%, выполненное ранее ЧКВ или аортокоронарное шунтирование, предшествующий постоянный прием блокаторов рецепторов P2Y<sub>12</sub> или пероральных антикоагулянтов.

Наблюдение проводилось на госпитальном и амбулаторном этапах на протяжении 30 дней после ТЛТ.

Конечными точками наблюдения являлись любые учитываемые кровотечения по шкалам TIMI [9] и BARC [10].

Все пациенты дали согласие на обработку персональных данных и медицинские вмешательства. Исследование соответствовало стандартам Хельсинкской декларации.

Статистическую обработку полученных данных проводили при помощи программы Statistica версии 13.3 (TIBCO Software Inc., 2017). Результаты представлены медианой с интерквартильным размахом в виде 25-го и 75-го перцентилей при асимметричном распределении. Тип распределения количественных переменных оценивали по критерию Колмогорова–Смирнова с поправкой Лиллиефорса. При сравнении количественных данных применяли критерий U Манна–Уитни. Для сопоставления качественных переменных использовали критерий хи-квадрат с поправкой Йетса. Отношение шансов (ОШ) развития неблагоприятных исходов рассчитывали по четырехпольным таблицам. При расчете ОШ также определяли 95% доверительный интервал (ДИ). Различия между группами считали достоверными при p<0,05.

Таблица 1. Клинико-демографическая характеристика групп

| Показатель                                                                                          | Группа тикагрелора (n=71) | Группа клопидогрела (n=112) | p    |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------|-----------------------------|------|
| Возраст, годы                                                                                       | 61 [52,8; 65,1]           | 63 [51,9; 66,3]             | 0,84 |
| Женский пол, % (абс.)                                                                               | 15,5 (11)                 | 16,1 (18)                   | 0,92 |
| Артериальная гипертензия, % (абс.)                                                                  | 100 (71)                  | 100 (112)                   | 1,0  |
| Дислипидемия, % (абс.)                                                                              | 95,8 (68)                 | 93,8 (105)                  | 0,8  |
| Сахарный диабет, % (абс.)                                                                           | 23,9 (17)                 | 20,6 (23)                   | 0,72 |
| Генерализованный атеросклероз, % (абс.)                                                             | 45,1 (32)                 | 50 (56)                     | 0,62 |
| Фибрилляция предсердий, % (абс.)                                                                    | 1,4 (1)                   | 1,79 (2)                    | 0,69 |
| Курение, % (абс.)                                                                                   | 33,8 (24)                 | 36,6 (41)                   | 0,82 |
| Перенесенный инфаркт миокарда в анамнезе, % (абс.)                                                  | 36,6 (26)                 | 34,8 (39)                   | 0,93 |
| Постоянный прием нестероидных противовоспалительных средств, % (абс.)                               | 39,4 (28)                 | 36,6 (41)                   | 0,82 |
| Время от момента окончания тромболитической терапии до назначения тикагрелора или клопидогрела, мин | 124 [60; 178]             | 118 [70; 172]               | 0,72 |

Таблица 2. Результаты исследования

| Показатель                                       | Группа тикагрелора (n=71) | Группа клопидогрела (n=112) | p    |
|--------------------------------------------------|---------------------------|-----------------------------|------|
| <b>Классификация кровотечений TIMI, % (абс.)</b> |                           |                             |      |
| Незначительные                                   | 7 (5)                     | 8 (9)                       | 0,86 |
| Умеренные                                        | 2,8 (2)                   | 0,9 (1)                     | 0,69 |
| Большие                                          | 1,4 (1)                   | 1,8 (2)                     | 0,69 |
| <b>Классификация кровотечений BARC, % (абс.)</b> |                           |                             |      |
| Тип 1                                            | 5,6 (4)                   | 6,3 (7)                     | 0,88 |
| Тип 2                                            | 4,2 (3)                   | 2,7 (3)                     | 0,88 |
| Типы 3–5                                         | 1,4 (1)                   | 1,8 (2)                     | 0,69 |
| Внутричерепные кровотечения, % (абс.)            | 0                         | 0                           | 1,0  |
| Смертельные кровотечения, % (абс.)               | 0                         | 0                           | 1,0  |
| Все кровотечения, % (абс.)                       | 11,3 (8)                  | 10,7 (12)                   | 0,90 |

## Результаты

Достоверных различий между группами по клинико-демографическим выявлено не было (табл. 1).

Анализ результатов не выявил достоверных различий между группами по частоте и риску возникновения геморрагических осложнений (табл. 2).

## Обсуждение

В настоящее время тикагрелор является наиболее распространенным прямым блокатором рецепторов P2Y<sub>12</sub> тромбоцитов. В исследовании PLATO доказана целесообразность замены клопидогрела на тикагрелор у больных с ОКС. Подобная замена уменьшает риск развития ССО, одновременно не увеличивая риск кровотечений [6], однако группа пациентов после ТЛТ была исключена из исследования. В итоге доказательств безопасного раннего применения тикагрелора у больных, получивших ТЛТ, получено не было.

В рекомендациях Европейского общества кардиологов по ведению пациентов с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST от 2017 г. [1] приводится рекомендация об использовании клопидогрела в качестве блокатора рецепторов P2Y<sub>12</sub> у больных после фибринолиза, переход на тикагрелор или прасутрел показан только через 48 ч после введения тромболитика. Однако данная рекомендация базируется только на мнении экспертов – класс рекомендации IIb.

Единственным крупным рандомизированным исследованием, которое изучило вопрос геморрагической безопасности у больных с ОКСпСТ после тромболиза и раннего назначения тикагрелора, явилось исследование TREAT, результаты которого свидетельствуют о безопасности раннего (в пределах 24 ч) применения тикагрелора у данной группы пациентов [7, 11].

Основной целью нашего исследования была оценка геморрагической безопасности в подобных ситуациях в течение 30 дней после выполнения фибринолиза; оценка влияния данной стратегии на тяжелые («большие») ССО не проводилась.

В нашем исследовании не получено достоверных различий по частоте тяжелых кровотечений между группами раннего назначения тикагрелора и клопидогрела после ТЛТ (ОШ 0,79 при 95% ДИ от 0,07 до 8,83; p=0,69). Мы также не получили достоверных различий между группами по частоте возникновения нетяжелых кровотечений (ОШ 1,12 при 95% ДИ от 0,4 до 3,08; p=0,88), что противоречит результатам исследования TREAT, в котором данные кровотечения чаще отмечались в группе тикагрелора [7].

Следует обратить внимание на главное отличие нашего исследования от исследования TREAT – медиана между окончанием ТЛТ и назначением блокаторов рецепторов P2Y<sub>12</sub> в исследовании TREAT составляла 11,4 ч [8], в нашем исследовании назначение препаратов этой группы осуществлялось не позднее 3 ч от момента окончания тромболиза.

Итогом нашего исследования явилось доказательство отсутствия различий по критериям геморрагической безопасности между группами раннего назначения тикагрелора или клопидогрела (не позднее 3 ч от момента окончания ТЛТ) у больных с ОКСпСТ не старше 75 лет, что свидетельствует о безопасности такой стратегии фармакоинвазивного подхода в условиях клинической практики. Тем не менее необходимо проведение дальнейших исследований по изучению результатов раннего применения тикагрелора после ТЛТ у больных с ОКСпСТ.

## Заключение

Отсутствуют достоверные различия по критериям геморрагической безопасности между группами пациентов с острым коронарным синдромом с подъемом сегмента ST после тромболитической терапии алтеплазой и ранним применением тикагрелора или клопидогрела.

*Конфликт интересов отсутствует.*

**Статья поступила 30.09.19**



# СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Ibanez B, James S, Agewall S, Antunes MJ, Bucciarelli-Ducci C, Bueno H et al. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal*. 2018;39(2):119–77. DOI: 10.1093/eurheartj/ehx393
2. Armstrong PW, Gershlick AH, Goldstein P, Wilcox R, Danays T, Lambert Y et al. Fibrinolysis or Primary PCI in ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. *New England Journal of Medicine*. 2013;368(15):1379–87. DOI: 10.1056/NEJMoa1301092
3. Effectiveness of intravenous thrombolytic treatment in acute myocardial infarction. Gruppo Italiano per lo Studio della Streptochinasi nell'Infarto Miocardico (GISSI). *Lancet*. 1986;1(8478):397–402. PMID: 2868337
4. Maroo A, Topol EJ. The early history and development of thrombolysis in acute myocardial infarction. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2004;2(11):1867–70. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2004.00881.x
5. Chen ZM, Jiang LX, Chen YP, Xie JX, Pan HC, Peto R et al. Addition of clopidogrel to aspirin in 45,852 patients with acute myocardial infarction: randomised placebo-controlled trial. *Lancet (London, England)*. 2005;366(9497):1607–21. DOI: 10.1016/S0140-6736(05)67660-X
6. Wallentin L, Becker RC, Budaj A, Cannon CP, Emanuelsson H, Held C et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *The New England Journal of Medicine*. 2009;361(11):1045–57. DOI: 10.1056/NEJMoa0904327
7. Berwanger O, Nicolau JC, Carvalho AC, Jiang L, Goodman S, Nicholls SJ et al. Ticagrelor versus clopidogrel after fibrinolytic therapy in patients with ST-elevation myocardial infarction: Rationale and design of the ticagrelor in patients with ST elevation myocardial infarction treated with thrombolysis (TREAT) trial. *American Heart Journal*. 2018;202:89–96. DOI: 10.1016/j.ahj.2018.02.017
8. Yancy CW, Harrington RA. The TREAT Trial—Moving ST-Elevation Myocardial Infarction Care Forward, With More to Do. *JAMA Cardiology*. 2018;3(5):399–400. DOI: 10.1001/jamacardio.2018.0644
9. Rao AK, Pratt C, Berke A, Jaffe A, Ockene I, Schreiber TL et al. Thrombolysis in myocardial infarction (TIMI) trial—Phase I: Hemorrhagic manifestations and changes in plasma fibrinogen and the fibrinolytic system in patients treated with recombinant tissue plasminogen activator and streptokinase. *Journal of the American College of Cardiology*. 1988;11(1):1–11. DOI: 10.1016/0735-1097(88)90158-1
10. 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
11. Berwanger O, Lopes RD, Moia DDF, Fonseca FA, Jiang L, Goodman SG et al. Ticagrelor Versus Clopidogrel in Patients With STEMI Treated With Fibrinolysis. *Journal of the American College of Cardiology*. 2019;73(22):2819–28. DOI: 10.1016/j.jacc.2019.03.011

Fubao Zhu (co-first author)<sup>1</sup>, Dongxu Xu (co-first author)<sup>2,5</sup>, Yanyun Liu<sup>1</sup>, Kun Lou<sup>1</sup>, Zhuo He<sup>3</sup>, Hao Zhang<sup>2</sup>, Yanhui Sheng<sup>2</sup>, Rong Yang<sup>2</sup>, Xinli Li<sup>2</sup>, Xiangqing Kong<sup>2</sup>, Haifeng Zhang<sup>2,4</sup>, Weihua Zhou<sup>3</sup>

<sup>1</sup> School of Computer and Communication Engineering, Zhengzhou University of Light Industry, Zhengzhou, China

<sup>2</sup> Department of Cardiology, The First Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing, China

<sup>3</sup> College of Computing, Michigan Technological University, Houghton, USA

<sup>4</sup> Department of Cardiology, The People's Hospital of Kizilsu Kirghiz Autonomous Prefecture, Xinjiang, China

<sup>5</sup> Department of Cardiology, Sir Run Run Hospital, Nanjing Medical University, Nanjing, China

## MACHINE LEARNING FOR THE DIAGNOSIS OF PULMONARY HYPERTENSION

|                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|-----------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <i>Objective</i>            | This paper aims to investigate whether machine learning (ML) can be used to predict the state of pulmonary hypertension (PH), including pre-capillary and post-capillary, from echocardiographic data.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| <i>Methods</i>              | Two hundred and seventy-five patients with PH who underwent both echocardiography and right heart catheterization were included in the study. Mean pulmonary artery pressure, pulmonary artery wedge pressure measured by right heart catheterization were used as criteria for judging pre-capillary PH and post-capillary PH. Thirteen echocardiographic indicators were used to predict whether the PH was pre-capillary or post-capillary. Nine ML models were used to make predictions. Accuracy was used as the primary reference standard, and the performance of classification model is observed in conjunction with area under curve (AUC), specificity (Sp), sensitivity (Se), Positive Prediction Value (PPV), Negative Prediction Value (NPV), Positive Likelihood Ratio (PLR) and Negative Likelihood Ratio (NLR) and other assessment protocols. |
| <i>Results</i>              | By comparing the accuracy (ACC), recall rate (Recall) and other model effect evaluation index of the classification under the nine ML models, it can be found that the ML model can effectively identify the pre-capillary PH and the post-capillary PH. LogitBoost performed best in nine ML models (ACC=0.87, Recall=0.83, F1score=0.85, AUC=0.87, Se=0.90, NPV=0.88, PPV=0.87, PLR=8.61 and NLR=0.18, AUC=0.83), it showed good results in identification of the pre-capillary PH (ACC=0.83, Recall=0.87, F-score=0.85); Post-vascular PH (ACC=0.90, Recall=0.88, F-score=0.89). Decision Tree (ACC=0.75, Recall=0.77, F1score=0.78, AUC=0.75, Se=0.72, NPV=0.78, PPV=0.77, PLR=3.66 and NLR=0.29, AUC=0.79) performed worst, and the accuracy of the other seven models was greater than 0.82.                                                              |
| <i>Conclusion</i>           | The classification results of the nine ML models in this paper indicate that the ML method can effectively identify the pre-capillary PH and post-capillary PH from echocardiographic data. Compared with medical diagnosis, ML methods can distinguish between pre-capillary PH and the post-capillary PH under non-invasive conditions.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| <i>Keywords</i>             | Machine Learning; Pulmonary hypertension; Logistic Regression; Integrated model                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| <i>For citation</i>         | Fubao Zhu, Dongxu Xu, Yanyun Liu, Kun Lou, Zhuo He, Hao Zhang et al. Machine learning for the diagnosis of pulmonary hypertension. <i>Kardiologiya</i> . 2020;60(6):96–101. [Russian: Fubao Zhu, Dongxu Xu, Yanyun Liu, Kun Lou, Zhuo He, Hao Zhang и др. Машинное обучение для диагностики легочной гипертензии. <i>Кардиология</i> . 2020;60(6):96–101]                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| <i>Corresponding author</i> | Haifeng Zhang. E-mail: haifeng_zhang@163.com                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |

### Introduction

Pulmonary hypertension (PH) is a pathophysiological disorder, which is defined as mean pulmonary artery pressure (PAPm)  $\geq 25$  mm Hg assessed by right heart catheterization (RHC) [1]. According to the latest European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS) guidelines, PH can be divided into two subgroups, namely pre-capillary and post-capillary PH, with a different hemodynamic feature of pulmonary artery wedge pressure (PAWP)  $\leq 15$  or  $> 15$  mm Hg [2]. Left heart disease is the primary etiology in the post-capillary PH, which has different treatment compared with pre-capillary PH [3]. So far, RHC is used as a gold standard to distinguish pre-capillary

PH and post-capillary PH. However, RHC is an invasive method, which costs a lot of money, and requires multiple indicators to be in a standard state and might have multiple complications. Thus, exploration of a new non-invasive method is necessary. In this paper, 15 clinical parameters (including echocardiographic data and RHC data) from 275 patients were used for machine learning (ML).

Accurate classification of PH is not only beneficial to individuals but also important for medicine. In clinical diagnosis, it is time-intensive for the manual diagnosis, which may also require a lot of information such as clinical test scores, laboratory findings, and informed reporter reports. The efficiency and accuracy of the diagnosis depend on the

professionalism of the doctor. It's a daunting task in some areas with poor medical conditions. ML is an advanced computing technology that can improve the analysis of medical data and automatically make the diagnostic decision [4].

The echocardiographic data from 275 patients were analyzed by various ML algorithms including decision tree learning (Decision Tree), instance-based algorithm (K-nearest neighbor, KNN), kernel-based algorithm (Support Vector Machine (SVM), Linear Discriminant Analysis (LDA)), integrated algorithm (Random Forest, Adaboost, LogitBoost), and regression algorithm (Logical Regression). This paper aims to explore whether ML can effectively discriminate between the pre-capillary PH and post-capillary PH, to compare the performance of different ML algorithms, and then to establish a specific ML model to achieve the purpose of effective discrimination of PH.

## Materials and Methods

### Data Collection

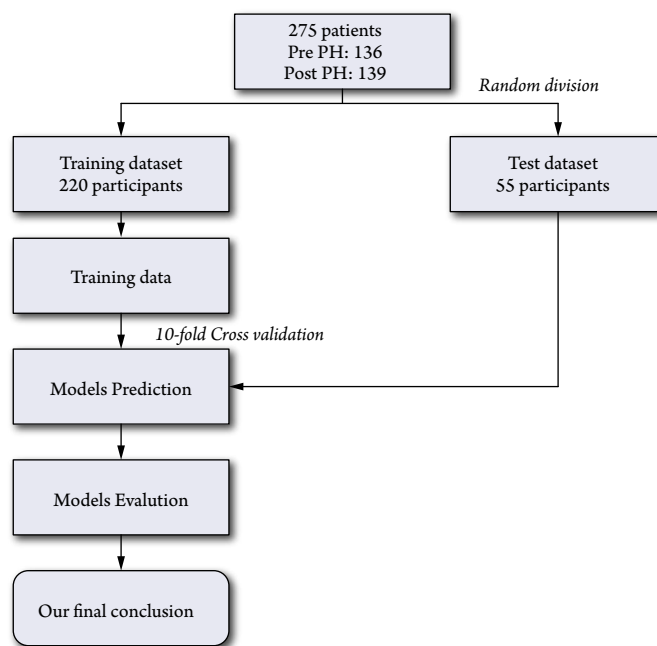
The RHC and echocardiography data of 275 patients suspected to have PH in the First Affiliated Hospital of Nanjing Medical University from April 2013 to March 2018 were enrolled in this study. According to hemodynamic parameters in RHC data, patients were classified into two groups: class 1 with PAPm  $\geq 25$  mm Hg and PAWP  $\leq 15$  mm Hg (pre-capillary PH) and class 2 with PAPm  $\geq 25$  mm Hg and PAWP  $> 15$  mm Hg (post-capillary PH). The baseline characteristics of echocardiographic parameters in the study population are shown in table 1. Informed consent was obtained from all patients, and the study was approved by the First Affiliated Hospital of Nanjing Medical University Review Board.

### Construction of the diagnostic models

Figure 1 shows the workflow of our methods. The original data were cleaned according to the specific medical business background, and then the model and prediction analysis were conducted for the cleaned subgroups by 10-fold cross validation method, which separates the data into 10 folds and uses each fold as the test set, the remaining sets as the training set in turns. Afterward, accuracy, precision, sensitivity, specificity, area under receiver operating characteristic (ROC) curve (AUC), F1-score and other evaluation methods were used to analyze the performance of models.

Nine ML models were selected for training and the fitting performance of each model was compared. In order to avoid overfitting, cross-validation was used to assess the fit performance of the predictive model, and the independent test data had been used to evaluate the generalization performance of the model.

**Figure 1.** The workflow of PH data processing in our method to develop and validate the diagnostic model



### Model Selection

The Logistic study belongs to the discriminant model. Based on the cross entropy, the exponential family distribution is introduced as the activation function to form two classification algorithms. SVM is a supervised learning model with related learning algorithms for classification and regression analysis. LDA is a generalization of Fisher's linear discriminant. In ML a linear discriminant model can be used as a linear classifier. KNN belongs to the discriminant model in ML and is a nonparametric method for classification or regression [5]. As one of the most common predictive modeling methods in ML, the decision tree (as a predictive

**Table 1.** The baseline characteristics of echocardiographic parameters in the study population

| Parameter                                      | Mean $\pm$ SD         |
|------------------------------------------------|-----------------------|
| Age                                            | 49 $\pm$ 31 years     |
| Gender                                         | Male: 145 Female: 130 |
| Aortic diameter                                | 29 $\pm$ 10 mm        |
| Left atrial diameter                           | 44 $\pm$ 23 mm        |
| Left ventricular end-diastolic diameter (LVDd) | 54 $\pm$ 31 mm        |
| Left ventricular end-systolic diameter (LVDs)  | 36 $\pm$ 21 mm        |
| Interventricular septal diameter               | 11.5 $\pm$ 5.5 mm     |
| Left ventricular posterior wall diameter       | 11 $\pm$ 6 mm         |
| Right atrial diameter                          | 58 $\pm$ 28 mm        |
| Right ventricular end-diastolic diameter       | 60.5 $\pm$ 24.5 mm    |
| Fractional shortening (FS)                     | 26.1 $\pm$ 19.5 %     |
| Ejection fraction                              | 45.75 $\pm$ 32.35 %   |
| Systolic pulmonary arterial pressure           | 80 $\pm$ 60 mmHg      |
| FS = (LVDd-LVDs) / LVDd *100%                  |                       |



model) draws conclusions about the project (represented in the branch) to the target value of the project (represented in the leaf). Considering that the integrated model will obtain better prediction results and a more stable model, this study chose four integration models based on two integration algorithms (Boosting and Bagging). AdaBoost is the most famous algorithm model in the integrated algorithm. It defaults to the CART (Classification And Regression Trees) regression tree as a weak classifier. AdaBoost has high classification accuracy when used as a classifier. Logit Boost is an enhancement algorithm. The original paper [6] converted the AdaBoost algorithm into a statistical framework. If AdaBoost is considered as a generalized additive model, and then the cost function of Logistic Regression (LR) is applied, the LogitBoost algorithm can be derived. Gradient enhancement is a ML technique for regression and classification problems that produces a predictive model in the form of a weak set prediction model (usually as decision tree), which can be interpreted as an optimization algorithm for a suitable cost function [7]. Random forest (RF) is a collective learning method used for classification and for other tasks to manipulate trees by constructing multiple decision trees during training and outputting categories as categories (classification) patterns or predicting (regressing) individuals [8, 9].

### Cross Validation

As shown in figure 2, all data is divided into two parts, training data (80%), and test data (20%). The training data is randomly split in two ten folds, each time 9 folds of them were used as training data in turn, and one fold was used as test data for testing. Each test will result in a corresponding correct rate or error rate. The average of the correct

rate or error rate of the 10 results is used as an estimate of the accuracy of the algorithm. Generally, multiple 10-fold cross-validation is required, and then the mean is used as the pairing algorithm. Estimation of accuracy.

### Model Training and Evaluation

The dataset was randomly split into training (80%) and testing (20%) sub-datasets. Of these 220 patients (108 pre-capillary PH, 112 post-capillary PH) were used as training data, and the remaining 55 patients (31 pre-capillary PH, 24 post-capillary PH) were used as test data to verify the generalization performance of the model. Finally, nine models were used to train and predict respectively. The hierarchical cross-validation method was used to verify these models; the accuracy was used to evaluate the performance of different models on training data; the confusion matrix was used to show the results of classification. After applying the model to the test data, accuracy was also used to evaluate the generalization performance of the models.

In order to more accurately measure the effect of the model, ten evaluation criteria were used to compare the accuracy of the model from multiple aspects in this paper. Next methods were used to evaluate the performance of the model comprehensively:

- Accuracy =  $((TP+TN))/((TP+FP+TN+FN))$ , (a)
- Precision = Positive Prediction Value =  $TP/((TP+FP))$ , (b)
- Recall = Sensitivity =  $TP/((TP+FN))$ , (c)
- F-Score =  $((2 \times \text{Precision} \times \text{Recall})/((\text{Precision} + \text{Recall})))$ , (d)
- Specificity =  $TN/((TN+FP))$ , (e)
- Negative Prediction Value =  $TN/((TN+FN))$ , (f)
- Positive Likelihood Ratio =  $\text{Sensitivity}/((1 - \text{Specificity}))$ , (g)
- Negative Likelihood Ratio =  $((1 - \text{Sensitivity})/\text{Specificity})$ , (h)

Figure 2. The data division of all data

| All data      |        |        |        |        |        |        |        |        |           |
|---------------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|-----------|
| 80%           |        |        |        |        |        |        |        |        | 20%       |
| Training Data |        |        |        |        |        |        |        |        | Test Data |
| Fold 1        | Fold 2 | Fold 3 | Fold 4 | Fold 5 | Fold 6 | Fold 7 | Fold 8 | Fold 9 | Fold 10   |
| Fold 1        | Fold 2 | Fold 3 | Fold 4 | Fold 5 | Fold 6 | Fold 7 | Fold 8 | Fold 9 | Fold 10   |
| Fold 1        | Fold 2 | Fold 3 | Fold 4 | Fold 5 | Fold 6 | Fold 7 | Fold 8 | Fold 9 | Fold 10   |
| Fold 1        | Fold 2 | Fold 3 | Fold 4 | Fold 5 | Fold 6 | Fold 7 | Fold 8 | Fold 9 | Fold 10   |
| Fold 1        | Fold 2 | Fold 3 | Fold 4 | Fold 5 | Fold 6 | Fold 7 | Fold 8 | Fold 9 | Fold 10   |
| Fold 1        | Fold 2 | Fold 3 | Fold 4 | Fold 5 | Fold 6 | Fold 7 | Fold 8 | Fold 9 | Fold 10   |
| Fold 1        | Fold 2 | Fold 3 | Fold 4 | Fold 5 | Fold 6 | Fold 7 | Fold 8 | Fold 9 | Fold 10   |
| Fold 1        | Fold 2 | Fold 3 | Fold 4 | Fold 5 | Fold 6 | Fold 7 | Fold 8 | Fold 9 | Fold 10   |
| Fold 1        | Fold 2 | Fold 3 | Fold 4 | Fold 5 | Fold 6 | Fold 7 | Fold 8 | Fold 9 | Fold 10   |

TP, FP, TN, FN represent true positives, false positives, true negatives, and false negatives, respectively. Accuracy is the most common method of evaluation, which is calculated by the number of all accurately predicted samples divided by the total number of samples. The higher the accuracy, the better the classification method. For formula (b), we can see that it represents the probability that the predicted true positive divided by predicted condition positive. Recall is a measure of coverage and it also called sensitivity. F-Measure is the weighted harmonic average of Precision and Recall: F1 score was used in this paper. When F-score (d) is a weighted value of 1, when it is higher, it can be proved that the test method is more effective. Positive Prediction Value (PPV) refers to the proportion of truly “ill” cases (true positives) among all the positive cases detected by the screening test, and reflects the possibility of the target disease being positive in the screening test result. Negative Prediction Value (NPV) known as backtracking accuracy is a measure of the completeness of the result, which is the ratio of negative samples that are correctly predicted to all negative samples. The calculation of Positive Likelihood Ratio (PLR) and Negative Likelihood Ratio (NLR) combines the advantages of Sensitivity (Se), Specificity (Sp), PPV and NPV. It can not only make predictions based

on the presence or absence of certain alarm symptoms in patients, but also not be affected by the incidence of lesions in the tested population, and they are used in a variety of clinical environments.

## Results

Accuracy, recall and other seven evaluation indicators were used to evaluate the nine models. Table 2 shows the result of each model in the training data. It can be found that in the training data all the nine ML algorithms can accurately determine the status of PH. But LogitBoost (Accuracy=0.87, Recall=0.87, F1score=0.87, AUC=0.86, Specificity=0.87, NPV=0.88, PPV=0.88, PLR=4.67 and NLR=0.14) performed best and Decision Tree (Accuracy=0.75, Recall=0.77, F1score=0.78, AUC=0.75, Specificity=0.72, NPV=0.78, PPV=0.77, PLR=3.66 and NLR=0.29) performed worst.

Table 3 shows the results of each model in the test data. It can be seen that the prediction results on the test data are consistent with the prediction results of the training data. In the result of test data LogitBoost (Accuracy=0.87, Recall=0.83, F1score=0.85, AUC=0.87, Specificity=0.90, NPV=0.88, PPV=0.87, PLR=8.61 and NLR=0.18) performed better than the training data. Instead of Decision Tree, Adaboost (Accuracy=0.76, Recall=0.79, F1score=0.75,

**Table 2.** The results of each model in the training data

|                           | K-nearest neighbor | Logistic Regression | Support vector machines | Decision Tree | Random Forest | Ada-boost | Logit Boost | Linear Discriminant Analysis | Gradient Decent |
|---------------------------|--------------------|---------------------|-------------------------|---------------|---------------|-----------|-------------|------------------------------|-----------------|
| Accuracy                  | 0.83               | 0.87                | 0.86                    | 0.75          | 0.84          | 0.8       | 0.87        | 0.87                         | 0.83            |
| Recall                    | 0.77               | 0.87                | 0.86                    | 0.77          | 0.85          | 0.8       | 0.87        | 0.88                         | 0.84            |
| F1score                   | 0.82               | 0.87                | 0.86                    | 0.78          | 0.84          | 0.8       | 0.87        | 0.87                         | 0.83            |
| Area Under Curve          | 0.87               | 0.89                | 0.91                    | 0.75          | 0.89          | 0.85      | 0.86        | 0.9                          | 0.88            |
| Specificity               | 0.89               | 0.87                | 0.86                    | 0.72          | 0.83          | 0.8       | 0.87        | 0.85                         | 0.82            |
| Negative Prediction Value | 0.81               | 0.88                | 0.87                    | 0.78          | 0.86          | 0.8       | 0.88        | 0.89                         | 0.83            |
| Positive Prediction Value | 0.89               | 0.88                | 0.87                    | 0.77          | 0.84          | 0.8       | 0.88        | 0.86                         | 0.83            |
| Positive Likelihood Ratio | 4.12               | 6.18                | 5.63                    | 3.66          | 4.39          | 4.86      | 4.67        | 5.17                         | 5.74            |
| Negative Likelihood Ratio | 0.25               | 0.15                | 0.16                    | 0.29          | 0.17          | 0.26      | 0.14        | 0.14                         | 0.20            |

**Table 3.** The results of each model in the test data

|                           | K-nearest neighbor | Logistic Regression | Support vector machines | Decision Tree | Random Forest | Ada-boost | Logit Boost | Linear Discriminant Analysis | Gradient Decent |
|---------------------------|--------------------|---------------------|-------------------------|---------------|---------------|-----------|-------------|------------------------------|-----------------|
| Accuracy                  | 0.84               | 0.84                | 0.82                    | 0.80          | 0.85          | 0.76      | 0.87        | 0.84                         | 0.82            |
| Recall                    | 0.79               | 0.79                | 0.79                    | 0.79          | 0.79          | 0.79      | 0.83        | 0.79                         | 0.75            |
| F1score                   | 0.81               | 0.81                | 0.79                    | 0.78          | 0.83          | 0.75      | 0.85        | 0.81                         | 0.78            |
| Area Under Curve          | 0.83               | 0.83                | 0.82                    | 0.80          | 0.85          | 0.77      | 0.87        | 0.83                         | 0.81            |
| Specificity               | 0.87               | 0.87                | 0.84                    | 0.81          | 0.90          | 0.74      | 0.90        | 0.87                         | 0.87            |
| Negative Prediction Value | 0.84               | 0.84                | 0.84                    | 0.83          | 0.85          | 0.82      | 0.88        | 0.84                         | 0.82            |
| Positive Prediction Value | 0.83               | 0.83                | 0.79                    | 0.76          | 0.86          | 0.70      | 0.87        | 0.83                         | 0.82            |
| Positive Likelihood Ratio | 6.14               | 6.14                | 4.91                    | 4.09          | 8.18          | 3.07      | 8.61        | 6.14                         | 5.81            |
| Negative Likelihood Ratio | 0.24               | 0.24                | 0.25                    | 0.26          | 0.23          | 0.28      | 0.18        | 0.24                         | 0.29            |

Table 4. Classification status report for each model

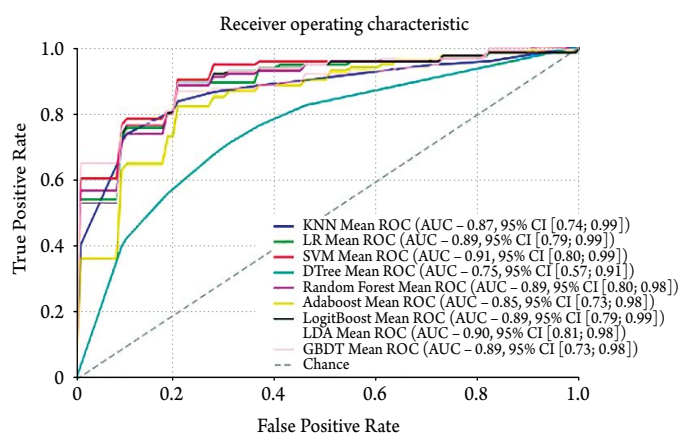
| Algorithm                    | Class              | Precision | Recall | F-score |
|------------------------------|--------------------|-----------|--------|---------|
| LogitBoost                   | 1(PreCapillaryPH)  | 0.83      | 0.87   | 0.85    |
|                              | 2(PostCapillaryPH) | 0.90      | 0.88   | 0.89    |
| Random Forest                | 1(PreCapillaryPH)  | 0.86      | 0.79   | 0.83    |
|                              | 2(PostCapillaryPH) | 0.85      | 0.90   | 0.88    |
| K-nearest neighbor           | 1(PreCapillaryPH)  | 0.80      | 0.83   | 0.82    |
|                              | 2(PostCapillaryPH) | 0.87      | 0.84   | 0.85    |
| Logistic Regression          | 1(PreCapillaryPH)  | 0.83      | 0.79   | 0.81    |
|                              | 2(PostCapillaryPH) | 0.84      | 0.87   | 0.86    |
| Linear Discriminant Analysis | 1(PreCapillaryPH)  | 0.92      | 0.82   | 0.87    |
|                              | 2(PostCapillaryPH) | 0.85      | 0.93   | 0.89    |
| Gradient Decent              | 1(PreCapillaryPH)  | 0.75      | 0.78   | 0.77    |
|                              | 2(PostCapillaryPH) | 0.84      | 0.81   | 0.83    |
| Decision Tree                | 1(PreCapillaryPH)  | 0.83      | 0.71   | 0.77    |
|                              | 2(PostCapillaryPH) | 0.74      | 0.85   | 0.79    |
| AdaBoost                     | 1(PreCapillaryPH)  | 0.71      | 0.63   | 0.67    |
|                              | 2(PostCapillaryPH) | 0.68      | 0.75   | 0.71    |
| Support vector machines      | 1(PreCapillaryPH)  | 0.81      | 0.54   | 0.65    |
|                              | 2(PostCapillaryPH) | 0.72      | 0.90   | 0.80    |

AUC=0.77, Specificity=0.74, NPV=0.82, PPV=0.70, PLR=3.07 and NLR=0.28) performed worst.

Table 4 shows the results of the classification status report for each model. By comparing the precision, recall rate and F-score of pre-capillary PH and post-capillary PH, it can be found that nine ML methods show consistency in the classification of the two classifications. LDA with the highest F-Score both in pre-capillary PH and post-capillary PH, and LogitBoost flowed it.

In order to compare the performance of each model more intuitively, Figure 3 shows the ROC and the AUC of each model in training data with 10-fold in 95% confidence interval. This value shows the overall performance of a trained classifier and is often used to determine the validity of a model prediction class. It can be seen that SVM performs best (AUC=0.91), followed by LDA (AUC=0.90), and Decision Tree performs the worst (AUC=0.75). The AUC

Figure 3. Comparison of ROC curves and AUC of each model in training data with 10-fold in 95% confidence interval



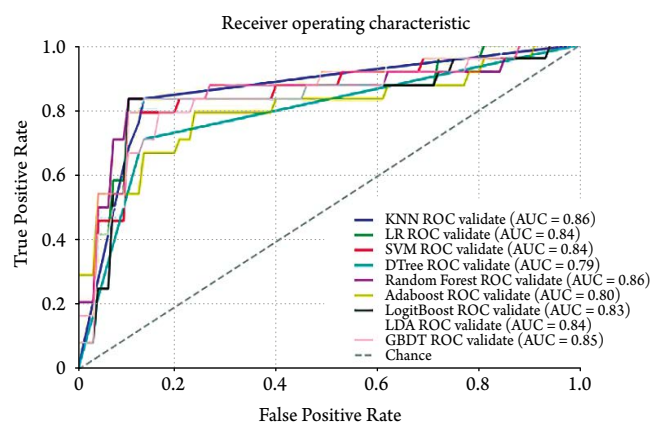
of LogitBoost is 0.89 followed LDA. Observing the ROC curve trend of the AUC for each model, it can be found that nine machine learning methods can effectively classify pre-capillary and post-capillary PH.

Figure 4 shows the ROC curve and the AUC of each model in test data. It can be seen that for the nine ML algorithms except for the decision tree the AUC on the test set is greater than 0.8.

## Discussion

PH is a pathophysiological disorder, which can be divided into different types with different hemodynamic characteristics. RHC is the gold standard to distinguish the PH subgroup clinically. Because RHC is an invasive operation and can't be widely used in clinical practice, easier and more convenient method is needed. In order to find a preselection for RHC, clinical medical data of 275 patients

Figure 4. Comparison of ROC curves and AUC of each model in training data with 10-fold in 95% confidence interval





were analyzed by selected ML methods, and the model was established. Finally, based on the application characteristics of each model, nine models were selected for modeling and analysis, and the performance of the model was evaluated by accuracy, precision, recall, F-measure and so on.

There are many studies on the diagnosis of PH by echocardiographic parameters, but there are few studies about the differential diagnosis of pre-capillary and post-capillary PH [10, 11]. This paper combined the ML method and the experimental test using multiple models. Finally, through the various assessment, our research conclusions have been strongly explained in the medical field. In terms of comprehensive evaluation results, we can use echocardiographic data as the standard to divide the pre-capillary PH and post-capillary PH, which is significant for the clinical practice. Using our model, a more rapid and convenient diagnosis and treatment can be selected.

However, the less flexible approach can achieve better results than the more popular ML algorithms due to the limitations of the number of data samples and the number of features. The data were tested in a relatively small sample size and in a single medical center. In the future, more data samples and features will be added, and the prediction model will be improved to distinguish the pre-capillary and post-capillary PH with echocardiographic parameters instead of RHC parameters, which will be more convenient and noninvasive.

## Conclusions

The results of this study can prove that the ML model can better distinguish the pre-capillary PH and post-capillary PH according to echocardiographic data, which can assist doctors in diagnosis. Moreover, by comparing nine ML methods for the parameters of pre-capillary and post-capillary PH classification, a ML algorithm that can accurately classify the pre-capillary PH and post-capillary PH was found. Among the nine classification models, the LogitBoost algorithm performed best. Decision Tree performed worst. We found that linear SVM, KNN and Random Forest models have good classification accuracy.

## Acknowledgment

This work was supported in part by the project for the science and technology research, Henan Science and Technology Department (202102210384), by the project of «2019 Maker Space Incubation Project» of Zhengzhou University of Light Industry (2019ZCKJ228), by the project for the postgraduate innovation fund in Zhengzhou University of Light Industry (2018026). This study was also supported by grants from the National Natural Science Foundation of China (81770396) and the 9<sup>th</sup> Six Talents Peak Project of Jiangsu Province (WS-022).

*No conflict of interest is reported.*

**The article was received on 20/11/19**

## REFERENCES

1. Hoeser MM, Bogaard HJ, Condliffe R, Frantz R, Khanna D, Kurzyrna M et al. Definitions and Diagnosis of Pulmonary Hypertension. *Journal of the American College of Cardiology*. 2013;62(25):D42–50. DOI: 10.1016/j.jacc.2013.10.032
2. Galie N, Humbert M, Vachiery J-L, Gibbs S, Lang I, Torbicki A et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS): Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *European Heart Journal*. 2016;37(1):67–119. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv317
3. Cao JY, Wales KM, Cordina R, Lau EMT, Celermajer DS. Pulmonary vasodilator therapies are of no benefit in pulmonary hypertension due to left heart disease: A meta-analysis. *International Journal of Cardiology*. 2018;273:213–20. DOI: 10.1016/j.ijcard.2018.09.043
4. Liu X, Chen K, Wu T, Weidman D, Lure F, Li J. Use of multimodality imaging and artificial intelligence for diagnosis and prognosis of early stages of Alzheimer's disease. *Translational Research*. 2018;194:56–67. DOI: 10.1016/j.trsl.2018.01.001
5. Odajima K, Pawlovsky AP. A detailed description of the use of the kNN method for breast cancer diagnosis. 2014 7th International Conference on Biomedical Engineering and Informatics. IEEE. 688–692. 2014. [DOI: 10.1109/BMEI.2014.7002861]
6. Zheng Y, Yang C, Merkulov A, Bandari M. Early breast cancer detection with digital mammograms using Haar-like features and AdaBoost algorithm. *SPIE Commercial + Scientific Sensing and Imaging*. Baltimore, Maryland, United States. 2016. [DOI: 10.1117/12.2227342]
7. Kim YH, Kim M-J, Shin HJ, Yoon H, Han SJ, Koh H et al. MRI-based decision tree model for diagnosis of biliary atresia. *European Radiology*. 2018;28(8):3422–31. DOI: 10.1007/s00330-018-5327-0
8. Chen H, Lin Z, Wu H, Wang L, Wu T, Tan C. Diagnosis of colorectal cancer by near-infrared optical fiber spectroscopy and random forest. *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*. 2015;135:185–91. DOI: 10.1016/j.saa.2014.07.005
9. Tin Kam Ho. The random subspace method for constructing decision forests. *IEEE Transactions on Pattern Analysis and Machine Intelligence*. 1998;20(8):832–44. DOI: 10.1109/34.709601
10. Aduen JF, Castello R, Daniels JT, Diaz JA, Safford RE, Heckman MG et al. Accuracy and Precision of Three Echocardiographic Methods for Estimating Mean Pulmonary Artery Pressure. *Chest*. 2011;139(2):347–52. DOI: 10.1378/chest.10-0126
11. Aduen JF, Castello R, Lozano MM, Hepler GN, Keller CA, Alvarez F et al. An Alternative Echocardiographic Method to Estimate Mean Pulmonary Artery Pressure: Diagnostic and Clinical Implications. *Journal of the American Society of Echocardiography*. 2009;22(7):814–9. DOI: 10.1016/j.echo.2009.04.007

Walid Kamal Abdelbasset<sup>1,2</sup>, Ahmad Osailan<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Department of Physical Therapy and Health Rehabilitation,  
College of Applied Medical Sciences, Prince Sattam Bin Abdulaziz University, Al-Kharj, Saudi Arabia

<sup>2</sup> Department of Physical Therapy, Kasr Al-Aini Hospital, Cairo University, Giza, Egypt

## SLEEP QUALITY AND VENTILATORY EFFICIENCY IN ELDERLY HEART FAILURE PATIENTS: A PILOT STUDY ON THE SHORT-TERM EFFECT OF 4-WEEK LOW-INTENSITY AEROBIC EXERCISE

|                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <i>Background</i>            | Sleep disturbance and ventilator inefficiency are considered two of the most critical complications for general human wellbeing, particularly in elderly heart failure (HF) patients. Studies examining the effect of low-intensity aerobic exercise in the treatment of sleep disturbance and ventilatory inefficiency in this population of patients are limited.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| <i>Objective</i>             | The purpose of the current pilot study was to check the effect of low-intensity aerobic exercise on the quality of sleep and ventilatory efficiency in elderly HF patients.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| <i>Materials and methods</i> | Design: pilot study. Setting: outpatient physical therapy clinic within Cairo University regional hospital. Participants: eight elderly HF patients (6 men, 2 women) with a mean age of 69.4±4.2 years. Intervention: participants were recruited for a low-intensity exercise program (40 to 50% of maximum heart rate for 30-40 minutes), five sessions weekly for four weeks. Exercise intensity was monitored during the sessions using heart rate. Outcome Measure: sleep quality was assessed pre- and post- four weeks of exercise program using the Pittsburgh sleep quality index (PSQI) and ventilatory efficiency was assessed using cardiopulmonary exercise test.                                                                                                                                                                                             |
| <i>Results</i>               | HF patients (II–III NYHA), mean age 69.4±4.2 years, body mass index 23.7±2.7 kg/m <sup>2</sup> , ejection fraction 32.7±4.5 %, VO <sub>2peak</sub> 16.27±4.2 ml/kg/min, VE/VCO <sub>2</sub> 30.81±12.7. The mean of global PSQI score ranged between 8.2 to 11.4 with a mean of 9.7±3.4 which indicates that the participants experienced sleep disturbance. The post-exercise assessment showed that patients have reported a significant improvement of all PSQI domains compared with baseline assessment (p<0.05). VO <sub>2peak</sub> significantly increased from 16.27±4.2 pre-intervention to 20.03±2.6 ml/kg/min post-intervention (p=0.049) whereas VE/VCO <sub>2</sub> slightly decreased with a non-significant difference at the end of the study program (p=0.594) indicating an improvement of ventilator efficiency and overall cardiorespiratory fitness. |
| <i>Conclusion</i>            | Short-term application of low-intensity aerobic exercise (4 weeks) may improve the quality of sleep and ventilator efficiency in elderly HF patients. The study findings encourage elderly HF patients with sleep disturbance to adhere to the exercise training program. Also, cardiac rehabilitation programs with low intensity of aerobic exercise should be proposed to these patients by their health care provider.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| <i>Keywords</i>              | Heart failure; elderly; low-intensity aerobic exercise; sleep quality; PSQI                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| <i>For citation</i>          | Walid Kamal Abdelbasset, Ahmad Osailan. Sleep quality and ventilatory efficiency in elderly heart failure patients: a pilot study on the short-term effect of 4-week low-intensity aerobic exercise. <i>Kardiologiia</i> . 2020;60(6):102–106. [Russian: Walid Kamal Abdelbasset, Ahmad Osailan. Качество сна и вентиляционная эффективность у пожилых пациентов с сердечной недостаточностью: пилотное исследование краткосрочного эффекта 4-недельных аэробных упражнений низкой интенсивности. <i>Кардиология</i> . 2020;60(6):102–106]                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| <i>Corresponding author</i>  | Walid Kamal Abdelbasset. E-mail: walidkamal.wr@gmail.com                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |

### Introduction

Sleep is considered as one of the most critical components of general human well-being, particularly in elderly population. Sleep disturbance and insufficient sleep quality are extreme complications, which are reported to occur in thirty-nine to seventy-five percent of elderly people [1, 2]. A previous epidemiological study proved that most of older people complain about disturbance in sleep, which is commencing or continuing [2].

Heart failure (HF) was lately observed in huge number of populations causing hospital admission [3], disturbance of life quality and several complications [3–5]. The widespread outcome of HF is the poor sleep quality [4, 5] which extended to further symptoms including fatigue, pain, anxiety, gastrointestinal distress, and depression [5].

One-third (30%) of HF patients with sleep problems at discharge experienced persistent sleep problems at 1-year follow-up and 14% patients without sleep

problems at baseline reported sleep problems after 1 year [6]. HF patients are suffering from sleep disturbance due to many issues such as  $\beta$ -blockers medications, sleep apnea, night dyspnea and some comorbidities including chronic obstructive pulmonary disease [7].

Sleep is an essential component of human life and affects profound development and functioning of the brain, cognitive functions, body growth, and psychological conditions. Consequently, sleep disturbance is negatively correlated with physical function, psychological condition and life well-being [8]. Sleep problems such as abnormal sleepiness pattern and chronic poor sleepiness result in increasing mortality and morbidity rate of cardiac disorders [9]. HF patients experienced psychological and physical dysfunctions as a result of sleep disturbance [6, 10]. So, HF patients who experienced sleep disturbances have to be examined and treated with additional attention to avoid unfortunate effects.

Commonly, ventilatory inefficiency is a decisive diagnostic indicator of HF patients. It is usually investigated through measurement of the minute ventilation/carbon dioxide production ( $VE/VCO_2$ ) slope [11]. HF patients are suffering from a heightened  $VE/VCO_2$  slope which combined with dyspnea and lack of functional capacity [12].

Recently, many studies demonstrated the useful outcomes of exercise training on depression status [13–15], ventilatory markers [16], quality of life [17], and self-efficacy [18] in HF patients and asthmatics [19] whereas studies which examined the low-intensity exercise training effect on the sleep quality and ventilatory efficiency in HF subjects are limited. Consequently, the purpose of the current pilot study was to evaluate the effectiveness of low-intensity aerobic exercise on the sleep disturbance and ventilatory inefficiency in elderly HF patients.

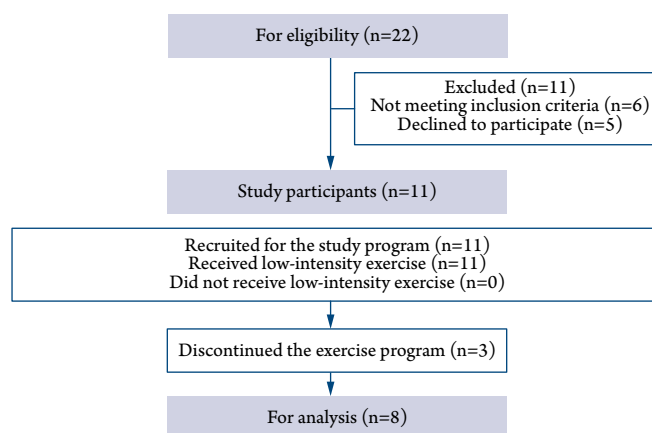
## Materials and methods

### Subjects

Participants were enrolled through Cairo University regional hospital at outpatient physical therapy clinic between June and September 2018. The patients were eligible to participate in the study if they: 1) were functionally classified as having II and III HF with reference to New York Heart Association (NYHA) classification according to the limitations which endure physical activities, 2) were suffering from obstructive sleep apnea, 3) age more than 65 years, 4) rest ejection fraction (EF) less than 40%, 5) maximum oxygen uptake less than 20 mL/kg/min, 6) no mental or physical disability; 7) stable for a one-month minimum with proper medical control.

Twenty-two elderly HF patients experiencing obstructive sleep apnea were referred by their cardiologists for exercise rehabilitation program. Six patients did not meet the inclusive

**Figure 1. The flowchart of the study**



criteria, and five declined to contribute in the study program. No refusing reasons were reported. Eleven patients (8 men and 3 women) participated in the study. Two men and one woman withdrew during the study program without any registered reason. The flowchart of the study is described in Figure 1. A written informed consent was provided by each patient before intervention. This study protocol was proved by research ethics committee of physiotherapy department [PTA/018/023] based on ethical principles of medical research and Declaration of Helsinki 1964.

### Sleep quality assessment

All HF patients were assessed for sleep quality pre- and post- study program using validated and reliable Pittsburgh sleep quality index (PSQI) [20]. This index is 19-item scale consisting of 7 domains: sleep quality, sleep latency, sleep duration, sleep disturbances, sleep habitual efficiency, sleep medications, and daytime dysfunction. The rate of each item is scaled 0–3. 0 reveals no sleep difficulties and 3 reveals severe sleep difficulties. Global PSQI was estimated, scoring from 0 to 21. High scores of global PSQI indicate bad sleep quality while lower scores indicate good sleep quality.

### Ventilatory efficiency assessment

Maximum oxygen uptake ( $VO_{2peak}$ ) and  $VE/VCO_2$  slope were assessed pre- and post- study program through cardiopulmonary exercise test using an electronic braked ergometric cycle (Monark, 939 Novo, USA).

### Low intensity aerobic exercise protocol

The data of all patients were obtained using a self-report questionnaire before the intervention and reviewed by a family member or primary caregiver. The definition and purpose of the low-intensity aerobic exercise program were clearly explained for each participant. All patients fulfilled a supervised program of low-intensity aerobic exercise five sessions weekly for 4-week. Each exercise session was commenced with 5 min warm-up and finished with cool-down for 5 min. Each



**Table 1. Demographic data and clinical characteristics of the study participants**

| Variables                                                     | Values     |
|---------------------------------------------------------------|------------|
| Age, years                                                    | 69.4±4.2   |
| Gender, n (%)                                                 |            |
| Men                                                           | 6(75)      |
| Women                                                         | 2(25)      |
| Body mass index, Kg/m <sup>2</sup>                            | 23.7±2.7   |
| Hemodynamic measures                                          |            |
| Rest HR, beats/min                                            | 82.5±17.2  |
| Rest systolic BP, mm Hg                                       | 129.6±13.5 |
| Rest diastolic BP, mm Hg                                      | 83.7±8.4   |
| Smoking, yes/no                                               | (3/5)      |
| Marital status, n (%)                                         |            |
| Married                                                       | 6 (75)     |
| Single                                                        | 2 (25)     |
| Level of education, n (%)                                     |            |
| Literate                                                      | 1 (12.5)   |
| Primary education                                             | 3 (37.5)   |
| High education and above                                      | 4 (50)     |
| Heart failure NYHA classes, n (%)                             |            |
| Class II                                                      | 5 (62.5)   |
| Class III                                                     | 3 (37.5)   |
| Etiology, n (%)                                               |            |
| Ischemia                                                      | 6 (75)     |
| Non-ischemia                                                  | 2 (25)     |
| Medications, n (%)                                            |            |
| β-blocker                                                     | 7 (87.5)   |
| AC enzyme inhibitor                                           | 8 (100)    |
| Diuretic                                                      | 6 (75)     |
| Nitrate                                                       | 3 (37.5)   |
| Digitalis                                                     | 5 (62.5)   |
| Anticoagulant                                                 | 8 (100)    |
| EF, %                                                         | 32.7±4.5   |
| VO <sub>2peak</sub> (mL/min <sup>-1</sup> /kg <sup>-1</sup> ) | 16.27±4.2  |
| VE/VCO <sub>2</sub> slope                                     | 30.81±12.7 |

HR, heart rate; BP, blood pressure; BMI, body mass index; AC, Angiotensin-converting; EF, ejection fraction; VO<sub>2peak</sub>, maximal oxygen uptake; VE/VCO<sub>2</sub>, minute ventilation / carbon dioxide production.

patient was supervised by an experienced therapist to conduct a 4-week treadmill walking exercise at 40 to 50% of maximum heart rate for 20–30 minutes, five sessions per week.

### Statistical analysis

Data were analyzed using windows software of the Statistical Package for the Social Sciences (Version 25, IBM Corp., Armonk, NY, USA). Data were assessed for normality using the Shapiro-Wilk test. Data were described as means ± standard deviations. Descriptive statistics were performed for demographic data and baseline characteristics of the participants. Categorical data were analyzed using chi-square test while the continuous data were analyzed using paired t-test to assess the differences between pre- and post-intervention. Wilcoxon signed-rank test was done due to the small number of the study participants to assess the changes between pre- and post-intervention. The significance level was set at  $p < 0.05$ .

### Results

Out of 22 patients, 8 elderly HF patients (6 men, 2 women) were statistically analyzed. The demographic data and clinical characteristics of the study subjects involving gender, age, body mass index (BMI), hemodynamics, classes and etiology of HF, EF, VO<sub>2peak</sub> and VE/VCO<sub>2</sub> were described in Table 1.

The mean of global PSQI score was ranged between 8.2 to 11.4 with a mean of 9.7±3.4 which indicates that the participants experienced sleep disturbance. As presented in Table 2, post-exercise assessment showed that patients have reported significant improvement of all PSQI domains compared with baseline assessment ( $p < 0.05$ ).

For ventilatory efficiency, VO<sub>2peak</sub> significantly increased from 16.27±4.2 mL/min/kg pre-intervention to 20.03±2.6 mL/min/kg post-intervention ( $p = 0.049$ ), whereas VE/VCO<sub>2</sub> slightly decreased with a non-significant difference at the end of the study program ( $p = 0.594$ ) as detailed in Table 2.

**Table 2. Differences of the mean values between pre and post-intervention**

| Variables                                                     | Pre-intervention | Post-intervention | p-value |
|---------------------------------------------------------------|------------------|-------------------|---------|
| VO <sub>2peak</sub> (mL/min <sup>-1</sup> /kg <sup>-1</sup> ) | 16.27±4.2        | 20.03±2.6         | 0.049   |
| VE/VCO <sub>2</sub> slope                                     | 30.81±12.7       | 27.64±10.5        | 0.594   |
| PSQI                                                          |                  |                   |         |
| Global score (0-21)                                           | 9.7±3.4          | 4.4±1.6           | 0.001   |
| Sleep quality (0-3)                                           | 1.7±0.6          | 0.8±0.3           | 0.002   |
| Sleep latency (0-3)                                           | 1.4±0.3          | 0.5±0.2           | 0.001   |
| Sleep duration (0-3)                                          | 1.2±0.5          | 0.6±0.2           | 0.007   |
| Sleep disturbances (0-3)                                      | 1.6±0.7          | 0.8±0.3           | 0.011   |
| Sleep habitual efficiency (0-3)                               | 1.3±0.3          | 0.6±0.2           | 0.001   |
| Sleep medications (0-3)                                       | 1.1±0.4          | 0.4±0.1           | 0.001   |
| Daytime dysfunction (0-3)                                     | 1.4±0.6          | 0.7±0.3           | 0.011   |

Values are mean ± standard deviation. VO<sub>2peak</sub>, Peak oxygen uptake; VE/VCO<sub>2</sub>, relationship between minute ventilation and carbon dioxide production; PSQI, Pittsburg sleep quality index.

## Discussion

Impairment of sleep quality is one of the imperative complications that appeared through physiological changes of aging in human life and HF. With both, aging and HF, unclear alterations are established in sleep cycle and structure. Several researches have demonstrated that sleep disturbance is positively correlated with mental and physical dysfunctions [21, 22]. Therefore, the current pilot study purposed to investigate the influence of low-intensity aerobic training on the quality of the sleep and ventilator efficiency in elderly HF patients. Our study outcomes point toward that four weeks of low-intensity aerobic exercise are efficient in improvement of sleep quality including all domains in elderly HF patients.

Quality of sleep is lowered in most of HF patients. Sixty-three percent of HF patients have experienced impairment of sleepiness [23]. In this experimental study, we have assessed the quality of sleep among HF patients who underwent three weeks of low-intensity aerobic exercise. There were significant changes in quality of sleep between pre- and post-treatment outcomes using PSQI. Recent study demonstrated that program of cardiac rehabilitation has reduced sleep disturbance in patients with heart diseases [24].

Low-intensity aerobic exercise enhanced quality of sleep in this study. Improving self-report of the quality of sleep with aerobic exercise was exhibited in prior studies of older adults and middle-aged patients with disturbed sleep quality [25]. However, no earlier studies have assessed quality of sleep in elderly HF patients. Gary and Lee have found an improvement in the sleep time and quality of life following an outdoor walking program, although great exposure to the light during outdoor training is an important factor [26].

Also, many researchers have previously reported the improvement of sleep apnea after conduction of training (aerobics or aerobics/resistance exercises) [26–28]. Moreover, these researches have demonstrated an improvement of sympathetic smooth muscle regulation and biomarkers of HF in the exercised subjects. A short-term cohort study of 4-week intensive rehabilitation in cardiac patients showed an improvement of sleep quality, depression status, body weight, and aerobic capacity [29].

Our present study showed a significant improvement of  $VO_{2peak}$  and non-slight improvement of  $VE/VCO_2$  with no significant changes at the end of the 4-week intervention. In agreement with our findings, a previous study demonstrated that aerobic exercise training improves functional capacity

and has a positive prognosis in HF patients [30], and recent systematic review found no significant changes in  $VE/VCO_2$  [31], while prior studies proved that high-intensity exercise training may improve  $VE/VCO_2$  in HF patients [32, 33]. We observed a slight decrease of  $VE/VCO_2$  regarding the beneficial effects of regular aerobic exercise in the improvement of ventilatory efficiency in HF patients. Also, we recommend the evaluation of the long-term impact of aerobic exercise on ventilatory efficiency in elderly HF patients.

## Study limitations

Some limitations were determined in our study. The limited number of the study participants and the short duration of the study indicate non-generalization about the effects of the exercise program. Also, the included HF patients may not be representative for other patients comprised in future studies. Furthermore, the sleep quality was assessed subjectively using PSQI while the objective assessment is available by using easy and cheap actigraphy which record sleep/wake cycles in the home settings. In addition, further studies should include larger sample size and longer duration of exercise intervention.

## Conclusions

Short-term of low-intensity aerobic exercise (4 weeks) may improve the quality of sleep and ventilatory efficiency in elderly HF patients. The study findings encourage elderly HF patients with sleep disturbance to adhere to exercise intervention and motivate physician's referral to the cardiac rehabilitation program.

## Acknowledgement

This publication was supported by the deanship of scientific research at Prince Sattam bin Abdulaziz University. Also, the authors would like to gratefully acknowledge HF patients who participated in the study.

## List of abbreviations

NYHA: New York Heart Association. EF: Ejection Fraction. HF: Heart Failure. PSQI: Pittsburgh sleep quality index. BMI: Body Mass Index.  $VO_{2peak}$ : Maximum Oxygen Uptake.

*No conflict of interest is reported.*

**The article was received on 07/11/19**

## REFERENCES

1. Vaz Fragoso CA, Gill TM. Sleep Complaints in Community-Living Older Persons: A Multifactorial Geriatric Syndrome. *Journal of the American Geriatrics Society*. 2007;55(11):1853–66. DOI: 10.1111/j.1532-5415.2007.01399.x
2. Freburger JK, Callahan LE, Shreffler JH, Mielenz TJ. The Effects of a Physical Activity Program on Sleep-and Health-Related Quality of Life in Older Persons with Arthritis. *Journal of Applied Gerontology*. 2010;29(4):395–414. DOI: 10.1177/0733464809340155

3. Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, Arnett DK, Blaha MJ, Cushman M et al. Executive Summary: Heart Disease and Stroke Statistics – 2016 Update: A Report from the American Heart Association. *Circulation*. 2016;133(4):447–54. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000366
4. Aloisi G, Zucchelli A, Aloisi B, Romanelli G, Marengoni A. Depression and heart failure: an intricate relationship. *Monaldi Archives for Chest Disease*. 2019;89(3). DOI: 10.4081/monaldi.2019.1029
5. Alpert CM, Smith MA, Hummel SL, Hummel EK. Symptom burden in heart failure: assessment, impact on outcomes, and management. *Heart Failure Reviews*. 2017;22(1):25–39. DOI: 10.1007/s10741-016-9581-4
6. Johansson P, Broström A, Sanderman R, Jaarsma T. The Course of Sleep Problems in Patients with Heart Failure and Associations to Rehospitalizations: The Journal of Cardiovascular Nursing. 2015;30(5):403–10. DOI: 10.1097/JCN.0000000000000176
7. Moon C, Phelan CH, Lauer DR, Bratzke LC. Is sleep quality related to cognition in individuals with heart failure? *Heart & Lung*. 2015;44(3):212–8. DOI: 10.1016/j.hrtlng.2015.02.005
8. Zisapel N. Sleep and sleep disturbances: biological basis and clinical implications. *Cellular and Molecular Life Sciences*. 2007;64(10):1174–86. DOI: 10.1007/s00018-007-6529-9
9. Yang X, Chen H, Li S, Pan L, Jia C. Association of Sleep Duration with the Morbidity and Mortality of Coronary Artery Disease: A Meta-analysis of Prospective Studies. *Heart, Lung and Circulation*. 2015;24(12):1180–90. DOI: 10.1016/j.hlc.2015.08.005
10. Johansson P, Riegel B, Svensson E, Broström A, Alehagen U, Dahlström U et al. The Contribution of Heart Failure to Sleep Disturbances and Depressive Symptoms in Older Adults. *Journal of Geriatric Psychiatry and Neurology*. 2012;25(3):179–87. DOI: 10.1177/0891988712458366
11. Arena R, Myers J, Abella J, Peberdy MA, Bensimhon D, Chase P et al. Development of a Ventilatory Classification System in Patients with Heart Failure. *Circulation*. 2007;115(18):2410–7. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.686576
12. Guazzi M, Reina G, Tumminello G, Guazzi MD. Improvement of alveolar-capillary membrane diffusing capacity with exercise training in chronic heart failure. *Journal of Applied Physiology*. 2004;97(5):1866–73. DOI: 10.1152/japplphysiol.00365.2004
13. Abdelbasset WK, Alqahtani BA, Elshehawy AA, Tantawy SA, Elnegamy TE, Kamel DM. Examining the impacts of 12 weeks of low to moderate-intensity aerobic exercise on depression status in patients with systolic congestive heart failure - A randomized controlled study. *Clinics*. 2019;74:e1017. DOI: 10.6061/clinics/2019/e1017
14. Abdelbasset WK, Alqahtani BA, Alrawaili SM, Ahmed AS, Elnegamy TE, Ibrahim AA et al. Similar effects of low to moderate-intensity exercise program vs moderate-intensity continuous exercise program on depressive disorder in heart failure patients: A 12-week randomized controlled trial. *Medicine*. 2019;98(32):e16820. DOI: 10.1097/MD.00000000000016820
15. Abdelbasset WK, Alqahtani BA. A randomized controlled trial on the impact of moderate-intensity continuous aerobic exercise on the depression status of middle-aged patients with congestive heart failure: *Medicine*. 2019;98(17):e15344. DOI: 10.1097/MD.00000000000015344
16. Abdelbasset WKM, Elsayed SH, Abo Elyazed TI. Comparison of high intensity interval to moderate intensity continuous aerobic exercise on ventilator markers in coronary heart disease patients: a randomized controlled study. *International Journal of Physiotherapy and Research*. 2017;5(3):2013–8. DOI: 10.16965/ijpr.2017.126
17. Ostman C, Jewiss D, Smart NA. The Effect of Exercise Training Intensity on Quality of Life in Heart Failure Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cardiology*. 2017;136(2):79–89. DOI: 10.1159/000448088
18. Ha FJ, Hare DL, Cameron JD, Toukhsati SR. Heart Failure and Exercise: A Narrative Review of the Role of Self-Efficacy. *Heart, Lung and Circulation*. 2018;27(1):22–7. DOI: 10.1016/j.hlc.2017.08.012
19. Abdelbasset WK, Alsubaie SF, Tantawy SA, Abo Elyazed TI, Kamel DM. Evaluating pulmonary function, aerobic capacity, and pediatric quality of life following a 10-week aerobic exercise training in school-aged asthmatics: a randomized controlled trial. *Patient Preference and Adherence*. 2018;12:1015–23. DOI: 10.2147/PPA.S159622
20. Suleiman KH, Yates BC, Berger AM, Pozehl B, Meza J. Translating the Pittsburgh Sleep Quality Index into Arabic. *Western Journal of Nursing Research*. 2010;32(2):250–68. DOI: 10.1177/0193945909348230
21. King AC, Pruitt LA, Woo S, Castro CM, Ahn DK, Vitiello MV et al. Effects of Moderate-Intensity Exercise on Polysomnographic and Subjective Sleep Quality in Older Adults with Mild to Moderate Sleep Complaints. *The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences*. 2008;63(9):997–1004. DOI: 10.1093/gerona/63.9.997
22. Chennaoui M, Arnal PJ, Sauvet F, Léger D. Sleep and exercise: A reciprocal issue? *Sleep Medicine Reviews*. 2015;20:59–72. DOI: 10.1016/j.smrv.2014.06.008
23. Lee KS, Lennie TA, Heo S, Song EK, Moser DK. Prognostic Importance of Sleep Quality in Patients with Heart Failure. *American Journal of Critical Care*. 2016;25(6):516–25. DOI: 10.4037/ajcc2016219
24. Banack HR, Holly CD, Lowensteyn I, Masse L, Marchand S, Grover SA et al. The Association Between Sleep Disturbance, Depressive Symptoms, and Health-Related Quality of Life Among Cardiac Rehabilitation Participants. *Journal of Cardiopulmonary Rehabilitation and Prevention*. 2014;34(3):188–94. DOI: 10.1097/HCR.000000000000054
25. Yang P-Y, Ho K-H, Chen H-C, Chien M-Y. Exercise training improves sleep quality in middle-aged and older adults with sleep problems: a systematic review. *Journal of Physiotherapy*. 2012;58(3):157–63. DOI: 10.1016/S1836-9553(12)70106-6
26. Gary R, Lee SY (Sylvia). Physical Function and Quality of Life in Older Women with Diastolic Heart Failure: Effects of a Progressive Walking Program on Sleep Patterns. *Progress in Cardiovascular Nursing*. 2007;22(2):72–80. DOI: 10.1111/j.0889-7204.2007.05375.x
27. Ueno LM, Drager LF, Rodrigues ACT, Rondon MUPB, Braga AMFW, Mathias W et al. Effects of Exercise Training in Patients with Chronic Heart Failure and Sleep Apnea. *Sleep*. 2009;32(5):637–47. DOI: 10.1093/sleep/32.5.637
28. Servantes DM, Pelcerman A, Salvetti XM, Salles AF, de Albuquerque PF, de Salles FCA et al. Effects of home-based exercise training for patients with chronic heart failure and sleep apnoea: a randomized comparison of two different programmes. *Clinical Rehabilitation*. 2012;26(1):45–57. DOI: 10.1177/0269215511403941
29. Duarte Freitas P, Haida A, Bousquet M, Richard L, Mauriège P, Guiraud T. Short-term impact of a 4-week intensive cardiac rehabilitation program on quality of life and anxiety-depression. *Annals of Physical and Rehabilitation Medicine*. 2011;54(3):132–43. DOI: 10.1016/j.rehab.2011.02.001
30. Frankenstein L, Nelles M, Hallerbach M, Dukic D, Fluegel A, Schellberg D et al. Prognostic impact of peakVO<sub>2</sub>-changes in stable CHF on chronic beta-blocker treatment. *International Journal of Cardiology*. 2007;122(2):125–30. DOI: 10.1016/j.ijcard.2006.11.038
31. Gomes-Neto M, Durães AR, Conceição LSR, Roevers L, Liu T, Tse G et al. Effect of Aerobic Exercise on Peak Oxygen Consumption, VE/VCO<sub>2</sub> Slope, and Health-Related Quality of Life in Patients with Heart Failure with Preserved Left Ventricular Ejection Fraction: a Systematic Review and Meta-Analysis. *Current Atherosclerosis Reports*. 2019;21(11):45. DOI: 10.1007/s11883-019-0806-6
32. Nadruz W, West E, Sengeløv M, Santos M, Groarke JD, Forman DE et al. Prognostic Value of Cardiopulmonary Exercise Testing in Heart Failure with Reduced, Midrange, and Preserved Ejection Fraction. *Journal of the American Heart Association*. 2017;6(11):e006000. DOI: 10.1161/JAHA.117.006000
33. Agostoni P, Corrà U, Cattadori G, Veglia F, La Gioia R, Scardovi AB et al. Metabolic exercise test data combined with cardiac and kidney indexes, the MECKI score: A multiparametric approach to heart failure prognosis. *International Journal of Cardiology*. 2013;167(6):2710–8. DOI: 10.1016/j.ijcard.2012.06.113



Гриценко О. В.<sup>1</sup>, Чумакова Г. А.<sup>2</sup>, Шевляков И. В.<sup>1</sup>, Веселовская Н. Г.<sup>3</sup>

<sup>1</sup> КГБУЗ «Алтайский краевой кардиологический диспансер», Барнаул, Россия

<sup>2</sup> ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России, Барнаул, Россия

<sup>3</sup> ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Россия

## ВНЕКЛЕТОЧНЫЙ МАТРИКС СЕРДЦА И ЕГО ИЗМЕНЕНИЯ ПРИ ФИБРОЗЕ МИОКАРДА

В настоящее время в патогенезе сердечной недостаточности большое внимание уделяется нейрогуморальным изменениям. В результате активации нейрогуморальных факторов запускаются процессы, приводящие к изменению состава внеклеточного матрикса и, соответственно, к формированию фиброза миокарда. В данной статье рассматривается ряд факторов, непосредственно участвующих в процессах развития фиброза миокарда.

**Ключевые слова** Фиброз; факторы роста; сердечная недостаточность

**Для цитирования** Gritsenko O.V., Chumakova G.A., Shevlyakov I.V., Veselovskaya N.G. Extracellular matrix of the heart and its changes in myocardial fibrosis. Kardiologiya. 2020;60(6):107–112. [Russian: Гриценко О.В., Чумакова Г.А., Шевляков И.В., Веселовская Н.Г. Внеклеточный матрикс сердца и его изменения при фиброзе миокарда. Кардиология. 2020;60(6):107–112]

**Автор для переписки** Гриценко Олеся Валерьевна. E-mail: qritzenko.olesia@mail.ru

Фиброз миокарда представляет собой сложный морфологический процесс, приводящий к нарушению процессов расслабления и сокращения миокарда. Молекулярные основы фиброза миокарда, роль в его формировании внеклеточного матрикса (ВМ) являются предметом пристального изучения в последние годы.

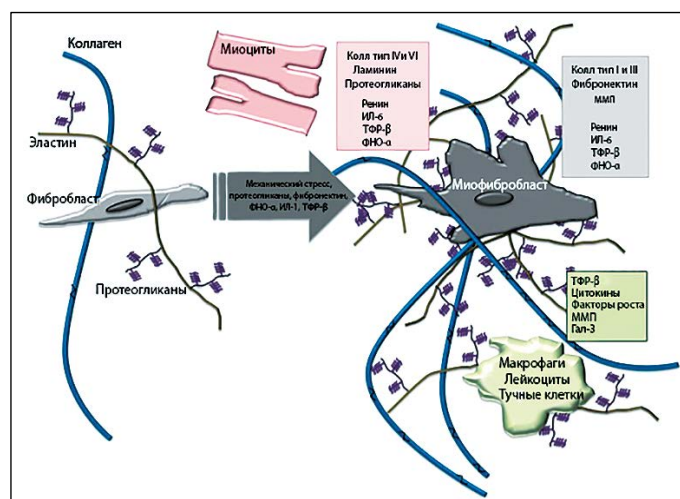
Ключевым механизмом развития сердечной недостаточности (СН) является ремоделирование сердца, которое включает в себя повреждение кардиомиоцитов и фиброз миокарда [1]. Под повреждением подразумевают некроз и апоптоз кардиомиоцитов [2]. Фиброз миокарда в последнее время привлекает все больше внимания [2]. Активация и накопление фибробластов занимают центральное место в развитии фиброза за счет увеличения выработки коллагена и других компонентов ВМ под воздействием различных факторов (альдостерона, ангиотензина II, провоспалительных цитокинов).

В физиологических условиях существует равновесие между синтезом и распадом коллагена, предотвращающее развитие фиброза в ВМ [3], при этом фибробласты секретируют внеклеточные проколлагенные цепи в интерстиции, которые собираются в фибриллы и сшиваются лизилоксидазой (рис. 1, слева, [4]). Несколько типов клеток участвуют в фиброзном ремоделировании сердца либо непосредственно путем продуцирования матричных белков (фибробластов), либо косвенно путем секреции фиброгенных медиаторов (макрофагов, тучных клеток, лимфоцитов и сосудистых клеток). При патологических состояниях (рис. 1, справа) происходят изменения в матриксной среде, приводящие к индукции высвобождения факторов роста и цитокинов, увеличению механического напряжения, что модулирует трансдифференци-

ровку фибробластов в миофибробласты. Более прочное сшивание коллагена приводит к увеличению жесткости миокарда при растяжении. Устойчивость к деградации матричных металлопротеиназ (ММП) увеличивает прочность сшитого коллагена, что способствует разрастанию матрикса [4].

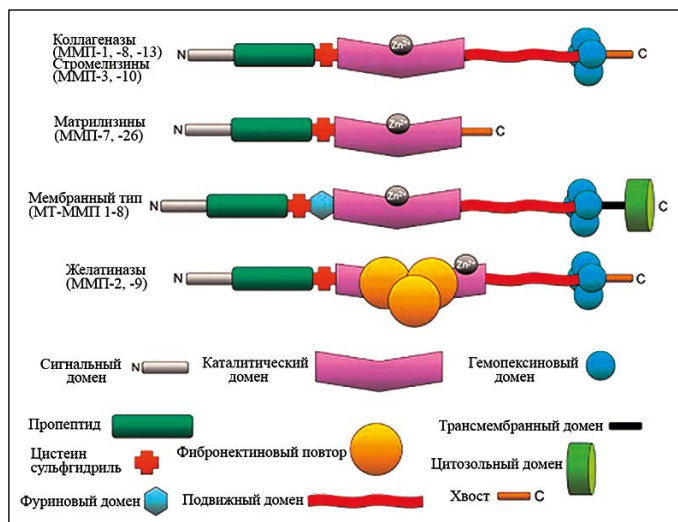
Любое изменение структуры ВМ означает нарушение устойчивого баланса между скоростями синтеза и деградации его белков. Деградация белков ВМ происходит при участии ММП. Они представляют собой группу родственных по структуре цинкзависимых эндопептидаз, участвующих в деградации базальной мембраны и ВМ. Они секретируются в неактивной форме в межклеточное

**Рисунок 1. Схематическое представление биохимических и клеточных механизмов сердечного фиброза. Адаптировано из [4].**

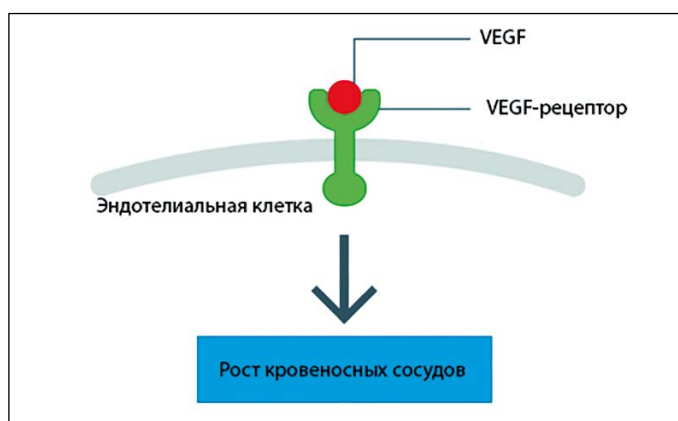


ИЛ-1 – интерлейкин-1, ИЛ-6 – интерлейкин-6, ТФР-β – трансформирующий фактор роста-β, ФНО – фактор некроза опухоли-α.

**Рисунок 2. Структура матричных металлопротеиназ. Адаптировано из [6]**



**Рисунок 3. Индукция ангиогенеза путем активации VEGFR. Адаптировано из [21]**



пространство, где активируются под действием других протеаз и принимают участие в тканевой перестройке. ММП – единственные протеолитические ферменты, способные денатурировать фибриллы коллагена [3, 5]. В состав ММП входит 28 ферментов, которые делятся на пять подсемейств: коллагеназы (ММП-1, ММП-8, ММП-13), стромализины (ММП-3, ММП-10), матрилизины (ММП-7, ММП-26) и желатиназы (ММП-2, ММП-9). К соединениям, образуемым эндотелиальными клетками, относятся коллагеназы, стромализины и желатиназы, секретирующиеся в физиологических условиях в межклеточное пространство и разрушающие фибриллярные коллагены, фибронектин и другие белки ВМ [3].

Молекулы всех ММП имеют несколько доменов, каждый из которых выполняет свои функции (рис. 2). ММП экспрессируются в мышечных клетках и фибробластах [7]. Содержание ММП в физиологических условиях регулируется содержанием специфических тканевых ингибиторов матричных металлопротеиназ (ТИММП), пред-

ставляющих собой небольшие белки, вступающие во взаимодействие с ММП в соотношении 1:1. Но ТИММП могут инактивироваться действием таких протеолитических ферментов, как трипсин, химотрипсин, эластаза нейтрофилов, благодаря чему значительно возрастает активность различных ММП [8]. Проведенные исследования показали, что при заболеваниях сердечно-сосудистой системы в сыворотке крови нарушается нормальное соотношение ММП и ТИММП, приводящее к развитию фиброза [3, 9]. Провоспалительные цитокины фактор некроза опухоли- $\alpha$ , интерлейкин-1, С-реактивный белок запускают синтез ММП [10]. В современной литературе все больше внимания в механизмах структурных изменений миокарда и сосудов сердца отводится ММП [10]. Они синтезируются в виде неактивных проферментов главным образом фибробластами, а также кардиомиоцитами и лейкоцитами, активируются путем расщепления их пропептида [11]. ММП секретируются в межклеточное пространство и функционируют в физиологических условиях. ММП активно участвуют в процессах ремоделирования ВМ, разрушая такие его компоненты, как коллаген, эластин, фибронектин, гликозаминогликаны, что позволяет считать эти ферменты эффекторами ремоделирования [12]. Так как ММП играют решающую роль в развитии фиброза, контролируя деградацию ВМ, считается, что они участвуют в формировании и прогрессировании СН [13].

Трансформирующий фактор роста  $\beta 1$  (ТФР- $\beta 1$ ). ТФР- $\beta 1$  считается первичным медиатором кардиоваскулярных эффектов ангиотензина II. Данные о роли ТФР- $\beta 1$  в ремоделировании миокарда вследствие развития реактивного фиброза получены в экспериментальных исследованиях, в которых показано, что длительное угнетение синтеза оксида азота приводит к повышению экспрессии ангиотензинпревращающего фермента в сердечной мышце и к формированию миокардиального фиброза. Н. Tomita с соавт. провели экспериментальное исследование, в котором крысам перорально вводили ингибитор синтеза оксида азота. В результате повышался уровень матричной РНК ТФР- $\beta 1$  и протеинов ВМ в местах фиброза. Лечение этих крыс специфическим антагонистом к рецепторам 1-го типа ангиотензина II полностью предотвращало вызванное угнетением синтеза оксида азота повышение экспрессии генов ТФР- $\beta 1$  и протеинов ВМ с последующим предотвращением развития фиброза. Таким образом, была доказана роль ТФР- $\beta 1$  и ангиотензина II в формировании миокардиального фиброза [14]. В недавних исследованиях показано, что ТФР- $\beta 1$  представляет собой многофункциональный фактор роста пептидов с жизненно важной ролью в регуляции клеточной пролиферации, дифференцировки, воспалении, ангиогенезе и заживлении ран [15]. ТФР- $\beta$  приводит к фиброзу мио-

карда, активируя дифференцировку фибробластов в миофибробласты и ускоряя отложение ВМ. Более того, он может подавлять деградацию ВМ, ингибируя ММП и усиливая активность ТИММП [16]. В сердце присутствуют три изоформы ТФР- $\beta$ , наиболее изученный и наиболее активный в миокарде – ТФР- $\beta$ 1. [14]. Показано, что ТФР- $\beta$  играет существенную роль в патогенезе ремоделирования левого желудочка (ЛЖ) и развитии СН [17]. ТФР- $\beta$  был предложен в качестве возможной терапевтической мишени для предотвращения прогрессирования ремоделирования ЛЖ [18], но результаты были противоречивыми [11], поскольку полное удаление этого важнейшего фактора роста не может быть совершенно безвредно [14]. ТФР- $\beta$ 1, активные формы кислорода, механическое растяжение, цитокины способствуют дифференцировке фибробластов в миофибробласты [10]. ТФР- $\beta$ 1 служит одним из основных профибротических цитокинов, который контролирует производство и состав ВМ [10]. Кроме того, ТФР- $\beta$  оказывает плеiotропный эффект на все типы клеток [17].

Васкулоэндотелиальный фактор роста А. В 1989 г. французским медиком Ferrara N. выделен сосудистый эндотелиальный фактор роста (vascular endothelial growth factor – VEGF), который играет ведущую роль в патологическом ангиогенезе при опухолевых заболеваниях и является провоспалительным цитокином, индуцирующим активность макрофагов и эндотелия [19]. На сегодняшний день VEGF рассматривают как мультифункциональный цитокин, который представляет собой гомодимерный гликопротеин с молекулярной массой 45 кДа, содержащий 26 аминокислот. VEGF обнаружен в яичниках человека, плаценте, почках, печени и мозге эмбриона, в сыворотке крови и в синовиальной жидкости. Этот цитокин продуцируется различными типами клеток – макрофагами, фибробластами, лимфоцитами, полиморфноядерными клетками, остеобластами, эндотелиальными и гладкомышечными клетками, мезангиальными клетками клубочков почек, тромбоцитами и кератиноцитами [19]. Существует VEGF, по крайней мере, в пяти изоформах, обладающих сходной биологической активностью, но существенно отличающихся по биологической доступности [20].

Белок VEGF-A является основным регулятором ангиогенеза и проницаемости сосудов [21]. На поверхности эндотелиальных клеток три рецептора для VEGF, являющихся типичными рецепторными тирозинкиназами. Рецептор VEGF первого типа (VEGFR1) – продукт гена *flt-1*, рецептор второго типа (VEGFR2) получил название KDR и является человеческим гомологом продукта мышинного гена *flk-1* и, наконец, рецептор третьего типа (VEGFR3) – продукт гена *flt-4*. Все рецепторы представляют собой трансмембранные гликопротеи-

ды с молекулярной массой 170–235 кДа. Для эффективного связывания VEGF с рецепторами необходимо его взаимодействие с гепарино-подобными компонентами внеклеточного матрикса [20].

У взрослых VEGF-A экспрессируется во всех васкуляризованных тканях (в значительной степени VEGF продуцируется активированными тромбоцитами [10]), что указывает на то, что для поддержания общего сосудистого гомеостаза необходимы низкие физиологические уровни VEGF. Однако в литературе недостаточно данных о роли VEGF в развитии эндотелиальной дисфункции, артериальной гипертензии, ишемии и нарушении свертывания крови. Тем не менее, было показано, что снижение уровня VEGF вызывает развитие тромбоэмболических осложнений, в том числе инфаркта миокарда (ИМ). Физиологические уровни VEGF поддерживают сосудистый гомеостаз и защиту, а более высокие уровни вызывают рост сосудов. Очень высокие уровни VEGF способствуют aberrантному росту сосудов со значительным отеком ткани [21]. Недавние результаты исследований показали, что VEGF-A играет важную роль в контроле функции жировой ткани и системного энергетического метаболизма посредством модуляции сосудистой сети жировой ткани [22]. Ожирение связано с ангиогенезом, ключевую роль в котором играет VEGF-A. С другой стороны, VEGF-C играет ключевую роль в лимфангиогенезе. Циркулирующие уровни VEGF-A, и VEGF-C повышаются в сыворотке у пациентов с ожирением [23]. Было показано, что уровень VEGF-A коррелирует с индексом массы тела и окружностью талии [24]. Признано, что развитие жировой ткани включает адипогенез и ангиогенез [23]. VEGF-A связывается с VEGFR1 и VEGFR2, последний из которых является наиболее важным рецептором, опосредующим ангиогенез (рис. 3) [21]. Адипогенный путь влияния VEGF-A на жировую ткань опосредуется через VEGF-рецептор-2. Сообщалось, что VEGF-A объясняет большую часть ангиогенной активности жировой ткани. Кроме того, введение антитела к VEGF-A ингибировало не только ангиогенез, но и адипогенез, что доказывает то, что ангиогенез необходим для адипогенеза при ожирении [23]. У взрослых VEGF-A экспрессируется во всех васкуляризованных тканях, что свидетельствует о том, что для поддержания общего сосудистого гомеостаза необходимы низкие физиологические уровни VEGF-A [25].

Способность VEGF активировать протеазы ВМ имеет три важных для стимуляции ангиогенеза последствия: облегчение дезинтеграции эндотелиальных клеток и их инвазия в базальный слой сосудов, генерация продуктов деградации ВМ, способствующих хемотаксису эндотелиальных клеток, а также активация и мобилизация находящиеся в ВМ факторов роста [20].



Информация, полученная о VEGF, показывает, что для сердечно-сосудистой системы данный фактор может быть, с одной стороны, сосудистым протектором, действуя через стимуляцию продукции оксида азота и простагличина, ингибируя пролиферацию гладкомышечных клеток, опосредуя антиапоптотический эффект, способствуя выживанию эндотелия и увеличивая его антитромботические и противовоспалительные свойства. С другой стороны, VEGF может быть в той же степени вредным фактором, индуцируя неоваскуляризацию атеросклеротической бляшки, что приводит к ее нестабильности. Направление действия VEGF зависит от многих факторов, в частности, от места действия, специфики заболевания или особенностей терапевтических вмешательств, а также от уровня экспрессии других цитокинов в ответ на патологический процесс [19].

Коллаген I и III типов синтезируется из проколлагеновых предшественников, содержащих С-терминальный пропептид из проколлагена I типа (procollagen I C-terminal propeptide, PICP) и N-терминальный пропептид из проколлагена III типа (procollagen III N-terminal propeptide, PIIINP). Основным источником коллагена в сердце являются активированные миофибробласты [26]. Уровень пропептидов коррелирует с темпами синтеза коллагена. Тем не менее полезность определения этих пептидов в качестве предикторов развития фиброза в предсердиях представляется спорным, так как ВМ является динамической структурой, который постоянно подвергается процессу структурного ремоделирования. В ряде исследований показано, что именно два циркулирующих коллагеновых пептида, а именно PICP и PIIINP, связаны с развитием фиброза в сердце [26]. Увеличение накопления коллагена в сердечном интерстиции является признаком сердечного фиброза. Синтез коллагена типа I и типа III заметно возрастает при ремоделировании сердца независимо от этиологии фиброза. При фиброзе сердца, развивающемся при артериальной гипертензии и ИМ, длительное время преобладает экспрессия коллагена I типа по сравнению с коллагеном III типа. Однако у пациентов с ишемической кардиомиопатией было снижено соотношение синтеза коллаген I/коллаген III, что указывает на то, что характер экспрессии различных изоформ коллагена в сердце может зависеть от этиологических факторов [27].

Данных о метаболизме коллагена, как основного белка ВМ, опубликовано на сегодняшний день немного. Синтез и деградацию коллагена типа I можно косвенно оценить с помощью циркулирующих биомаркеров PICP и С-терминального телопептида (CITP) соответственно [28]. PIIINP представляет собой продукт расщепления коллагена III, высвобождаемый в кровь [29]. Проколлагены I и III типов синтезируются и секретируют-

ся фибробластами и миофибробластами в виде тройной спирали проколлагена-предшественника, содержащей концевые пропептиды, отщепляющиеся специфическими проколлаген-протеиназами. Освобожденные пропептиды могут быть обнаружены в крови. Если количество отщепляющихся от молекул коллагена пропептидов пропорционально количеству пропептидов, циркулирующих в крови, то такие пропептиды можно считать маркерами синтеза коллагена. Это справедливо в отношении PICP и N-терминального пропептида проколлагена I типа. С-терминальные пропептиды проколлагена III типа (PIICP) и PIIINP в процессе превращения в коллаген III типа отщепляются не полностью. Поэтому содержание произведенного PIICP и PIIINP в процессе синтеза коллагена III типа отличается от их количества, циркулирующего в крови, и, следовательно, их нельзя в полной мере считать маркерами синтеза коллагена [30]. В различных исследованиях показано, что высокие уровни CITP после ИМ являются факторами риска сердечно-сосудистых осложнений и риска неблагоприятных вариантов постинфарктного ремоделирования ЛЖ. Так, Eschaliel R с соавт. [31] при наблюдении пациентов после ИМ выявили, что пациенты с отношением PIIINP/CITP <1 через 1 месяц после ИМ имели высокие риски смерти вследствие сердечно-сосудистых осложнений или госпитализации по поводу декомпенсации СН. Также у таких пациентов регистрировались неблагоприятные типы ремоделирования ЛЖ после ИМ. В исследовании EPHEUS (Eplerenon Post-Acute Myocardial Infarction Heart Failure Efficacy and Survival Study) [32] обнаружено, что исходно высокие уровни CITP и натрийуретического мозгового пептида ассоциируются с более высоким риском неблагоприятных событий (смерть вследствие сердечно-сосудистых причин, случаи госпитализации по поводу обострения СН).

Белок ST2 является членом семейства рецепторов интерлейкина (ИЛ) – 1 и состоит из 2 изоформ, трансмембранного белка (ST2L) и растворимой циркулирующей формы (sST2), в которой отсутствуют внутриклеточные и трансмембранные домены. ST2 – это пептид, который секретируется кардиомиоцитами и сердечными фибробластами в результате какого-либо механического воздействия и таким образом рассматривается, как биомаркер фиброза миокарда, растяжения сердца и ремоделирования ЛЖ [33, 34]. Лигандом для обеих изоформ ST2 является цитокин ИЛ-33 [35]. В экспериментальных исследованиях было показано, что взаимодействие ИЛ-33 и ST2L оказывает кардиопротекторное действие, предупреждая развитие фиброза миокарда, гипертрофии и апоптоза кардиомиоцитов. Этот защитный эффект осуществляется исключительно через рецептор ST2L, а не через растворимую форму. Комплекс

ИЛ-33/ST2L активирует митоген-активированную протеинкиназу и несколько биохимических путей, конечная стадия которых представляет собой активацию ингибитора ядерного фактора- $\kappa$ B (NF- $\kappa$ B) киназного комплекса, что делает NF- $\kappa$ B активным и способным оказывать провоспалительные эффекты. В свою очередь, растворимая форма sST2, конкурируя с ST2L, активно связывается с ИЛ-33, действуя как приманка для интерлейкина, и блокирует систему ИЛ-33/ST2L. Таким образом, взаимодействие sST2 с ИЛ-33 способно снизить активацию NF- $\kappa$ B, что уменьшит воспалительную реакцию [36]. В 2007 году в исследовании Sanada с соавт. [37] впервые было подтверждено, что ИЛ-33 предотвращает апоптоз кардиомиоцитов, уменьшает размер зоны инфаркта, степень фиброза и апоптоза путем индукции антиапоптотических белков после ишемии-реперфузии у крыс, улучшает функцию сердца и выживаемость после ИМ [37]. ИЛ-33 коррелировал с кинетикой экспрессии антиапоптотического гена В-клеточной лимфомы 2 (Bcl-2), что согласуется с его антиапоптотической ролью [38]. После этого многочисленные экспериментальные исследования также показали, что ИЛ-33 уменьшает фиброз сердца, вызванный повышенной сердечно-сосудистой нагрузкой, доказывая, что ИЛ-33 напрямую ингибирует профиброзную активность сердечных фибробластов [39]. Следует отметить, что вышеупомянутые преимущества ИЛ-33 отсутствовали у мышей с удаленным геном ST2, поэтому эти данные указывают на то, что ИЛ-33 выполняет свою кардиопротективную роль только посредством передачи сигналов рецептора ST2. Напротив, sST2 нивелирует кардиопротективные эффекты ИЛ-33, изолируя его доступность для связывания с трансмембранным рецептором ST2L.

Таким образом, sST2 можно рассматривать, как маркер фиброза миокарда и прогрессирования СН. Кроме того, фибробласты сердца и кардиомиоциты экспрессируют ИЛ-33 и sST2, уровни которых повышаются в ответ на стресс миокарда. Это подтверждается тем, что высокая концентрация sST2 неоднократно обнаруживалась у пациентов с острым ИМ и острой СН и коррелировала с величиной инфаркта, степенью сердечной дисфункции, гемодинамическими нарушениями и нейрогормональными нарушениями [38]. На основании вышеизложенного считается, что sST2 является биомаркером неблагоприятного исхода у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями, а ИЛ-33 демонстрирует кардиопротективное, антигипертрофическое и антифиброзное действия на кардиомиоциты.

Итак, морфологической основой фиброза миокарда являются нарушения структуры внеклеточного матрикса под влиянием различных нейрогуморальных изменений. Изучение факторов, влияющих на развитие и прогрессирование фиброза миокарда, является крайне важным для понимания механизмов развития СН, особенно диастолической. Изучение данных механизмов и возможности их коррекции может позволить повысить эффективность современных стратегий лечения различных морфологических и клинических вариантов СН. Необходимо изучение новых биомаркеров СН, обладающих наибольшей прогностической ценностью, что особенно важно для диагностики СН, особенно диастолической, на более ранних стадиях.

*Конфликт интересов не заявлен.*

**Статья поступила 30.07.19**

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Heusch G, Libby P, Gersh B, Yellon D, Böhm M, Lopaschuk G et al. Cardiovascular remodelling in coronary artery disease and heart failure. *The Lancet*. 2014;383(9932):1933–43. DOI: 10.1016/S0140-6736(14)60107-0
2. Liu T, Song D, Dong J, Zhu P, Liu J, Liu W et al. Current Understanding of the Pathophysiology of Myocardial Fibrosis and Its Quantitative Assessment in Heart Failure. *Frontiers in Physiology*. 2017;8:238. DOI: 10.3389/fphys.2017.00238
3. Shishkova V.N. Mechanisms of cardiovascular diseases development in obesity and insulin resistance: focus on atherothrombosis. *Russian Journal of Cardiology*. 2016;9:72–8. [Russian: Шишкова В.Н. Механизмы развития сердечно – сосудистых заболеваний при ожирении и инсулинорезистентности: фокус на атеротромботические осложнения. *Российский кардиологический журнал*. 2016;9:72–8]. DOI: 10.15829/1560-4071-2016-9-72-78
4. Gyöngyösi M, Winkler J, Ramos I, Do Q, Firat H, McDonald K et al. Myocardial fibrosis: biomedical research from bench to bedside. *European Journal of Heart Failure*. 2017;19(2):177–91. DOI: 10.1002/ehf.696
5. Li L, Zhao Q, Kong W. Extracellular matrix remodeling and cardiac fibrosis. *Matrix Biology*. 2018;68–69:490–506. DOI: 10.1016/j.matbio.2018.01.013
6. Horwich TB, Fonarow GC. Glucose, Obesity, Metabolic Syndrome, and Diabetes relevance to Incidence of Heart Failure. *Journal of the American College of Cardiology*. 2010;55(4):283–93. DOI: 10.1016/j.jacc.2009.07.029
7. Lakomkin S.V., Skvortsov A.A., Goryunova T.V., Masenko V.P., Tereshchenko S.N. Galectin 3 - a New Biomarker for Diagnostics and Outcome of Chronic Heart Failure. *Kardiologia*. 2012;52(3):45–52. [Russian: Лакомкин С.В., Скворцов А.А., Горюнова Т.В., Масенко В.П., Терещенко С.Н. Галектин-3 – новый маркер диагностики и прогноза хронической сердечной недостаточности. *Кардиология*. 2012;52(3):45–52]
8. Astashkin E.I., Glezer M.G. Cardiac lipotoxic effects of obesity. *Arterial Hypertension*. 2009;15(3):335–41. [Russian: Асташкин Е.И., Глезер М.Г. Липотоксические эффекты в сердце, наблюдаемые при ожирении. *Артериальная гипертензия*. 2009;15(3):335–41]. DOI: 10.18705/1607-419X-2009-15-3-335-341
9. Wende AR, Abel ED. Lipotoxicity in the heart. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular and Cell Biology of Lipids*. 2010;1801(3):311–9. DOI: 10.1016/j.bbalip.2009.09.023
10. Drapkina O.M., Chernova E.M. Myopathy as a side effect of statin therapy: mechanisms of development and prospects for treatment. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2015;11(1):96–101. [Russian:

- Драпкина О.М. Чернова Е.М. Миопатия как побочный эффект терапии статинами: механизмы развития и перспективы лечения. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2015;11(1):96-101]
11. Lucas JA, Zhang Y, Li P, Gong K, Miller AP, Hassan E et al. Inhibition of transforming growth factor- $\beta$  signaling induces left ventricular dilation and dysfunction in the pressure-overloaded heart. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*. 2010;298(2):H424-32. DOI: 10.1152/ajpheart.00529.2009
12. Blüher S, Mantzoros CS. Leptin in humans: lessons from translational research. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 2009;89(3):991S-997S. DOI: 10.3945/ajcn.2008.26788E
13. Belaya N.V. Myocardium remodeling mechanisms in arterial hypertension. *International Medical Journal*. 2006;2:15-8. [Russian: Беляя Н.В. Механизмы ремоделирования миокарда при артериальной гипертензии. *Международный медицинский журнал*. 2006;2:15-8]
14. Tomita H, Egashira K, Ohara Y, Takemoto M, Koyanagi M, Katoh M et al. Early Induction of Transforming Growth Factor- $\beta$  via Angiotensin II Type 1 Receptors Contributes to Cardiac Fibrosis Induced by Long-term Blockade of Nitric Oxide Synthesis in Rats. *Hypertension*. 1998;32(2):273-9. DOI: 10.1161/01.HYP.32.2.273
15. Khan SA, Dong H, Joyce J, Sasaki T, Chu M-L, Tsuda T. Fibulin-2 is essential for angiotensin II-induced myocardial fibrosis mediated by transforming growth factor (TGF)- $\beta$ . *Laboratory Investigation*. 2016;96(7):773-83. DOI: 10.1038/labinvest.2016.52
16. Segura AM, Frazier OH, Buja LM. Fibrosis and heart failure. *Heart Failure Reviews*. 2014;19(2):173-85. DOI: 10.1007/s10741-012-9365-4
17. Dobaczewski M, Chen W, Frangogiannis NG. Transforming growth factor (TGF)- $\beta$  signaling in cardiac remodeling. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*. 2011;51(4):600-6. DOI: 10.1016/j.yjmcc.2010.10.033
18. Tan SM, Zhang Y, Connelly KA, Gilbert RE, Kelly DJ. Targeted inhibition of activin receptor-like kinase 5 signaling attenuates cardiac dysfunction following myocardial infarction. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*. 2010;298(5):H1415-25. DOI: 10.1152/ajpheart.01048.2009
19. Gavrilenko T.I., Ryzhkova N.A., Parkhomenko A.N. Vascular endothelial growth factor in the clinic of internal diseases and its pathogenetic value. *Ukrainian Journal of Cardiology*. 2011;4:87-95. [Russian: Гавриленко Т.И., Рыжкова Н.А., Пархоменко А.Н. Сосудистый эндотелиальный фактор роста в клинике внутренних заболеваний и его патогенетическое значение. *Украинский кардиологический журнал*. 2011;4:87-95]
20. Gershteyn E.S., Kushlinskiy D.N., Tereshkina I.V., Ermilova V.D., Ovchinnikova L.K., Galdava D.E. et al. Vascular Endothelial Growth Factor and the Tumors of Female Reproductive System. Part I. Breast Cancer. *Gynecologic Oncology*. 2015;1:34-41. [Russian: Герштейн Е.С., Кушлинский Д.Н., Терешкина И.В., Ермилова В.Д., Овчинникова Л.К., Галдава Д.Э. и др. Фактор роста эндотелия сосудов и опухоли женской репродуктивной системы. Часть 1. Рак молочной железы. *Онкогинекология*. 2015;1:34-41]
21. Merentie M, Rissanen R, Lottonen-Raikaslehto L, Huusko J, Gurseler E, Turunen MP et al. Doxycycline modulates VEGF-A expression: Failure of doxycycline-inducible lentivirus shRNA vector to knockdown VEGF-A expression in transgenic mice. *PLOS ONE*. 2018;13(1):e0190981. DOI: 10.1371/journal.pone.0190981
22. Park J, Kim M, Sun K, An YA, Gu X, Scherer PE. VEGF-A-Expressing Adipose Tissue Shows Rapid Beiging and Enhanced Survival After Transplantation and Confers IL-4-Independent Metabolic Improvements. *Diabetes*. 2017;66(6):1479-90. DOI: 10.2337/db16-1081
23. Wada H, Ura S, Kitaoka S, Satoh-Asahara N, Horie T, Ono K et al. Distinct Characteristics of Circulating Vascular Endothelial Growth Factor-A and C Levels in Human Subjects. *PLoS ONE*. 2011;6(12):e29351. DOI: 10.1371/journal.pone.0029351
24. Loebig M, Klement J, Schmoller A, Betz S, Heuck N, Schweiger U et al. Evidence for a Relationship between VEGF and BMI Independent of Insulin Sensitivity by Glucose Clamp Procedure in a Homogenous Group Healthy Young Men. *PLoS ONE*. 2010;5(9):e12610. DOI: 10.1371/journal.pone.0012610
25. Ylä-Herttua S, Baker AH. Cardiovascular Gene Therapy: Past, Present and Future. *Molecular Therapy*. 2017;25(5):1095-106. DOI: 10.1016/j.jymthe.2017.03.027
26. Baues M, Dasgupta A, Ehling J, Prakash J, Boor P, Tacke F et al. Fibrosis imaging: Current concepts and future directions. *Advanced Drug Delivery Reviews*. 2017;121:9-26. DOI: 10.1016/j.addr.2017.10.013
27. Kong P, Christia P, Frangogiannis NG. The pathogenesis of cardiac fibrosis. *Cellular and Molecular Life Sciences*. 2014;71(4):549-74. DOI: 10.1007/s00018-013-1349-6
28. Löfsjögård J, Kahan T, Díez J, López B, González A, Ravassa S et al. Usefulness of Collagen Carboxy-Terminal Propeptide and Telopeptide to Predict Disturbances of Long-Term Mortality in Patients  $\geq 60$  Years With Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *The American Journal of Cardiology*. 2017;119(12):2042-8. DOI: 10.1016/j.amjcard.2017.03.036
29. Madahar P, Duprez DA, Podolanczuk AJ, Bernstein EJ, Kawut SM, Raghu G et al. Collagen biomarkers and subclinical interstitial lung disease: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Respiratory Medicine*. 2018;140:108-14. DOI: 10.1016/j.rmed.2018.06.001
30. Ratsina E.V., Govorin A.V., Sokolova N.A., Fetisova N.V. Dynamics of collagen synthesis and degradation biomarkers in acute transmural anterior myocardial infarction complicated by an aneurysm. *Siberian Medical Journal (Irkutsk)*. 2014;130(7):23-6. [Russian: Рацина Е.В., Говорин А.В., Соколова Н.А., Фетисова Н.В. Динамика биомаркеров синтеза и деградации коллагена при остром трансмуральном переднем инфаркте миокарда, осложненном аневризмой. *Сибирский медицинский журнал (Иркутск)*. 2014;130(7):23-6]
31. Eschaliere R, Fertin M, Fay R, Bauters C, Zannad F, Pinet F et al. Extracellular Matrix Turnover Biomarkers Predict Long-Term Left Ventricular Remodeling After Myocardial Infarction: Insights From the REVE-2 Study. *Circulation: Heart Failure*. 2013;6(6):1199-205. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.113.000403
32. Iraqi W, Rossignol P, Angioi M, Fay R, Nuée J, Ketelslegers JM et al. Extracellular Cardiac Matrix Biomarkers in Patients With Acute Myocardial Infarction Complicated by Left Ventricular Dysfunction and Heart Failure: Insights From the Eplerenone Post-Acute Myocardial Infarction Heart Failure Efficacy and Survival Study (EPHE-SUS). *Circulation*. 2009;119(18):2471-9. DOI: 10.1161/CIRCULATION.108.809194
33. de Boer RA, Daniels LB, Maisel AS, Januzzi JL. State of the Art: Newer biomarkers in heart failure: Newer biomarkers in heart failure. *European Journal of Heart Failure*. 2015;17(6):559-69. DOI: 10.1002/ejhf.273
34. Lupu S, Agoston-Coldea L. Soluble ST2 in Ventricular Dysfunction. In: *Advances in Clinical Chemistry*. - Elsevier; 2015. - P.139-159. [ISBN: 978-0-12-802265-8; DOI: 10.1016/bs.acc.2014.12.005].
35. Shah RV, Januzzi JL. Soluble ST2 and Galectin-3 in Heart Failure. *Clinics in Laboratory Medicine*. 2014;34(1):87-97. DOI: 10.1016/j.cll.2013.11.009
36. Dyleva Yu.A., Gruzdeva O.V., Uchashova E.G., Kuzmina A.A., Karetnikova V.N. Stimulating growth factor ST2 in cardiology: the present and prospects. *Treating doctor*. 2017;11:65-71. [Russian: Дылева Ю.А., Груздева О.В., Учасова Е.Г., Кузьмина А.А., Каретникова В.Н. Стимулирующий фактор роста ST2 в кардиологии: настоящее и перспективы. *Лечащий врач*. 2017;11:65-71]
37. Sanada S, Hakuno D, Higgins LJ, Schreiter ER, McKenzie ANJ, Lee RT. IL-33 and ST2 comprise a critical biomechanically induced and cardioprotective signaling system. *Journal of Clinical Investigation*. 2007;117(6):1538-49. DOI: 10.1172/JCI30634
38. Kotsiou OS, Gourgoulanis KI, Zargiannis SG. IL-33/ST2 Axis in Organ Fibrosis. *Frontiers in Immunology*. 2018;9:2432. DOI: 10.3389/fimmu.2018.02432
39. Sánchez-Más J, Lax A, Asensio-López M del C, Fernandez-Del Palacio MJ, Caballero L, Santarelli G et al. Modulation of IL-33/ST2 system in postinfarction heart failure: correlation with cardiac remodelling markers. *European Journal of Clinical Investigation*. 2014;44(7):643-51. DOI: 10.1111/eci.12282



Бородин И. Э.<sup>1,2</sup>, Саблин И. В.<sup>2</sup>, Попов А. А.<sup>1</sup>, Агеев А. Н.<sup>1,2</sup>

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

<sup>2</sup> ГБУЗ СО «Областная клиническая больница № 1», Екатеринбург, Россия

## АРТЕРИИТ ТАКАЯСУ НА ФОНЕ ВРОЖДЕННОЙ АНОМАЛИИ СОСУДИСТОГО РУСЛА?

В статье приводится описание пациентки с диагностированной в молодом возрасте высокой артериальной гипертензией. Врожденная гипоплазия брюшной аорты и соответствие критериям артериита Такаясу были диагностированы через 10 лет после клинической манифестации.

**Ключевые слова** Эссенциальная артериальная гипертензия; вторичная артериальная гипертензия; артериит Такаясу; аномалия сосудистого русла

**Для цитирования** Borodina I.E., Sablin I.V., Popov A.A., Ageev A.N. Takayasu Arteritis on the background of congenital vascular anomaly? Kardiologiia. 2020;60(6):113–118. [Russian: Бородин И.Э., Саблин И.В., Попов А.А., Агеев А.Н. Артериит Такаясу на фоне врожденной аномалии сосудистого русла? Кардиология. 2020;60(6):113–118]

**Автор для переписки** Бородин Ирина Эдуардовна. E-mail: borodysik@mail.ru

Артериит Такаясу (АТ) относится к группе системных васкулитов и представляет собой хронический гранулематозный артериит с преимущественным поражением аорты и ее основных ветвей [1]. Воспаление сосудистой стенки ведет к очаговому исчезновению эластической мембраны и гладкой мускулатуры с последующей гипертрофией интимы, обуславливающей в большинстве случаев развитие локального или достаточно протяженного сужения просвета сосуда, а также к расширению последнего и образованию аневризм [2]. У женщин АТ встречается чаще, чем у мужчин [3]. Диагностика заболевания представляет определенные трудности для врача первого контакта из-за скудности и малой специфичности клинической картины, отсутствия надежных критериев лабораторной диагностики, а также молодого возраста пациентов, препятствующего восприятию их в качестве пациентов высокого риска сосудистых катастроф.

### Клинический случай

Пациентка 1990 г.р., русская. Росла здоровым ребенком, инфекционные гепатиты, туберкулез, сифилис, бруцеллез, микозы отрицает. В 2009 году на 9-м месяце беременности при плановом осмотре акушера-гинеколога было зарегистрировано артериальное давление (АД) 150/100 мм рт.ст. В неотложном порядке была госпитализирована в стационар, где проводилась терапия сульфатом магния, метилдопой 250 мг. АД нормализовалось, отеков, протеинурии не было. Спустя 2 недели от момента госпитализации у пациентки во время схваток, отмечено повышение АД до 180/110 мм рт.ст. От предложенного оперативного родоразрешения пациентка отказалась. После самостоятельных родов новорожденный ребенок был охарактеризован, как умеренно гипотрофичный с оценкой по шкале Апгар 7 баллов. В течение

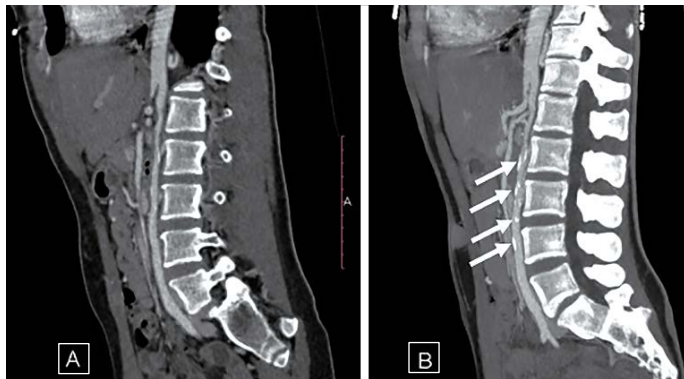
последующих 6 месяцев после родов пациентка чувствовала себя хорошо, в период лактации антигипертензивную терапию не принимала. После прекращения лактации при случайном измерении было зафиксировано АД 180/100 мм рт.ст, после чего участковым терапевтом был назначен лизиноприл 10 мг в сутки по поводу гипертонической болезни (!) для постоянного приема.

За период с 2009 по 2018 г. к врачу не обращалась, продолжала прием лизиноприла в суточной дозе 10 мг, чувствовала себя хорошо.

В июле 2018 г. отметила повышение АД до 190/110 мм рт.ст., самостоятельно удвоила суточную дозу лизиноприла до 20 мг. В феврале 2019 г. обратилась к кардиологу Свердловской областной клинической больницы № 1 (СОКБ № 1) для подбора антигипертензивной терапии. При физикальном обследовании обнаружен акцент II тона на аорте, грубый систолический шум на всем протяжении брюшного отдела аорты, снижение пульсации на бедренных артериях, на остальных артериях пульсация отчетливая. Лабораторные данные: лейкоциты  $5,78 \times 10^9$ /л, эритроциты  $3,98 \times 10^{12}$ /л, гемоглобин 126 г/л, тромбоциты  $260 \times 10^9$ /л, лимфоциты  $1,83 \times 10^9$ /л, общий белок 72 г/л, глюкоза 4,8 ммоль/л, мочевины 4,8 ммоль/л, креатинин 71 мкмоль/л, С-реактивный белок 1,8 мг/л; в общем анализе мочи патологии не выявлено. При ультразвуковой доплерографии (УЗДГ) выявлены гипоплазия брюшной аорты до 5–7 мм в диаметре, стеноз брюшной аорты до 50%.

Компьютерная томография-ангиография: верхняя половина брюшной аорты на протяжении 72 мм сужена до 3–4 мм, в стенках множество кальцинатов (рис. 1–3). Дистальный отдел брюшной аорты 7 мм в диаметре. Правая почечная артерия отходит от нижне-грудного отдела аорты. Левая почечная артерия, чревный ствол и верх-

**Рисунок 1.** Мультипланарная реконструкция КТ-ангиографии в сагиттальной плоскости (А) и проекция максимальной интенсивности (MIP) в сагиттальной плоскости (В)



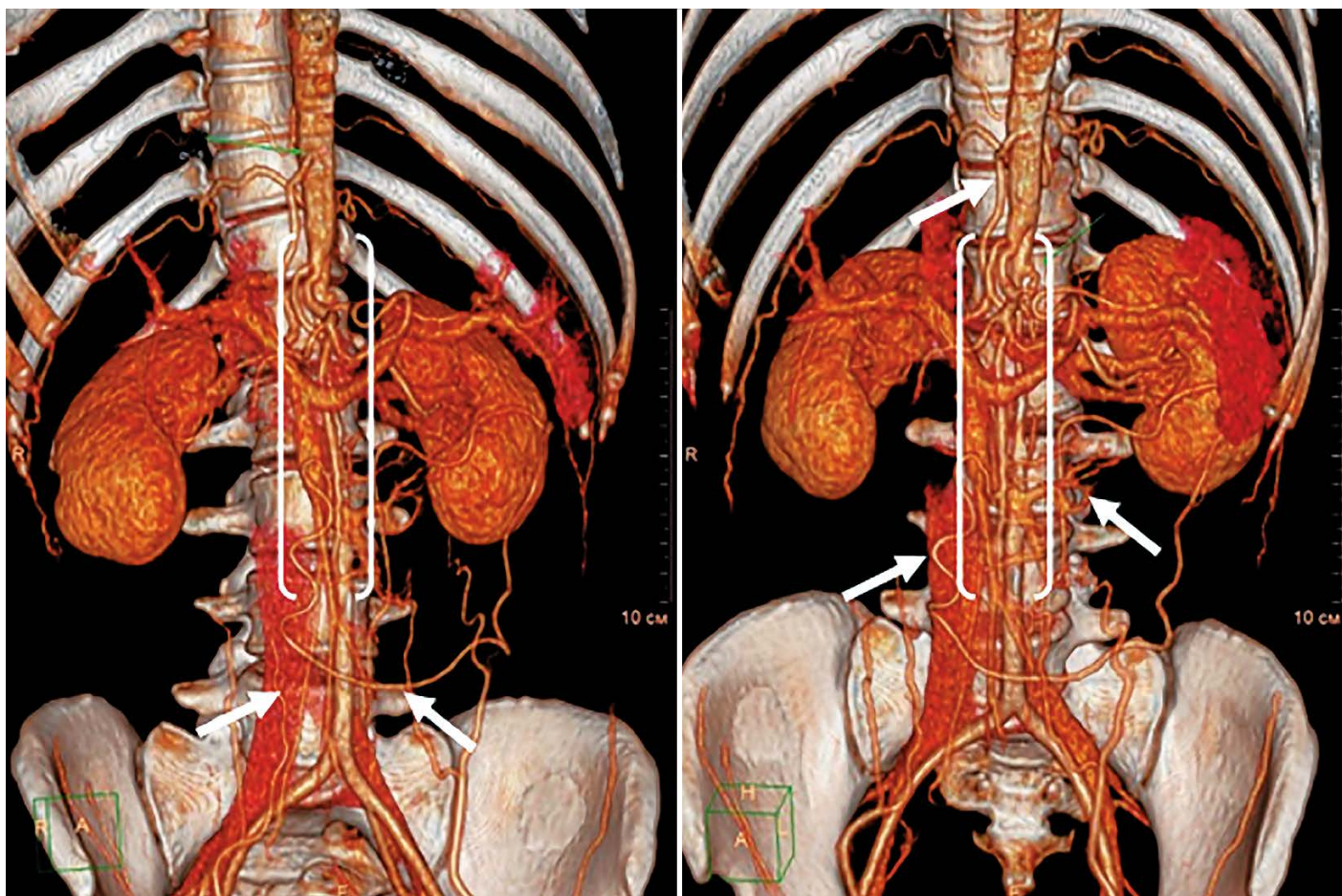
Стрелками показаны кальцинаты в стенке суженного сегмента брюшной аорты.

**Рисунок 2.** Мультипланарная реконструкция КТ-ангиографии в коронарной плоскости (А) и проекция максимальной интенсивности (MIP) в коронарной плоскости (В)



Стрелками показаны кальцинаты в стенке суженного сегмента брюшной аорты. Звездочкой показано отхождение правой почечной артерии от брюшного сегмента аорты. «Молния» указывает на отхождение коллатералей.

**Рисунок 3.** Объемная реконструкция КТ-ангиографии в коронарной плоскости



Стрелками показаны множественные извитые коллатеральные сосуды. Скобкой отмечен суженный участок брюшной аорты.

няя брыжеечная артерия отходят от диафрагмального отдела аорты, стеноз устья левой почечной артерии. Начальный отдел левой почечной артерии извит. Имеются артериальные коллатерали. Грудная аорта, подвздошные и бедренные артерии без особенностей. Извитые подкожные артериальные коллатерали на передней брюшной стенке. В легких изменения не определяются. Сердце

не расширено. Паренхиматозные органы брюшной полости и забрюшинного пространства без очаговых изменений. Желчные протоки и желчный пузырь не расширены. Выделительная функция почек не нарушена, полостная система не расширена. Матка и яичники не увеличены. Лимфоузлы не увеличены. Кости без очаговых образований.



Пациентка была консультирована ангиохирургом. На основании дебюта заболевания в молодом возрасте (29 лет на момент осмотра), наличия шумов (систолический шум на всем протяжении брюшного отдела аорты) и выявления стенозов брюшной аорты, почечной артерии, подтвержденных КТ-ангиографией, диагностирован АТ в соответствии с критериями Американской коллегии ревматологов (ACR). В настоящее время рассматривается вопрос о проведении торакоабдоминального шунтирования с аутовенозной пластикой и реплантации левой почечной артерии.

## Обсуждение

При анализе приведенного случая в первую очередь необходимо отметить некорректное применение термина «Гипертоническая болезнь» при диагностике артериальной гипертензии (АГ) 3 степени у молодой женщины 19 лет (!). Предложенный Г. Ф. Лангом термин «гипертоническая болезнь» соответствует международному термину «эссенциальная АГ» и, по сути, является диагнозом исключения [4]. Несмотря на молодой возраст пациентки, диагностический поиск причины АГ не проводился, соответственно диагноз гипертонической болезни был не правомочен. Согласно действовавшим в период обращения в России клиническим рекомендациям по диагностике и лечению АГ у взрослых, а также клиническим рекомендациям по диагностике и лечению АГ при беременности, при первом осмотре обязательно проведение аускультации артерий брюшной полости [5]. Пациентка отметила, что впервые аускультацию артерий провели лишь при обращении к кардиологу в 2019 г.

При осмотре ангиохирургом АТ был диагностирован на основании наличия 3-х и более характерных признаков: дебют заболевания до 40 лет, наличие шумов (систолический шум на всем протяжении брюшного отдела аорты) и картины мультиспиральной КТ (стенозы брюшной аорты, почечной артерии), что формально соответствует классификационным критериям ACR 1990 г. Вероятность гигантоклеточного артериита с дебютом в столь молодом возрасте крайне низка. Другие известные формы системных васкулитов также не соответствуют характеру течения заболевания [6]. По данным КТ, выявляются следующие особенности: сужение просвета брюшной аорты, стеноз почечной артерии. Обращает на себя внимание неравномерное утолщение стенок брюшной аорты. У больных гигантоклеточным артериитом и АТ на ранних стадиях болезни при проведении мультиспиральной КТ-ангиографии при неизменном просвете сосуда обычно выявляется утолщение сосудистой стенки. Появление симптома «двойного кольца» свидетельствует о вовлечении в процесс как внутренней, так и наружной оболочек сосудистой стенки [7, 8].

Выявление кальцинатов в артериях требует особого обсуждения. Для АТ развитие кальцификации артериальной стенки считается типичным не ранее чем через 5 лет после дебюта заболевания, следовательно, подобные изменения могли произойти за 10 лет течения АГ [7, 9]. В то же время наличие кальцинатов требует исключения перенесенного аортита вследствие поражения стафилококком, сальмонеллой, микобактериями, бледной трепонемой и др. [10]. Однако обсуждаемые инфекционные процессы с большой вероятностью были бы выявлены при пренатальном обследовании и наблюдении социально благополучной беременной женщины. Кальцификация стенок аорты также может быть прямым следствием длительного повышения давления в брюшной аорте или атеросклероза, раннее развитие и быстрое прогрессирование которого описано у пациентов с АТ [11].

В то же время гипотеза об АТ не может объяснить выявленные аномалии развития крупных сосудов. Обращают на себя внимание: малый диаметр брюшной аорты без выраженного утолщения сосудистой стенки, расположение почечных артерий (правая почечная артерия отходит от нижнегрудного отдела аорты, левая почечная артерия отходит от диафрагмального отдела аорты). АГ была выявлена лишь в 2009 г., когда пациентка стала наблюдаться по поводу беременности. Со слов пациентки, в детстве росла здоровым ребенком, АД никогда не измеряла, болей в животе не отмечала. Вероятно, дебют клинических проявлений пришелся на время дебюта АТ с последующим формированием стеноза брюшной аорты и левой почечной артерии. Это предположение в определенной мере подтверждается наличием большого числа коллатеральных сосудов, что является одним из характерных признаков АТ, отражающих адаптацию организма к постепенно нарастающим нарушениям кровотока [12]. Образование обширных коллатералей отчасти объясняет скудность клинических проявлений заболевания.

Внедрение технологии позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) с применением новых трейсеров открывает дополнительные возможности для диагностики аутоиммунных заболеваний сосудов. В частности, многообещающим методом диагностики АТ представляется ПЭТ с 18F-фтордезоксиглюкозой [13]. Однако дифференциальный диагноз системного васкулита с поражением артерий крупного калибра на фоне атеросклеротического процесса у больных пожилого возраста, а также инфекционного поражения артерий остается серьезной проблемой [14].

Учитывая вышесказанное, для верификации причин поражения артерий в данном случае необходимо гистологическое исследование, которое станет возможным только после планируемого оперативного вмешательства.



Для АТ характерна морфологическая стадийность. Выделяют раннюю (острую), позднюю (подострую) и финальную (склеротическую) стадии заболевания [15].

Острая стадия характеризуется экссудативным воспалением с локализацией в адвентиции и средней оболочке (прежде всего в области *vasa vasorum*) аорты или крупных артериальных сосудов, эластофагией – разрушением (разволокнением и фрагментацией) эластических волокон с деструкцией внутренней эластической мембраны, некрозом гладкомышечных клеток сосудистой стенки и пристеночными тромбами.

Для подострой стадии характерны гранулематозный пери-мезартериит – продуктивное воспаление с образованием гранулем из макрофагов, эпителиоидных, плазматических и (редко) гигантских клеток, утолщение внутренней оболочки сосудов за счет пролиферации интимы и организация тромботических масс.

Склеротическая стадия представляет собой исход воспалительного процесса в виде грубого рубцового склероза стенки сосуда, склероза адвентиции и стенозирования просвета вплоть до полной облитерации [16, 17].

В представленном случае имеющиеся данные позволяют предполагать наличие именно склеротической стадии АТ.

Безусловно, для уточнения поражения внутренних органов (в частности, функции почек, сердца) необходимы дополнительные методы обследования пациентки, что планируется в будущем, в том числе и для подбора адекватной гипотензивной терапии.

Представленный случай демонстрирует также сложность адекватной оценки активности воспалительного процесса, поскольку уровень С-реактивного белка и скорость оседания эритроцитов не всегда отражают степень активности при АТ [18]. Ранее предпринимались попытки использовать оценку сывороточной концентрации интерлейкина-6 и хемокина, экспрессируемого и секретлируемого Т-клетками при активации (RANTES) [19, 20]. Также в качестве маркеров активности могут быть использованы уровни матриксных металлопротеиназ 3 и 9 [21]. Для уточнения активности васкулита и глубины ремиссии возможно применение ПЭТ или ПЭТ – КТ с 18 F-фтордезоксиглюкозой в режиме всего тела [22].

На стандартизацию и унификацию диагностического процесса направлены новые рекомендации EULAR (2018) [22] по использованию визуализирующих исследований у пациентов с васкулитами, поражающими артерии крупного калибра, в которых отмечено:

- Пациентам с подозрением на АТ следует использовать магнитно-резонансную томографию (МРТ) для визуализации воспаления в стенках артерий и/или изменений в просвете в качестве первого метода визуализации для постановки диагноза АТ, учитывая высокую

точность и возможность оценки сосудов с различной доступностью. Кроме того, отсутствие лучевой нагрузки делает этот метод обследования предпочтительнее других методов, так как АТ поражает преимущественно лиц молодого возраста.

- ПЭТ, КТ-ангиография и/или УЗДГ артерий могут быть использованы в качестве альтернативных методов визуализации у пациентов с подозрением на АТ. УЗДГ артерий имеет ограниченную ценность для оценки грудной аорты.
- Контрастная ангиография не рекомендуется для диагностики АТ, поскольку она была заменена ранее упомянутыми методами визуализации.
- У пациентов с васкулитами крупных сосудов МРТ, КТ-ангиография и/или УЗДГ артерий могут использоваться для долгосрочного мониторинга структурных повреждений, в частности, для выявления стеноза, окклюзии, дилатации и/или аневризм. Частота скрининга, а также применяемый метод визуализации должны определяться индивидуально.
- У пациентов с васкулитами крупных сосудов с подозрением на рецидив визуализация может быть полезна для подтверждения или исключения обострения. Визуализация не рекомендуется для пациентов с клинической и биохимической ремиссией.

Терапия АТ направлена на контроль активности воспалительного процесса и предотвращение сосудистых повреждений. Для предотвращения сосудистых осложнений и наступления ремиссии раннее начало иммуносупрессивного лечения имеет решающее значение [23]. Первой линией терапии на сегодняшний момент остаются глюкокортикоиды [24]. По рекомендации EULAR, начальная доза преднизолона должна быть 1 мг/кг массы тела (максимальная дневная доза 60 мг в сутки) [24]. Пациентам с АТ, которые получали глюкокортикоиды после достижения контроля над воспалением, дозу следует впоследствии снижать медленнее по сравнению с гигантоклеточным артериитом [25]. Несмотря на данные мета-анализа, в котором установлено, что не включающая глюкокортикоиды терапия пациентов с АТ сопряжена с более высоким риском рецидива заболевания, в нашем случае к моменту верификации диагноза для назначения глюкокортикоидов показаний уже не было [25]. Согласно рекомендациям EULAR 2018, иммуносупрессивную терапию следует назначать в сочетании с глюкокортикоидами всем пациентам с АТ. В качестве иммуносупрессивной терапии используются метотрексат, циклофосфан, азатиоприн [25]. Тоцилизумаб или ингибиторы фактора некроза опухоли могут быть рассмотрены в случае рецидивирующего или рефрактерного заболевания [24]. При рецидиве с признаками или симптомами ишемии или прогресси-

рующего сосудистого воспаления рекомендуется возобновление терапии или увеличение дозы глюкокортикоидов. Антиагрегантная или антикоагулянтная терапия не должна использоваться для лечения васкулитов крупных сосудов, без конкретных показаний (например, ишемическая болезнь сердца, цереброваскулярное заболевание в анамнезе и т.д.). При наличии ишемических осложнений или высокого риска сердечно-сосудистых заболеваний решение об иницировании антиагрегантной или антикоагулянтной терапии следует принимать в индивидуальном порядке [24].

Повышение актуальности своевременной диагностики АТ в современных условиях обусловлено прежде всего возможностью предотвратить развитие сосудистых осложнений при раннем начале противовоспалительной терапии, в том числе и с применением биоинженерных препаратов [26]. В выборке из 84 пациентов с АТ, получавших инфликсимаб и этанерцепт, полная ремиссия была достигнута у 37%, частичная ремиссия – у 53,5%, а 8 человек не ответили на терапию. Побочные эффекты (в основном инфекции и реакции гиперчувствительности) наблюдались в 20% случаев [27].

Тоцилизумаб (моноклональное антитело против рецептора интерлейкина-6), по мнению ряда авторов, помогает контролировать активность заболевания при рефрактерном варианте течения АТ [28, 29]. В 2019 г. опубликованы результаты российских исследователей по лечению АТ цертолизумаба пэголом в качестве новой перспективной опции для лечения рефрактерной формы обсуждаемого заболевания [30].

Пациенты с выраженными сосудистыми осложнениями нуждаются в хирургических методах коррекции. Основные показания к оперативным вмешательствам вклю-

чают аневризматические расширения сосудистой стенки с угрозой разрыва, гемодинамически значимые стенозы и окклюзии, тромбозы пораженных сосудов, АГ, обусловленную стенозом почечных артерий или субтотальным стенозом аорты, наличие симптомов критической ишемии верхних или нижних конечностей, наличие тяжелой аортальной регургитации или коарктации [31]. Реконструктивные оперативные вмешательства меньше сопряжены с риском рестеноза, нежели эндоваскулярные (стентирование, ангиопластика) (уровень доказательности С) [24]. Проведение хирургических вмешательств не рекомендовано при высокой активности АТ [32].

## Заключение

В обсуждаемом случае своевременное обследование молодой беременной женщины с впервые выявленной высокой АГ доступными практическому здравоохранению методами, предусмотренными клиническими рекомендациями, могло бы привести к своевременной диагностике АТ. Существующая патогенетическая терапия АТ с большой долей вероятности могла бы предотвратить развитие тяжелых гемодинамически значимых стенозов брюшной аорты и ее ветвей и предотвратить потребность в оперативном лечении или уменьшить объем необходимого вмешательства.

Результаты дальнейшего наблюдения и результаты оперативного вмешательства будут обобщены в дополнительном сообщении.

*Авторы заявляют*

*об отсутствии конфликтов интересов.*

**Статья поступила 07.06.19**

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Nasonov E.L., Nasonova V.A. Rheumatology. National Manual. -M.: GEOTAR-Media;2010. - 720 p. [Russian: Насонов Е.Л., Насонова В.А. Ревматология. Национальное руководство. – М.:ГЭОТАР-Медиа, 2010. – 720с]. ISBN 978-5-9704-1650-1
2. Alibaz-Oner F, Aydin SZ, Direskeneli H. Advances in the diagnosis, assessment and outcome of Takayasu's arteritis. Clinical Rheumatology. 2013;32(5):541–6. DOI: 10.1007/s10067-012-2149-3
3. Lalhmachhuani PC, Daimei SL, Ralte RL, Manpang NN, Jaleel MP. A Case Of Takayasu Arteritis In Elderly Male Patient. Indian Journal of Medical Research and Pharmaceutical Sciences. 2017;4(12):34–8. DOI: 10.5281/ZENODO.1117652
4. 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
5. Podzolkov V.I., Perepech N.B., Oshepkova E.V., Ostroumova O.D., Oganov R.G., Nikitin Yu.P. et al. Diagnosis and treatment of arterial hypertension. Russian recommendations (third revision). Cardiovascular Therapy and Prevention. 2008;7(6 S2):1–32. [Russian: Подзолков В.И., Перепеч Н.Б., Ощепкова Е.В., Остроумова О.Д., Оганов Р.Г., Никитин Ю.П. и др. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Российские рекомендации (третий пересмотр). Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2008;7(6 S2):1–32]
6. De Souza AWS, de Carvalho JF. Diagnostic and classification criteria of Takayasu arteritis. Journal of Autoimmunity. 2014;48–49:79–83. DOI: 10.1016/j.jaut.2014.01.012
7. Restrepo CS, Ocazonez D, Suri R, Vargas D. Aortitis: Imaging Spectrum of the Infectious and Inflammatory Conditions of the Aorta. RadioGraphics. 2011;31(2):435–51. DOI: 10.1148/rg.312105069
8. Cimmino MA, Camellino D. Large vessel vasculitis: which imaging method? Swiss Medical Weekly. 2017;147:w14405. DOI: 10.4414/smww.2017.14405
9. Akter F, Ward K. Large-vessel GCA or a late presentation of Takayasu's arteritis? Case Reports. 2012;2012:bcr0320125995. DOI: 10.1136/bcr.03.2012.5995
10. 2014 ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of aortic diseases: Document covering acute and chronic aortic diseases of the thoracic and abdominal aorta of the adult The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Aortic Diseases of the European Society of Cardiology (ESC). European Heart Journal. 2014;35(41):2873–926. DOI: 10.1093/eurheartj/ehu281

11. Hatri A, Guermez R, Laroche J-P, Zekri S, Brouri M. Artérite de Takayasu et athérosclérose. *JMV-Journal de Médecine Vasculaire*. 2019;44(5):311–7. DOI: 10.1016/j.jdmv.2019.07.002
12. Uzunlar B, Karabulut A, Dogan Z, Cakmak M. Coronary-carotid artery collateral formation in Takayasu's arteritis: First reported case in the literature. *Journal of Cardiology Cases*. 2014;9(4):151–3. DOI: 10.1016/j.jccase.2013.12.010
13. Balink H, Verberne HJ, Bennink RJ, van Eck-Smit BLF. A Rationale for the Use of F18-FDG PET/CT in Fever and Inflammation of Unknown Origin. *International Journal of Molecular Imaging*. 2012;2012:1–12. DOI: 10.1155/2012/165080
14. Tarkin JM, Rudd JHF. Techniques for noninvasive molecular imaging of atherosclerotic plaque. *Nature Reviews Cardiology*. 2015;12(2):79. DOI: 10.1038/nrcardio.2014.80-c2
15. Shalyga I.F., Kozlovskaya T.V., Martemyanova L.A. Takayasu's disease. *Problems of Health and Ecology*. 2014;4(42):135–9. [Russian: Шальга И.Ф., Козловская Т.В., Мартемьянова Л.А. Болезнь Такаюсу. Проблемы здоровья и экологии. 2014;4(42):135–9]
16. Kim ESH, Beckman J. Takayasu arteritis: challenges in diagnosis and management. *Heart*. 2018;104(7):558–65. DOI: 10.1136/heartjnl-2016-310848
17. Vaideeswar P, Deshpande J. Pathology of Takayasu arteritis: A brief review. *Annals of Pediatric Cardiology*. 2013;6(1):52–8. DOI: 10.4103/0974-2069.107235
18. Hoffman GS, Ahmed AE. Surrogate markers of disease activity in patients with Takayasu arteritis. A preliminary report from The International Network for the Study of the Systemic Vasculitides (INSSYS). *International Journal of Cardiology*. 1998;66(Suppl 1):S191–194; discussion S195. DOI: 10.1016/s0167-5273(98)00181-8
19. Mikolajczyk TP, Nosalski R, Szczepaniak P, Budzyn K, Osmenda G, Skiba D et al. Role of chemokine RANTES in the regulation of perivascular inflammation, T-cell accumulation, and vascular dysfunction in hypertension. *The FASEB Journal*. 2016;30(5):1987–99. DOI: 10.1096/fj.201500088R
20. Sun Y, Kong X, Cui X, Dai X, Ma L, Chen H et al. The value of interleukin-6 in predicting disease relapse for Takayasu arteritis during 2-year follow-up. *Clinical Rheumatology*. 2020; [Epub ahead of print]. DOI: 10.1007/s10067-020-05066-8
21. Matsuyama A, Sakai N, Ishigami M, Hiraoka H, Kashine S, Hirata A et al. Matrix Metalloproteinases as Novel Disease Markers in Takayasu Arteritis. *Circulation*. 2003;108(12):1469–73. DOI: 10.1161/01.CIR.0000090689.69973.B1
22. DeJaco C, Ramiro S, Duftner C, Besson FL, Bley TA, Blockmans D et al. EULAR recommendations for the use of imaging in large vessel vasculitis in clinical practice. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2018;77(5):636–43. DOI: 10.1136/annrheumdis-2017-212649
23. Schmidt J, Kermani TA, Bacani AK, Crowson CS, Cooper LT, Matteson EL et al. Diagnostic Features, Treatment, and Outcomes of Takayasu Arteritis in a US Cohort of 126 Patients. *Mayo Clinic Proceedings*. 2013;88(8):822–30. DOI: 10.1016/j.mayocp.2013.04.025
24. Hellmich B, Agueda A, Monti S, Buttgerit F, de Boysson H, Brouwer E et al. 2018 Update of the EULAR recommendations for the management of large vessel vasculitis. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2020;79(1):19–30. DOI: 10.1136/annrheumdis-2019-215672
25. Barra L, Yang G, Pagnoux C. Non-glucocorticoid drugs for the treatment of Takayasu's arteritis: A systematic review and meta-analysis. *Autoimmunity Reviews*. 2018;17(7):683–93. DOI: 10.1016/j.autrev.2018.01.019
26. Russo RAG, Katsicas MM. Takayasu Arteritis. *Frontiers in Pediatrics*. 2018;6:265. DOI: 10.3389/fped.2018.00265
27. Comarmond C, Plaisier E, Dahan K, Mirault T, Emmerich J, Amoura Z et al. Anti TNF- $\alpha$  in refractory Takayasu's arteritis: Cases series and review of the literature. *Autoimmunity Reviews*. 2012;11(9):678–84. DOI: 10.1016/j.autrev.2011.11.025
28. Beketova T.V., Nasonov E.L. Innovative treatments for Takayasu's arteritis: A focus on interleukin-6 inhibitors. The authors' experience with tocilizumab and a review of literature. *Rheumatology Science and Practice*. 2017;55(5):536–48. [Russian: Бекетова Т.В., Насонов Е.Л. Инновационные методы лечения артериита Такаюсу: в фокусе ингибиторы интерлейкина 6. Собственный опыт применения тоцилизумаба обзор литературы. Научно-практическая ревматология. 2017;55(5):536–48]. DOI: 10.14412/1995-4484-2017-536-548
29. Unizony S, Stone JH, Stone JR. New treatment strategies in large-vessel vasculitis: Current Opinion in Rheumatology. 2013;25(1):3–9. DOI: 10.1097/BOR.0b013e32835b133a
30. Novikov P.I., Smitienko I.O., Sokolova M.V., Moiseev S.V. Certolizumab pegol in the treatment of Takayasu arteritis: the first experience and prospects. *Rheumatology Science and Practice*. 2018;56(3):333–8. [Russian: Новиков П.И., Смитиенко И.О., Соколова В.М., Моисеев С.В. Цертолизумаба пэгол в лечении артериита Такаюсу: первый опыт и перспективы. Научно-практическая ревматология. 2018;56(3):333–8]. DOI: 10.14412/1995-4484-2018-333-338
31. Bokeria L.A., Pokrovskiy A.V., Sokurenko G.Yu., Samorodskaya I.V., Abugov S.A., Alekhan B.G. et al. National guidelines for the management of patients with diseases of the brachiocephalic arteries. Russian conciliation document. *Angiology and Vascular Surgery*. 2013;19(2 Suppl):1–72. [Russian: Бокерия Л.А., Покровский А.В., Сокуренок Г.Ю., Самородская И.В., Абугов С.А., Алехан Б.Г. и др. Национальные рекомендации по ведению пациентов с заболеваниями брахиоцефальных артерий. Ангиология и сосудистая хирургия. 2013;19(2 Прил):1–72]
32. Pokrovskiy A.V., Zotikov A.E., Kul'bak V.A., Burtseva E.A. Problems of diagnostics and treatment strategy in patients with Takayasu' arteries. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2010;10:9–19. [Russian: Покровский А.В., Зотиков А.Е., Кульбак В.А., Бурцева Е.А. Вопросы диагностики и тактики лечения пациентов с неспецифическим аортоартериитом. Вестник Российской академии медицинских наук. 2010;10:9–19]



Котовская Ю. В.<sup>1</sup>, Ткачева О. Н.<sup>1</sup>, Сергиенко И. В.<sup>2</sup> от имени комитета экспертов\*

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

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

## ЛИПИДСНИЖАЮЩАЯ ТЕРАПИЯ ДЛЯ ПЕРВИЧНОЙ ПРОФИЛАКТИКИ У ПАЦИЕНТОВ 75 ЛЕТ И СТАРШЕ.

### Консенсус экспертов Российской ассоциации геронтологов и гериатров, Национального общества по изучению атеросклероза, Российского кардиологического общества, Ассоциации клинических фармакологов

#### \*Комитет экспертов

Беленков Ю. Н., Бойцов С. А., Бубнова М. Г., Булгакова С. В., Виллеваальде С. В., Воевода М. И., Галявич А. С., Гуревич В. С., Дроздова Л. Ю., Дупляков Д. В., Ежов М. В., Кухарчук В. В., Мильто А. С., Недогода С. В., Орлова Я. А., Остапенко В. С., Остроумова О. Д., Погосова Н. В., Рунихина Н. К., Сусеков А. В., Сычев Д. А., Фролова Е. В., Шарашкина Н. В., Шляхто Е. В., Якушин С. С.

Завершившиеся рандомизированные клинические исследования не обладали достаточной статистической мощностью для демонстрации отчетливой эффективности липидснижающей терапии в целях первичной профилактики у пациентов 75 лет и старше, не оценивали влияние липидснижающей терапии на развитие и течение ключевых гериатрических синдромов. Возрастные изменения скелетной мускулатуры, когнитивное снижение, старческая астения, коморбидность, полипрагмазия, потенциальные изменения фармакокинетики и фармакодинамики лекарственных средств, снижение функции почек могут неблагоприятно влиять на отношение пользы и вреда статинов у пациентов старшего возраста. Принципиальные вопросы для проведения липидснижающей терапии с целью первичной профилактики у пациентов 75 лет и старше: 1. Сохраняется ли связь между повышением уровня холестерина (ХС) липопротеидов низкой плотности (ЛНП) и смертностью; 2. Сохраняется ли польза снижения уровня ХС ЛНП; 3. Безопасна ли липидснижающая терапия; 4. Какие шкалы для стратификации риска и определения показаний к липидснижающей терапии должны использоваться?

**Ключевые слова** Первичная профилактика; пожилой возраст; статины; старческая астения; саркопения; когнитивные нарушения; автономность

**Для цитирования** Kotovskaya Y. V., Tkacheva O. N., Sergienko I. V. on behalf of the Expert Committee. Lipid-Lowering Therapy for Primary Cardiovascular Prevention in Older Adults. Consensus Statement of the Russian Association of Gerontologists and Geriatricians, National Society on Atherosclerosis, Russian Society of Cardiology, Association of Clinical Pharmacologists. *Kardiologiia*. 2020;60(6):119–132. [Russian: Котовская Ю. В., Ткачева О. Н., Сергиенко И. В. от имени комитета экспертов. Липидснижающая терапия для первичной профилактики у пациентов 75 лет и старше. Консенсус экспертов Российской ассоциации геронтологов и гериатров, Национального общества по изучению атеросклероза, Российского кардиологического общества, Ассоциации клинических фармакологов. *Кардиология*. 2020;60(6):119–132.]

**Автор для переписки** Котовская Юлия Викторовна. E-mail: kotovskaya\_yv@rgnkc.ru

В настоящее время наиболее быстро растущим сегментом популяции являются люди старше 75–80 лет [1]. Риск развития атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) растет с возрастом, и ССЗ остаются ведущей причиной смерти людей старших возрастных групп. Роль липидснижающей терапии для вторичной профилактики сердечно-сосудистых осложнений (ССО) хорошо обоснована, статины должны быть рекомендованы пациентам с документированными ССЗ независимо от возраста. У пациентов старческого возраста (75 лет и старше) для вторичной профилактики может использоваться менее агрессивная тактика снижения уровня холестерина (ХС)

липопротеидов низкой плотности – ЛНП (статиноterapia умеренной интенсивности), а мониторинг безопасности должно включать оценку не только нежелательных явлений, потенциально ассоциированных с применением статинов, но и гериатрического статуса [2–4].

Липидснижающая терапия, прежде всего статины, является краеугольным камнем медикаментозной первичной профилактики в большинстве возрастных категорий и у лиц из группы умеренного или высокого риска развития ССЗ. Доказательства пользы назначения статинов пациентам старших возрастных групп с целью первичной профилактики ограничены, несмотря на вероятность того,

что именно эта популяция может получить значительную клиническую пользу от назначения статинов ввиду более высокого риска развития ССЗ.

Пациенты старших возрастных групп принципиально отличаются от более молодых (табл. 1) и характеризуются не только высоким риском развития ССЗ, но и риском возникновения специфических проблем, связанных со старением: снижения физического и когнитивного функционирования, функциональных нарушений, развития старческой астении, деменции, утраты автономности. Изменения, происходящие в организме по мере старения, predisполагают к повышению риска возникновения нежелательных явлений при любой лекарственной терапии, и эта проблема усугубляется частым наличием множественных хронических заболеваний и полипрагмазией, значительно повышающей риск лекарственных взаимодействий. Следует отметить, что эти возрастные изменения становятся особенно важны у пациентов старческого возраста и принципиально отличают их не только от лиц среднего возраста, но и от более молодых пациентов пожилого возраста.

Цель данного согласительного документа экспертов российских научных обществ – обобщить и проанализировать нерешенные вопросы первичной профилактики ССЗ у пациентов старших возрастных групп ( $\geq 75$  лет) и обратить внимание на необходимость комплексного подхода к решению вопросов профилактики и лечения ССЗ с учетом гериатрического статуса пожилого человека. В данном документе предпринята попытка ответить на следующие вопросы, принципиальные для проведения липидснижающей терапии с целью первичной профилактики у пациентов  $\geq 75$  лет:

**Таблица 1. Отличия пациентов 75 лет и старше от менее пожилых (60–74 года)**

|                                                                                                                                                             |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Ожидаемая продолжительность жизни меньше. Возможная польза от первичной профилактики статинами ожидается через 3–5 лет                                      |
| Биологический возраст не совпадает с хронологическим (гетерогенность скорости старения и утраты физического и функционального статуса)                      |
| Ослабление и появление обратной взаимосвязи уровня холестерина липопротеинов низкой плотности с риском развития неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов |
| Конкурирующие (несердечно-сосудистые) причины смерти нивелируют потенциальную пользу липидснижающей терапии                                                 |
| Множественные хронические и сопутствующие заболевания, гериатрические синдромы                                                                              |
| Полипрагмазия и повышение риска лекарственных взаимодействий                                                                                                |
| Когнитивное снижение / когнитивные расстройства / деменция                                                                                                  |
| Старческая астения: повышение риска утраты автономности, нежелательных эффектов лекарственной терапии                                                       |
| Возрастное снижение функции почек                                                                                                                           |
| Возрастное изменение фармакокинетики и фармакодинамики лекарственных средств                                                                                |
| Возрастные изменения скелетной мускулатуры                                                                                                                  |
| Возрастные изменения метаболизма / состава тела                                                                                                             |

- Сохраняется ли взаимосвязь между повышением уровня ХС ЛНП и смертностью?
- Сохраняется ли польза снижения уровня ХС ЛНП?
- Безопасна ли липидснижающая терапия?
- Какие шкалы для стратификации по риску и определения показаний к липидснижающей терапии должны использоваться?

## Связь между уровнем общего холестерина и холестерина липопротеидов низкой плотности и смертностью по мере старения

Ассоциация между уровнем общего холестерина (ОХС) сыворотки и смертностью изучается десятилетиями, при этом уже первые эпидемиологические исследования указывали на слабый, а иногда и отрицательный характер этой связи у людей пожилого возраста. Так, данные Фрамингемского исследования, опубликованные в 1989 г., показали, что более низкая общая смертность при более низком уровне ОХС отмечается в возрастных группах 31–39 и 40–47 лет, но не в группах 48–55 и 56–65 лет [5]. Затем эти данные были дополнены результатами анализа в старших возрастных группах, который продемонстрировал изменение связи характера между уровнем ОХС и общей, коронарной и некоронарной смертностью в зависимости от возраста [6]. Оказалось, что связь уровня ОХС с общей смертностью была прямой в возрасте 40 лет, обратной – в возрасте 80 лет и недостоверной в возрасте 50–70 лет. Связь с коронарной смертностью была достоверной прямой в возрастных группах 40–60 лет и ослабевала, теряя достоверность, но сохраняя направление, в возрасте 70 лет, и становилась отрицательной недостоверной в возрасте 80 лет. Для некоронарной смертности связь становилась отрицательной, начиная с 50-летнего возраста [6].

В дальнейшем изменение характера связи между ОХС и исходами по мере старения было подтверждено более поздними эпидемиологическими исследованиями в разных популяциях людей пожилого возраста. Кроме того, были получены подобные данные и для взаимосвязи между риском развития осложнений и уровнем ХС ЛНП [7, 8]. Анализ 19 исследований с включением 30 когорт 68 094 пожилых (старше 60 лет) людей показал обратную ассоциацию между общей смертностью и уровнем ХС ЛНП в 16 когортах, включавших 92% участников, при этом в 14 когортах (80% участников) эта связь была достоверной [7]. Десятилетнее наблюдение за 85-летними пациентами показало, что наибольшая выживаемость ассоциирована с более высоким уровнем ОХС и ХС ЛНП, причем такой характер и достоверность взаимосвязи сохраняются после коррекции по многочисленным влияющим факторам – полу, курению, приему алкоголя, анамнезу инсульта и заболеваний сердца, уровню альбумина в сыворотке крови, индексу мас-

сы тела и уровню систолического артериального давления (АД) [8].

Таким образом, воспроизводимые данные эпидемиологических исследований в разных популяциях указывают на изменение взаимосвязи между повышением уровня ОХС и ХС ЛНП и сердечно-сосудистой заболеваемостью и смертностью, общей смертностью у пациентов старших возрастных групп, что ставит под вопрос целесообразность липидснижающей терапии с целью первичной профилактики ССЗ.

### **Эффективность липидснижающей терапии для первичной профилактики у пациентов пожилого возраста: результаты рандомизированных клинических исследований**

До сих пор ни одно из завершившихся рандомизированных клинических исследований (РКИ) не обладало достаточной статистической мощностью для демонстрации отчетливой эффективности липидснижающей терапии с целью первичной профилактики у пациентов 75 лет и старше. Данные отдельных РКИ, включавших пациентов этой возрастной категории, и их мета-анализы указывают на то, что пациенты этой возрастной группы не получают той пользы от липидснижающей терапии, которая наблюдается у более молодых пациентов.

Исследование PROSPER, включавшее 5 804 пациентов в возрасте 70–82 лет, не продемонстрировало снижения риска первичной конечной точки (коронарная смерть, несмертельный инфаркт миокарда – ИМ, смертельный или несмертельный инсульт) на фоне терапии правастатином в подгруппе без предшествующих ССЗ (56% популяции исследования) [9].

Вторичный анализ результатов части исследования ALLHAT-LLT, в которой оценивалась эффективность липидснижающей терапии, был посвящен сравнению исходов у пациентов 65–74 лет и 75 лет и старше на фоне лечения правастатином 40 мг/сут [10]. В подгруппе 2 867 пациентов без атеросклеротических ССЗ при включении (средний возраст 71 год) терапия статином не привела к снижению общей смертности по сравнению с обычным лечением. Более того, в группе пациентов 75 лет и старше, получавших правастатин, была отмечена тенденция к более высокой общей смертности (относительный риск – ОР 1,34 при 95% доверительном интервале – ДИ от 0,98 до 1,84). Одним из известных ограничений исследования ALLHAT-LLT является то, что 29% в группе контроля получали статины, доступные на тот момент на рынке, некоторые из которых были более сильными, чем правастатин, а 22% пациентов, рандомизированных для приема статина, его не принимали.

Наиболее полный мета-анализ, опубликованный в 2019 г., включил 28 РКИ (5 – по первичной профилактике, 12 – по вторичной профилактике, 11 – с включени-

ем пациентов с ССЗ и без них), в которых приняли участие 186 854 пациента [2]. На долю 5 исследований по первичной профилактике пришлось 26% пациентов (n=48 164), при этом 30% из них – из исследований JUPITER и HOPE-3. В общей сложности число пациентов 75 лет и старше (с ССЗ и без них) составило 8%. Не имели ССЗ только 11% (n=19 772) пациентов в возрасте 65 лет и старше, и менее 2% (n=3 306) – 75 лет и старше. У пациентов без предшествующих ССЗ эффективность липидснижающей терапии статином уменьшалась после 70 лет: статистическая достоверность снижения риска развития ИМ сохранялась, несмотря на уменьшение эффекта, снижение риска реваскуляризации и развития инсульта становилось недостоверным. Независимо от возраста не было выявлено снижения смертности от несердечно-сосудистых заболеваний. Не было выявлено повышения заболеваемости раком, повышения или снижения смертности от рака. Несмотря на то что в целом независимо от возраста на каждые 1 ммоль/л снижения уровня ХС ЛНП было отмечено достоверное снижение риска развития основных ССО на 21% (ОР 0,79 при 95% ДИ от 0,77 до 0,81), в подгруппе пожилых пациентов без ССЗ было отмечено достоверное меньшее снижение риска основных ССО по мере увеличения возраста (ОР 0,75 при 95% ДИ от 0,71 до 0,80; p=0,05 для тренда), при этом частота развития осложнений у пациентов 65 лет и старше была низкой (1,1–2,7% в год), что подтверждает включение достаточно сохраненных пожилых пациентов.

Важно подчеркнуть, что ни в одном из завершившихся РКИ с использованием липидснижающей терапии не оценивалось ее влияние на развитие и течение ключевых гериатрических синдромов (старческая астения, саркопения, когнитивные нарушения), физическое функционирование, функциональный статус и автономность. Более того, критерии отбора пациентов в РКИ не предполагали даже возможности включения пациентов со старческой астенией, высокой коморбидностью (несердечно-сосудистой), когнитивными расстройствами и другими гериатрическими проблемами.

Таким образом, в настоящее время нет убедительных данных о пользе статинов для первичной профилактики ССЗ, по мере увеличения возраста эффект статинотерапии в отношении сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности уменьшается. Однако не исключается польза в отношении предупреждения развития ИМ. В настоящее время нет данных РКИ о влиянии статинов на течение гериатрических синдромов.

### **Безопасность терапии статинами у пациентов 75 лет и старше**

Низкая представленность в РКИ пациентов 75 лет и старше не дает возможности судить о безопасности липидснижающей терапии в этой популяции. Известно,



что частота нежелательных явлений, связанных с приемом статинов, в клинической практике выше, чем в РКИ [11]. Частично это объясняется тем, что дизайн многих РКИ предусматривал вводный период с целью оценки переносимости терапии статином и дальнейшего отбора пациентов, которые смогут получать статин на протяжении запланированного периода наблюдения.

Существует ряд объективных факторов, которые позволяют предполагать, что профиль безопасности статинов у пациентов старческого возраста может быть иным, нежели у более молодых пациентов (см. табл. 1). Во-первых, с возрастом происходят изменения организма, значительно влияющие на фармакокинетические характеристики лекарственных средств: увеличивается объем жировой ткани, снижаются общее содержание воды в организме, объем циркулирующей плазмы, внеклеточной жидкости, уменьшается мышечная масса, уменьшаются масса печени и печеночный кровоток, снижается скорость клубочковой фильтрации, меняется чувствительность ряда рецепторов [12]. Перечисленные изменения могут влиять на фармакокинетические и фармакодинамические характеристики лекарственных средств, включая статины. Возможно, дальнейшие исследования того, как все перечисленные изменения, связанные со старением, модифицируют эффект специфических статинов, помогут найти пути для снижения риска потенциальных нежелательных эффектов.

Во-вторых, у пациентов старшего возраста нередко наблюдается большое количество сопутствующих заболеваний, что приводит к полипрагмазии, следствием которой является повышение риска лекарственных взаимодействий.

В-третьих, развитие старческой астении значительно повышает риск развития нежелательных явлений при любой лекарственной терапии [12, 13], при этом повышается риск не только нежелательных явлений, «традиционно» регистрируемых у более молодых пациентов, но и нежелательных явлений, проявляющихся гериатрическими синдромами (например, падения).

В-четвертых, после 75 лет значительно повышается риск развития других гериатрических синдромов, прежде всего саркопении и когнитивного снижения [13]. Сохранение функционального статуса, автономности и качества жизни является основной задачей ведения пациентов пожилого и старческого возраста, в том числе с ССЗ [14]. В этом контексте особое значение имеют ассоциированные с приемом статинов мышечные симптомы и влияние статинов на когнитивные функции, в частности, память.

### **Ассоциированные с приемом статинов мышечные симптомы**

Эти симптомы определяются как типичные мышечные боли, имеющие отчетливую временную ассоциацию с приемом статина: исчезающие после прекращения приема ста-

тина и вновь возникающие при его возобновлении [15]. Ассоциированные с приемом статинов мышечные симптомы подразумевают широкий спектр клинических проявлений, обычно с нормальным или минимально повышенным уровнем креатинкиназы (табл. 2), частота которых составляет 7–29% в регистрах и наблюдательных исследованиях. Ассоциированная с приемом статинов миопатия со значительным повышением активности креатинкиназы в сыворотке крови является редким, но клинически значимым нежелательным эффектом статинов, частота развития которого составляет от 1 на 1000 до 1 на 10 тыс. пациентов, получающих стандартные дозы статинов [15].

Алгоритм ведения пациентов с ассоциированными с приемом статинов мышечными симптомами предполагает структурированное тестирование мышечной переносимости по крайней мере 3 разных статинов для подбора липидснижающей терапии, соответствующей риску развития ССО у пациента. Рекомендуется использование максимально переносимой дозы статина в комбинации с нестатиновой липидснижающей терапией для достижения целевого уровня ХС ЛНП.

Восприятие проблемы мышечных симптомов у пациентов старших возрастных групп тесно связано с проблемой старения скелетных мышц и саркопении. Структура и функция скелетной мускулатуры претерпевают значительные изменения в течение жизни. В молодом возрасте мышечная масса и сила нарастают, достигая максимума в возрасте около 40 лет, затем поддерживаются на относительно стабильном уровне, но после 50 лет начинается снижение массы (на 1–2% в год) и силы (на 1,5–2% в год) мышц нижних конечностей [16]. Саркопения – это прогрессирующее генерализованное заболевание скелетной мускулатуры, ассоциированное с повышением риска неблагоприятных исходов, включая падения, переломы, физическую инвалидизацию и смерть [16]. По выражению классика современной гериатрии И. Розенберга, «саркопения крадет свободу у стариков», и нередко считается «входными воротами» старческой астении ввиду тесной связи со снижением функционального статуса пожилого человека [16, 17], повышением риска падений и переломов [18, 19] и когнитивных нарушений [20], нарушений мобильности [21], утратой автономности и необходимостью в долгосрочном уходе [22–24]. Саркопения повышает риск развития ССЗ [25] и дыхательной системы [26], способствует снижению качества жизни [27], ассоциирована с повышением экономического бремени на систему здравоохранения, поскольку увеличивает риск госпитализаций и стоимость лечения [28–30]. Кроме того, саркопения может оказывать независимое влияние на смертность пациентов пожилого и старческого возраста [31].

В настоящее время недостаточно данных для анализа частоты и последствий ассоциированных с приемом стати-

Таблица 2. Ассоциированные с приемом статинов мышечные симптомы (адаптировано по [15])

| Симптомы               | Биомаркер                                          | Комментарии                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|------------------------|----------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Есть мышечные симптомы | Нормальная КК                                      | Часто называют «миалгия». Может быть связана с приемом статина. Причинно-следственная связь неубедительна ввиду отсутствия повышения частоты в группах статина в двойных слепых плацебо-контролируемых РКИ                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| Есть мышечные симптомы | Повышение активности КК более ВГН, но менее 10 ВГН | Незначительное повышение активности КК в контексте мышечных симптомов часто наблюдается при повышении физической активности, но может быть и ассоциированным с приемом статинов. Может указывать на повышение риска возникновения более тяжелых мышечных проблем или первичное заболевание мышц                                                                                                                                                                               |
| Есть мышечные симптомы | Повышение активности КК более 10 ВГН               | Часто обозначается термином «миопатия» регуляторными органами даже в отсутствие биопсии мышц или клинически верифицированной мышечной слабости. Двойные слепые плацебо-контролируемые РКИ указывают на повышение частоты при использовании обычных доз статинов до 1 случая на 10 тыс. пациентов в год. Боль обычно распространенная, проксимальная, возможны чувствительность мышц при пальпации и мышечная слабость. Может быть ассоциирована с первичным заболеванием мышц |
| Есть мышечные симптомы | Повышение КК более 40 ВГН                          | При ассоциации с нарушением функции почек и/или миоглобинурией – рабдомиолиз                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| Нет мышечных симптомов | Повышение активности КК более ВГН, но менее 4 ВГН  | Случайно выявленное повышение активности КК может быть ассоциировано с терапией статинами. Рекомендуется проверить функцию щитовидной железы. Может быть связано с физической нагрузкой                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| Нет мышечных симптомов | Повышение активности КК более 4 ВГН                | Незначительное бессимптомное повышение активности КК отмечалось в двойных слепых плацебо-контролируемых РКИ при регулярном измерении. Необходимо повторить измерение, но при персистировании клиническое значение неясно                                                                                                                                                                                                                                                      |

КК – креатинкиназа; ВГН – верхняя граница нормы; РКИ – рандомизированное клиническое исследование.

нов мышечных симптомов в отношении снижения мышечной силы и физического функционирования, прогрессирования саркопении, старческой астении и риска падений [32]. Данные наблюдательных исследований указывают на сопоставимую частоту мышечных жалоб у пациентов 75 лет и старше, принимающих и не принимающих статины (3,3 и 2,5% соответственно;  $p=0,18$ ) [33]. Для оценки клинического значения и понимания механизмов развития мышечных симптомов, ассоциированных с приемом статинов, необходимо введение их унифицированного определения наряду с проспективной объективной оценкой мышечной силы и функции, а также оценкой биомаркеров повреждения скелетных мышц в клинические исследования и регистры [34]. Кроме того, необходимы протоколы, объединяющие отмену и возобновление приема статинов с оценкой структуры и функции мышц для того, чтобы прояснить клиническое значение мышечных нежелательных явлений и отличить их от возрастных скелетно-мышечных проблем, распространенных у пациентов пожилого возраста, – остеоартрита, саркопении, старческой астении.

В настоящее время остается неясным, повышают ли возрастные изменения структуры и функции скелетной мускулатуры их уязвимость к развитию ассоциированных с приемом статинов мышечных симптомов, каков потенциальный эффект старческой астении, коморбидности, полипрагмазии, изменений фармакокинетики и фармакодинамики. Доклинические исследования показывают, что статины снижают функцию митохондрий, нарушая продукцию энергии, деградацию мышечных белков, т.е. дают эффекты, сходные с некоторыми процессами, наблюдающими-

ся при старении скелетной мускулатуры и участвующими в развитии саркопении [15].

#### Когнитивное снижение и деменция

Имеющиеся данные не позволяют сделать однозначный вывод о пользе или вреде статинов для когнитивных функций у пациентов 75 лет и старше как с нормальным когнитивным статусом, так и с разной тяжестью когнитивных расстройств. Противоречивы данные о возможной взаимосвязи между приемом статинов и когнитивным снижением у пациентов старших возрастных групп. Анализ 2 крупных плацебо-контролируемых РКИ статинов с включением 26 340 пациентов в возрасте от 40 до 82 лет, из которых 11 610 были в возрасте 70 лет и старше, не продемонстрировал снижения частоты развития деменции на фоне приема статинов [35]. У этих исследований был ряд ограничений, касающихся методов оценки когнитивных функций, они включали пациентов только с умеренным и высоким риском развития ССО. В противоположность этим данным несколько наблюдательных исследований с включением пациентов от 40 до 80 лет на момент первого назначения статина показали, что статины снижают риск деменции на 20% [36], а при проспективном наблюдении замедляют ежегодную утрату когнитивных функций у пожилых (средний возраст 72,8 года) амбулаторных пациентов с исходно нормальным когнитивным статусом или легкими когнитивными расстройствами по сравнению с теми, кто статины не использует [37]. Кроме того, данные крупного генетического исследования продемонстрировали, что высокий уровень ХС ЛНП ассоциирован с увеличением относительного риска раннего развития болезни Альцгеймера. Бы-

ли секвенированы 2 125 образцов (1276 (60,0%) женщин, 654 (30,8%) пациентов с ранним развитием болезни Альцгеймера, средний возраст 55,6 года для ранней болезни Альцгеймера и 72,0 года для группы контроля). После поправки на мутации по APOE E4 в группе раннего развития болезни Альцгеймера наблюдался более высокий уровень ОХС (средняя разница 0,6 ммоль/л;  $p=2,9 \cdot 10^{-5}$ ), ХС ЛНП (средняя разница 0,6 ммоль/л;  $p=1,8 \cdot 10^{-6}$ ) и ApoB (средняя разница 12,0 мг/дл;  $p=2,0 \cdot 10^{-6}$ ) по сравнению с группой контроля. Повышенный уровень ХС ЛНП был связан с более высокой вероятностью наличия ранней болезни Альцгеймера. В совокупности эти данные подчеркивают важную роль ХС ЛНП в патогенезе раннего развития болезни Альцгеймера и предполагают прямую связь вариантов ApoB с риском болезни Альцгеймера, и ставят вопрос о роли снижения уровня ХС ЛНП для ее профилактики [38].

Пациенты старшего возраста с очень высоким риском когнитивного снижения, включая очень старых пациентов и лиц с низким уровнем образования, практически не представлены в РКИ. Возможность оценки потенциального защитного эффекта статинов в отношении снижения когнитивных функций, развития или прогрессирования деменции на основании имеющихся данных крайне ограничена, поскольку когнитивные функции и деменция редко включались в predetermined исходы РКИ, оценивались разными методами, а их оценка, как правило, ограничивалась пассивным сбором информации о нежелательных явлениях.

С предполагаемым протективным эффектом статинов против деменции контрастируют ряд постмаркетинговых сообщений о нарушениях когнитивных функций (снижение памяти, забывчивость, спутанность сознания), ассоциированных с приемом статинов длительностью от нескольких недель до нескольких лет, которые привели к внесению Управлением по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных средств США (FDA) соответствующих изменений в инструкции к препаратам [39]. В то же время мета-анализ плацебо-контролируемых 18 РКИ (45 564 участника, 9 РКИ включали пациентов в возрасте 65 лет и старше) не продемонстрировал нежелательного влияния статинов на когнитивные функции у когнитивно сохранных пациентов или пациентов с болезнью Альцгеймера (1153 участника из 4 РКИ, средний возраст 68 лет) [40].

Целенаправленно изучению вопроса о возможной связи приема статинов со снижением памяти и когнитивных функций у пациентов старшего возраста было адресовано наблюдательное австралийское исследование Sydney Memory and Ageing Study [41], в котором 1037 пациентам в возрасте 70–90 лет (средний возраст при включении 79 лет, анамнез ишемической болезни сердца – ИБС – имелся у 8,1%, транзиторной ишемической атаки – у 6,9%, инсульта – у 1,5%, сахарного диабета – СД – у 6,9%) каж-

дые 2 года проводилось нейропсихологическое тестирование, а у 526 из них – оценка общего объема мозга, объемов гиппокампа и парагиппокампальной извилины. Срок наблюдения составил 6 лет. До включения в исследование никогда не использовали статины 395 участников, имели опыт применения статина 642. С пациентами, которые никогда не получали статины, сравнивались следующие подгруппы:

- 1) когда-либо получавшие статины;
- 2) постоянно принимавшие статины во время всего периода наблюдения;
- 3) принимавшие специфический статин (симвастатин, правастатин, аторвастатин);
- 4) начавшие принимать статины во время периода наблюдения.

В течение 6 лет наблюдения не было выявлено различий по скорости снижения памяти или глобального когнитивного функционирования между принимавшими и никогда не принимавшими статины. Начало приема статинов ( $n=99$ ) было ассоциировано с замедлением темпов снижения памяти в течение первых 2 лет. Поисковый анализ показал, что прием статина был ассоциирован с замедлением утраты памяти, оцененной по специфическим тестам, у пациентов с ИБС и носителей аллеля аполипопротеина Eε4, а также у пациентов с нормальным АД, в то время как в соответствующих дихотомических группах не было выявлено различий по динамике нейропсихологического тестирования, включая оценку памяти, в зависимости от приема статина. Не было выявлено различий по изменениям общего объема мозга, гиппокампа и парагиппокампальной извилины и его структур между использовавшими и никогда не использовавшими статины [41].

Таким образом, возрастные изменения скелетной мускулатуры и развитие саркопении, когнитивное снижение, старческая астения и сочетанные состояния, полипрагматизация, потенциальные изменения фармакокинетики и фармакодинамики лекарственных средств, снижение функции почек могут влиять на отношение пользы и вреда приема статинов у пациентов старшего возраста.

### **Стратификация риска у пациентов 75 лет и старше с целью принятия решения о назначении/продолжении приема липидснижающей терапии с целью первичной профилактики**

Пожилый возраст является одним из самых сильных факторов риска (ФР) развития ССЗ. Поскольку все современные шкалы стратификации риска развития ССО учитывают возраст, даже при идеальном профиле других ФР пациенты 75 лет и старше будут относиться к группе очень высокого риска (рис. 1).

Современные калькуляторы риска лимитированы по возрастным диапазонам когорт, на которых они разра-



батывались. Например, калькулятор PCE (Pooled Cohort Equation) формально валидирован для лиц моложе 79 лет, но пациентов в возрасте 75 лет и старше в валидационных исследованиях было очень мало [42, 43]. Фрамингемская шкала недостаточно валидирована для пациентов 75 лет и старше [44], шкала SCORE (Systemic Coronary Risk Estimation) до недавнего времени была ограничена 65 годами [3, 45]. Единственным инструментом, в когорту для разработки которого включались пациенты старше 80 лет, является QRISK2, используемый в Великобритании, его валидность распространяется на пациентов, включая возраст 84 года. Но возраст 70 лет или старше автоматически определяет здорового человека в категорию умеренного риска по QRISK2 [46], что делает его не более полезным, чем другие калькуляторы риска.

Таким образом, при использовании практически всех современных калькуляторов риска пациенты в возрасте 75 лет и старше достигают порога риска для назначения статины, при этом решение о его назначении основывается только на единственном немодифицируемом ФР – возрасте.

Отсутствие скрининговых инструментов, которые позволяют оценивать риск помимо возраста, определяет необходимость дальнейших исследований для создания калькуляторов, способных выделить пациентов со «здоровым» старением (см. рис. 1). Кроме того, ни один из существующих подходов к оценке риска не учитывает важные состояния, ассоциированные с возрастом: старческую астению, когнитивные нарушения, функциональный статус [47].

Таким образом, необходимы новые подходы помимо хронологического возраста, или валидация существующих калькуляторов в популяциях пациентов старшего возраста. При валидации этих инструментов учет специфических ге-

риатрических проблем – старческой астении, когнитивно-го и функционального статуса, падений, степени утраты автономности – может способствовать более точной оценке клинического риска у сложных пожилых пациентов.

Гипотетически модель шкалы для решения вопроса о назначении статинов пациентам пожилого и старческого возраста, объединяющая оценку риска развития ССЗ и «гериатрического» риска, может выглядеть следующим образом (рис. 2). Оценка риска развития ССЗ может производиться, например, по шкале SCORE O. P. [3, 45]. Однако учитывая, что даже пациент с идеальным профилем ФР по этой шкале имеет очень высокий риск смерти от ССЗ в течение ближайших 10 лет (например, некурящая женщина 75 лет с уровнем систолического АД 120 мм рт. ст. и уровнем ОХС 4 ммоль/л имеет риск 12%), представляется целесообразным использование относительного риска по аналогии с таковым у пациентов молодого возраста. При таком подходе за точку отсчета принимается уровень риска у некурящей женщины или некурящего мужчины в возрасте 75 лет с уровнем систолического АД 120 мм рт. ст. и ОХС 4 ммоль/л. Пациенты, чей риск повышен не более чем в 1,2 раза, относятся к категории «низкого риска», в 1,2–1,5 раза – «среднего риска», более чем в 1,5 раза – «высокого риска». Гериатрический статус оценивается согласно клиническим рекомендациям «Старческая астения» [48] с использованием скрининговой шкалы «Возраст не помеха» и данных комплексной гериатрической оценки (КГО). Эта оценка проводится врачом-гериатром с участием мультидисциплинарной команды. В ходе КГО тщательно анализируются имеющиеся у пациента хронические заболевания и состояния, лекарственные назначения, физическое и когнитивное функционирование, базовая и инструментальная функциональная активность, потребность в социальной помощи, оцениваются предпочтения и цели пациента [48]. Данный подход позволяет избежать принятия решения о липидснижающей терапии только на основании возраста пациента и имеющихся у него ФР. Такой подход может быть применим ко всем пациентам старших возрастных групп, поскольку биологический возраст (гериатрический статус) может значительно отличаться от паспортного возраста пациента.

Возможно, в основу принятия решения о назначении статины с целью первичной профилактики у пациентов старших возрастных групп должно быть положено сопоставление времени, необходимого для получения пользы (т. е. снижения риска развития ИМ, ишемического инсульта и несердечно-сосудистых исходов), и времени до развития возможного нежелательного эффекта. У пациентов старческого возраста ожидаемая продолжительность жизни заведомо ограничена. Нежелательные эффекты терапии статином, которые могут отрицательно влиять на качество жизни, могут развиваться достаточно рано, и при этом пациенты

**Рисунок 1. Роль возраста для стратификации риска развития сердечно-сосудистых заболеваний**



могут не прожить того времени, которое требуется для получения пользы от статина (3–5 лет).

В настоящее время в разных странах используют свои таблицы для определения ожидаемой продолжительности жизни, которые базируются на регистрируемых уровнях смертности (для Российской Федерации – табл. 3 [49]). Методология расчетов не учитывает функциональный статус и имеющиеся у пожилого человека заболевания, которые в наибольшей степени влияют на ожидаемую продолжительность жизни, снижающуюся при наличии ограничений мобильности на 1 год и на 5 лет при наличии хотя бы одного дефицита базовой функциональной активности [50].

На основании данных эпидемиологических исследований разработан ряд калькуляторов для оценки прогноза жизни, которые учитывают не только показатели смертности, но и индивидуальные факторы, влияющие на продолжительность жизни, и позволяют оценивать прогноз жизни у пациентов старших возрастных групп, находящихся в разных условиях (проживающих независимо дома, находящихся в домах престарелых и др.). Примером такого калькулятора прогноза является Eprognosis [51]. Применимость этих калькуляторов к российской популяции ограничена ввиду существенных различий в ожидаемой продолжительности по сравнению со странами, в которых они разработаны. Эта проблема может быть решена только путем проведения национальных эпидемиологических исследований, спланированных аналогично зарубежным исследованиям, результаты которых положены в основу разработки имеющихся калькуляторов прогноза [52–55].

На рис. 2 представлены модель шкалы для оценки риска развития ССЗ и «гериатрического» риска (А) и рекомендации по назначению липидснижающей терапии (Б). На рис. 2, А градация цветов отражает потенциальную пользу и соотношение пользы и риска от липидснижающей терапии: белое поле отражает относительно высокую потенциальную вероятность пользы от назначения статина, чем темнее – тем потенциальная польза меньше, и соотношение польза/риск склоняется в сторону уменьшения пользы.

Время начала и продолжительность терапии статинам, целевые уровни ХС ЛНП, когда и как прекращать прием статина у пациентов с ограниченной продолжительностью жизни – «белые пятна» доказательной медицины, определяющие необходимость дальнейших исследований с тщательным планированием дизайна и критериев отбора пациентов. Целевые уровни ХС ЛНП у пациентов старше 75 лет не определены. Исходя из соотношения пользы и риска представляется разумным использование терапии низкой или умеренной интенсивности, комбинации низких доз статина с эзетимибом для достижения и поддержания снижения уровня ХС ЛНП на 30% от исходного [56].

**Таблица 3.** Ожидаемая продолжительность жизни мужчин и женщин старше 60 лет в Российской Федерации в 2018 г. по данным Росстата [49]

| Возраст, годы | Мужчины |                             |                                                                       | Женщины |                             |                                                                       |
|---------------|---------|-----------------------------|-----------------------------------------------------------------------|---------|-----------------------------|-----------------------------------------------------------------------|
|               | все     | с ограничением мобильности* | с наличием хотя бы одного дефицита базовой функциональной активности* | все     | с ограничением мобильности* | с наличием хотя бы одного дефицита базовой функциональной активности* |
| 60            | 16,56   | 15,56                       | 11,56                                                                 | 22,09   | 21,09                       | 17,09                                                                 |
| 61            | 15,98   | 14,98                       | 10,98                                                                 | 21,28   | 20,28                       | 16,28                                                                 |
| 62            | 15,41   | 14,41                       | 10,41                                                                 | 20,47   | 19,47                       | 15,47                                                                 |
| 63            | 14,85   | 12,85                       | 9,85                                                                  | 19,67   | 18,67                       | 14,67                                                                 |
| 64            | 14,31   | 13,31                       | 9,31                                                                  | 18,88   | 17,88                       | 13,88                                                                 |
| 65            | 13,78   | 12,78                       | 8,78                                                                  | 18,10   | 17,10                       | 13,10                                                                 |
| 66            | 13,26   | 12,26                       | 8,26                                                                  | 17,32   | 16,32                       | 12,32                                                                 |
| 67            | 12,77   | 11,77                       | 7,77                                                                  | 16,57   | 15,57                       | 11,56                                                                 |
| 68            | 12,25   | 11,25                       | 7,25                                                                  | 15,82   | 14,82                       | 10,82                                                                 |
| 69            | 11,75   | 10,75                       | 6,75                                                                  | 15,09   | 14,09                       | 10,09                                                                 |
| 70            | 11,32   | 10,32                       | 6,32                                                                  | 14,38   | 13,38                       | 9,38                                                                  |
| 71            | 10,82   | 9,82                        | 5,82                                                                  | 13,66   | 12,66                       | 8,66                                                                  |
| 72            | 10,42   | 9,42                        | 5,42                                                                  | 12,99   | 11,99                       | 7,99                                                                  |
| 73            | 9,94    | 8,94                        | 4,94                                                                  | 12,28   | 11,28                       | 7,28                                                                  |
| 74            | 9,49    | 8,49                        | 4,49                                                                  | 11,61   | 10,61                       | 6,61                                                                  |
| 75            | 9,05    | 8,05                        | 4,05                                                                  | 10,95   | 9,95                        | 5,95                                                                  |
| 76            | 8,56    | 7,56                        | 3,56                                                                  | 10,27   | 9,27                        | 5,27                                                                  |
| 77            | 8,22    | 7,22                        | 3,22                                                                  | 9,69    | 8,69                        | 4,69                                                                  |
| 78            | 7,82    | 6,82                        | 2,82                                                                  | 9,08    | 8,08                        | 4,08                                                                  |
| 79            | 7,45    | 6,45                        | 2,45                                                                  | 8,50    | 7,50                        | 3,50                                                                  |
| 80            | 7,15    | 6,15                        | 2,15                                                                  | 7,97    | 6,97                        | 2,97                                                                  |
| 81            | 6,81    | 5,81                        | 1,81                                                                  | 7,43    | 6,43                        | 2,43                                                                  |
| 82            | 6,51    | 5,51                        | 1,51                                                                  | 6,94    | 5,94                        | 1,94                                                                  |
| 83            | 6,22    | 5,22                        | 1,22                                                                  | 6,48    | 5,48                        | 1,48                                                                  |
| 84            | 5,95    | 4,95                        | 0,95                                                                  | 6,05    | 5,05                        | 1,05                                                                  |
| 85            | 5,67    | 4,67                        | 0,67                                                                  | 5,62    | 4,62                        | 0,62                                                                  |
| 86            | 5,44    | 4,44                        | 0,44                                                                  | 5,24    | 4,24                        | 0,24                                                                  |
| 87            | 5,25    | 4,25                        | 0,25                                                                  | 4,90    | 3,90                        | 0                                                                     |
| 88            | 5,04    | 4,04                        | 0,04                                                                  | 4,56    | 3,56                        | 0                                                                     |
| 89            | 4,84    | 3,84                        | 0                                                                     | 4,27    | 3,27                        | 0                                                                     |
| 90            | 4,75    | 3,75                        | 0                                                                     | 4,01    | 3,01                        | 0                                                                     |
| 91            | 4,70    | 3,70                        | 0                                                                     | 3,80    | 2,80                        | 0                                                                     |
| 92            | 4,67    | 3,67                        | 0                                                                     | 3,62    | 2,62                        | 0                                                                     |
| 93            | 4,59    | 3,59                        | 0                                                                     | 3,46    | 2,46                        | 0                                                                     |
| 94            | 4,42    | 3,42                        | 0                                                                     | 3,27    | 2,27                        | 0                                                                     |
| 95            | 4,22    | 3,22                        | 0                                                                     | 3,14    | 2,14                        | 0                                                                     |
| 96            | 3,91    | 2,91                        | 0                                                                     | 2,98    | 1,98                        | 0                                                                     |
| 97            | 3,48    | 2,48                        | 0                                                                     | 2,82    | 1,82                        | 0                                                                     |
| 98            | 2,88    | 1,88                        | 0                                                                     | 2,53    | 1,53                        | 0                                                                     |
| 99            | 2,21    | 1,21                        | 0                                                                     | 2,17    | 1,17                        | 0                                                                     |
| 100           | 1,48    | 0,48                        | 0                                                                     | 1,84    | 0,84                        | 0                                                                     |

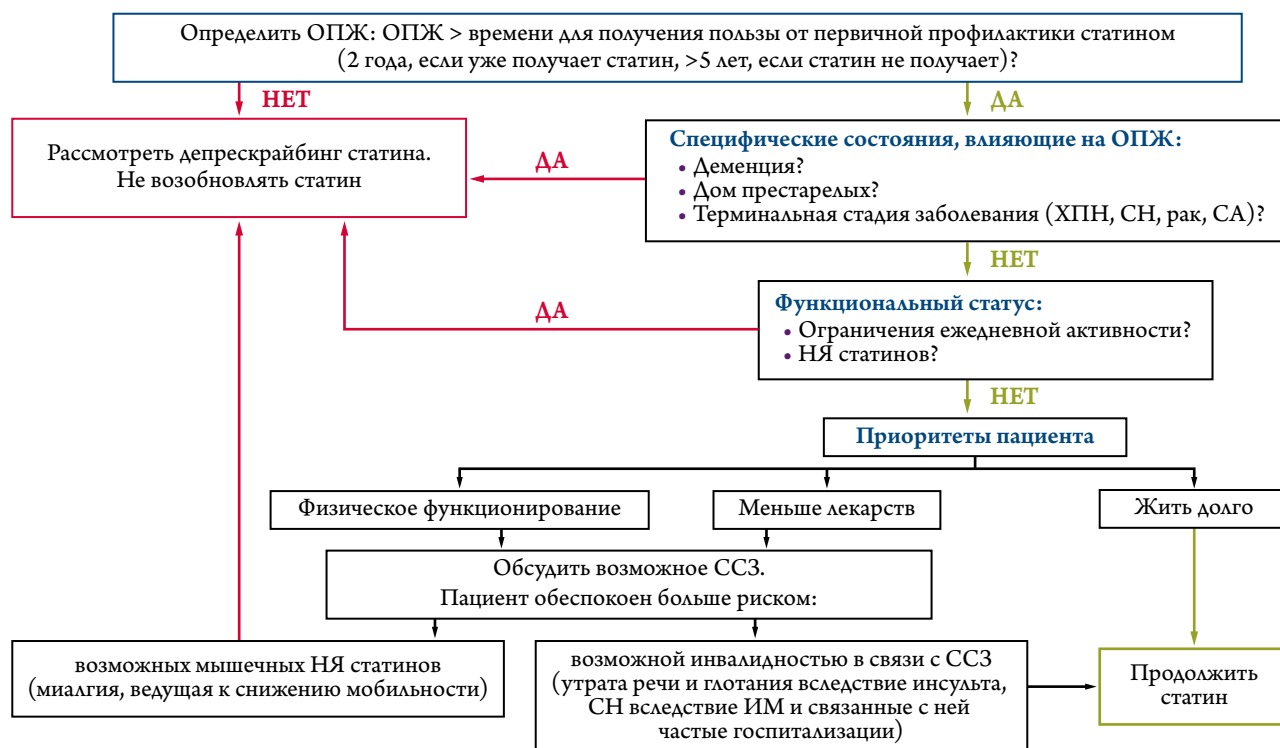
\* – расчет с учетом снижения ожидаемой продолжительности жизни, связанного с ограничением мобильности или наличием дефицитов базовой функциональной активности [50].

**Рисунок 2.** Гипотетическая модель шкалы для оценки риска развития ССЗ и «гериатрического» риска (А) и рекомендации по назначению липидснижающей терапии (Б)

|                                                                                                                |             |  |  |  |                                                                                                                      |             |                                      |                                      |                     |                                                                                                                    |  |  |  |  |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------|--|--|--|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------|--------------------------------------|--------------------------------------|---------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|--|--|--|
| Относительный риск развития ССЗ                                                                                | «Высокий»   |  |  |  | Относительный риск развития ССЗ                                                                                      | «Высокий»   | Рассмотреть назначение статина       | Можно рассмотреть назначение статина | Статин не назначать |                                                                                                                    |  |  |  |  |
|                                                                                                                | «Умеренный» |  |  |  |                                                                                                                      | «Умеренный» | Можно рассмотреть назначение статина | Статин не назначать                  | Статин не назначать |                                                                                                                    |  |  |  |  |
|                                                                                                                | «Низкий»    |  |  |  |                                                                                                                      | «Низкий»    | Можно рассмотреть назначение статина | Статин не назначать                  | Статин не назначать |                                                                                                                    |  |  |  |  |
| А                                                                                                              |             |  |  |  | Б                                                                                                                    |             |                                      |                                      |                     |                                                                                                                    |  |  |  |  |
| Функциональный статус и автономность сохранены. Нет состояний, значительно ограничивающих ОПЖ. ОПЖ более 5 лет |             |  |  |  | Функциональный статус снижен, автономность сохранена. Нет состояний, значительно ограничивающих ОПЖ. ОПЖ более 5 лет |             |                                      |                                      |                     | Функциональный статус снижен, утрата автономности. Есть состояния, значительно ограничивающие ОПЖ. ОПЖ менее 5 лет |  |  |  |  |



Рисунок 3. Алгоритм принятия решения о назначении/продолжении терапии статином у пациентов старшего возраста



ОПЖ – ожидаемая продолжительность жизни; СН – сердечная недостаточность; ХПН – хроническая почечная недостаточность; СА – старческая астения; НЯ – нежелательные явления; ССЗ – сердечно-сосудистое заболевание.

- Какова оптимальная нижняя граница возраста ( $\geq 70$  лет,  $\geq 75$  лет,  $\geq 80$  лет) для заполнения «белых пятен»? Стратегия набора пациентов должна обеспечивать адекватное включение пациентов старше 80 и даже 90 лет.
- Каковы принципы выбора статина и дозы? При выборе статина и дозы должны учитываться «мощность» липидснижающего действия, потенциал межлекарственных взаимодействий, специфические характеристики (связывание с белками плазмы, метаболизм и выведение), а также безопасность.
- Какова длительность исследования? Существующие данные предполагают, что длительность наблюдения в исследовании должна быть более 4 лет, что значительно затруднит набор очень старых пациентов (85 лет и старше).

Исследование STAREE было начато в 2015 г. [57]. У пациентов в возрасте 70 лет и старше сравнивается эффективность аторвастатина 40 мг (стартовая доза 20 мг с последующей титрацией) с плацебо в отношении двух первичных комбинированных конечных точек:

- 1) время от момента рандомизации до смерти или развития деменции либо клинически значимой инвалидизации;
- 2) смертельные и несмертельные сердечно-сосудистые события.

Вторичные конечные точки включают отдельные компоненты первичных конечных точек, а также новые случаи

СД, рака, когнитивное снижение или развитие деменции, развитие старческой астении или инвалидизации, потребность в помещении в дом престарелых для постоянного пребывания, качество жизни. Пациенты, которых включают в исследование, должны быть независимыми от посторонней помощи и не иметь известных ССЗ, СД, деменции или оценок по модифицированной шкале краткой оценки психического статуса менее 78 баллов, а также уровня ОХС сыворотки более 290 мг/дл, скорости клубочковой фильтрации менее 45 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, хронического заболевания печени, клинически значимых интеркуррентных заболеваний, способных привести к смерти в течение 5 лет, анамнеза длительного использования некоторых ингибиторов цитохрома P4503A4. Кроме того, не включают пациентов, не желающих прекращать терапию статином или другими липидснижающими препаратами.

Несмотря на то что исследование STAREE по своему замыслу и дизайну действительно даст ответы на ряд вопросов, касающихся эффективности и безопасности статинов для первичной профилактики у пациентов старшего возраста, необходимо подчеркнуть несколько важных моментов. Во-первых, порог возраста для включения 70 лет может привести к тому, что многие пациенты (возможно, 50% участников исследования) окажутся в диапазоне от 70 до 75 лет, что приведет к прямому «перекресту» с данными JUPITER и HOPE-3 и значительно ограничит возможность

получения столь необходимых данных для пациентов в возрасте 80 лет и старше [58]. Во-вторых, отказ от включения пациентов с частыми сочетанными состояниями (СД, хроническая болезнь почек) может снизить число ССО и возможность экстраполяции полученных результатов на пациентов пожилого возраста с такими заболеваниями, количество которых увеличивается. В-третьих, включение в первичную конечную точку развития деменции (даже легкой) может препятствовать возможности оценки влияния статинов на инвалидизацию, функциональный статус и качество жизни у пациентов с установленной деменцией.

Неясные вопросы безопасности статинов в старших возрастных группах, обсужденные выше, открывают возможность исследования альтернативной липидснижающей терапии, в частности, эзетимиба. В недавно завершившееся японское рандомизированное открытое исследование со слепым анализом конечных точек EWTOPIA 75 включались пациенты в возрасте 75 лет и старше без анамнеза ИБС с повышенным уровнем ХС ЛНП ( $\geq 140$  мг/дл) и рандомизированно распределялись для назначения эзетимиба 10 мг/сут или лечения согласно соответствующим рекомендациям японских обществ [59]. Помимо повышенного уровня ХС ЛНП пациенты должны были иметь хотя бы одно из следующих состояний: СД, артериальную гипертензию (АГ), низкий уровень ХС ЛВП, гипертриглицеридемию, курение на момент включения, анамнез клинически проявляющегося и подтвержденного визуализирующими методами исследования инсульта, заболевание периферических артерий. Не включали пациентов с анамнезом ИМ, коронарной реваскуляризации, стенокардией, требующей медикаментозного лечения, перенесших инсульт менее 6 мес назад, с фибрилляцией предсердий, деменцией.

Первичная комбинированная конечная точка включала внезапную смерть, ИМ, коронарную реваскуляризацию или инсульт. Главные вторичные конечные точки были представлены компонентами первичной, а также общей смертностью, cerebrovasкулярной, не cerebrovasкулярной, сердечно-сосудистой и не сердечно-сосудистой смертностью, смертностью от рака, каротидной реваскуляризацией, госпитализацией по любой причине, фибрилляцией предсердий, переломом шейки бедренной кости, началом деменции, потребностью направления в гериатрические учреждения. Анализ был проведен для 1716 пациентов в группе эзетимиба и 1 695 в группе «обычного» ведения, включенных в 363 исследовательских центрах по всей Японии. Не удалось достичь включения запланированного числа 6 000 пациентов, несмотря на большую длительность периода набора (с 2009 по 2014 г.) и большое количество центров по всей стране. Этот факт лишний раз подчеркивает сложность проведения исследования в данной возрастной группе. Медиана наблюдения составила 4,1 года, средний возраст –  $80,6 \pm 4,7$  года, 19% пациентов были

в возрасте 85 лет и старше. Около 89% пациентов имели анамнез АГ, 25% пациентов страдали СД, анамнез ишемического инсульта был отмечен у 7%, заболевания периферических артерий – у 3%. Исходный уровень ХС ЛНП составил 161 мг/дл, в конце исследования – 120 мг/дл в группе эзетимиба и 131,4 мг/дл в группе контроля. Достаточно выраженное снижение уровня ХС ЛНП в группе контроля исследователи объяснили тремя факторами: улучшением профиля ФР как следствием консультирования по питанию, возможным естественным снижением концентрации ХС ЛНП после 75 лет и тем, что минимальное количество пациентов получали статин.

Терапия эзетимибом снизила риск первичной конечной точки на 34% (ОР 0,66 при 95% ДИ от 0,50 до 0,86;  $p=0,002$ ). Среди вторичных конечных точек отмечено достоверное снижение частоты развития ССО на 40% (ОР 0,60 при 95% ДИ от 0,37 до 0,98;  $p=0,039$ ), коронарной реваскуляризации на 62% (ОР 0,38 при 95% ДИ от 0,18 до 0,79;  $p=0,007$ ), но не было выявлено достоверных различий по снижению риска развития инсульта и общей смертности. По сравнению с группой контроля в группе пациентов, получавших эзетимиб, отмечена тенденция к меньшему числу смертей от cerebrovasкулярных заболеваний и ССЗ и большему – от не cerebrovasкулярных и не сердечно-сосудистых заболеваний и злокачественных опухолей. Анализ в заранее определенных подгруппах выявил гомогенность эффекта лечения во всех подгруппах, в том числе у пациентов моложе и старше 85 лет, у мужчин и женщин, с СД и без него, с заболеваниями периферических артерий и без таковых, со скоростью клубочковой фильтрации выше и ниже 60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>. Не было выявлено различий по количеству и профилю нежелательных явлений. Таким образом, исследование EWTOPIA 75 предоставило важную информацию по потенциалу нестатиновой терапии у пациентов старше 75 лет.

### **Рекомендации по использованию липидснижающей терапии с целью первичной профилактики у пациентов в возрасте 75 лет и старше**

- Взаимосвязь между повышением уровня ОХС и ХС ЛНП и сердечно-сосудистой заболеваемостью и смертностью, общей смертностью у пациентов старческого возраста ослабевает вплоть до изменения направления. Снижение уровня ХС ЛНП у пациентов 75 лет и старше не приводит к снижению общей, сердечно-сосудистой и не сердечно-сосудистой смертности, а также к снижению сердечно-сосудистой заболеваемости (за исключением снижения риска развития ИМ). Пациенты 75 лет и старше мало представлены в РКИ по первичной профилактике, что не дает возможности сделать однозначное заключение об эффективности и безопас-

ности липидснижающей терапии у пациентов этой категории. Следует помнить о повышении риска нежелательных явлений лекарственной терапии (в целом и статинов в частности) у пациентов старших возрастных групп ввиду возрастных изменений фармакокинетики и фармакодинамики, полипрагмазии, полиморбидности, старческой астении, саркопении, когнитивного снижения и других гериатрических синдромов.

- До сих пор ни одно из завершившихся РКИ не обладало достаточной статистической мощностью для демонстрации отчетливой эффективности липидснижающей терапии для первичной профилактики у пациентов 75 лет и старше. Данные отдельных РКИ, включавших пациентов этой возрастной категории, и их мета-анализы указывают на то, что пациенты этой возрастной группы не получают той пользы от липидснижающей терапии, которая наблюдается у более молодых пациентов.
- Завершившиеся РКИ не оценивали влияние липидснижающей терапии на развитие и течение ключевых гериатрических синдромов (старческой астении, саркопении, когнитивных нарушений), физическое функционирование, функциональный статус и автономность. Старческая астения, высокая несердечно-сосудистая коморбидность, когнитивные расстройства, ожидаемая продолжительность жизни менее 5 лет являлись критериями исключения при наборе пациентов.
- Имеющиеся данные не дают возможности сделать однозначное заключение о пользе или вреде статинов для когнитивных функций у пациентов 75 лет и старше как с нормальным когнитивным статусом, так и с разной тяжестью когнитивных расстройств.
- Возрастные изменения скелетной мускулатуры, когнитивное снижение, старческая астения, коморбидность, полипрагмазия, потенциальные изменения фармакокинетики и фармакодинамики лекарственных средств, снижение функции почек могут неблагоприятно влиять на отношение пользы и вреда статинов у пациентов старшего возраста.
- Целью назначения липидснижающей терапии у пациентов 75 лет и старше является снижение риска развития

ИМ. Обоснование: сохранение ассоциации повышения уровня ХС ЛНП с риском развития ИМ, снижение риска развития ИМ при назначении липидснижающей терапии, продемонстрированное в РКИ.

- Решение о назначении/продолжении липидснижающей терапии у пациентов 75 лет и старше должно приниматься совместно с врачом-гериатром и базироваться на комплексной оценке ожидаемой продолжительности жизни (см. табл. 3), риска развития ССО и гериатрического статуса пациента, отражающего физическое и когнитивное функционирование, степень утраты автономности, мультиморбидность, полипрагмазию, предпочтения и цели пациента (см. рис. 3, клинические рекомендации «Старческая астения»). Липидснижающая терапия с целью первичной профилактики может быть рассмотрена у пациентов с сохраненным физическим, когнитивным и функциональным статусом, низким риском лекарственных взаимодействий.
- С пожилым пациентом, являющимся кандидатом для назначения липидснижающей терапии с целью первичной профилактики, следует провести обсуждение рисков и пользы терапии для того, чтобы пациент мог принять более информированное решение (см. рис. 3).
- Ввиду вероятности трудно распознаваемой непереносимости статинов следует рассмотреть использование статинотерапии низкой и умеренной интенсивности, а также комбинации низких доз статина с эзетимибом для снижения уровня ХС ЛНП на 30% от исходного.
- При продолжении/начале липидснижающей терапии необходимо тщательное мониторингирование безопасности лечения в контексте сохранения функционального статуса и качества жизни пожилого пациента. Следует помнить, что развитие старческой астении, саркопении, когнитивного снижения и других гериатрических синдромов может спровоцировать возникновение нежелательных явлений ранее хорошо переносимой терапии.

Авторами не заявлен конфликт интересов.

Статья поступила 01.02.20

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. World Health Organization. World report on ageing and health 2015. [Internet] Available at: <http://www.who.int/ageing/events/world-report-2015-launch/en/>
2. Armitage J, Baigent C, Barnes E, Betteridge DJ, Blackwell L, Blazing M et al. Efficacy and safety of statin therapy in older people: a meta-analysis of individual participant data from 28 randomised controlled trials. The Lancet. 2019;393(10170):407–15. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)31942-1
3. Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. European Heart Journal. 2020;41(1):111–88. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz455
4. 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. Journal of the American College of Cardiology. 2019;73(24):e285–350. DOI: 10.1016/j.jacc.2018.11.003
5. Anderson KM, Castelli WP, Levy D. Cholesterol and mortality. 30 years of follow-up from the Framingham study. JAMA. 1987;257(16):2176–80. DOI: 10.1001/jama.257.16.2176
6. Kronmal RA, Cain KC, Ye Z, Omenn GS. Total serum cholesterol levels and mortality risk as a function of age. A report based on the Framingham data. Archives of Internal Medicine. 1993;153(9):1065–73. PMID: 8481074



7. Ravnskov U, Diamond DM, Hama R, Hamazaki T, Hammarskjöld B, Hynes N et al. Lack of an association or an inverse association between low-density-lipoprotein cholesterol and mortality in the elderly: a systematic review. *BMJ Open*. 2016;6(6):e010401. DOI: 10.1136/bmjopen-2015-010401
8. Takata Y, Ansai T, Soh I, Awano S, Nakamichi I, Akifusa S et al. Serum total cholesterol concentration and 10-year mortality in an 85-year-old population. *Clinical Interventions in Aging*. 2014;9:293–300. DOI: 10.2147/CIA.S53754
9. Shepherd J, Blauw GJ, Murphy MB, Bollen EL, Buckley BM, Cobbe SM et al. Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER): a randomised controlled trial. *The Lancet*. 2002;360(9346):1623–30. DOI: 10.1016/S0140-6736(02)11600-X
10. Han BH, Sutin D, Williamson JD, Davis BR, Piller LB, Pervin H et al. Effect of Statin Treatment vs Usual Care on Primary Cardiovascular Prevention Among Older Adults: The ALLHAT-LLT Randomized Clinical Trial. *JAMA Internal Medicine*. 2017;177(7):955–65. DOI: 10.1001/jamainternmed.2017.1442
11. Mach F, Ray KK, Wiklund O, Corsini A, Catapano AL, Bruckert E et al. Adverse effects of statin therapy: perception vs. the evidence – focus on glucose homeostasis, cognitive, renal and hepatic function, haemorrhagic stroke and cataract. *European Heart Journal*. 2018;39(27):2526–39. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy182
12. Klotz U. Pharmacokinetics and drug metabolism in the elderly. *Drug Metabolism Reviews*. 2009;41(2):67–76. DOI: 10.1080/03602530902722679
13. Davies EA, O'Mahony MS. Adverse drug reactions in special populations - the elderly: ADRs in the elderly. *British Journal of Clinical Pharmacology*. 2015;80(4):796–807. DOI: 10.1111/bcp.12596
14. Forman DE, Arena R, Boxer R, Dolansky MA, Eng JJ, Fleg JL et al. Prioritizing Functional Capacity as a Principal End Point for Therapies Oriented to Older Adults With Cardiovascular Disease: A Scientific Statement for Healthcare Professionals From the American Heart Association. *Circulation*. 2017;135(16):e894–918. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000483
15. Stroes ES, Thompson PD, Corsini A, Vladutiu GD, Raal FJ, Ray KK et al. Statin-associated muscle symptoms: impact on statin therapy – European Atherosclerosis Society Consensus Panel Statement on Assessment, Aetiology and Management. *European Heart Journal*. 2015;36(17):1012–22. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv043
16. Cruz-Jentoft AJ, Bahat G, Bauer J, Boirie Y, Bruyère O, Cederholm T et al. Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis. *Age and Ageing*. 2019;48(1):16–31. DOI: 10.1093/ageing/afy169
17. Malmstrom TK, Miller DK, Simonsick EM, Ferrucci L, Morley JE. SARC-F: a symptom score to predict persons with sarcopenia at risk for poor functional outcomes. *Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle*. 2016;7(1):28–36. DOI: 10.1002/jcsm.12048
18. Bischoff-Ferrari HA, Orav JE, Kanis JA, Rizzoli R, Schögl M, Staehelin HB et al. Comparative performance of current definitions of sarcopenia against the prospective incidence of falls among community-dwelling seniors age 65 and older. *Osteoporosis International*. 2015;26(12):2793–802. DOI: 10.1007/s00198-015-3194-y
19. Schaap LA, van Schoor NM, Lips P, Visser M. Associations of Sarcopenia Definitions, and Their Components, With the Incidence of Recurrent Falling and Fractures: The Longitudinal Aging Study Amsterdam. *The Journals of Gerontology: Series A*. 2018;73(9):1199–204. DOI: 10.1093/gerona/glx245
20. Chang K-V, Hsu T-H, Huang K-C, Han D-S. Association Between Sarcopenia and Cognitive Impairment: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of the American Medical Directors Association*. 2016;17(12):1164.e7–1164.e15. DOI: 10.1016/j.jamda.2016.09.013
21. Morley JE, Abbatecola AM, Argiles JM, Baracos V, Bauer J, Bhasin S et al. Sarcopenia With Limited Mobility: An International Consensus. *Journal of the American Medical Directors Association*. 2011;12(6):403–9. DOI: 10.1016/j.jamda.2011.04.014
22. dos Santos L, Cyrino ES, Antunes M, Santos DA, Sardinha LB. Sarcopenia and physical independence in older adults: the independent and synergic role of muscle mass and muscle function. *Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle*. 2017;8(2):245–50. DOI: 10.1002/jcsm.12160
23. Akune T, Muraki S, Oka H, Tanaka S, Kawaguchi H, Tokimura F et al. Incidence of certified need of care in the long-term care insurance system and its risk factors in the elderly of Japanese population-based cohorts: The ROAD study: Certified need of care in LTCI system. *Geriatrics & Gerontology International*. 2014;14(3):695–701. DOI: 10.1111/ggi.12155
24. Steffl M, Bohannon RW, Sontakova L, Tufano JJ, Shiells K, Holmerova I. Relationship between sarcopenia and physical activity in older people: a systematic review and meta-analysis. *Clinical Interventions in Aging*. 2017;12:835–45. DOI: 10.2147/CIA.S132940
25. Bahat G, İlhan B. Sarcopenia and the cardiometabolic syndrome: A narrative review. *European Geriatric Medicine*. 2016;7(3):220–3. DOI: 10.1016/j.eurger.2015.12.012
26. Bone AE, Heggul N, Kon S, Maddocks M. Sarcopenia and frailty in chronic respiratory disease: Lessons from gerontology. *Chronic Respiratory Disease*. 2017;14(1):85–99. DOI: 10.1177/1479972316679664
27. Beaudart C, Biver E, Reginster J-Y, Rizzoli R, Rolland Y, Bautmans I et al. Validation of the SarQoL, a specific health-related quality of life questionnaire for Sarcopenia. *Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle*. 2017;8(2):238–44. DOI: 10.1002/jcsm.12149
28. Cawthon PM, Lui L-Y, Taylor BC, McCulloch CE, Cauley JA, Lapidus J et al. Clinical Definitions of Sarcopenia and Risk of Hospitalization in Community-Dwelling Older Men: The Osteoporotic Fractures in Men Study. *The Journals of Gerontology: Series A*. 2017;72(10):1383–9. DOI: 10.1093/gerona/glw327
29. Antunes AC, Araújo DA, Verissimo MT, Amaral TF. Sarcopenia and hospitalisation costs in older adults: a cross-sectional study. *Nutrition & Dietetics*. 2017;74(1):46–50. DOI: 10.1111/1747-0080.12287
30. Steffl M, Sima J, Shiells K, Holmerova I. The increase in health care costs associated with muscle weakness in older people without long-term illnesses in the Czech Republic: results from the Survey of Health, Ageing and Retirement in Europe (SHARE). *Clinical Interventions in Aging*. 2017;12:2003–7. DOI: 10.2147/CIA.S150826
31. De Buyser SL, Petrovic M, Taes YE, Toye KRC, Kaufman J-M, Lapauw B et al. Validation of the FNIH sarcopenia criteria and SOF frailty index as predictors of long-term mortality in ambulatory older men. *Age and Ageing*. 2016;45(5):603–8. DOI: 10.1093/ageing/afw071
32. Rosenson RS, Baker S, Banach M, Borow KM, Braun LT, Bruckert E et al. Optimizing Cholesterol Treatment in Patients With Muscle Complaints. *Journal of the American College of Cardiology*. 2017;70(10):1290–301. DOI: 10.1016/j.jacc.2017.07.752
33. van der Ploeg MA, Poortvliet RKE, van Blijswijk SCE, den Elzen WPJ, van Peet PG, de Ruijter W et al. Statin Use and Self-Reported Hindering Muscle Complaints in Older Persons: A Population Based Study. *PLOS ONE*. 2016;11(12):e0166857. DOI: 10.1371/journal.pone.0166857
34. Parker BA, Capizzi JA, Grimaldi AS, Clarkson PM, Cole SM, Keadle J et al. Effect of Statins on Skeletal Muscle Function. *Circulation*. 2013;127(1):96–103. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.112.136101
35. McGuinness B, Craig D, Bullock R, Passmore P. Statins for the prevention of dementia. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2016;1:CD003160. DOI: 10.1002/14651858.CD003160.pub3
36. Smeeth L, Douglas I, Hall AJ, Hubbard R, Evans S. Effect of statins on a wide range of health outcomes: a cohort study validated by comparison with randomized trials. *British Journal of Clinical Pharmacology*. 2009;67(1):99–109. DOI: 10.1111/j.1365-2125.2008.03308.x
37. Steenland K, Zhao L, Goldstein FC, Levey AI. Statins and Cognitive Decline in Older Adults with Normal Cognition or Mild Cognitive Impairment. *Journal of the American Geriatrics Society*. 2013;61(9):1449–55. DOI: 10.1111/jgs.12414
38. Wingo TS, Cutler DJ, Wingo AP, Le N-A, Rabinovici GD, Miller BL et al. Association of Early-Onset Alzheimer Disease With Elevated Low-Density Lipoprotein Cholesterol Levels and Rare Genetic Coding Variants of APOB. *JAMA Neurology*. 2019;76(7):809–17. DOI: 10.1001/jama-neurol.2019.0648
39. Center for Drug Evaluation and Research. FDA Drug Safety Communication: Important safety label changes to cholesterol-lowering statin drugs. FDA. 2019; [Av. at: <https://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm293101.htm>]

40. Ott BR, Daiello LA, Dahabreh IJ, Springate BA, Bixby K, Murali M et al. Do Statins Impair Cognition? A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Journal of General Internal Medicine*. 2015;30(3):348–58. DOI: 10.1007/s11606-014-3115-3
41. Samaras K, Makkar SR, Crawford JD, Kochan NA, Slavin MJ, Wen W et al. Effects of Statins on Memory, Cognition, and Brain Volume in the Elderly. *Journal of the American College of Cardiology*. 2019;74(21):2554–68. DOI: 10.1016/j.jacc.2019.09.041
42. Bibbins-Domingo K, Grossman DC, Curry SJ, Davidson KW, Epling JW, García FAR et al. Statin Use for the Primary Prevention of Cardiovascular Disease in Adults: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *JAMA*. 2016;316(19):1997–2007. DOI: 10.1001/jama.2016.15450
43. Stone NJ, Robinson JG, Lichtenstein AH, Bairey Merz CN, Blum CB, Eckel RH et al. 2013 ACC/AHA Guideline on the Treatment of Blood Cholesterol to Reduce Atherosclerotic Cardiovascular Risk in Adults. *Journal of the American College of Cardiology*. 2014;63(25):2889–934. DOI: 10.1016/j.jacc.2013.11.002
44. Anderson TJ, Grégoire J, Pearson GJ, Barry AR, Couture P, Dawes M et al. 2016 Canadian Cardiovascular Society Guidelines for the Management of Dyslipidemia for the Prevention of Cardiovascular Disease in the Adult. *Canadian Journal of Cardiology*. 2016;32(11):1263–82. DOI: 10.1016/j.cjca.2016.07.510
45. Cooney MT, Selmer R, Lindman A, Tverdal A, Menotti A, Thomsen T et al. Cardiovascular risk estimation in older persons: SCORE O.P. *European Journal of Preventive Cardiology*. 2016;23(10):1093–103. DOI: 10.1177/2047487315588390
46. Hippisley-Cox J, Coupland C, Vinogradova Y, Robson J, Minhas R, Sheikh A et al. Predicting cardiovascular risk in England and Wales: prospective derivation and validation of QRISK2. *BMJ*. 2008;336(7659):1475–82. DOI: 10.1136/bmj.39609.449676.25
47. Mortensen MB, Nordestgaard B. Comparison of Five Major Guidelines for Statin Use in Primary Prevention. *Annals of Internal Medicine*. 2018;169(1):67–8. DOI: 10.7326/L18-0182
48. Russian Association of gerontologists and geriatricians. Senile asthenia. Clinical Guidelines KR613. Av. at: <http://cr.rosminzdrav.ru/#!/recomend/942>. 2018. [Russian: Российская ассоциация геронтологов и гериатров. Старческая астения. Клинические рекомендации КР613. Доступно на: <http://cr.rosminzdrav.ru/#!/recomend/942>. 2018]
49. Federal state statistics service. Life expectancy in Russian Federation. Av. at: <https://rosinfostat.ru/prodolzhitelnost-zhizni/#i-6>. 2019. [Russian: Федеральная служба государственной статистики. Ожидаемая продолжительность жизни в Российской Федерации. Доступно на: <https://rosinfostat.ru/prodolzhitelnost-zhizni/#i-6>. 2019]
50. Keeler E, Guralnik JM, Tian H, Wallace RB, Reuben DB. The Impact of Functional Status on Life Expectancy in Older Persons. *The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences*. 2010;65(7):727–33. DOI: 10.1093/gerona/gdq029
51. UCSF. ePrognosis. Calculators. [Internet] Available at: <https://eprognosis.ucsf.edu/>
52. Schonberg MA, Davis RB, McCarthy EP, Marcantonio ER. Index to Predict 5-Year Mortality of Community-Dwelling Adults Aged 65 and Older Using Data from the National Health Interview Survey. *Journal of General Internal Medicine*. 2009;24(10):1115–22. DOI: 10.1007/s11606-009-1073-y
53. Schonberg MA, Davis RB, McCarthy EP, Marcantonio ER. External Validation of an Index to Predict Up to 9-Year Mortality of Community-Dwelling Adults Aged 65 and Older. *Journal of the American Geriatrics Society*. 2011;59(8):1444–51. DOI: 10.1111/j.1532-5415.2011.03523.x
54. Lee SJ, Lindquist K, Segal MR, Covinsky KE. Development and Validation of a Prognostic Index for 4-Year Mortality in Older Adults. *JAMA*. 2006;295(7):801. DOI: 10.1001/jama.295.7.801
55. Cruz M, Covinsky K, Widera EW, Stijacic-Cenzer I, Lee SJ. Predicting 10-Year Mortality for Older Adults. *JAMA*. 2013;309(9):874–6. DOI: 10.1001/jama.2013.1184
56. Jacobson TA, Maki KC, Orringer CE, Jones PH, Kris-Etherton P, Siskand G et al. National Lipid Association Recommendations for Patient-Centered Management of Dyslipidemia: Part 2. *Journal of Clinical Lipidology*. 2015;9(6 Suppl):S1–S122.e1. DOI: 10.1016/j.jacl.2015.09.002
57. A Clinical Trial of STatin Therapy for Reducing Events in the Elderly (STAREE). NCT02099123. [Internet] Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02099123>
58. Ridker PM, Lonn E, Paynter NP, Glynn R, Yusuf S. Primary Prevention With Statin Therapy in the Elderly: New Meta-Analyses from the Contemporary JUPITER and HOPE-3 Randomized Trials. *Circulation*. 2017;135(20):1979–81. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.028271
59. Ouchi Y, Sasaki J, Arai H, Yokote K, Harada K, Katayama Y et al. Ezetimibe Lipid-Lowering Trial on Prevention of Atherosclerotic Cardiovascular Disease in 75 or Older (EWTOPIA 75): A Randomized, Controlled Trial. *Circulation*. 2019;140(12):992–1003. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.039415



*KRKA – лидер в области кардиологии!\**



# Роксатенз-инда

индапамид/периндоприл/розувастатин

1.25 мг/4 мг/10 мг

1.25 мг/4 мг/20 мг

2.5 мг/8 мг/10 мг

2.5 мг/8 мг/20 мг

3

**ЛИДИРУЮЩИЕ МОЛЕКУЛЫ**

ИНДАПАМИД ПЕРИНДОПРИЛ  
РОЗУВАСТАТИН

2

**ВАЖНЕЙШИХ ФАКТОРА РИСКА**

ГИПЕРТОНИЯ ДИСЛИПИДЕМИЯ

1

**ТАБЛЕТКА**

УПРОЩЕНИЕ ЛЕЧЕНИЯ  
ДЛЯ ЛУЧШЕЙ ПРИВЕРЖЕННОСТИ

**Первый в Европе и России  
полипилл такого состава<sup>4</sup>**



Источники информации: 1. ИМП по препарату Роксатенз-инда. 2. Индапамид, периндоприл и розувастатин являются лидирующими молекулами по объему продаж в рублях в своих соответствующих классах (по данным IQVIA на 02.2020). 3. Williams B, Mancia G, Spiering W et al. ESC Scientific Document Group; 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension, European Heart Journal 2018; 39 (33): 3021–104. 4. Состав Роксатенз Инда - индапамид/периндоприл/розувастатин. В РФ – согласно данным сайта ГРЛС от 03.2020. в Европе - 1. Roxiper (Perindopril/Indapamide/Rosuvastatin 4 mg/1.25 mg/10 mg), film-coated tablet, Marketing Authorisation No: 5756812, Portugal Roxiper (Perindopril/Indapamide/Rosuvastatin 4 mg/1.25 mg/20 mg), film-coated tablet, Marketing Authorisation No: 5756838, Portugal Roxiper (Perindopril/Indapamide/Rosuvastatin 8 mg/2.5 mg/10 mg film-coated tablet, Marketing Authorisation No: 5756820, Portugal Roxiper (Perindopril/Indapamide/Rosuvastatin 8 mg/2.5 mg/20 mg), film-coated tablet, Marketing Authorisation No: 5756846, Portugal

## ОПЕРЕЖАЯ ВРЕМЯ

\* Премия XXIII Российского национального конгресса «Человек и лекарство», май 2016, г. Москва.

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

**KRKA**





# ЕЩЁ 736 МАМИНЫХ ИСТОРИЙ

КАК ВАЖНО ЭТО СОХРАНИТЬ!

## Защищая то, что действительно имеет значение

По данным исследования COMPASS добавление Ксарелто® 2,5 мг 2 р/день к терапии АСК у пациентов с хронической ИБС способствует:

↓ **26%**

снижению риска сердечно-сосудистой смерти, инфаркта миокарда и инсульта<sup>\*1</sup>

↓ **23%**

снижению риска смерти от всех причин у пациентов с хронической ИБС<sup>\*1</sup>

↓ **44%**

снижению риска инсульта<sup>\*1</sup>

Благоприятный профиль безопасности без статистически значимого повышения частоты наиболее тяжелых кровотечений<sup>\*,1</sup>



Ацетилсалициловая кислота

75–100 мг 1 раз/день



Ксарелто®

2,5 мг 2 раза/день

**КСАРЕЛТО®. Международное непатентованное или группировочное наименование:** ривароксабан. **Лекарственная форма:** таблетки покрытые пленочной оболочкой. 1 таблетка покрытая пленочной оболочкой содержит 2,50 мг ривароксабана микронизированного. **ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ:** Профилактика смерти вследствие сердечно-сосудистых причин, инфаркта миокарда и тромбоза стента у пациентов после острого коронарного синдрома (ОКС), протекавшего с повышением кардиоспецифических биомаркеров, в комбинации с ацетилсалициловой кислотой или с ацетилсалициловой кислотой и тиагрипидином - клопидогрелом или тиклопидином. Профилактика инсульта, инфаркта миокарда и смерти вследствие сердечно-сосудистых причин, а также профилактика острой ишемии конечностей и общей смертности у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) или заболеваниями периферических артерий (ЗПА) в комбинации с ацетилсалициловой кислотой. **ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ.** Повышенная чувствительность к ривароксабану или любому вспомогательному веществу, входящему в состав препарата; клинически значимые активные кровотечения (например, внутричерепное кровоизлияние, желудочно-кишечное кровотечение); заболевания печени, протекающие с коагулопатией, ведущей к клинически значимому риску кровотечения, в том числе цирроз печени и нарушения функции печени класса В и С по классификации Чайлд-Пью; беременность и период грудного вскармливания; детский и подростковый возраст до 18 лет (эффективность и безопасность для 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); лечение ОКС при помощи антиагрегантов у пациентов, перенесших инсульт или транзиторную ишемическую атаку; сопутствующая терапия какими-либо другими антикоагулянтами, например, нефракционированным гепарином, низкомолекулярными гепаринами (эноксапарин, далтепарин и др.), производными гепарина (фондапаринукс и др.), пероральными антикоагулянтами (варфарин, аписаксан, 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; наследственная непереносимость лактозы или галактозы (например, врожденный дефицит лактазы или глюкозо-галактозная мальабсорбция), поскольку в состав данного лекарственного препарата входит лактоза. **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 острой язве желудка и 12-перстной кишки, сосудистой ретинопатии, недавно перенесенном внутричерепном или внутримозговом кровоизлиянии, при наличии известных аномалий сосудов спинного или головного мозга, после недавно перенесенной операции на головном, спинном мозге или глазах, при наличии бронхоэктазов или легочном кровоизлиянии в анамнезе). При лечении пациентов со средней степенью нарушения функции почек (КлКр 30–49 мл/мин), получающих одновременно препараты, повышающие концентрацию ривароксабана в плазме крови. При лечении пациентов с тяжелой степенью нарушения функции почек (КлКр 15–29 мл/мин),

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 норэпинефрина (СИОЗСН). Ривароксабан не рекомендуется к применению у пациентов, получающих системное лечение противогрибковыми препаратами азоловой группы (например, кетоконазолом, итраконазолом, вориконазолом и позаконазолом) или ингибиторами протеазы ВИЧ (например, ритонавиром). Пациенты с тяжелой степенью нарушения функции почек (КлКр 15–29 мл/мин) или 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 кровотечения. **ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ:** Учитывая механизм действия, применение препарата Ксарелто® может быть связано с повышением риска скрытых или явных кровотечений из любых тканей и органов, которые могут привести к развитию постгеморрагической анемии. Риск развития кровотечения может увеличиваться у пациентов с тяжелой неконтролируемой артериальной гипертензией и/или при совместном применении с препаратами, влияющими на гемостаз. Признаки, симптомы и тяжесть (включая возможный летальный исход) будут варьировать в зависимости от источника и степени или выраженности 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, как следствие анемии, наблюдаются симптомы ишемии миокарда, такие, как боль в грудной клетке или стенокардия. Наиболее частыми НЛР у пациентов, применявших препарат, являлись кровотечения. Также часто отмечаются анемия (включая соответствующие лабораторные показатели), головокружение, головная боль, кровоизлияние в глаз (включая кровоизлияние в конъюнктиву), снижение артериального давления, гематома, носовое кровотечение, кровохарканье, кровоочистность десен, желудочно-кишечное кровотечение (включая ректальное кровотечение), боль в области желудочно-кишечного тракта и в животе, диспепсия, тошнота, запор<sup>а</sup>, диарея, рвота<sup>а</sup>, кожный зуд (включая нечастые случаи генерализованного зуда), кожная сыпь, экхимоз, кожные и подкожные кровоизлияния, боль в конечностях<sup>а</sup>, кровотечение из урогенитального тракта (включая гематурию и меноррагию<sup>а</sup>), нарушение функции почек (включая повышение концентрации креатинина крови, повышение концентрации мочевины крови)<sup>а</sup>, лихорадка<sup>а</sup>, периферический отек, снижение общей мышечной силы и тонуса (включая слабость и астению), повышение активности печеночных трансаминаз, кровотечение после медицинской манипуляции (включая послеоперационную анемию и кровотечение из ран), гематома.

<sup>а</sup> Наблюдались преимущественно после больших ортопедических операций на нижних конечностях.

<sup>б</sup> Наблюдались при лечении ВТЗ как очень частые у женщин в возрасте <55 лет.

**Регистрационный номер:** ЛП-002318. Актуальная версия инструкции от 29.08.2019. **Производитель:** Байер АГ, Германия. Отпускается по рецепту врача. Подробная информация содержится в инструкции по применению.

<sup>\*</sup> По данным субанализа исследования COMPASS у пациентов со стабильным течением ИБС, в сравнении с монотерапией ацетилсалициловой кислотой.

<sup>1</sup> Фатальные, внутричерепные, кровотечения в жизненно важные органы. ИБС – ишемическая болезнь сердца. 1. Connolly SJ, Ezekowitz JW, Bosch J, et al. Rivaroxaban with or without aspirin in patients with stable coronary artery disease: an international, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet 2017; doi: 10.1016/S0140-6736(17)32458-3.

PP-XAR-UR-0359-1

АО «БАЙЕР». 107113, Россия, Москва, 3-я Рыбинская ул., д. 18, стр. 2. Тел.: +7 (495) 231 1200. [www.pharma.bayer.ru](http://www.pharma.bayer.ru)

