

ИЗДАЕТСЯ С 1961 ГОДА

КАРДИОЛОГИЯ

ЕЖЕМЕСЯЧНЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ



KARDIOLOGIJA

8'2020

Том 60

ВОЗМОЖНОСТИ КОМБИНИРОВАННОЙ
ТЕРАПИИ НА РАННЕМ ЭТАПЕ ТЕЧЕНИЯ
НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ
(COVID-19). РАЗБОР КЛИНИЧЕСКИХ
СЛУЧАЕВ И ДИЗАЙН ИССЛЕДОВАНИЯ

ИЗМЕНЕНИЯ ЭЛЕКТРОКАРДИОГРАММЫ
ПРИ ИНФЕКЦИИ COVID-19

ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ
И НОЗОЛОГИЧЕСКИЕ ФОРМЫ СЕРДЕЧНО-
СОСУДИСТОЙ ПАТОЛОГИИ ПРИ COVID-19

ИСХОДЫ, ОПРЕДЕЛЯЮЩИЕ ПРОГНОЗ,
И ИХ ПРЕДИКТОРЫ У БОЛЬНЫХ ФП,
ПОЛУЧАЮЩИХ МНОГОКОМПОНЕНТНУЮ
АНТИТРОМБОТИЧЕСКУЮ ТЕРАПИЮ

РИСК РАЗВИТИЯ ИШЕМИЧЕСКОГО
ИНСУЛЬТА У БОЛЬНЫХ, ПЕРЕНЕСШИХ
ОБОСТРЕНИЕ ИБС

МЕТОДИКА 4D МРТ ПОТОКА
В ИЗУЧЕНИИ КРОВОТОКА У ПАЦИЕНТОВ
С КОАРКТАЦИЕЙ АОРТЫ В ОТДАЛЕННЫЕ
СРОКИ ПОСЛЕ ОПЕРАЦИИ

ПОЛОЖИТЕЛЬНОЕ ВЛИЯНИЕ
ПЕРИНДОПРИЛА НА СОСУДЫ
МИКРОЦИРКУЛЯТОРНОГО РУСЛА
У БОЛЬНЫХ ХСН

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ
ШКАЛ ОЦЕНКИ СПОСОБНОСТИ
К САМОПОМОЩИ У ПАЦИЕНТОВ С ХСН

СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ
К ОРГАНИЗАЦИИ ПОМОЩИ
ПАЦИЕНТАМ С ХСН

ДОКАЗАТЕЛЬНЫЕ ФАКТЫ, КОТОРЫЕ
МОГЛИ ПОВЛИЯТЬ НА ТАКТИКУ
ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ АГ В ПЕРИОД
ПОСЛЕ ОПУБЛИКОВАНИЯ РЕЗУЛЬТАТОВ
ИССЛЕДОВАНИЯ SPRINT

Один из основных препаратов для лечения ХСН согласно национальным рекомендациям¹

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

Способствует повышению фракции выброса ЛЖ^{4, 5}

для пациентов с ХСН с систолической дисфункцией ЛЖ

Юперлио® – основа жизнеспасающей терапии пациентов с ХСН^{1,2}



Оптимальный результат на целевой дозе 200 мг 2 р/сутки^{2,6}

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. РУ № ЛП-003532. **Показания к применению.** Хроническая сердечная недостаточность (II–IV класса по классификации NYHA) у пациентов с систолической дисфункцией с целью снижения риска сердечно-сосудистой смертности и госпитализации по поводу сердечной недостаточности. Препарат применяют в составе комбинированной терапии с другими препаратами для лечения хронической сердечной недостаточности в качестве замены ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) или антагонистов рецепторов ангиотензина II (АРА II). **Способ применения и дозы.** •Целевая (максимальная суточная) доза препарата 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 нарушением 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 рекомендован к применению у пациентов с тяжелыми нарушениями функции печени (класс С по классификации Чайлд–Пью). •Способ применения: внутрь, независимо от приема пищи. **Противопоказания.** •Повышенная чувствительность к сакубитрилу или к вальсартану, а также к другим вспомогательным компонентам препарата. •Одновременное применение с иАПФ, а также период 36 часов после отмены иАПФ. •Наличие ангионевротического отека в анамнезе на фоне предшествующей терапии иАПФ или АРА II. •Наследственный ангионевротический отек. •Одновременное применение с препаратами, содержащими алискирен, у пациентов с сахарным диабетом или у пациентов с умеренными или тяжелыми нарушениями функции почек (СКФ <60 мл/мин/1,73 м²). •Нарушение функции печени тяжелой степени (класс С по классификации Чайлд–Пью), билирубин широко и холестаза. •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 блокада ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС): препарат Юперлио не следует применять одновременно с другими иАПФ 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 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 негроидной расы могут быть более подвержены риску ангионевротического отека. •У пациентов со стенозом почечной артерии препарат следует применять с осторожностью, регулярно контролируя функцию почек. •Беременность и период грудного вскармливания: применение препарата во время беременности и в период грудного вскармливания противопоказано. •Следует информировать пациентов с сохраненным репродуктивным потенциалом о возможных последствиях применения препарата во время беременности, а также о необходимости использования надежных методов контрацепции во время лечения препаратом и в течение недели после его последнего приема. **Побочное действие.** Очень часто (≥ 10%): гипотензия, артериальная гипотензия, нарушение функции почек. Часто (1–9%): кашель, головокружение, почечная недостаточность, диарея, гипотализмия, повышенная утомляемость, головная боль, обморок, тошнота, астеня, ортостатическая гипотензия, головокружение. Нечасто (0,1–1%): ангионевротический отек, постуральная гипотензия, нарушение функции почек. Частота неизвестна – гиперчувствительность (включая кожную сыпь, кожный зуд, анафилактику). **Взаимодействие.** •Одновременное применение: противопоказано одновременное применение препарата Юперлио с алискирен-содержащими препаратами у пациентов с сахарным диабетом или с нарушениями функции почек (СКФ <60 мл/мин/1,73 м² и не рекомендовано 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 рекомендовано: АРА, одновременное применение препарата с алискиреном противопоказано у пациентов с нарушением функции почек (СКФ <60 мл/мин/1,73 м²). •Следует соблюдать осторожность при одновременном применении препарата Юперлио со статинами, ситодинамом, препаратами лития, калийсберегающими диуретиками, восточными антагонистами минералокортикоидов (например, спиронолактон, триамтерен, амilorид), препаратами калия или заменителями соли, содержащими калий, нестероидными противовоспалительными средствами (НПВС), а также с селективными ингибиторами циклооксигеназы-2 (ингибиторами ЦОГ-2), ингибиторами OATP1B1, OATP1B3, OAT3 (например, ривароксабан, циклоспорин) или MPR2 (например, ритонавир). 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 использовался эналаприл.

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. Almulleh 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

КАРДИОЛОГИЯ

ЕЖЕМЕСЯЧНЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

KARDIOLOGIJA

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

8'2020

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)
Галевич 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 18.08.2020. 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

РЕДАКЦИОННЫЕ СТАТЬИ

Возможности комбинированной терапии на раннем этапе течения новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Разбор клинических случаев и дизайн исследования: Бромгексин И Спиронолактон для лечения КоронаВиральной Инфекции, Требующей госпитализации (БИСКВИТ) Мареев В. Ю., Орлова Я. А., Павликова Е. П., Мацкеплишвили С. Т., Акопян Ж. А., Плисюк А. Г., Серединина Е. М., Асратян Д. А., Потапенко А. В., Малахов П. С., Самоходская Л. М., Мершина Е. А., Синицин В. Е., Буланова М. М., Фукс А. А., Мареев Ю. В., Беграмбекова Ю. Л., Камалов А. А.	4
Изменения электрокардиограммы при инфекции COVID-19 Рябыкина Г. В.	16
Патофизиологические механизмы и нозологические формы сердечно-сосудистой патологии при COVID-19 Сережина Е. К., Обрезан А. Г.	23
Миоперикардит как позднее проявление вероятного COVID-19 Чихирева Л. Н., Чихирев О. А., Пикин Д. А., Бычкова О. П., Черкашов А. М., Беленков Ю. Н.	27

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

Исходы, определяющие прогноз, и их предикторы у больных фибрилляцией предсердий, получающих многокомпонентную анти тромботическую терапию в условиях клинической практики Кривошеева Е. Н., Панченко Е. П., Кропачева Е. С., Добровольский А. Б., Титаева Е. В., Миронов В. М., Самко А. Н.	33
Риск развития ишемического инсульта у больных, перенесших обострение ишемической болезни сердца Бражник В. А., Минушкина Л. О., Хасанов Н. Р., Космачева Е. Д., Чичкова М. А., Эрлих А. Д., Затейщиков Д. А.	46
Методика 4D магнитно-резонансной томографии потока в изучении кровотока у пациентов с коарктацией аорты в отдаленные сроки после операции Юрпольская Л. А., Шляпко М. А., Макаренко В. Н., Свободов А. А., Левченко Е. Г., Макаренко М. В., Поромов А. А.	54
Положительное влияние периндоприла на сосуды микроциркуляторного русла у больных с хронической сердечной недостаточностью Сафонова Ю. И., Кожевникова М. В., Данилогорская Ю. А., Железных Е. А., Зекцер В. Ю., Щендрыгина А. А., Ильгисонис И. С., Привалова Е. В., Хабарова Н. В., Беленков Ю. Н.	65

Опыт применения ингибитора PCSK9 алирокумаба у пациентов экстремально высокого сердечно-сосудистого риска Корнева В. А., Кузнецова Т. Ю., Скопец И. С., Везикова Н. Н.	71
Полиморфный локус rs1061624 TNFR2 ассоциирован с развитием артериальной гипертензии у мужчин Москаленко М.И., Пономаренко И.В., Миланова С.Н., Верзилина И.Н., Ефремова О.А., Полоников А.В.	78
Сравнительный анализ шкал оценки способности к самопомощи у пациентов с хронической сердечной недостаточностью, преимущества и недостатки Картамышева Е. Д., Лопатин Ю. М.	84
Оценка эффективности радиочастотной аблации и повторной кардиоверсии в сочетании с антиаритмической терапией в поддержании устойчивого синусового ритма у пациентов с фибрилляцией предсердий и сердечной недостаточностью Селюцкий С.И., Савина Н.М., Чапурных А.В.	90
Роль маркеров воспаления и эндотелиальной дисфункции в прогнозе развития кардиоваскулярных осложнений у пациентов с ИБС и метаболическим синдромом, перенесших коронарное стентирование Сваровская А. В., Тепляков А. Т., Гусакова А. М., Гарганеева А. А.	98

КОНСЕНСУС ЭКСПЕРТОВ

Современные подходы к организации помощи пациентам с сердечной недостаточностью Глезер М. Г., Чернявская Т. К. от имени Комитета экспертов	106
Комитет экспертов:	
Агеев Ф.Т., Арутюнов Г.П., Безграмбекова Ю.А., Беленков Ю.Н., Бойцов С.А., Васюк Ю.А., Гарганеева А.А., Гендлин Г.Е., Козиолова Н.А., Мареев В.Ю., Мареев Ю.В., Орлова Я.А. Перепеч Н.Б., Ситникова М.Ю., Тарловская Е.И., Фомин И.В., Чесникова А.И.	

ОБЗОРЫ

Применение риоцигуата для лечения пациентов с хронической тромбоэмболической легочной гипертензией Валиева З.С., Грацианская С.Е., Мартынюк Т.В.	115
Прямой пероральный антикоагулянт эдоксабан у больных с неклапанной фибрилляцией предсердий: результаты прямого сравнения с варфарином Явелов И.С.	124
Доказательные факты, которые могли повлиять на тактику лечения больных артериальной гипертензией в период после опубликования результатов исследования SPRINT Гиляревский С. Р., Бенделиани Н. Г., Голимиц М. В., Захарова Г. Ю., Кузьмина И. М., Сеницина И. И.	130

Мареев В. Ю.^{1,4}, Орлова Я. А.^{1,4}, Павликова Е. П.^{1,4}, Мацкеплишвили С. Т.¹, Акопян Ж. А.^{1,4},
Плисюк А. Г.^{1,4}, Серединина Е. М.^{1,4}, Асратян Д. А.^{1,4}, Потапенко А. В.^{1,4}, Малахов П. С.¹,
Самоходская Л. М.^{1,4}, Мершина Е. А.^{1,4}, Синицин В. Е.^{1,4}, Буланова М. М.⁴, Фукс А. А.⁴,
Мареев Ю. В.^{2,3}, Беграмбекова Ю. Л.^{1,4}, Камалов А. А.^{1,4}

¹ «Медицинский научно образовательный центр МГУ имени М. В. Ломоносова», Москва, Россия

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

³ «Робертсоновский центр биостатистики», Университет Глазго, Великобритания

⁴ Факультет фундаментальной медицины МГУ имени М. В. Ломоносова, Москва, Россия

Возможности комбинированной терапии на раннем этапе течения новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Разбор клинических случаев и дизайн исследования: Бромгексин И Спиринолактон для лечения КоронаВиральной Инфекции, Требующей госпитализации (БИСКВИТ)

Статья посвящена вопросу эффективного лечения новой коронавирусной инфекции (COVID-19) на ранних стадиях болезни. Обосновывается необходимость противовирусной терапии и снижения вирусной нагрузки с целью не допустить прогрессирования инфекции. Констатируется отсутствие специфической противовирусной терапии именно в отношении вируса SARS-CoV-2. Разбираются результаты первых рандомизированных исследований по применению лопинавира/ритонавира, ремдесивира и фавипиравира при COVID-19, и их потенциал в лечении новой коронавирусной инфекции. Среди препаратов, блокирующих вход вируса в клетки, наибольшее внимание было уделено противомаларийным препаратам хлорохина и гидроксихлорохина. В статье подробно анализируются неэффективность, а также потенциальная опасность гидроксихлорохина, не показавшего снижения сроков клинического восстановления и улучшения прогноза больных с COVID-19. Главной темой является обоснование возможности применения муколитического и противокашлевого препарата бромгексина, блокирующего трансмембранную сериновую протеазу 2, необходимую для проникновения вируса SARS-CoV-2 в клетки. Аналогичным свойством может обладать и спинолактон, который за счет антиандрогенных эффектов блокирует связанные с X-хромосомой синтез рецепторов АПФ-2 и активизацию трансмембранной сериновой протеазы 2. Кроме замедления входа в клетки, спинолактон уменьшает выраженность фиброза различных органов, в том числе легких. Основная часть статьи посвящена клиническим примерам ведения пациентов в Университетской клинике МНОЦ МГУ имени М. В. Ломоносова, в том числе с успешным использованием схемы лечения пациентов с COVID 19, включающей в себя бромгексин и спинолактон. В заключении приводится дизайн рандомизированного проспективного исследования БИСКВИТ, проводившегося в Университетской клинике МГУ. Его целью явилось изучение эффективности предложенной схемы.

Ключевые слова COVID-19; бромгексин; спинолактон; вирусная нагрузка

Для цитирования Mareev V.Yu., Orlova Ya.A., Pavlikova E.P., Matskeplishvili S.T., Akopyan Z.A., Plisyk A.G. et al. Combination therapy at an early stage of the novel coronavirus infection (COVID-19). Case series and design of the clinical trial "Bromhexine and Spironolactone for Coronavirus Infection requiring hospitalization (BISCUIT)". Kardiologiya. 2020;60(8):4–15. [Russian: Мареев В.Ю., Орлова Я.А., Павликова Е.П., Мацкеплишвили С.Т., Акопян Ж.А., Плисюк А.Г. и др. Возможности комбинированной терапии на раннем этапе течения новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Разбор клинических случаев и дизайн исследования: Бромгексин И Спиринолактон для лечения КоронаВиральной Инфекции, Требующей госпитализации (БИСКВИТ). Кардиология. 2020;60(8):4–15]

Автор для переписки Беграмбекова Юлия Леоновна, e-mail: julia.begrambekova@ossn.ru

Появление и развитие пандемии новой коронавирусной инфекции, вызванной вирусом SARS-CoV-2, получившей название COVID-19, поставило перед медициной, в том числе и в РФ, серьезные задачи. На сегодня более 14 миллионов заболевших в мире при средней летальности около 4,2% и более 750 тысяч заболевших в РФ при средней летальности около 1,6%, а при учете всех смертей с положительной полимеразной цепной ре-

акцией (ПЦР) на РНК вируса SARS-CoV-2 – около 3%. Но с большим пониманием особенностей течения болезни и улучшением качества терапии летальность уменьшается. В марте (еще до развития эпидемии в РФ) летальность от COVID-19 в мире составляла 6,7%, в апреле достигала 7,8%, в мае снизилась до 4,7%, в июне уже до 3,7% а за 20 дней июля – 2,4%, что соответствует значению в РФ (<https://www.arcgis.com/apps/opsdashboard/>

index.html#/bda7594740fd40299423467b48e9ecf6). Существуют три гипотезы: уменьшение вирулентности вируса; смена сезонов и приход летних месяцев (в северном полушарии); появление более правильных подходов к лечению COVID-19.

Начало развития эпидемии породило два полярных взгляда. Первый: новая инфекция – это примерно то же самое, что сезонный грипп. В этом случае, при отсутствии специфического противовирусного лечения, задача – дать возможность системе иммунитета самой победить вирус. Второй: быстрое развитие тяжелой двусторонней пневмонии требует раннего использования вспомогательной вентиляции легких, вплоть до искусственной вентиляции легких (ИВЛ) у большого количества пациентов. Это привело к катастрофической нехватке аппаратов ИВЛ, перегрузке отделений реанимации, нехватке коек для лечения тяжелых больных и активному использованию 2–3 антибиотиков различных групп для борьбы с интеркуррентной инфекцией и внутрибольничными пневмониями. Поэтому в два первых месяца пандемии (январь – февраль) основная стратегия лечения сводилась к трем принципам: вспомогательная вентиляция легких, активное лечение антибиотиками и поиск противовирусной терапии. Причем, кроме препаратов против ретровируса (лопинавир/ритонавир), в число основных были включены противомаларийные средства (хлорохин и гидроксихлорохин). Это и определило относительно высокий риск смерти. В РФ первый случай смерти от COVID-19 был зафиксирован 1 марта 2020 года, и официально ограничения, связанные с ростом заболеваемости, были введены во второй половине марта, а наиболее активное увеличение заболеваемости новой коронавирусной инфекцией пришлось на апрель, то есть на два с половиной месяца позже яркой вспышки в Китае и на полтора месяца позже юга Европы. Это позволило критически оценить опыт предшественников и, взяв на вооружение луч-

шее из их опыта, сформировать собственные принципы лечения COVID-19.

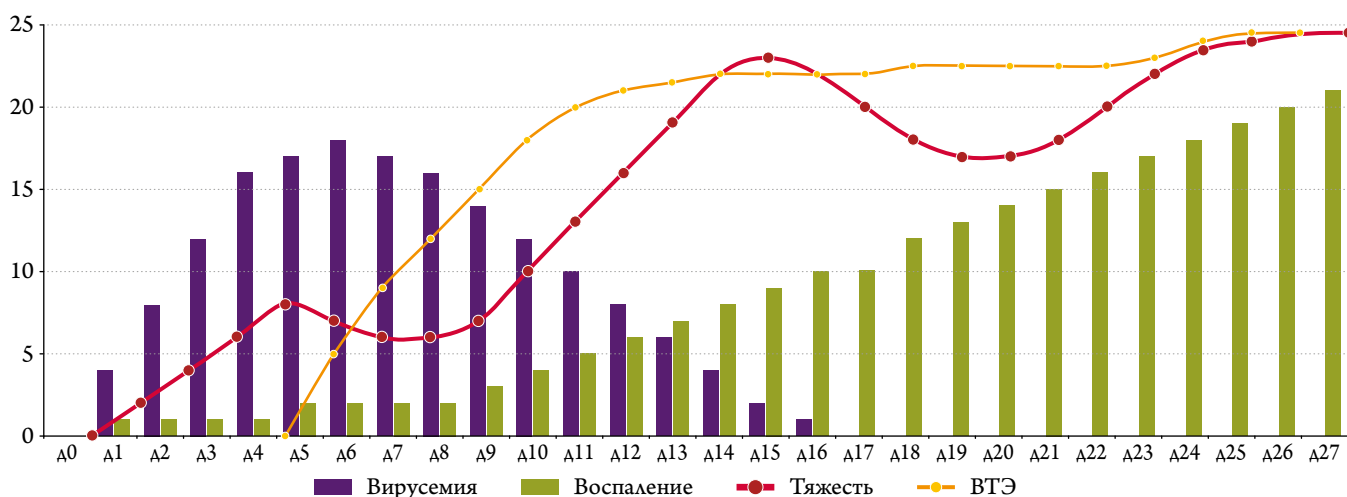
В этой статье мы проанализируем попытки приблизиться к оптимальному комбинированному лечению COVID-19 на ранних этапах ее развития во время повышенной вирусной нагрузки с целью не допустить прогрессирования болезни, основываясь на экспериментальных и клинических данных и результатах работы Университетской клиники МГУ.

На рисунке 1 представлена схема современных взглядов на течение COVID-19, красной линией показана динамика тяжести болезни. Три пика соответствуют реальной динамике смертности, как было продемонстрировано в ранних исследованиях в Китае [1].

Первый пик формируется у пожилых и старых пациентов с повышенной массой тела, сахарным диабетом, сердечно – сосудистыми заболеваниями, хронической обструктивной болезнью легких, у которых инфекция дебютирует лихорадкой, кашлем, болями в груди, дезориентированностью, выраженной астенией и стремительно нарастающей одышкой. Иногда ситуация усугубляется желудочно-кишечными расстройствами и диареей. У таких пациентов риск смерти от COVID-19 увеличен в разы [2–5]. Наши наблюдения и анализ литературных данных позволяют нам предложить следующую патогенетическую схему ведения пациентов. В таких случаях главный шанс на спасение – сохранение терапии сопутствующих заболеваний, особенно статинами и блокаторами ренин-ангиотензин-альдостероновой системы при контроле артериального давления, холестерина, глюкозы [6, 7].

Почему это так важно, становится понятным из рис. 1, так как это период вирусемии (показанный синей линией), или интенсивного проникновения вирусов в клетки, прежде всего, легочного эпителия. Почти у половины вирусоносителей в этот период может вообще не быть никаких симптомов, особенно у молодых и без коморбид-

Рисунок 1. Схема прогрессирования различных проявлений и течения новой коронавирусной инфекции по дням болезни



ности. И характер симптомов может быть различным, в частности каждый четвертый пациент жалуется на утрату обоняния и, в более редких случаях, вкуса. К 10–12-му дню болезни эти симптомы исчезают или серьезно уменьшаются у одной трети пациентов. К сожалению, в реальной практике, многие из пациентов с COVID-19, у которых симптоматика сохраняется только в этот период течения инфекции, и поступают в клиники. И именно в этот период времени «включаются» другие факторы – нарастающее аутоиммунное воспаление (зеленая линия на рис. 1) и коагулопатия с риском повышенного тромбообразования (коричневая линия на рис. 1). После 12–14-го дня болезни именно они определяют прогрессирование болезни и прогноз пациентов.

Несмотря на новизну болезни и отсутствие специфической противовоспалительной терапии COVID-19, уже на ранних этапах развития пандемии наибольшее внимание было уделено противовирусному лечению. Именно [8, 9] «соревнование» в получении антивирусного препарата, блокирующего репликацию вируса SARS-CoV-2, широко освещается в литературе, причем не только специальной медицинской. Можно выделить четыре критические замечания по этому поводу:

- изучение элиминации вируса с использованием далеко не самого воспроизводимого теста ПЦР определения РНК вируса чревато ошибками;
- отсутствие единых четких критериев улучшения клинического состояния, кроме попадания пациентов в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) и на ИВЛ, что расценивалось как неблагоприятный исход, и более ранней выписки из стационара, что считалось благоприятным исходом;
- применение противовирусных препаратов, созданных для лечения других вирусных инфекций, совсем не гарантирует успех в борьбе с новым бета-коронавирусом;
- у большинства больных к 10-му дню лечения пик вирусной нагрузки уже проходит свой максимум, и трудно (если вообще возможно) рассчитывать на успех противовирусного лечения.

Для борьбы с коронавирусом SARS-CoV-2 в качестве «терапии отчаяния» стали применяться различные противовирусные препараты с разной степенью успеха, использовавшиеся для замедления репликации ретровируса (ВИЧ), флавивируса (гепатит С), фиовируса (Эбола) или вируса гриппа. С начала развития пандемии и до сегодняшнего дня (!) эта спекулятивная идея о возможности замедления прогрессирования инфекции и предотвращения развития пневмонии, вызванной бета-коронавирусной инфекцией, неспецифическими противовирусными препаратами окончательно не отвергнута.

Первая попытка использовать в качестве основной терапии комбинацию лопинавир/ритонавир не удалась. Контролируемые исследования не подтвердили улучшения течения болезни, при достаточно выраженном количестве серьезных нежелательных явлений [10]. Несмотря на настойчивые призывы использовать эту терапию в качестве первоочередной в лечении COVID-19 во временных рекомендациях Министерства здравоохранения (МЗ) РФ [11], мы с самого начала работы Университетской клиники МГУ решили отказаться от широкого применения этих лекарств. В мире «розовые очки» были сняты только к концу июня после публикации пресс-релиза крупного рандомизированного исследования RECOVERY, доказавшего бесполезность использования комбинации лопинавир/ритонавир при лечении COVID-19 [12]. В последующем Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) также объявила о прекращении рандомизированного клинического исследования (РКИ) с этим препаратом в связи с его неэффективностью [13].

Исследования с рибавирином, создававшимся для лечения инфекции, вызванной вирусом гепатита С, немногочисленны, и окончательных выводов о целесообразности его применения для успешного лечения COVID-19 сделать сегодня невозможно. Положительное воздействие на элиминацию вируса, клинические проявления и сокращение сроков лечения с 15 до 8 дней наблюдалось только при раннем применении препарата (до 7 дня болезни, т. е. при нарастающей вирусной нагрузке) в небольшом открытом сравнительном исследовании [14]. Крупных РКИ не зарегистрировано.

Гораздо большее внимание, особенно в США, уделяется ремдесивиру, созданному для лечения инфекции, вызванной вирусом Эбола. Теоретические предпосылки к его применению были проверены в нескольких клинических исследованиях [15, 16], в том числе РКИ. В китайском плацебо контролируемом исследовании, включившем 237 больных, десятидневный курс лечения ремдесивиром не позволил ускорить элиминацию вируса и клиническое улучшение больных [17]. В международном РКИ, гораздо большем по объему (1059 больных), было продемонстрировано сокращение сроков клинического восстановления с 15 до 11 дней при 10-дневном курсе лечения ремдесивиром (200 мг в первый день и 100 мг/сут. в последующие) [18]. Отношение шансов на выздоровление составило 1,32 (95% доверительный интервал (ДИ): 1,12–1,55; $p < 0,001$). Кроме того, выявлена тенденция к снижению риска смерти с 11,9% до 7,1%. У больных, требовавших механической вентиляции легких, ИВЛ или экстракорпоральной мембранной оксигенации, какой-либо эффект ремдесивира отсутствовал. Еще одно исследование у пациентов с COVID-19 умеренной тяжести, не требовавших вентиляции легких, не вы-

явило различий 5- и 10-дневного курса лечения ремдесивиром по влиянию на скорость восстановления больных, что требует объяснения [19]. Несмотря на противоречивые результаты, Управление по качеству пищевых продуктов и медикаментов (FDA) зарегистрировало ремдесивир в США качестве потенциального средства лечения COVID-19 [20]. Необходимо отметить весьма умеренный эффект лечения у не тяжелых и критических больных, не находящихся на вентиляции легких. Большинство экспертов критикуют это исследование из-за несбалансированности групп больных [21]. Тем не менее в США сегодня ремдесивир провозглашен «победителем» вируса SARS-CoV-2.

В РФ наибольшее внимание уделяется противовирусному препарату фавипиравир, созданному для лечения тяжелых форм гриппа. С 2019 года он вышел из-под патентной защиты и воспроизведен в нескольких странах, включая РФ. Завершенных исследований с фавипиравиром у больных с COVID-19 немного. В открытом сравнительном исследовании он превосходил умифеновир по скорости достижения клинического эффекта к 7-му дню, но вызывал больше серьезных нежелательных явлений, особенно повышение уровня мочевой кислоты [22]. В другом открытом сравнительном протоколе была продемонстрирована способность фавипиравира быстрее элиминировать вирус SARS-CoV-2 в сравнении с лопинавиром/ритонавиром и приводить к достоверно большему уменьшению поражения легочной ткани на мульти-спиральной компьютерной томографии (МСКТ) к 14-му дню лечения [23]. Интересное и хорошо спланированное двойное слепое плацебо контролируемое РКИ проводится в 30 российских центрах, включая Университетскую клинику МГУ. На первом этапе (60 больных), по информации МЗ РФ, была продемонстрирована высокая способность фавипиравира к элиминации вируса SARS-CoV-2 при незначительном количестве побочных реакций [24]. Это позволило перейти ко второй фазе испытаний, включившей еще 270 больных. Однако к настоящему времени официальные результаты не опубликованы. Исследование в Японии на 89 пациентах с COVID-19 (6 июля 2020) не подтвердило преимуществ фавипиравира против контроля [25]. В то же время в исследовании на 50 пациентах в Бангладеш сообщили о положительных результатах [26]. Но официальной публикации этих исследований на сегодня нет, и вся информация должна восприниматься с осторожностью. Исследования с фавипиравиром проводятся также в США и Индии.

Конечно, привлекательность идеи заблокировать репликацию вируса SARS-CoV-2 на начальных этапах болезни и не дать развиваться тяжелой вирусной пневмонии не вызывает возражений. Однако вопрос, можно ли добиться успеха, используя препараты, созданные для борь-

бы с другими вирусами, остается открытым. Надежды на положительный клинический эффект ремдесивира и фавипиравира остаются, но ждать его можно лишь в самом начале болезни и при легкой и умеренной тяжести инфекции. После 7-го дня болезни и при прогрессирующей тяжести инфекции использование противовирусных препаратов не может быть эффективным, так как в этих случаях главенствующую роль играют другие факторы (рис. 1).

Кроме нарушения репликации вируса, на ранних этапах заболевания возможна попытка блокирования входа вируса SARS-CoV-2 в клетки. В начале развития пандемии для этой цели стали использовать противомаларийные средства (хлорохин или гидроксихлорохин) в комбинации с азитромицином. Механизм действия гидроксихлорохина точно не известен, но он может препятствовать эндоцитозу, то есть «захвату» вируса клеткой [27], а также обладает противовоспалительными свойствами и антицитокиновыми эффектами [28]. В эксперименте гидроксихлорохин дозозависимо снижал проникновение вируса SARS-CoV в клетки и обладал профилактическим действием [28]. РНК человеческого вируса SARS-CoV-2 на 96% совпадает с вирусом летучих мышей, но лишь на 79% с РНК вируса SARS-CoV, вызывавшего атипичную пневмонию [30]. Более того, вирусы SARS-CoV и SARS-CoV-2 отличаются по РНК-зависимой РНК-полимеразе, отвечающей за репликацию вирусов [31]. Тем не менее была предположена возможность применения гидроксихлорохина в лечении COVID-19 [32]. Ситуацию «подогрела» публикация открытого не рандомизированного французского исследования, показавшего быструю элиминацию вируса при монотерапии и еще быстрее на фоне комбинации гидроксихлорохина с азитромицином [33]. При отсутствии эффективной терапии, переполненных отделениях реанимации и отсутствии достаточного количества аппаратов ИВЛ надежда на любую возможность эффективной терапии привела к так называемому «гидроксихлорохиновому шторму». Параллельно в первом РКИ, проведенном в Китае с гидроксихлорохином, было продемонстрировано умеренное, но статистически значимое клиническое улучшение [34]. В большинстве рекомендаций по лечению COVID-19 (в том числе и в РФ) комбинация гидроксихлорохина с азитромицином заняла первое место, несмотря на определенные сомнения, вызванные, в частности, ретроспективным анализом применения этого препарата в практике четырех госпиталей во Франции [35].

С самого начала работы МНОЦ МГУ по лечению COVID-19 мы приняли эту схему в качестве основной. Организация работы предполагала проведение ежедневных дистанционных консилиумов, в процессе которых профессора и научные сотрудники, работающие в раз-

ных областях медицины, при подробных разборах проблемных больных могли своевременно помочь докторам, работающим в «красной зоне» в выборе оптимальной терапии. Регулярный контроль электрокардиограммы, особенно у пациентов с COVID-19 и сердечно – сосудистыми заболеваниями, должен был помочь избежать побочных эффектов, прежде всего, связанных с удлинением интервала QT и опасностью развития желудочковых нарушений сердечного ритма.

Ежедневный обмен мнениями и быстрая реакция на меняющуюся ситуацию и получаемые результаты, позволила уже к 10–11-му дню работы клиники усомниться в объективной полезности и эффективности подобного лечения. Приводим клиническое наблюдение.

Больной М., 54 лет, поступил 21.04.2020 (первый день работы клиники) на 5-й день с момента появления симптомов с жалобами на одышку, усиливающуюся при физической нагрузке, выраженную слабость, головную боль, сухой кашель, боль в горле, диарею, рвоту желчью, боль в передних отделах грудной клетки, усиливающуюся при кашле, тяжесть в икроножных мышцах, лихорадку выше 38°C в течение 5 дней. Принимал гидроксихлорохин 200 мг × 2 р/сут.; азитромицин 500 мг × 1 р/сут.; при лихорадке парацетамол. При поступлении температура тела 36,7°C; АД 100/70 мм рт. ст.; частота сердечных сокращений 100 уд./мин, сатурация кислорода на возду-

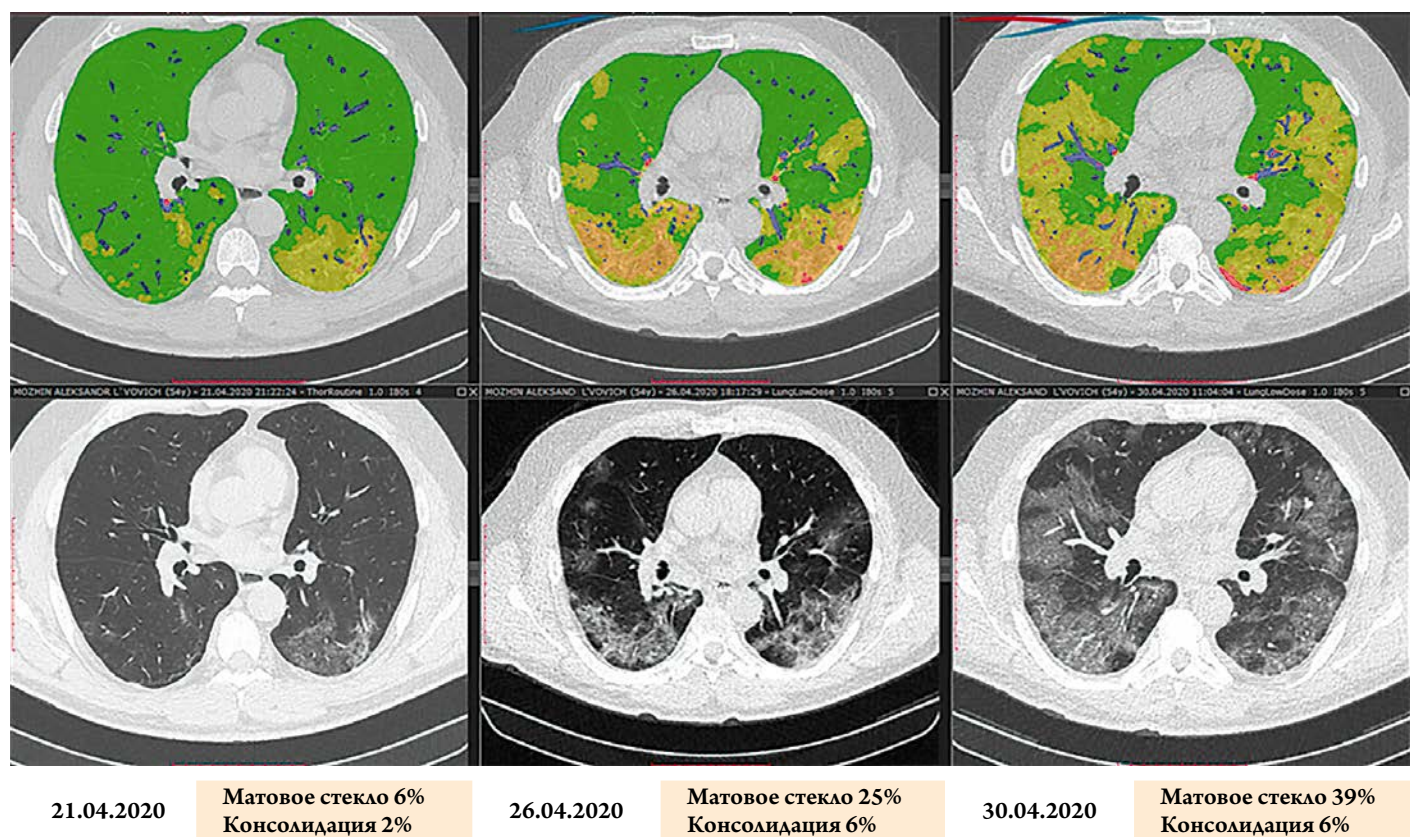
хе 97%, кислородной поддержки не требовал. Серьезной сопутствующей патологии, требующей дополнительного лечения, не выявлено.

На МСКТ (рис.2), проведенной при поступлении (21.04.2020, 5 день болезни), минимальное поражение легочной ткани, больше слева. Общий объем поражения менее 10% (1 стадия по рекомендациям МЗ РФ) [11].

В анализах лимфоциты $0,95 \times 10^9/\text{л}$; скорость оседания эритроцитов (СОЭ) 9 мм/час; калий 4,0 ммоль/л; С-реактивный белок (С-РБ) 65 мг/дл; фибриноген 5,37 г/л; D-димер 0,4 мкг/мл. Исходя из наших представлений на тот момент времени, ориентируясь на минимальное поражение легких, хорошую сатурацию кислорода, нормальные показатели D-димера, и, несмотря на повышенный уровень С-РБ, мы не начинали специфическое противовоспалительное лечение. К терапии был добавлен второй антибиотик амоксициллин/клавулановая кислота 1 г × 3 р/сут.; ацетилцистеин 600 мг × 1 р/сут. и обязательный антикоагулянт эноксапарин натрия 40 мг × 1 р/сут.

Через 5 дней (10-й день болезни) состояние больного несколько ухудшилось, хотя температура тела оставалась субфебрильной и уменьшился кашель. Усилилась одышка, сатурация кислорода на воздухе снизилась до 94%. В связи с ожирением (индекс массы тела $32,5 \text{ кг}/\text{м}^2$) больному трудно лежать на животе. В анализах: лимфоциты снизи-

Рисунок 2. МСКТ томограммы легких 6-го М., 54 лет (объяснения в тексте). Результаты количественной компьютерной оценки изменений паренхимы легких Программа «МультиВокс», (совместно с ФФМ МГУ)



лись до $0,66 \times 10^9/\text{л}$; СОЭ возросла до 24 мм/час; калий 3,8 ммоль/л; С-РБ 69 мг/дл, D-димер 0,84 мкг/мл, фибриноген 5,51 г/л. На МСКТ: увеличение поражения легочной ткани с обеих сторон, преимущественно в виде матовых стекол, с увеличением общей зоны поражения до 31% (2 стадия по рекомендациям МЗ РФ) [11]. Азитромицин заменен на моксифлоксацин, увеличена доза эноксапарина натрия до 40 мг $\times$ 2 р/сут. и добавлен спиронолактон 25 мг/сут.

Несмотря на проводимую терапию, состояние продолжало ухудшаться. И через 4 дня (14-й день болезни) еще больше усилилась одышка, произошло снижение сатурации кислорода до 92% и прогрессировала астения, что убедило в неэффективности проводимого лечения. В анализах крови: еще большее снижение лимфоцитов до $0,53 \times 10^9/\text{л}$; увеличение СОЭ до 32 мм/час; калий 3,5 ммоль/л; двукратное повышение С-РБ до 134 мг/дл и D-димера до 1,73 мкг/мл, по сравнению в тремя днями ранее; фибриноген 5,81 г/л. На МСКТ существенное увеличение зоны поражения легочной ткани до 48%, плюс умеренный гидроторакс и гидроперикард, что соответствовало уже 3-й стадии поражения легких (по рекомендациям МЗ РФ). Состояние было расценено как прогрессирующее воспаление (развивающийся «цитокиновый шторм»), и было принято решение о проведении пульстерапии высокими дозами глюкокортикостероидов 1000 мг метилпреднизолона в течение 3 дней и затем дексаметазон 8 мг $\times$ 2 р/сут. [36]. Гидроксихлорохин отменен в связи с неэффективностью, увеличена доза спиронолактона до 50 мг/сут., добавлен бромгексин 8 мг $\times$ 4 р/сут. После пульстерапии состояние постепенно улучшалось, С-РБ снизился до 78,8 мг/дл, но увеличился уровень D-димера до 10,12 мкг/мл. При уменьшении одышки и постепенном повышении сатурации кислорода зона поражения легких на МСКТ составляла около 40% (2-я стадия по рекомендациям МЗ РФ). Однако появились боли в правой руке и с помощью ультразвуковой доплерографии был диагностирован окклюзирующий тромбоз в проекции подкожной вены (v. intermedia cubiti) на уровне локтевой ямки. что потребовало дальнейшего увеличения дозы эноксапарина натрия до 80 мг $\times$ 2 р/сут. и локального применения гепариновой мази. Постепенно состояние пациента удалось нормализовать, к 18.05.2020 (32-й день болезни) одышки нет, сатурация кислорода 98%, лимфоциты $1,51 \times 10^9/\text{л}$; СОЭ 12 мм/час; калий 4,3 ммоль/л; С-РБ 2,85 мг/дл, D-димер 0,61 мкг/мл, фибриноген 4,21 г/л. На МСКТ объем поражения легочной ткани все еще составлял 35%, но в виде нежных матовых стекол, что свидетельствовало о разрешении процесса.

Выписан 19.05.2020 (на 28 день пребывания в стационаре). Амбулаторно рекомендован прием спиронолакто-

на в течение 2 недель и ривароксабана 20 мг/сут. в течение 3 месяцев и далее по 10 мг/сут. Повторная консультация с проведением МСКТ легких через 45 дней после выписки.

Этот пример дает нам массу полезных уроков.

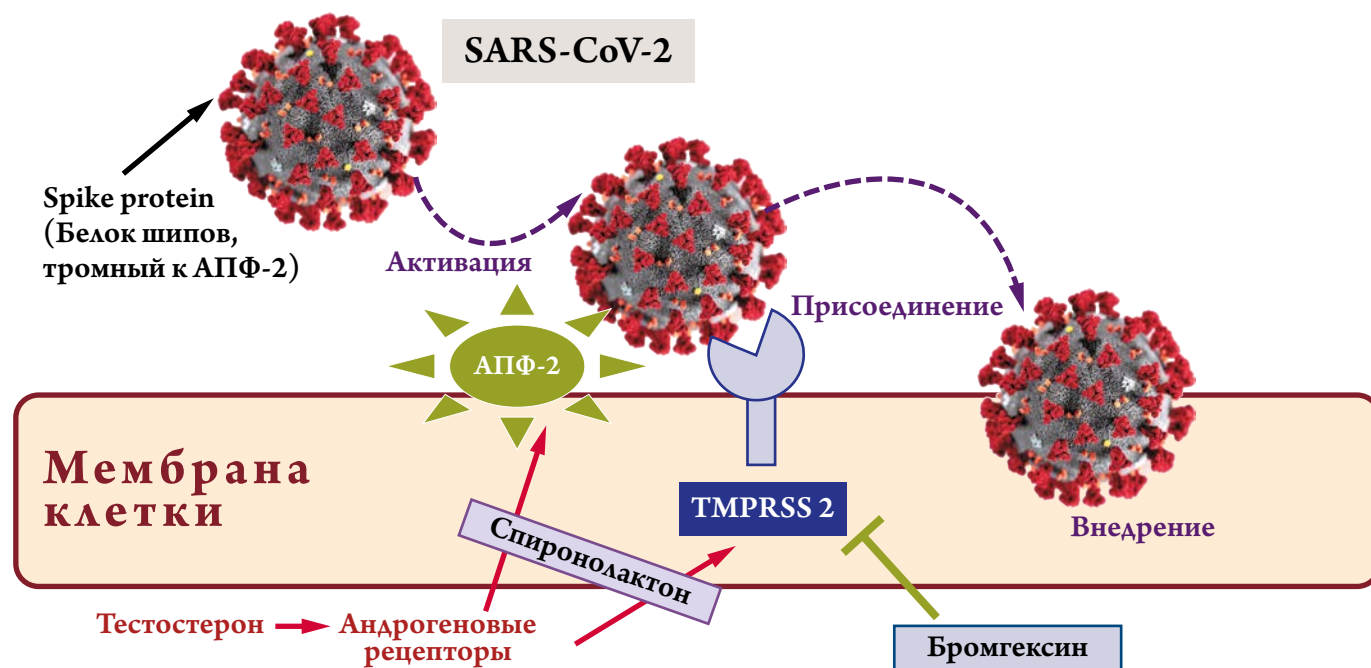
Во-первых, иллюстрирует низкую эффективность лечения гидроксихлорохином. За прошедшее время в большинстве ретроспективных когортных анализов, включивших большое число пациентов, эффективность и безопасность применения этого препарата в лечении COVID-19 не получила подтверждения [37, 38]. Ретроспективный анализ базы данных Ветеранской Администрации США продемонстрировал значимое увеличение смертности при применении гидроксихлорохина, но не комбинации гидроксихлорохина с азитромицином [39]. Причем азитромицин невозможно связать с ухудшением прогноза пациентов с COVID-19 [38]. Мета-анализ «показал очень слабые и недостоверные свидетельства как пользы, так и риска гидроксихлорохина при COVID-19» [40]. Более того, в клинических исследованиях доказано, что применение этого препарата чревато увеличением корректированного интервала QT и повышением риска внезапной сердечной смерти у пациентов с COVID-19 [38, 41]. Проспективное исследование по защите медперсонала, проводившееся в США, также не выявило положительного действия гидроксихлорохина [42]. РКИ в США вновь не показало никаких преимуществ использования гидроксихлорохина в лечении больных с COVID-19 [43].

И, наконец, крупнейшее проспективное рандомизированное исследование RECOVERY, завершившееся 5 июня 2020 года, также не выявило положительного воздействия противовирусных препаратов на прогноз больных с COVID-19 [44]. В этом случае на результатах обследования более 4700 пациентов с COVID-19, гидроксихлорохин не изменял риска смерти, но увеличивал риск перевода на ИВЛ и удлинение пребывания в стационаре [45]. В начале июля ВОЗ сообщила о прекращении исследования гидроксихлорохина в лечении COVID-19 ввиду его неэффективности [13].

В попытке безопасно решить проблему проникновения вируса в клетку, мы попробовали использовать лекарственные препараты, в любом случае показанные при лечении пневмонии и ее последствий (легочный фиброз).

Как следует из схемы на рисунке 3, бета-коронавирус, используя S-1 шиповый белок, соединяется с рецептором ангиотензинпревращающим ферментом 2-го типа (АПФ-2) и после активации способен взаимодействовать с трансмембранной сериновой протеазой 2 (TMPRSS-2). Только после этого вирус SARS-CoV-2 способен проходить мембрану и внедряться в клетки [45]. Теоретически препараты, блокирующие рецептор АПФ-2 и/или нарушающие активность трансмембранной сериновой проте-

Рисунок 3. Возможность фармакологической блокады вируса SARS-CoV-2 в клетке



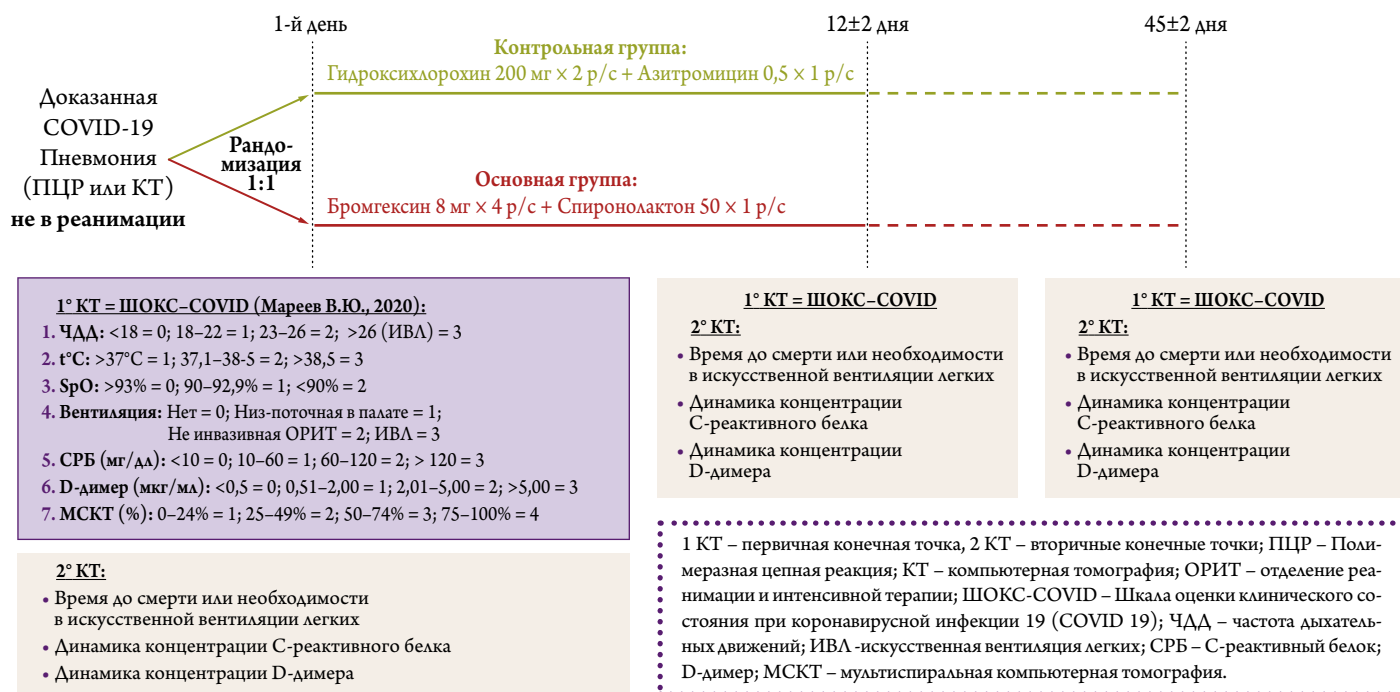
азы, могут обладать противовирусной активностью. Мы уже писали о пользе блокаторов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы в лечении сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с COVID-19 и их нейтральном эффекте на рецепторы АПФ-2 [47]. Из доступных препаратов, которые могут влиять не только на сам рецептор АПФ-2, но и на TMPRSS-2 и уменьшать способность вирусов SARS-CoV-2 проникать в клетки, показанных в лечении вирусной пневмонии и легочного фиброза, можно выделить бромгексин и спиронолактон.

Бромгексин – хорошо известный противокашлевой и муколитический препарат, уменьшающий кашель, заложенность и боли в груди, облегчающий дыхание, имеет в качестве показаний острую инфекцию дыхательных путей [48]. Поэтому его применение в качестве вспомогательного симптоматического средства, улучшающего клиническое состояние у больных COVID-19, не вызывает сомнений и возражений. Дополнительные возможности бромгексина по блокированию активности трансмембранной сериновой протеазы 2 были доказаны исследованиями с вирусами гриппа [49]. Исследованы и точки присоединения бромгексина к TMPRSS-2, и способность блокировать ее активные центры при трехмерном моделировании [50]. Исходя из этого, бромгексин можно рассматривать как перспективный антивирусный агент, способный уменьшать вирусную нагрузку при лечении COVID-19 [50, 51].

Спиронолактон известен как эффективное антифибротическое средство, способное уменьшать выраженность фиброза разных органов, в том числе миокарда, и интерстициального легочного фиброза, за счет блокады

действия альдостерона на рецепторы [52]. Способность увеличивать воздушность легочной ткани путем влияния на экссудативное и инфильтративное поражение альвеол было доказано как в эксперименте, так и при лечении острого респираторного дистресс-синдрома и хронической сердечной недостаточности [52, 53]. Из приведенного нами клинического наблюдения видно, как упорно протекает поражение легких и как трудно избавляться от развившегося фиброза легких (к 34-му дню болезни процент поражения легочной ткани все еще составлял около 35). Поэтому логичным выглядит использование спиронолактона в попытке ускорить восстановление воздушности легочной ткани у пациентов, перенесших COVID-19. Эффективность спиронолактона во многом может быть связана и с его антиандрогенной активностью. Одним из объяснений большей заболеваемости и смертности мужчин при COVID-19 являются различия в синтезе мембранных рецепторов АПФ-2 и TMPRSS-2, связанных с X-хромосомой и уровнем тестостерона [54, 55]. Поэтому, как видно из рисунка 3, спиронолактон, как антиандрогенный препарат, уменьшая содержание тестостерона и блокируя андрогеновые рецепторы, способен уменьшать и экспрессию рецепторов АПФ-2 и, одновременно, активность TMPRSS-2. Поэтому в дополнение к антифибротическим и антигипертензивным свойствам можно рассматривать спиронолактон в качестве противовирусного препарата в лечении COVID-19 [56]. Еще одним важным свойством спиронолактона при лечении хронической сердечной недостаточности и при нарушении функции почек является способность препарата увеличивать уровень калия [57, 58].

Рисунок 4. Дизайн и конечные точки исследования: Бромгексин И Спиронолактон для лечения КоронаВирусной Инфекции, Требующей госпитализации (БИСКВИТ)



При COVID-19 от 40% до 55% пациентов имеют гипокалиемию, а при тяжелом течении болезни – до 85%, и сниженный уровень калия обратно взаимосвязан с уровнем С-РБ, т.е. системным воспалением [59]. Так, и у нашего пациента отмечалась гипокалиемия без применения диуретиков, и терапия спиронолактоном помогла скорректировать уровень калия и стабилизировать ситуацию.

В поисках возможных путей снижения вирусной нагрузки в первые 10 дней COVID-19 мы решили использовать сочетание бромгексина гидрохлорида по 8 мг × 4 р/сут. со спиронолактоном 50 мг/сут. (при повышении уровня калия выше 5,2 ммоль/л – 25 мг/сут.). При этом мы ориентировались на положительные клинические (симптоматические) эффекты обоих препаратов при пневмониях любой этиологии. Проспективное рандомизированное сравнительное клиническое исследование, проведенное в нашей клинике для проверки этой гипотезы, получило название: Бромгексин И Спинолактон для лечения КоронаВирусной Инфекции, Требующей госпитализации (БИСКВИТ) [60]. Схема исследования представлена на рисунке 4.

В активной группе пациенты получали терапию бромгексином и спиронолактоном, а в группе контроля пациенты лечились гидроксихлорохином и азитромицином, как это рекомендовалось МЗ РФ [11]. В качестве первичной конечной точки использовали динамику баллов по оригинальной шкале ШОКС-КОВИД (рис. 4) [36]. Вторичными конечными точками были:

- Комбинированная конечная точка – время до смерти или необходимости в ИВА;

- Динамика концентрации С-РБ;
- Динамика концентрации Д-димера.

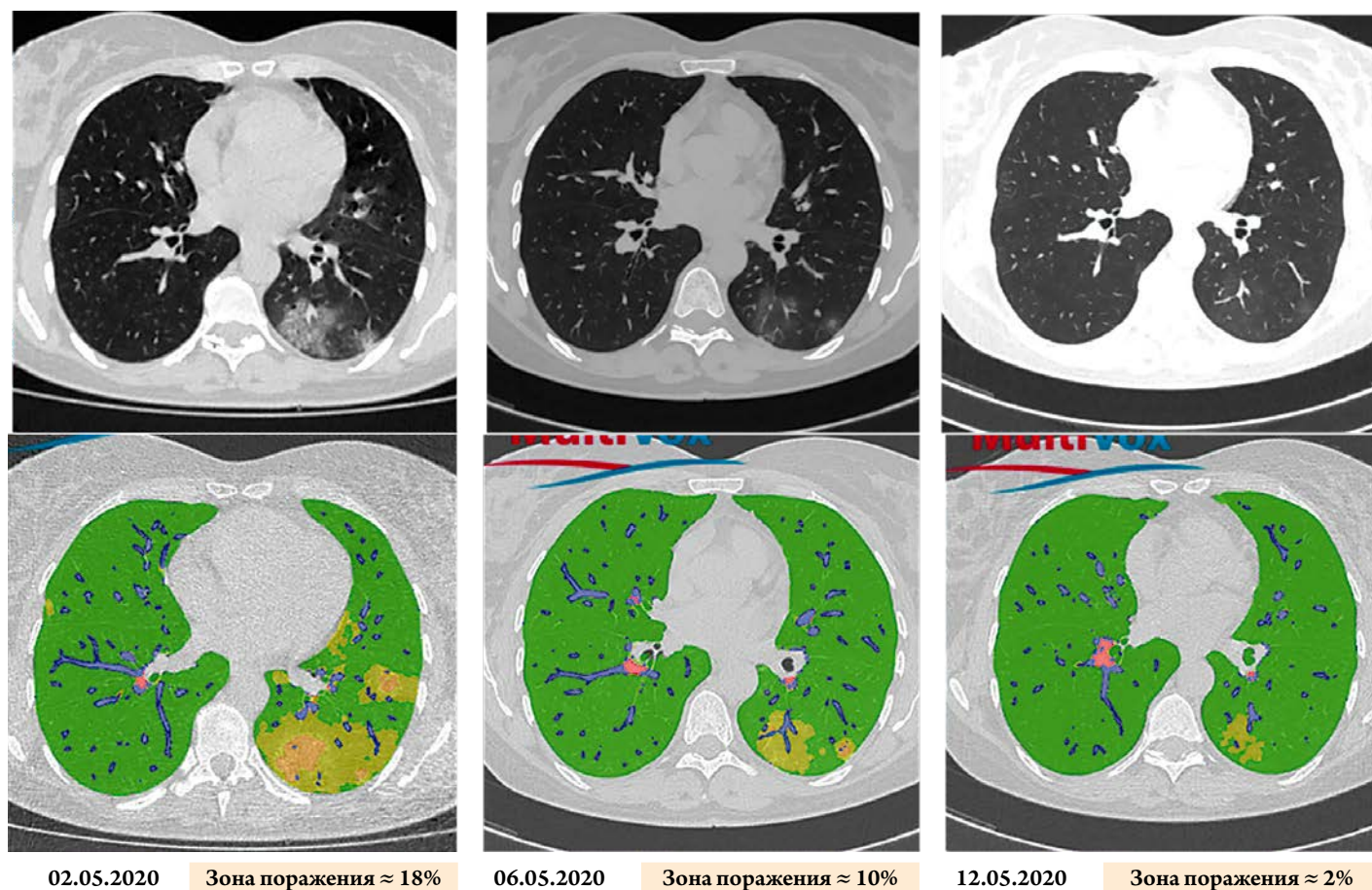
Все точки оценивались за период от включения в исследование до 12 и 45 дня.

Статистическая обработка результатов завершается. Приводим клиническое наблюдение.

Б-я Ч., 40 лет, с подтвержденным по МСКТ COVID-19, с сопутствующей артериальной гипертензией III стадии (!) и антифосфолипидным синдромом (!) заболела остро 28.04.2020. Сначала появилась сильная слабость и боли в мышцах, на следующий день – лихорадка 38,8°C, сухой кашель, чувство нехватки воздуха, паническое состояние, еще днем позже – насморк и потеря обоняния. ПЦР на определение РНК вируса SARS-CoV-2 отрицательная. Амбулаторно рекомендован гидроксихлорохин, азитромицин и парацетамол для снижения температуры. 30.04.2020 (3-й день болезни) дистанционно проконсультирована в МНОЦ МГУ и рекомендовано: отменить гидроксихлорохин, назначены бромгексин 8 мг × 4 р/сут., спиронолактон 50 мг/сут., колхицин 1 мг первый день, затем 0,5 мг. Кроме этого, сохранена антигипертензивная терапия (азилсартан с хлорталидоном 40 + 25 мг/сут., амлодипин 10 мг/сут., моксонидин 0,4 мг × 2 р/сут.) и прием антикоагулянтов (апиксабан 5 мг × 2 р/сут.).

На проведенной амбулаторно 02.05.2020 (5-й день болезни) МСКТ (рис. 5) диагностирована левосторонняя коронавирусная пневмония 2-й стадии по рекомендациям МЗ РФ. Кашель и чувство нехватки воздуха сохранялись, так же как и отсутствие обоняния, астения и панические атаки. Температура тела 37,5°C. В анализах: лим-

Рисунок 5. МСКТ томограммы легких 6-й Ч., 40 лет (объяснения в тексте). Результаты количественной компьютерной оценки изменений паренхимы легких Программа «МультиВокс», (совместно с ФФМ МГУ)



фоциты $0,97 \times 10^9/\text{л}$; СОЭ 31 мм/час; С-РБ 38 мг/дл; D-димер 1,03 мкг/мл.

Госпитализирована в Университетскую клинику МГУ 05.05.2020 (8-й день болезни) с жалобами на слабость, затруднение дыхания, кашель с умеренно отделяемой мокротой, с температурой тела $37,0^\circ\text{C}$, чувством страха. Сатурация кислорода на воздухе 98%, АД 135/80 мм рт. ст., частота сердечных сокращений 90 в 1 мин. На МСКТ зона поражения легких (слева) около 10%, в сравнении с 18% на предыдущей МСКТ (от 02.05.2020). В анализах: лимфоциты $1,23 \times 10^9/\text{л}$; СОЭ 18 мм/час; С-РБ 21 мг/дл; D-димер 0,25 мкг/мл. Продолжена терапия бромгексин-ом со спиронолактоном и колхицином. Вместо азитромицина назначен цефтриаксон 1000 мг $\times 2$ р/сут. внутривенно и добавлен гидроксизин 25 мг/сут. Продолжена антигипертензивная и антикоагулянтная терапия.

В итоге 12.05.2020 (15-й день болезни) состояние пациентки нормализовалось, жалоб не предъявляет, кашель и чувство нехватки воздуха регрессировали, восстановилось обоняние, температура тела $36,5^\circ\text{C}$, сатурация кислорода на воздухе 99%. Страх и панические атаки исчезли. В анализах: лимфоциты $1,91 \times 10^9/\text{л}$; СОЭ 12 мм/час; С-РБ 0,48 мг/дл; D – димер 0,19 мкг/мл. На МСКТ минимальные остаточные явления поражения легочной тка-

ни (около 2%). Выписана с рекомендацией приема колхицина еще в течение 2 недель и продолжения антигипертензивной и антикоагулянтной терапии.

Как следует из приведенных данных, пациентка с новой коронавирусной пневмонией исходно имела зону поражения легочной ткани, даже большую, чем у первого больного. Так же, как и в первом случае, имело место повышение С-РБ. Серьезными отягощающими факторами явились сопутствующая патология в виде артериальной гипертензии III стадии, контролируемая лишь четырьмя (!) антигипертензивными средствами и антифосфолипидный синдром, при котором для профилактики тромботических осложнений пациентка принимала антикоагулянтную терапию. Но крайне раннее (на 3 сутки) начало лечения комбинацией бромгексина со спиронолактоном плюс упреждающая противовоспалительная терапия колхицином на фоне адекватной антикоагуляции позволила быстро «погасить» развитие и прогрессирование COVID-19.

В отличие от этого, у первого пациента противовирусная терапия (гидроксихлорохином) была мало эффективной. Противовоспалительная терапия глюкокортикоидами была назначена очень поздно, при переводе в ОРИТ и при необходимости инвазивной вентиляции.

Сегодня терапия стероидами при COVID-19 оправдана результатами исследования RECOVERY [61], но когда мы ее использовали вместо блокаторов интерлейкина-6 (из-за их отсутствия) это был эксперимент. И наш клинический пример ярко демонстрирует как плюсы (снижение С-РБ, воспаления и улучшение клинического состояния), так и минусы (протромботические эффекты) терапии глюкокортикостероидами, подробно изученные нами в исследовании ПУТНИК [36].

После 7–10-го дня болезни все возрастающую роль в прогрессировании инфекции и плохом прогнозе больных начинают играть другие (кроме вирусной нагрузки) факторы: системное воспаление (рис. 1, зеленая линия) и коагулопатия с повышением риска тромбозов

и тромбоэмболий (рис. 1, коричневая линия). Поэтому после 10–12-го дня течения новой коронавирусной инфекции должны назначаться упреждающая противовоспалительная терапия и агрессивное антикоагулянтное лечение. Особенности терапии этой фазы течения COVID-19 требуют разбора и подробного обсуждения в отдельной статье.

Финансирование

Работа выполнена в рамках Государственного задания МНОЦ МГУ имени М. В. Ломоносова, также работы поддержаны грантом РФФИ 20-04-60487.

Статья поступила 03.08.2020

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Ruan Q, Yang K, Wang W, Jiang L, Song J. Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China. *Intensive Care Medicine*. 2020;46(5):846–8. DOI: 10.1007/s00134-020-05991-x
- Simonnet A, Chetboun M, Poissy J, Raverdy V, Noulette J, Duhamel A et al. High Prevalence of Obesity in Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2 (SARS-CoV-2) Requiring Invasive Mechanical Ventilation. *Obesity*. 2020;28(7):1195–9. DOI: 10.1002/oby.22831
- 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*. 2020. [Av. at: <http://medrxiv.org/lookup/doi/10.1101/2020.05.06.20092999>.] DOI: 10.1101/2020.05.06.20092999.
- Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72 314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA*. 2020;323(13):1239. DOI: 10.1001/jama.2020.2648
- Instituto Superiore Di Sanita. Characteristics of COVID-19 patients dying in Italy Report based on available data on March 20th, 2020. [Av. at: https://www.epicentro.iss.it/coronavirus/bollettino/Report-COVID-2019_20_marzo_eng.pdf.]
- Wang S, Ma P, Zhang S, Song S, Wang Z, Ma Y et al. Fasting blood glucose at admission is an independent predictor for 28-day mortality in patients with COVID-19 without previous diagnosis of diabetes: a multi-centre retrospective study. *Diabetologia*. 2020; [Epub ahead of print]. DOI: 10.1007/s00125-020-05209-1
- Gao C, Cai Y, Zhang K, Zhou L, Zhang Y, Zhang X et al. Association of hypertension and antihypertensive treatment with COVID-19 mortality: a retrospective observational study. *European Heart Journal*. 2020;41(22):2058–66. DOI: 10.1093/eurheartj/ehaa433
- Guo Y-R, Cao Q-D, Hong Z-S, Tan Y-Y, Chen S-D, Jin H-J et al. The origin, transmission and clinical therapies on coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak – an update on the status. *Military Medical Research*. 2020;7(1):11. DOI: 10.1186/s40779-020-00240-0
- Sanders JM, Monogue ML, Jodlowski TZ, Cutrell JB. Pharmacologic Treatments for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Review. *JAMA*. 2020; [Epub ahead of print]. DOI: 10.1001/jama.2020.6019
- Cao B, Wang Y, Wen D, Liu W, Wang J, Fan G et al. A Trial of Lopinavir–Ritonavir in Adults Hospitalized with Severe Covid-19. *New England Journal of Medicine*. 2020;382(19):1787–99. DOI: 10.1056/NEJMoa2001282
- 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%99CR_COVID-19_v7.pdf. [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%99CR_COVID-19_v7.pdf]
- University of Oxford. Randomised Evaluation of COVID-19 Therapy. No clinical benefit from use of lopinavir-ritonavir in hospitalised COVID-19 patients studied in RECOVERY. 2020. [Av. at: <https://www.recoverytrial.net/news/no-clinical-benefit-from-use-of-lopinavir-ritonavir-in-hospitalised-covid-19-patients-studied-in-recovery>.]
- World Health Organization. WHO discontinues hydroxychloroquine and lopinavir/ritonavir treatment arms for COVID-19. 2020. [Интернет] Available at: <https://www.who.int/news-room/detail/04-07-2020-who-discontinues-hydroxychloroquine-and-lopinavir-ritonavir-treatment-arms-for-covid-19>
- Hung IF-N, Lung K-C, Tso EY-K, Liu R, Chung TW-H, Chu M-Y et al. Triple combination of interferon beta-1b, lopinavir–ritonavir, and ribavirin in the treatment of patients admitted to hospital with COVID-19: an open-label, randomised, phase 2 trial. *The Lancet*. 2020;395(10238):1695–704. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)31042-4
- Ko W-C, Rolain J-M, Lee N-Y, Chen P-L, Huang C-T, Lee P-I et al. Arguments in favour of remdesivir for treating SARS-CoV-2 infections. *International Journal of Antimicrobial Agents*. 2020;55(4):105933. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2020.105933
- Grein J, Ohmagari N, Shin D, Diaz G, Asperges E, Castagna A et al. Compassionate Use of Remdesivir for Patients with Severe Covid-19. *New England Journal of Medicine*. 2020;382(24):2327–36. DOI: 10.1056/NEJMoa2007016
- Wang Y, Zhang D, Du G, Du R, Zhao J, Jin Y et al. Remdesivir in adults with severe COVID-19: a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. *The Lancet*. 2020;395(10236):1569–78. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)31022-9
- Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE, Mehta AK, Zingman BS, Kalil AC et al. Remdesivir for the Treatment of Covid-19 – Preliminary Report. *New England Journal of Medicine*. 2020;NEJMoa2007764. [Epub ahead of print]. DOI: 10.1056/NEJMoa2007764
- Goldman JD, Lye DCB, Hui DS, Marks KM, Bruno R, Montejano R et al. Remdesivir for 5 or 10 Days in Patients with Severe Covid-19. *New England Journal of Medicine*. 2020;NEJMoa2015301. [Epub ahead of print]. DOI: 10.1056/NEJMoa2015301
- FDA. Coronavirus (COVID-19) Update: FDA Issues Emergency Use Authorization for Potential COVID-19 Treatment. 2020. [Интернет] Available at: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/coronavirus-covid-19-update-fda-issues-emergency-use-authorization-potential-covid-19-treatment>

21. Day M. Covid-19: Experts criticise claim that remdesivir cuts death rates. *BMJ*. 2020;370:m2839. DOI: 10.1136/bmj.m2839
22. Chen C, Zhang Y, Huang J, Yin P, Cheng Z, Wu J et al. Favipiravir versus Arbidol for COVID-19: A Randomized Clinical Trial. 2020. [Av. at: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.03.17.20037432v4>].
23. Cai Q, Yang M, Liu D, Chen J, Shu D, Xia J et al. Experimental Treatment with Favipiravir for COVID-19: An Open-Label Control Study. *Engineering*. 2020; [Epub ahead of print]. DOI: 10.1016/j.eng.2020.03.007
24. Russian Direct Investment Fund. The Ministry of health approved the transition to the final stage of testing of the drug 'Favipiravir'. Press release from 22.05.2020. [Russian: Российский Фонд Прямых Инвестиций. Минздрав одобрил переход к финальной стадии испытаний препарата «Фавипиравир». Пресс-релиз от 22.05.2020.] [Internet] Available at: <https://www.finanz.ru/novosti/aktsii/minzdrav-odobril-perekhod-k-finalnoy-stadii-ispytaniy-preparata-favipiravir-rfpi-1029226026>
25. Fujita Health University Favipiravir Trial Evidences no Statistically Conclusive Benefit to COVID-19 Patients: A Question Mark for Favipiravir? 2020. [Интернет] Available at: <https://www.trialsitenews.com/fujita-health-university-favipiravir-trial-evidences-no-statistically-conclusive-benefit-to-covid-19-patients-a-question-mark-for-favipiravir/>
26. The Dhaka Trial: Clear-Cut Evidence Favipiravir Effective against COVID-19 with Compelling Results. 2020. [Интернет] Available at: <https://www.trialsitenews.com/the-dhaka-trial-clear-cut-evidence-favipiravir-effective-against-covid-19-with-compelling-results/>
27. Savarino A, Boelaert JR, Cassone A, Majori G, Cauda R. Effects of chloroquine on viral infections: an old drug against today's diseases. *The Lancet Infectious Diseases*. 2003;3(11):722–7. DOI: 10.1016/S1473-3099(03)00806-5
28. Sperber K, Quraishi H, Kalb TH, Panja A, Stecher V, Mayer L. Selective regulation of cytokine secretion by hydroxychloroquine: inhibition of interleukin 1 alpha (IL-1-alpha) and IL-6 in human monocytes and T cells. *The Journal of Rheumatology*. 1993;20(5):803–8. PMID: 8336306
29. Vincent MJ, Bergeron E, Benjannet S, Erickson BR, Rollin PE, Ksiazek TG et al. Chloroquine is a potent inhibitor of SARS coronavirus infection and spread. *Virology Journal*. 2005;2(1):69. DOI: 10.1186/1743-422X-2-69
30. Petersen E, Koopmans M, Go U, Hamer DH, Petrosillo N, Castelli F et al. Comparing SARS-CoV-2 with SARS-CoV and influenza pandemics. *The Lancet Infectious Diseases*. 2020;S1473309920304849. [Epub ahead of print]. DOI: 10.1016/S1473-3099(20)30484-9
31. Fani M, Teimoori A, Ghafari S. Comparison of the COVID-2019 (SARS-CoV-2) pathogenesis with SARS-CoV and MERS-CoV infections. *Future Virology*. 2020;15(5):317–23. DOI: 10.2217/fvl-2020-0050
32. Sinha N, Balayla G. Hydroxychloroquine and covid-19. *Postgraduate Medical Journal*. 2020;1–6. [Av. at: <https://pmj.bmj.com/content/postgradmedj/early/2020/05/28/postgradmedj-2020-137785.full.pdf>]. DOI: 10.1136/postgradmedj-2020-137785
33. Gautret P, Lagier J-C, Parola P, Hoang VT, Meddeb L, Mailhe M et al. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. *International Journal of Antimicrobial Agents*. 2020;56(1):105949. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2020.105949
34. Chen Z, Hu J, Zhang Z, Jiang S, Han S, Yan D et al. Efficacy of hydroxychloroquine in patients with COVID-19: results of a randomized clinical trial. 2020. [Av. at: <http://medrxiv.org/lookup/doi/10.1101/2020.03.22.20040758>].
35. Mahevas M, Tran V-T, Roumier M, Chabrol A, Paule R, Guillaud C et al. No evidence of clinical efficacy of hydroxychloroquine in patients hospitalized for COVID-19 infection with oxygen requirement: results of a study using routinely collected data to emulate a target trial. 2020. [Av. at: <http://medrxiv.org/lookup/doi/10.1101/2020.04.10.20060699>]. 2020 г.
36. Mareev V.Yu., Orlova Ya.A., Pavlikova E.P., Matskeplishvili S.T., Krasnova T.N., Malahov P.S. и др. Steroid pulse -therapy in patients With coronavirus Pneumonia (COVID-19), sYstemic inFlammation And Risk of vEnous thRombosis and thromboembolism (WAYFARER Study). *Kardiologia*. 2020;60(6):15–29. [Russian: Мареєв В.Ю., Орлова Я.А., Павликова Е.П., Матскеплишвили С.Т., Краснова Т.Н., Малахов П.С. и др. Пульс-терапия стероидными гормонами больных с коронавирусной пневмонией (COVID-19), системным воспалением и риском венозных тромбозов и тромбоэмболий (исследование ПУТНИК). *Кардиология*. 2020;60(6):15–29]. DOI: 10.18087/cardio.2020.6.n1226
37. Geleris J, Sun Y, Platt J, Zucker J, Baldwin M, Hripcsak G et al. Observational Study of Hydroxychloroquine in Hospitalized Patients with Covid-19. *New England Journal of Medicine*. 2020;382(25):2411–8. DOI: 10.1056/NEJMoa2012410
38. Rosenberg ES, Dufort EM, Udo T, Wilberschied LA, Kumar J, Tesoriero J et al. Association of Treatment With Hydroxychloroquine or Azithromycin With In-Hospital Mortality in Patients With COVID-19 in New York State. *JAMA*. 2020;323(24):2493. DOI: 10.1001/jama.2020.8630
39. Magagnoli J, Narendran S, Pereira F, Cummings TH, Hardin JW, Sutton SS et al. Outcomes of Hydroxychloroquine Usage in United States Veterans Hospitalized with COVID-19. *Med*. 2020; [Epub ahead of print]. DOI: 10.1016/j.medj.2020.06.001
40. Hernandez AV, Roman YM, Pasupuleti V, Barboza JJ, White CM. Hydroxychloroquine or Chloroquine for Treatment or Prophylaxis of COVID-19: A Living Systematic Review. *Annals of Internal Medicine*. 2020;173(4):287–96. DOI: 10.7326/M20-2496
41. Mercurio NJ, Yen CF, Shim DJ, Maher TR, McCoy CM, Zimetbaum PJ et al. Risk of QT Interval Prolongation Associated With Use of Hydroxychloroquine With or Without Concomitant Azithromycin Among Hospitalized Patients Testing Positive for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiology*. 2020;e201834. [Epub ahead of print]. DOI: 10.1001/jamacardio.2020.1834
42. Boulware DR, Pullen MF, Bangdiwala AS, Pastick KA, Lofgren SM, Okafor EC et al. A Randomized Trial of Hydroxychloroquine as Post-exposure Prophylaxis for Covid-19. *New England Journal of Medicine*. 2020;383(6):S17–25. DOI: 10.1056/NEJMoa2016638
43. Skipper CP, Pastick KA, Engen NW, Bangdiwala AS, Abassi M, Lofgren SM et al. Hydroxychloroquine in Nonhospitalized Adults With Early COVID-19: A Randomized Trial. *Annals of Internal Medicine*. 2020;M20-4207. [Epub ahead of print]. DOI: 10.7326/M20-4207
44. University of Oxford. Randomised Evaluation of COVID-19 Therapy. Hydroxychloroquine results. 2020. [Av. at: <https://www.recoverytrial.net/results/hydroxychloroquine-results>].
45. Horby P, Mafham M, Linsell L, Bell JL, Staplin N, Emberson JR et al. Effect of Hydroxychloroquine in Hospitalized Patients with COVID-19: Preliminary results from a multi-centre, randomized, controlled trial. 2020. [Av. at: <http://medrxiv.org/lookup/doi/10.1101/2020.07.15.20151852>].
46. Rabi FA, Al Zoubi MS, Kasasbeh GA, Salameh DM, Al-Nasser AD. SARS-CoV-2 and Coronavirus Disease 2019: What We Know So Far. *Pathogens*. 2020;9(3):231. DOI: 10.3390/pathogens9030231
47. Mareev Yu.V., Mareev V.Yu. Role of age, comorbidity and renin-angiotensin-aldosterone system in COVID-19. Effects of ACE inhibitors and angiotensin receptor blockers. *Kardiologia*. 2020;60(4):4–9. [Russian: Мареєв Ю.В., Мареєв В.Ю. Роль возраста, сопутствующих заболеваний и активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы в проявлениях COVID-19. Эффекты ингибиторов АПФ и блокаторов ангиотензиновых рецепторов. *Кардиология*. 2020;60(4):4–9]. DOI: 10.18087/cardio.2020.4.n1122
48. Zanasi A, Mazzolini M, Kantar A. A reappraisal of the mucoactive activity and clinical efficacy of bromhexine. *Multidisciplinary Respiratory Medicine*. 2017;12(1):7. DOI: 10.1186/s40248-017-0088-1
49. Lucas JM, Heinlein C, Kim T, Hernandez SA, Malik MS, True LD et al. The Androgen-Regulated Protease TMPRSS2 Activates a Proteolytic Cascade Involving Components of the Tumor Microenvironment and Promotes Prostate Cancer Metastasis. *Cancer Discovery*. 2014;4(11):1310–25. DOI: 10.1158/2159-8290.CD-13-1010
50. Sonawane K, Barale SS, Dhanavade MJ, Waghmare SR, Nadaf NH, Kamble SA et al. Homology Modeling and Docking Studies of TMPRSS2 with Experimentally Known Inhibitors Camostat Mesylate, Nafamostat and Bromhexine Hydrochloride to Control SARS-Coronavirus-2. 2020. [Av. at: https://chemrxiv.org/articles/Homology_Modeling_and_Docking_Studies_of_TMPRSS2_with_Exper

- imentally_Known_Inhibitors_Camostat_Mesylate_Nafamostat_and_Bromhexine_Hydrochloride_to_Control_SARS-Coronavirus-2/12162360/1].
51. Habtemariam S, Nabavi SF, Ghavami S, Cismaru CA, Berindan-Neago I, Nabavi SM. Possible use of the mucolytic drug, bromhexine hydrochloride, as a prophylactic agent against SARS-CoV-2 infection based on its action on the Transmembrane Serine Protease 2. *Pharmacological Research*. 2020;157:104853. DOI: 10.1016/j.phrs.2020.104853
52. Ferrario CM, Schiffrin EL. Role of Mineralocorticoid Receptor Antagonists in Cardiovascular Disease. *Circulation Research*. 2015;116(1):206–13. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.116.302706
53. Lechowicz K, Drożdżal S, Machaj F, Rosik J, Szostak B, Zegan-Barańska M et al. COVID-19: The Potential Treatment of Pulmonary Fibrosis Associated with SARS-CoV-2 Infection. *Journal of Clinical Medicine*. 2020;9(6):1917. DOI: 10.3390/jcm9061917
54. Asselta R, Paraboschi EM, Mantovani A, Duga S. ACE2 and TMPRSS2 variants and expression as candidates to sex and country differences in COVID-19 severity in Italy. 2020. [Av. at: <http://medrxiv.org/lookup/doi/10.1101/2020.03.30.20047878>].
55. Wambier CG, Goren A. Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) infection is likely to be androgen mediated. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2020;83(1):308–9. DOI: 10.1016/j.jaad.2020.04.032
56. Liaudet L, Szabo C. Blocking mineralocorticoid receptor with spironolactone may have a wide range of therapeutic actions in severe COVID-19 disease. *Critical Care*. 2020;24(1):318. DOI: 10.1186/s13054-020-03055-6
57. Stubnova V, Os I, Grundtvig M, Atar D, Waldum-Grevbo B. Spironolactone Treatment and Effect on Survival in Chronic Heart Failure Patients with Reduced Renal Function: A Propensity-Matched Study. *Cardiorenal Medicine*. 2017;7(2):128–36. DOI: 10.1159/000454933
58. Juurlink DN, Mamdani MM, Lee DS, Kopp A, Austin PC, Laupacis A et al. Rates of Hyperkalemia after Publication of the Randomized Aldactone Evaluation Study. *New England Journal of Medicine*. 2004;351(6):543–51. DOI: 10.1056/NEJMoa040135
59. Alfano G, Ferrari A, Fontana F, Perrone R, Mori G, Ascione E et al. Hypokalemia in Patients with COVID-19. 2020. [Av. at: <http://medrxiv.org/lookup/doi/10.1101/2020.06.14.20131169>].
60. Lomonosov Moscow State University Medical Research and Educational Center. Open Label Randomized Clinical Trial Bromhexine And Spironolactone For CoronaVirUs Infection Requiring Hospitalization. *ClinicalTrials.gov Identifier: NCT04424134*. 2020. [Av. at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04424134>].
61. Horby P, Lim WS, Emberson J, Mafham M, Bell J, Linsell L et al. Effect of Dexamethasone in Hospitalized Patients with COVID-19: Preliminary Report. 2020. [Av. at: <http://medrxiv.org/lookup/doi/10.1101/2020.06.22.20137273>].

Рябыкина Г. В.

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

ИЗМЕНЕНИЯ ЭЛЕКТРОКАРДИОГРАММЫ ПРИ ИНФЕКЦИИ COVID-19

Цель	Оценка изменений ЭКГ, снятых в 12 общепринятых отведениях, у больных с коронавирусной инфекцией.
Материал и методы	В статье описаны признаки электрокардиографического правожелудочкового «стресса» у больных COVID-19. Проанализированы 150 ЭКГ 75 больных COVID-19, госпитализированных в Институт кардиологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии». Диагностика проводилась на основании клинической картины внебольничной пневмонии, данных мультиспиральной компьютерной томографии органов грудной клетки и положительного теста на COVID-19. Регистрацию ЭКГ осуществляли как в 3–6, так и в 12 отведениях. Оценивали также признаки напряжения миокарда правого желудочка (ПЖ), так называемую систолическую перегрузку (высокий R и инвертированный T_{V1-3} и $T_{II, III, aVF}$) и диастолическую перегрузку (гипертрофия стенки ПЖ и дилатация его полости, неполная или полная блокада правой ножки пучка Гиса).
Результаты	К наиболее частым признакам нарушений функционирования правых отделов сердца относятся выявление правопредсердной фазы зубца Р (41,3%), неполной блокады правой ножки пучка Гиса (42,6%), ЭКГ типа $S_t Q_{III} T_{III}$ (33,3%), характерного для тромбоэмболических осложнений, и признаков гипертрофии ПЖ, в основном в виде увеличения зубца S_{V5-6} (14,7%). Эти изменения сочетаются с признаками напряжения миокарда ПЖ (16%) либо выявляются на фоне признаков диффузной гипоксии в виде высоких положительных остроконечных зубцов Т в большинстве отведений (28%).
Заключение	Окончательная полноценная оценка восстановления гемодинамических нарушений и электрокардиографической динамики у больных COVID-19 будет возможна позднее при накоплении материала.
Ключевые слова	Электрокардиография; COVID-19; правожелудочковый стресс; гипертрофия левого желудочка; ишемия
Для цитирования	Ryabykina G. V. ECG Changes in COVID-19 Infection. Kardiologiya. 2020;60(8):16–22. [Russian: Рябыкина Г. В. Изменения электрокардиограммы при инфекции COVID-19. Кардиология. 2020;60(8):16–22]
Автор для переписки	Рябыкина Галина Владимировна. E-mail: ecg.newtekhn@gmail.com

При ведении больных с коронавирусной инфекцией рекомендуется съемка ЭКГ в связи с необходимостью контролировать продолжительность интервала QT [1]. При использовании в лечении COVID-19 препаратов азитромицина и хлорохина, удлиняющих интервал QT, возникает угроза развития фатальных нарушений ритма: желудочковых тахикардий и фибрилляции желудочков [2]. С целью измерения интервала QT (во избежание длительного контакта с больным) рекомендуется съемка трех стандартных или даже одного мониторного отведения [3].

Целью данной работы является оценка изменений ЭКГ, снятых в 12 общепринятых отведениях, у больных с коронавирусной инфекцией.

Материал и методы

В исследование были включены первые 75 больных COVID-19, госпитализированных в НИИ кардиологии НМИЦ кардиологии в апреле 2020 г. Диагностика проводилась на основании клинической картины внебольнич-

ной пневмонии, данных мультиспиральной компьютерной томографии органов грудной клетки и положительного теста на COVID-19.

Особенности регистрации ЭКГ в условиях коронавирусной инфекции

В лаборатории ЭКГ НИИ кардиологии проанализированы 150 ЭКГ, зарегистрированных у 75 больных COVID-19. ЭКГ регистрировали на отечественных цифровых электрокардиографах EASY RCG с возможностью дистанционной передачи. Используемые электрокардиографы обладали программами автоматического анализа ЭКГ:

- измерения длительности зубцов и интервалов, амплитудных характеристик предсердно-желудочкового комплекса;
- анализа ЭКГ с автоматическим формулированием заключений по основным электрокардиографическим синдромам.

Зарегистрированные ЭКГ передавались на планшет, где осуществлялось графическое воспроизводство ЭКГ

и выдавались данные автоматического анализа ЭКГ. Таким образом, всю информацию о параметрах ЭКГ и автоматическом синдромальном заключении врач мог получить у постели больного.

Через зону WiFi ЭКГ передавалась с планшета на сервер хранения ЭКГ, установленный в «чистой» зоне лаборатории ЭКГ, и оттуда на рабочие места врачей. После врачебной проверки расчетных параметров и автоматических заключений ЭКГ поступала в электронную историю болезни.

В НИИ кардиологии регистрацию ЭКГ осуществляли как в 3–6, так и в 12 отведениях. Съемка ЭКГ в 12 общепринятых отведениях позволяла провести обычный анализ исходной морфологии предсердно-желудочкового комплекса с диагностикой различных электрокардиографических синдромов (гипертрофия предсердий и желудочков, инфаркт миокарда, ишемия, повреждение миокарда, метаболические изменения, нарушения желудочковой проводимости) и оценить динамику ЭКГ.

Преимущество съемки ЭКГ в 12 отведениях (по сравнению с регистрацией рекомендованных отведений от конечностей) состоит в более точном измерении интервала QT и QTc [3]. Интервал QTc, измеренный в одном из отведений от конечностей, короче, чем в 12 отведениях.

Следует отметить еще одну особенность автоматического расчета измерений комплекса QRST в нашем исследовании. Известен факт дисперсии длительности QT и QTc при определении этих параметров в различных отведениях. В используемой программе АТЕС дисперсионные отклонения учитываются, так как расчет этих параметров проводится сразу в 12 отведениях при наложении усредненного желудочкового комплекса ЭКГ каждого из 12 отведений ЭКГ друг на друга. Этот прием позволяет с большей точностью находить первую и последнюю точки отсчета – начала и конца процесса реполяризации.

Для съемки грудных отведений ЭКГ использовали одноразовые электроды, аналогичные тем, что применяются при мониторинге ЭКГ. Одноразовые электроды оставляли по возможности на коже груди пациента до следующей съемки ЭКГ, что значительно экономило время повторной регистрации ЭКГ.

Длительность QTc рассчитывали по формуле Базетта:

$$QTc = QT / \sqrt{RR}.$$

Расчет частоты выявления различных электрокардиографических синдромов проводили по данным ЭКГ, зарегистрированным у больных при поступлении в клинику.

При анализе ЭКГ, снятых в 12 общепринятых отведениях, оценивали параметры, отражающие увеличение правых отделов сердца [4]:

- признаки увеличения правого предсердия, а именно амплитуда $P_{II, III, aVF} > 2,5$ мм, $P_{V1} > 1,5$ мм, индекс Макруза $< 1,0$ (норма 1,1–1,6);

- признаки увеличения правого желудочка (ПЖ) – $R_{V1} \geq 7,0$ мм, $S_{V1} < 2,0$ мм, qR_{V1} , депрессия S_{V1-3} и отрицательные зубцы T_{V1-3} ; $R_{V5-6} \leq S$ ($R/S < 1$), $V_{5-6} < 5$ мм, $S_{V5-6} \geq 7$ мм;
- ЭКГ-критерии острого легочного сердца: $S_1Q_{III}T_{III}$ с инверсией волны T_{V1-3} ; S_1T_{III} или T_{III} и отрицательный T_{V1-3} ; $S_1Q_{III}T_{III}$ с блокадой правой ножки пучка Гиса (БПНПГ);
- дополнительные признаки тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА) в виде инверсии Т в правых грудных отведениях; $S_1Q_{III}T_{III}$; транзиторная БПНПГ; S_r , T_{III} или T_{II} ; P-pulmonale, особенно транзиторного характера; депрессия ST в левых прекардиальных отведениях транзиторного характера.

Оценивали также признаки напряжения миокарда ПЖ, так называемую систолическую перегрузку (высокий R и инвертированный T_{V1-3} и $T_{II, III, aVF}$) и диастолическую перегрузку (гипертрофия стенки ПЖ и дилатация его полости, неполная или полная БПНПГ).

Оценку других показателей ЭКГ осуществляли с использованием известных критериев гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ), очагово-рубцовых поражений, ишемических и метаболических нарушений [5].

Результаты

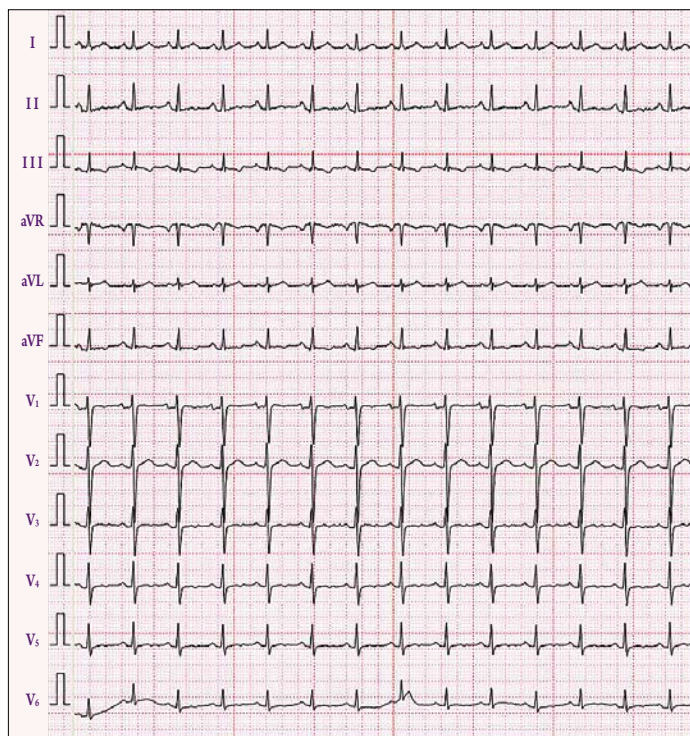
Патогенез поражения легких при коронавирусной инфекции предполагает развитие правожелудочкового «стресса», признаки которого могут проявляться на ЭКГ. В табл. 1 приведена частота выявления различных электрокардиографических синдромов, характерных для гемодинамической перестройки работы сердца с повышенной нагрузкой на ПЖ. При этом ЭКГ лишь у 8 больных COVID-19 можно было отнести к относительной норме. У остальных 90,6% пациентов с COVID-19 были признаки патологических изменений ЭКГ.

Таблица 1. Частота выявления отдельных синдромов ЭКГ, указывающих на правожелудочковый стресс

Синдром ЭКГ	Число случаев	
	абс.	%
Остроконечный зубец Р	31	41,3
Типичный P-pulmonale	3	4,0
Неполная БПНПГ	32	42,6
Полная БПНПГ	1	3,0
Тип $S_1Q_{III}T_{III}$	25	33,3
Признаки напряжения миокарда ПЖ	12	16,0
Признаки гипертрофии ПЖ	11	14,7
Признаки гипоксии (высокие положительные остроконечные зубцы Т в большинстве отведений)	21	28,0
Метаболические изменения по типу гипокалиемии	4	5,3
Низковольтная ЭКГ как проявление эмфизематозных влияний	4	5,3
Фенотип синдрома Бругада 2-го типа	3	4,0

ЭКГ – электрокардиограмма; БПНПГ – блокада правой ножки пучка Гиса; ПЖ – правый желудочек.

Рисунок 1. Типичные изменения зубца Р у пациента с коронавирусной пневмонией



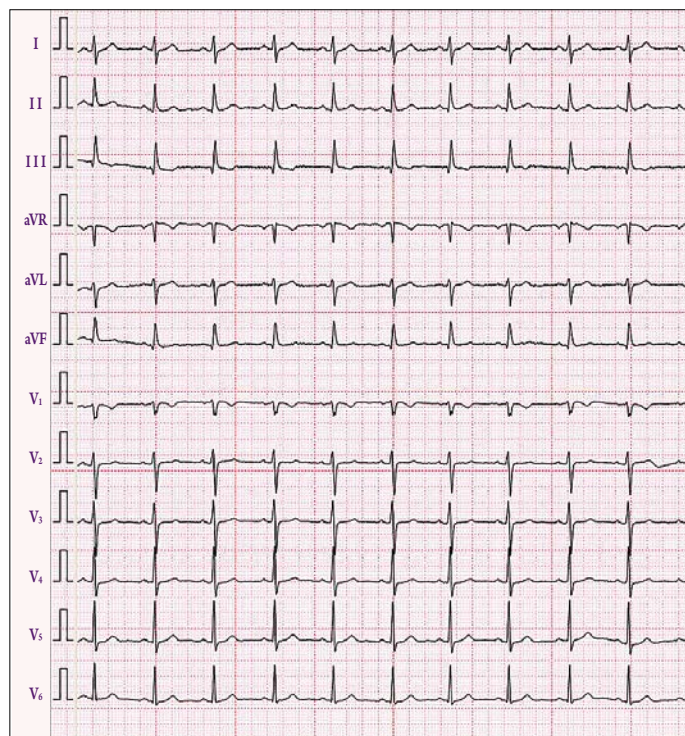
Женщина, 40 лет. Подозрение на коронавирусную инфекцию COVID-19 (среднетяжелого течения). Двусторонняя полисегментарная пневмония (без дыхательной недостаточности). По данным мультиспиральной компьютерной томографии грудной клетки, имеются признаки двусторонней атипичной пневмонии с участками консолидации средней тяжести, поражение 25–50% легочной ткани. ЭКГ от 15.04.20: синусовая тахикардия, 107 уд/мин. Признаки R-pulmonale: остроконечные зубцы Р в отведениях I, II, III, aVF, максимальная амплитуда $R_{II}=2$ мм. Положительная фаза зубца R_{V1} до 1 мм при нормальной длительности зубца Р=104 мс, индекс Макруза = 0,68.

Главные электрокардиографические показатели правожелудочкового «стресса»

Наиболее общими были признаки легочной гипертензии, а именно изменения предсердного компонента с признаками или элементами R-pulmonale. У 45% пациентов на ЭКГ регистрировались остроконечные зубцы Р, т.е. Р с выраженной правопредсердной фазой. Вместе с тем амплитудные характеристики этих изменений не соответствовали ЭКГ-стандартам диагностики R-pulmonale. Как следует из табл. 1, всего у 3 (4%) пациентов изменения зубца Р укладывались по амплитуде ($\geq 2,5$ мм) в R-pulmonale. На рис. 1 представлены типичные изменения зубца Р у пациента с коронавирусной пневмонией.

Аналогичными по частоте выявления были признаки диастолической перегрузки, которые проявлялись нарушением проводимости по правой ножке пучка Гиса (45,6%). Хотя и эти признаки не были классическими. Так, полная блокада выявлена в 1 случае, у остальных пациентов определялись признаки нарушения

Рисунок 2. Изменения ЭКГ по типу $S_1Q_{III}T_{III}$



Женщина, 28 лет. Диагноз: коронавирусная инфекция COVID-19, ПЦР+. Внебольничная двусторонняя полисегментарная пневмония. По данным компьютерной томографии, поражение легочной ткани около 60%. ЭКГ 16.04.20: синусовый ритм 80 уд/мин. Отклонение электрической оси сердца вправо. Изменения предсердного компонента с элементами R-pulmonale: остроконечные зубцы в отведении II, амплитуда $R_{II}=1$ мм. Индекс Макруза 0,72. Тип $S_1Q_{III}T_{III}$, S до 5–6. Зубец T_{V1} отрицательный, T_{V2-3} уплощены.

проводимости по типу неполной БПНПГ. Отсутствовали и вольтажные признаки гипертрофии ПЖ, соответствующие принятому определению диастолической перегрузки.

Признаки неполной БПНПГ также не имеют привычных черт. Чаще всего отсутствует расщепленный комплекс rSR в отведениях V_{1-2} , зато выявляются выраженные зубцы S_{V5-6} . На замедление проведения указывает удлинение комплекса QRS более 90 мс. Сам по себе глубокий зубец S_{V5-6} может быть связан не только с неполной БПНПГ, но и с увеличением размера ПЖ.

Третьим и довольно специфическим признаком изменений ЭКГ можно считать тип $S_1Q_{III}T_{III}$ (рис. 2). Этот признак оценивается в электрокардиографии как признак ТЭЛА. Распространенность этой особенности ЭКГ у больных с вирусной пневмонией довольно велика – 33% случаев.

Признаки напряжения миокарда ПЖ в виде изменений конечной части желудочкового комплекса в правых грудных отведениях наблюдаются у 16% больных с COVID-19. Этот симптом можно оценивать как четвертый тип изменений ЭКГ.

Рисунок 3. Признаки легочной гипоксии



Синусовая тахикардия, ЧСС 95/мин. Изменения предсердного компонента с элементами P-pulmonale. Высокие остроконечные зубцы T в отведениях II, III, aVF, V₃₋₆ – признак диффузной гипоксии миокарда.

Вольтажные признаки гипертрофии ПЖ в виде индекса Соколова–Лайона $\Sigma R_{V1}S_{V5} \geq 105$ мм встречаются редко. Наиболее распространенным является признак увеличения амплитуды $S_{V5-6} \geq 7$ мм.

У большинства больных выявлялись различные сочетания этих признаков, которые можно объединить общим названием «электрокардиографические признаки правожелудочкового «стресса»».

Еще одна особенность ЭКГ, обнаруживаемая у 28% больных – признаки диффузной гипоксии миокарда в виде высоких остроконечных равнобедренных зубцов T, часто с небольшой депрессией сегмента ST. Этот признак при описании ишемических изменений миокарда обычно относят к проявлениям диффузной гипоксии миокарда, связанной с коронарной недостаточностью. Однако признаки гипоксии миокарда возможны не только при заболевании коронарных артерий, но и при недостаточном снабжении миокарда кислородом, развивающемся при анемии и легочной патологии.

На рис. 3 представлены изменения комплекса ST–T у больного 78 лет с двусторонней пневмонией легкого течения с подтвержденным диагнозом COVID-19.

Отдельно следует остановиться на преходящем фенотипе синдрома Бругада, вызванным повышением температуры тела. В анализируемом материале выявлено 3 подобных случая, один из которых приводится на следующей иллюстрации (рис. 4).

По нашим наблюдениям, развитие фенотипа синдрома Бругада можно было наблюдать в разных отведениях от V₁ до V₃. Причем у одного и того же больного, как это было показано в данном примере.

Как влияет развитие легочной гипертензии на признаки левожелудочковой патологии у пациентов с COVID-19? Если рассматривать все перечисленные электрокардиографические признаки «правожелудочкового стресса», то у 6 из 7 пациентов с признаками ГЛЖ отмечались изменения предсердного компонента в виде признаков увеличения обоих предсердий (3 случая) либо элементов P-pulmonale (3 случая). Лишь у одной пациентки на фоне признаков ГЛЖ и P-pulmonale определялись признаки изменения ПЖ: неполная БПНПГ, тип S_IQ_{III}T_{III}.

На ЭКГ из 15 случаев ишемических изменений миокарда у 9 пациентов имелись указания на изменения правых отделов сердца: у 3 больных с сочетанием COVID-19 и ишемической болезни сердца (ИБС) выявлялись элементы P-pulmonale, у 4 – изменения комплекса ST–T в отведениях V₁₋₃, указывающие на напряжение миокарда ПЖ, тип SIQIII TIII был выявлен у 2 пациентов, у стольких же определялась неполная БПНПГ.

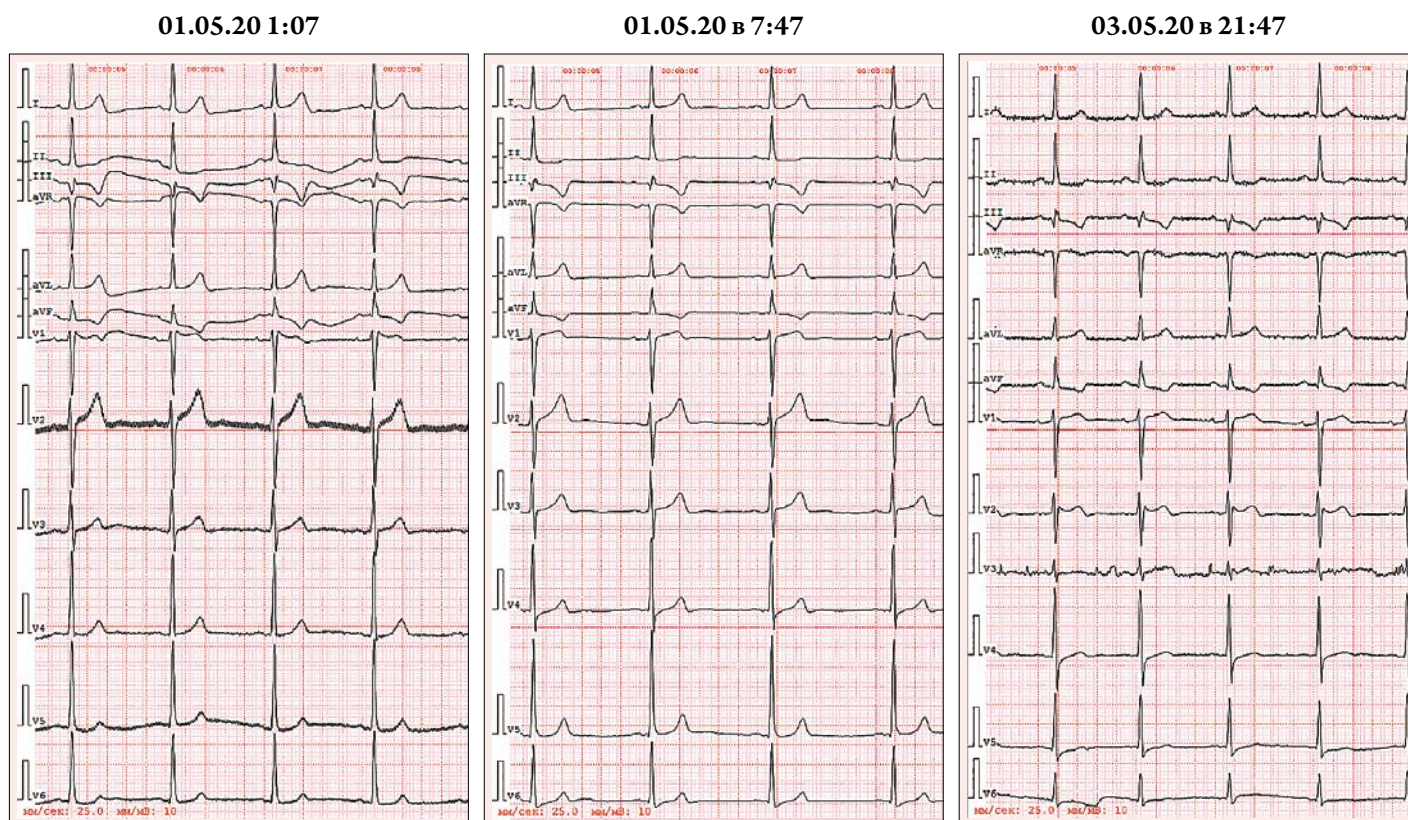
Таким образом, на ЭКГ 73% больных COVID-19 + АГ и ИБС признаки ГЛЖ, ишемии и рубцовых поражений миокарда сочетались с признаками изменения правых отделов сердца.

Динамические изменения ЭКГ у больных COVID-19

У небольшого числа больных нашего исследования, у которых исходно отсутствовали патологические отклонения ЭКГ, можно было наблюдать появление изменений предсердного компонента с элементами P-pulmonale, нарушения проведения по правой ножке пучка Гиса либо появления признаков напряжения миокарда ПЖ, почти во всех случаях появляются зубцы S_{V5-6}. У пациентов с исходно имеющимися отклонениями ЭКГ по типу правожелудочкового «стресса» эти признаки прогрессировали к концу 1-й недели заболевания, а затем уменьшались. У всех пациентов, принимающих препараты, удлиняющие интервал QT, отмечалось значительное удлинение интервала QTс до 500 мс.

Следует отметить, что при анализе отдельных случаев выписных историй болезни пациентов с COVID-19 на ЭКГ как при поступлении, так и при выписке суще-

Рисунок 4. ЭКГ мужчины 50 лет с подтвержденным диагнозом COVID-19 и входным диагнозом острый коронарный синдром



На первой ЭКГ, снятой при поступлении, определяется фенотип синдрома Бругада 2-го типа. Седловидная элевация сегмента ST_{V1} послужила поводом для госпитализации больного по скорой помощи в связи с подозрением на острый коронарный синдром у больного COVID-19. Накануне и при госпитализации отмечался подъем температуры до 39 °С. К утру (вторая ЭКГ) температура снизилась и признаки фенотипа Бругада исчезли. На третьей ЭКГ вновь при нормальной температуре тела появились признаки фенотипа Бругада 2-го типа, но уже в отведении V₂.

ственных отклонений от нормы не наблюдалось. Окончательная полноценная оценка восстановления гемодинамических нарушений и электрокардиографической динамики у больных COVID-19 будет возможна позднее при накоплении материала.

Обсуждение

Анализ ЭКГ больных COVID-19 позволил нам выявить и описать различные электрокардиографические изменения, характерные для синдромов острого и подострого легочного сердца, признаков гипертрофии правых отделов сердца, сходных с изменениями при легочной артериальной гипертензии, а также признаков систолического и диастолического напряжения миокарда ПЖ [4]. В данном исследовании мы их объединили термином «электрокардиографические признаки правожелудочкового стресса».

В публикациях, посвященных COVID-19, отмечается удлинение интервала QT при применении противомаларийных препаратов, в основе действия которых лежит хинидин [2]. Электрофизиологический механизм действия хинидина состоит в прямом воздействии на клеточный трансмембранный потенциал действия. Хинидин подавляет автоматизм диастолической депо-

ляризации (4-я фаза) клеток водителя ритма вследствие уменьшения поступления ионов натрия из внеклеточного пространства в клетку во время диастолы. Хинидин увеличивает продолжительность потенциала действия и эффективного рефрактерного периода, понижая выведение калия из клеток во внеклеточное пространство во время реполяризации. Эти эффекты хинидина используются при лечении аритмий [6].

На ЭКГ при лечении хинидином наблюдаются удлинение интервала QT, депрессия сегмента ST, отрицательные волны T и увеличение амплитуды волны U. Появление этих признаков само по себе не требует отмены лечения хинидином, хотя следует пересмотреть дозировку препарата. Увеличение продолжительности QRS на 25% по сравнению с исходной величиной либо удлинение интервала QT более чем на 50% требует отмены лечения хинидином. Известно, что к наиболее опасным осложнениям интоксикации хинидином относятся частые полиморфные желудочковые экстрасистолы, полиморфные желудочковые тахикардии или повторяющиеся приступы мерцания-трепетания желудочков и внезапная смерть. Еще одним клинически важным осложнением является артериальная гипотония [6].

Синдром Бругада является генетическим нарушением с различными патологическими изменениями ЭКГ, увеличивающими риск развития желудочковых тахикардий и внезапной смерти. Типичные изменения ЭКГ сводятся к псевдоблокаде правой ножки пучка Гиса и персистирующего подъема сегмента ST в отведениях V_{1-2} .

Миокард желудочков состоит из трех электрофизиологически разных клеточных слоев: эпикардиальные клетки, эндокардиальные клетки и М-клетки. Полагают, что подъем сегмента ST и инверсия волны Т в правых прекардиальных отведениях при синдроме Бругада вызваны альтерацией и укорочением потенциала действия эпикардиальных и, возможно, М-клеток [7–9]. Заканчивающийся процесс реполяризации желудочков, который локализуется в выходном тракте ПЖ, изменяет правожелудочковый вольтажный градиент, что приводит к подъему сегмента ST [10]. Этот субстрат может предполагать развитие локального re-entry и желудочковой тахикардии.

Локальное замедление проводимости в области выносящего тракта ПЖ вследствие склеротических изменений либо механических воздействий, связанных с повышением легочного давления, может приводить к расширению и расщеплению желудочкового комплекса по типу БПНПГ в отведениях V_{1-2} .

Синдром Бругада не связывают со структурными изменениями сердца. Однако при гистологическом исследовании сердца, как в эксперименте на мышах, так и в клинических случаях, посмертно могут выявляться структурные, в том числе микроскопические аномалии в выходном тракте ПЖ, а также локальное воспаление и фиброз [11–13].

Разумно предположить, что у больных COVID-19 при «правожелудочковом стрессе», сопровождающем легочной гипертензией, страдает выходной тракт ПЖ, что является не только одной из причин нарушения проводимости по правой ножке пучка Гиса, но и может приводить к развитию фенотипа синдрома Бругада. По некоторым данным, эти преходящие изменения ЭКГ могут быть проявлением скрытого синдрома Бругада, который может сопровождаться фатальными желудочковыми аритмиями [14].

БПНПГ занимают третье место среди патологических отклонений при пневмониях, вызванных коронавирусной инфекцией. Наличие БПНПГ при увеличении ПЖ связывают с диастолической его перегрузкой. Высокое легочное сопротивление, вызванное поражением дыхательных путей на уровне бронхиол и легочных альвеол, может приводить к увеличению полости ПЖ и его гипертрофии [7].

Требуют обсуждения изменения желудочкового комплекса типа $S_1Q_{III}T_{III}$. Этот симптомокомплекс обычно выявляется при ТЭЛА. Возможность крупных тромбозов подтверждают клинические находки, опубликованные в сообщениях [3–7]. Венозная и артериальная тромбозы, просто сосудистые тромбозы из-за диспропорционального воспаления, гипоксии, иммобилизации и диффузной внутрисосудистой коагуляции развиваются, по-видимому, у каждого больного COVID-19. Треть больных со средней и тяжелой формой поражения легких имеют электрокардиографический синдром $S_1Q_{III}T_{III}$, на основании этого признака у больных COVID-19 можно подозревать тромботические изменения не только крупных, но и мелких легочных сосудов.

Особое место занимает вопрос о повреждении миокарда, связанном с тромбозом коронарных артерий при COVID-19.

Как указывается в исследовании [15], повышенные уровни тропонина были связаны с неблагоприятными исходами COVID-19. Однако дифференциальный диагноз повышенного уровня тропонина при COVID-19 является широким и включает неспецифическое повреждение миокарда, нарушение функции почек (приводящее к накоплению тропонина), миокардит, ТЭЛА и инфаркты миокарда I и II типа [15].

*Автор выражает благодарность за помощь в оформлении работы
Кожемякиной Е. Ш. и Блиновой Е. В.*

Конфликт интересов не заявлен.

Статья поступила 20.05.20

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Ministry of Health of Russian Federation. Temporary guidelines of the Ministry of health of the Russian Federation "Prevention, diagnosis and treatment of new coronavirus infection (COVID-19)". Version 3. (03.03.2020). Moscow. Av. at: <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/73647088/>. 2020. [Russian: Министерство здравоохранения РФ. Временные методические рекомендации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)». Версия 3. (03.03.2020). Москва. Доступно на: <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/73647088/>]
2. Gautret P, Lagier J-C, Parola P, Hoang VT, Meddeb L, Mailhe M et al. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. International Journal of Antimicrobial Agents. 2020;105949. [Epub ahead of print]. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2020.105949
3. Cheung CC, Davies B, Gibbs K, Laksman ZW, Krahn AD. Multi-lead QT Screening is Necessary for QT Measurement: Implications for Management of Patients in the COVID-19 Era. JACC: Clinical Electrophysiology. 2020;S2405S00X20302504. [Epub ahead of print]. DOI: 10.1016/j.jacep.2020.04.001

4. Ryabykina G.V., Blinova E.V., Sakhnova T.A. Electrovectorcardiographic diagnosis. In "Pulmonary Hypertension" ed. I.Ye. Chazova, T.V. Martynyuk. - M.: Publishing House Praktika. 2015;155–88. [Russian: Рябыкина Г.В., Блинова Е.В., Сахнова Т.А. Электровекторкардиографическая диагностика. Глава в книге «Легочная гипертензия», под ред. И.Е. Чазовой, Т.В. Мартынюк. – М.: Издательство Практика, 2015. – С.155–188. ISBN 978-5-89816-138-5]
5. Beresten N.F., Sandrikov V.A., Fedorova S.I. Functional diagnostics. National guidelines. Chapter 2. -M.: GEOTAR-Media;2019. –784 p. [Russian: Берестень Н.Ф., Сандриков В.А., Федорова С.И. Функциональная диагностика. Национальное руководство. Гл. 2. - М.: Гэотар-Медиа, 2019. – 784с]. ISBN 978-5-9704-4242-5
6. Tomov L., Tomov I. Heart rhythm disturbances. -M.: Medicine and physical education;1976. - 390 p. [Russian: Томов Л., Томов И. Нарушения ритма сердца. – М.: Медицина и физкультура, 1976. –390с]
7. Yan G-X, Antzelevitch C. Cellular Basis for the Brugada Syndrome and Other Mechanisms of Arrhythmogenesis Associated With ST-Segment Elevation. *Circulation*. 1999;100(15):1660–6. DOI: 10.1161/01.CIR.100.15.1660
8. Alings M, Wilde A. "Brugada" Syndrome: Clinical Data and Suggested Pathophysiological Mechanism. *Circulation*. 1999;99(5):666–73. DOI: 10.1161/01.CIR.99.5.666
9. Gussak I, Antzelevitch C, Bjerregaard P, Towbin J, Chaitman B. The Brugada syndrome: clinical, electrophysiologic and genetic aspects. *Journal of the American College of Cardiology*. 1999;33(1):5–15. DOI: 10.1016/S0735-1097(98)00528-2
10. Zhang J, Sacher F, Hoffmayer K, O'Hara T, Strom M, Cuculich P et al. Cardiac Electrophysiological Substrate Underlying the ECG Phenotype and Electrogram Abnormalities in Brugada Syndrome Patients. *Circulation*. 2015;131(22):1950–9. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.013698
11. Frustaci A, Priori SG, Pieroni M, Chimenti C, Napolitano C, Rivolta I et al. Cardiac Histological Substrate in Patients With Clinical Phenotype of Brugada Syndrome. *Circulation*. 2005;112(24):3680–7. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.520999
12. Coronel R, Casini S, Koopmann TT, Wilms-Schopman FJG, Verkerk AO, de Groot JR et al. Right Ventricular Fibrosis and Conduction Delay in a Patient With Clinical Signs of Brugada Syndrome: A Combined Electrophysiological, Genetic, Histopathologic, and Computational Study. *Circulation*. 2005;112(18):2769–77. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.532614
13. Takagi M. Localized right ventricular morphological abnormalities detected by electron-beam computed tomography represent arrhythmogenic substrates in patients with the Brugada syndrome. *European Heart Journal*. 2001;22(12):1032–41. DOI: 10.1053/euhj.2000.2424
14. Chang D, Saleh M, Garcia-Bengo Y, Choi E, Epstein L, Willner J. COVID-19 Infection Unmasking Brugada Syndrome. *Heart-Rhythm Case Reports*. 2020;6(5):237–40. DOI: 10.1016/j.hr-cr.2020.03.012
15. Bikdeli B, Madhavan MV, Jimenez D, Chuich T, Dreyfus I, Driggin 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;75(23):2950–73. DOI: 10.1016/j.jacc.2020.04.031

Сережина Е. К., Обрезан А. Г.

ООО «Международный медицинский центр «СОГАЗ», Санкт-Петербург, Россия

ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ И НОЗОЛОГИЧЕСКИЕ ФОРМЫ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ ПАТОЛОГИИ ПРИ COVID-19

За последние месяцы в условиях пандемии COVID-19 кардиологическое сообщество столкнулось с новой проблемой: повреждение миокарда коронавирусной инфекцией. Согласно данным статистики, у 20–40% госпитализированных пациентов отмечаются боли в грудной клетке, нарушения ритма сердца, сердечная недостаточность и синдром внезапной сердечной смерти. В статье проведен обзор новейших исследований и клинических случаев, посвященных данной проблеме.

Ключевые слова COVID-19; коронавирус; SARS-CoV; миокардит; аритмия; сердечная недостаточность

Для цитирования Serezhina E. K., Obrezan A. G. Cardiovascular Pathology in Patients with COVID-19. *Kardiologiia*. 2020;60(8):23–26. [Russian: Сережина Е. К., Обрезан А. Г. Патофизиологические механизмы и нозологические формы сердечно-сосудистой патологии при COVID-19. *Кардиология*. 2020;60(8):23–26]

Автор для переписки Сережина Елена Константиновна. E-mail: zlotnikova.elena.konst@gmail.com

Коронавирусы представляют собой одноцепочечные РНК-вирусы, обладающие способностью к быстрой мутации и рекомбинации. Известно, что коронавирусы вызывают респираторные и кишечные инфекции у людей и животных [1]. Острые респираторные инфекции (вызванные вирусом гриппа, респираторно-синцитиальным вирусом, аденовирусами), а также бактериальные заболевания (такие как фарингиты, тонзиллиты, бронхиты и пневмонии) – общепризнанные триггеры сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), которые в свою очередь увеличивают частоту и усугубляют тяжесть течения инфекционных заболеваний [2, 3].

За последние месяцы в условиях пандемии COVID-19 кардиологическое сообщество столкнулось с новой проблемой – поражением миокарда коронавирусом. Согласно данным статистики, у 20–40% госпитализированных пациентов отмечаются боли в грудной клетке, ухудшение контроля артериальной гипертензии, нарушения ритма сердца, инициация или ухудшение сердечной недостаточности, и нередко синдром внезапной сердечной смерти, которые являются следствием повреждения миокарда [4]. По данным китайских врачей, смертность в данной группе пациентов оказалась в 10 раз выше, чем в общей популяции заболевших [5].

В настоящее время рассматривается несколько патофизиологических механизмов повреждения миокарда при COVID-19.

1. Непосредственное воздействие коронавируса на кардиомиоциты, благодаря его возможности связываться с рецепторами ACE-2 клеток сердечной мышцы [6]. Данная гипотеза подтверждается рядом клинических примеров. Так, у части пациентов, инфицированных SARS-CoV-2, не отмечалось гриппоподобных симптомов, но определялись признаки поражения сердечно-сосудистой системы (в то время как у других

клиническая картина была представлена в том числе респираторным дистресс-синдромом). Следует отметить трудности диагностики вирусного миокардита при помощи биопсии сердечной мышцы в условиях пандемии, поэтому для этих целей авторы предлагают использовать биомаркеры повреждения миокарда, электрокардиографию и магнитно-резонансную томографию (МРТ) сердца с гадолинием [6, 7].

2. Повреждение сердечной мышцы в условиях генерализованного воспаления, которое развивается при COVID-19 [8]. Основными патогенетическими звеньями повреждения миокарда при COVID-19 в этом контексте рассматриваются токсическое и иммуноопосредованное («цитокиновый шторм») поражение. Отличительной чертой цитокинового синдрома служит неконтролируемый и дисфункциональный иммунный ответ, включающий непрерывную активацию и пролиферацию лимфоцитов и макрофагов, а также апоптоз и некроз кардиомиоцитов. Таким образом, это серьезное, опасное для жизни состояние с клиническими признаками системного воспаления, метгемоглобинемии, гемодинамической нестабильности и полиорганной недостаточности [9]. Подтверждением изложенной гипотезы может служить позитивный эффект глюкокортикостероидной терапии, проводимой на этом этапе [1, 6].
3. Гипоксия миокарда в условиях системного воспаления и недостаточной оксигенации крови [10]. В большей степени гипоксия способствует нарушению метаболических процессов в сердечной мышце, что провоцирует ее механическую и электрическую нестабильность. В то же время гипоксемия усугубляет предсуществующую коронарную недостаточность у больных с ишемической болезнью сердца.
4. Электролитный дисбаланс, нередко возникающий при генерализованной воспалительной реакции.

При этом особое внимание необходимо уделить гипокалиемии, обусловленной как нарушениями всасывания и выведения калия, так и непосредственным модифицирующим воздействием SARS-CoV-2 на ренин-ангиотензин-альдостероновую систему [11].

5. Нарушения коронарного кровотока. Нельзя не принимать во внимание вероятное влияние генерализованного воспалительного процесса на состояние стенок венечных сосудов, изменения свертывающей системы крови, а также на стабильность атеросклеротических бляшек в коронарных артериях [5].
6. Ятрогенные повреждения сердечно-сосудистой системы. Различные противовирусные препараты, глюкокортикостероиды и другие лекарственные препараты, а также методы лечения, направленные на лечение COVID-19, также могут оказывать повреждающее воздействие на миокард [12]. Особые опасения вызывает применение препаратов гидроксихинолинового ряда, удлиняющих интервал QT и повышающих риск фатальных аритмий.

Рассмотрим подробнее основные клинические варианты повреждения миокарда у пациентов, инфицированных коронавирусом.

Миокардит

Молниеносный миокардит составляет одну из важных нозологических форм острого поражения сердечной мышцы у пациентов с COVID-19. Следует отметить, что коронавирусный миокардит преимущественно развивается у пациентов через 10–15 дней с момента появления первых симптомов заболевания, что более вероятно указывает на его иммунокомплексное происхождение либо специфику отсроченной вирусной атаки на кардиомиоциты. В диагностике коронавирусного миокардита используются традиционные лабораторные и инструментальные методы. Среди лабораторных диагностических признаков преимущественное значение имеют маркеры повреждения миокарда: высокочувствительный тропонин, миокардиальная фракция креатинфосфокиназы и лактатдегидрогеназа. Из инструментальных методов для диагностики миокардитов используются электрокардиография, эхокардиография (ЭхоКГ), МРТ миокарда. Так, транзиторные изменения на электрокардиограмме (ЭКГ) при ассоциированном с COVID-19 миокардите весьма распространены. ЭКГ помогает выявить и определить тяжесть повреждения миокарда, которое может проявляться как нарушениями ритма и проводимости, так и нарушением процессов реполяризации. При ЭхоКГ выявляются следующие изменения: истончение стенки левого желудочка (ЛЖ), дилатация полостей сердца, снижение глобальной фракции выброса, нарушения локальной сократимости и деформации миокарда, призна-

ки диастолической дисфункции ЛЖ, которые представляют дополнительную основу верификации миокардитов. МРТ сердца позволяет оценить и уточнить структурные и функциональные изменения сердечной мышцы, хотя в условиях кризиса систем здравоохранения выполняется с этой целью нечасто. Биопсия миокарда – «золотой стандарт» в дифференциальной диагностике миокардита, также в условиях пандемии выполняется крайне редко, вследствие чего получение достоверной статистики о распространенности коронавирусного миокардита скорее не представляется возможным [4].

Аритмия

Вирусные инфекции связаны с метаболической дисфункцией, воспалением миокарда, клеточной гипоксией, метаболическим и респираторным ацидозом, нарушением нейрогуморальной регуляции и активацией симпатической части вегетативной нервной системы. Все эти процессы лежат в основе патогенеза аритмии. В недавнем отчете о 138 госпитализированных пациентах с COVID-19 у 16,7% возникали аритмии, занявшие второе место среди клинически значимых осложнений (44%) после острого респираторного дистресс-синдрома (61,1%). Чаще наблюдаются следующие нарушения ритма и проводимости: фибрилляция предсердий, блокады проводящей системы сердца, желудочковая тахикардия и фибрилляция желудочков. При этом 44% пациентов с нарушениями ритма сердца были приняты в отделение интенсивной терапии [13].

Сердечная недостаточность

Согласно данным статистики Китайской Народной Республики, сердечная недостаточность является осложнением COVID-19 у 23% пациентов [13], по данным иных авторов, – от 7,2 до 17% [4]. S. Li и соавт. [14] у пациентов с COVID-19 выявили обратимую, субклиническую диастолическую дисфункцию ЛЖ, распространенную, по-видимому, при острой SARS-инфекции, даже среди пациентов без основного заболевания сердца. Исследователи предполагают, что дисфункция ЛЖ в острой фазе может быть связана с синдромом «цитокинового шторма». Кроме того, следует отметить, что впервые выявленная систолическая дисфункция ЛЖ, особенно со сниженной фракцией выброса, служит неблагоприятным предиктором, и таким пациентам может потребоваться механическая поддержка гемодинамики [14]. Маркеры повреждения миокарда (тропонин, креатинфосфокиназа), повышенные у этих пациентов, подчеркивают роль воспалительного поражения миокарда в генезе систолической несостоятельности. Ведущее значение в определении факта и типа дисфункции миокарда имеет ЭхоКГ. Следует отметить, что раннее выявление и адекват-

ватная симптоматическая терапия крайне важны для прогноза у таких пациентов. Кроме традиционных препаратов лечения сердечной недостаточности, для снижения степени повреждения миокарда и компенсации сердечной недостаточности используют иммунную коррекцию и глюкокортикостероиды [8].

Острый коронарный синдром (ОКС)

По данным некоторых авторов, среди госпитализированных пациентов с COVID-19 у 22% наблюдался ОКС, который был диагностирован на основании повышения уровня биомаркеров повреждения миокарда в сочетании с изменениями ЭКГ и данных ЭхоКГ [13].

Следует отметить, что врачи столкнулись с проблемой имитации клинической картины ОКС при коронавирусной инфекции. До пандемии очень важным показателем своевременной и квалифицированной медицинской помощи являлось время от постановки диагноза до проведения эндоваскулярного вмешательства. В сложившихся в настоящее время в таких экстраординарных условиях, как нехватка медицинского персонала и недостаток средств индивидуальной защиты, некоторым пациентам, находящимся в условиях самоизоляции, не всегда выполняется даже ЭКГ. В штате Нью-Йорк (США) было заре-

гистрировано несколько случаев, когда при эндоваскулярном вмешательстве у больных с подозрением на ОКС не было обнаружено нарушений коронарного кровотока, но при этом впоследствии была верифицирована коронавирусная инфекция, и это позволило расценить кардиалгию как симптом COVID-19 [5].

Метаболическая кардиопатия

Результаты 12-летнего исследования, включавшего 25 пациентов, которые излечились от инфекции SARS-CoV-2019 (общего вида), свидетельствуют, что у 68% имелась гиперлипидемия, у 60% – нарушения метаболизма глюкозы, у 44% – различные нарушения функции сердечно-сосудистой системы. Вполне вероятно негативное влияние вируса на метаболизм. Так, было выявлено нарушение обмена липидов у пациентов с инфекцией SARS-CoV-2019 в анамнезе: выяснилось, что сывороточные концентрации свободных жирных кислот, лизофосфатидилолина, лизофосфатидилэтаноламина и фосфатидилглицерина значительно увеличены по сравнению с таковыми у пациентов, у которых в анамнезе не было инфекции SARS-CoV-2019. Механизмы, с помощью которых инфекция приводит к отсроченным нарушениям метаболизма липидов и глюкозы, до сих пор неизвестны. Учи-

КАПОТЕН
СКАРОЯ ПОМОЩЬ ГИПЕРТОНИКУ



- 1 Показан большинству гипертоников при внезапном повышении артериального давления¹
- 2 Снижает артериальное давление в течение 30 минут¹
- 3 Включен в Стандарты лечения как препарат первой помощи при высоком артериальном давлении²

На правах рекламы

тывая, что SARS-CoV-2019 имеет структуру, аналогичную SARS-CoV, этот новый вирус предположительно может также нарушать обмен веществ и инициировать ССЗ, в том числе в отдаленном периоде после перенесенного заболевания [15].

Приведенные данные указывают на достоверное поражение сердца во время острой фазы COVID-19, а также на последующие нарушения метаболизма и провокацию хронической сердечно-сосудистой патологии. Эти факты нацеливают нас на тщательную оценку состояния

больных с COVID-19 в контексте диагностики кардиологических заболеваний как во время инфекции, так и в отдаленном постинфекционном периоде. Кроме того, на текущем этапе курации пациентов с COVID-19 следует уделять существенное внимание кардиопротекции и профилактике острых и хронических осложнений ССЗ.

Конфликт интересов авторами не заявляется.

Статья поступила 20.04.20

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. 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
2. Madjid M, Miller CC, Zarubaev VV, Marinich IG, Kiselev OI, Lobzin YV et al. Influenza epidemics and acute respiratory disease activity are associated with a surge in autopsy-confirmed coronary heart disease death: results from 8 years of autopsies in 34 892 subjects. *European Heart Journal*. 2007;28(10):1205–10. DOI: 10.1093/eurheartj/ehm035
3. Team TNCPERE. The Epidemiological Characteristics of an Outbreak of 2019 Novel Coronavirus Diseases (COVID-19) – China, 2020. *China CDC Weekly*. 2020;2(8):113–22. DOI: 10.46234/ccdcw2020.032
4. Guzik TJ, Mohiddin SA, Dimarco A, Patel V, Savvatis K, Marelli-Berg FM et al. COVID-19 and the cardiovascular system: implications for risk assessment, diagnosis, and treatment options. *Cardiovascular Research*. 2020;cvaa106. [Epub ahead of print]. DOI: 10.1093/cvr/cvaa106
5. Hawryluk M. Heart Damage in COVID-19 Patients Puzzles Doctors. *Kaiser Health News*. 2020. [Internet] 2020. Available at: <https://www.scientificamerican.com/article/heart-damage-in-covid-19-patients-puzzles-doctors/>
6. Inciardi RM, Lupi L, Zacccone G, Italia L, Raffo M, Tomasoni D et al. Cardiac Involvement in a Patient With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiology*. 2020; [Epub ahead of print]. DOI: 10.1001/jamacardio.2020.1096
7. Tavazzi G, Pellegrini C, Maurelli M, Belliato M, Sciutti F, Bottazzi A et al. Myocardial localization of coronavirus in COVID-19 cardiogenic shock. *European Journal of Heart Failure*. 2020;22(5):911–5. DOI: 10.1002/ehf.1828
8. Chen C, Zhou Y, Wang DW. SARS-CoV-2: a potential novel etiology of fulminant myocarditis. *Herz*. 2020;45(3):230–2. DOI: 10.1007/s00059-020-04909-z
9. Sellers SA, Hagan RS, Hayden FG, Fischer WA. The hidden burden of influenza: A review of the extra-pulmonary complications of influenza infection. *Influenza and Other Respiratory Viruses*. 2017;11(5):372–93. DOI: 10.1111/irv.12470
10. 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
11. Chen D, Li X, Song Q, Hu C, Su F, Dai J. Hypokalemia and Clinical Implications in Patients with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). Av. at: <http://medrxiv.org/lookup/doi/10.1101/2020.02.27.20028530>. DOI: 10.1101/2020.02.27.20028530
12. Bansal M. Cardiovascular disease and COVID-19. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*. 2020;14(3):247–50. DOI: 10.1016/j.dsx.2020.03.013
13. 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
14. Li SS, Cheng C, Fu C, Chan Y, Lee M, Chan JW et al. Left Ventricular Performance in Patients With Severe Acute Respiratory Syndrome: A 30-Day Echocardiographic Follow-Up Study. *Circulation*. 2003;108(15):1798–803. DOI: 10.1161/01.CIR.0000094737.21775.32
15. Zheng Y-Y, Ma Y-T, Zhang J-Y, Xie X. COVID-19 and the cardiovascular system. *Nature Reviews Cardiology*. 2020;17(5):259–60. DOI: 10.1038/s41569-020-0360-5

Чихирева Л. Н.¹, Чихирев О. А.¹, Пикин Д. А.¹,
Бычкова О. П.¹, Черкашов А. М.¹, Беленков Ю. Н.²

¹ Многопрофильный медицинский центр Банка России, Москва, Россия

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

МИОПЕРИКАРДИТ КАК ПОЗДНЕЕ ПРОЯВЛЕНИЕ ВЕРОЯТНОГО COVID-19

В статье описан клинический случай миоперикардита как позднего проявления вероятного COVID-19.

Ключевые слова COVID-19; элевация сегмента ST; миокардит; перикардит; трепетание предсердий

Для цитирования Chikhireva L. N., Chikhirev O. A., Pikin D. A., Bychkova O. P., Cherkashov A. M. Belenkov Yu. N. Myopericarditis as a late manifestation of the probable COVID-19. Kardiologiya. 2020;60(8):27–32. [Russian: Чихирева Л. Н., Чихирев О. А., Пикин Д. А., Бычкова О. П., Черкашов А. М., Беленков Ю. Н. Миоперикардит как позднее проявление вероятного COVID-19. Кардиология. 2020;60(8):27–32]

Автор для переписки Чихирева Людмила Николаевна. E-mail: chihireva_luda@mail.ru

В декабре 2019 г. Китай опубликовал первые сообщения о заболевании, вызванном новым коронавирусом SARS-CoV-2 и получившем позже название COVID-19 [1], а 2 марта 2020 г. подтвержден первый случай COVID-19 у гражданина Российской Федерации [2].

Согласно данным китайских коллег, среди всех госпитализированных с COVID-19 пациентов у 23,7% имелось, по крайней мере, одно сопутствующее заболевание, самым частым из которых была артериальная гипертензия [3]. В российской популяции доля больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями среди пациентов с тяжелым течением COVID-19 составляет 61,4% [4]. При лабораторно-инструментальном обследовании пациентов с COVID-19, предъявляющих жалобы на боль в грудной клетке, были диагностированы острый коронарный синдром (ОКС) [5], миокардит [5–8] и перикардит [7–9].

Мы представляем клинический случай подострого миоперикардита у пациента с вероятным COVID-19, при котором потребовалось проведение дифференциального диагноза с ОКС с подъемом сегмента ST.

Пациент С., 64 лет, обратился в поликлинику 11 мая 2020 г. с жалобами на существующий в течение 1 мес дискомфорт за грудиной, по поводу которого самостоятельно начал прием омега-3, считая дискомфорт «проявлением грыжи пищеводного отверстия диафрагмы». Больной сообщил, что в начале апреля 2020 г. отмечал однократное повышение температуры тела выше 38 °С, рецидивирующие 1 раз в 2–3 дня подъемы температуры до субфебрильной в вечерние часы. За последний месяц отметил снижение массы тела на 9 кг. Однократно жидкий стул 10.05.20. В начале апреля 2020 г. имел контакт с пациентом с подтвержденным диагнозом COVID-19. Полимеразная цепная реакция (ПЦР) на SARS-CoV-2 выполнена 07.04.20, результат отрицательный.

Пациент длительно страдает гипертонической болезнью (максимальный уровень артериального давления – АД 200/100 мм рт. ст.), принимает валсартан в дозе 160 мг/сут. В связи с повышенным уровнем холестерина липопротеинов низкой плотности и высоким риском по шкале SCORE получает розувастатин 10 мг/сут. В ноябре 2019 г. пациенту проведена стресс-эхокардиография (стресс-ЭхоКГ), достигнута частота сердечных сокращений (ЧСС) 141 уд/мин – 90% от расчетной максимальной величины для данного возраста, тест на скрытую коронарную недостаточность был отрицательным.

Рост 172 см, масса тела 81 кг, индекс массы тела 27,4 кг/м². Состояние удовлетворительное. Температура тела 36,9 °С. Периферических отеков нет. В легких везикулярное дыхание, частота дыхательных движений 18 в минуту, сатурация кислорода в крови 96%. АД 130/90 мм рт. ст. Тоны сердца приглушены, ритмичны, ЧСС 102 уд/мин. Живот мягкий, безболезненный при пальпации. Печень у края реберной дуги.

В клиническом анализе крови регистрируются лимфопения, анемия легкой степени, ускорение СОЭ до 29 мм/ч (табл. 1). В биохимическом анализе крови выявлено повышение уровня С-реактивного белка до 138,3 мг/л (табл. 2), в коагулограмме – уровня фибриногена до 8,5 г/л, международного нормализованного отношения (МНО) до 1,53 и D-димера до 6,21 мг/мл (табл. 3).

На ЭКГ синусовый ритм с ЧСС 105 уд/мин, подъем сегмента ST в отведениях II, III, aVF до 1,5 мм (рис. 1).

При компьютерной томографии (КТ) органов грудной клетки (рис. 2) выявляется участок консолидации и начинающихся фиброзных изменений в S10 левого легкого. Небольшие участки слабо выраженных «матовых стекол» в обоих легких. Связь выявленных изменений с вирусной (COVID-19) пневмонией неопределенная. Левосторон-

Таблица 1. Динамика клинического анализа крови

Показатель	11.05.20	12.05.20	21.05.20	27.05.20	02.06.20
Эритроциты, 10^6 /мкл	3,87	3,55	4,13	3,9	3,78
Гемоглобин, г/дл	11,4	10,2	11,8	10,9	11,1
Гематокрит, %	35,8	31,3	37,3	34,6	34,6
Тромбоциты, 10^3 /мкл	302	269	330	266	212
Лейкоциты, 10^3 /мкл	6,67	5,8	4,5	2,5	4,3
Нейтрофилы, %	57,9	45,0	44,1	28,0	42,0
Моноциты, %	29,1	33,0	14,1	14,0	9,0
Лимфоциты, %	12,6	21,0	37,9	55,0	44,0
Эозинофилы, %	0,1	1,0	0,4	1,0	4,0
Базофилы, %	0,3	0	4,7	1,0	0
Нейтрофилы, 10^3 /мкл	3,86	2,61	1,98	0,73	1,85
Моноциты, 10^3 /мкл	1,94	1,91	0,63	0,35	0,39
Эозинофилы, 10^3 /мкл	0,01	0,06	0,02	0,03	0,17
Базофилы, 10^3 /мкл	0,02	0	0,2	0,03	0
Лимфоциты, 10^3 /мкл	0,84	1,22	1,71	1,38	1,89
СОЭ, мм/ч	29	86	81	31	19

Таблица 2. Динамика биохимического анализа крови

Показатель	11.05.20	12.05.20	21.05.20	27.05.20	02.06.20
Глюкоза, ммоль/л	5,48	6,1	5,26	5,7	5,4
АлАТ, ед/л	30,6	30,0	47	22,0	32,0
АсАТ, ед/л	26,1	25,0	20	20,0	24,0
ЛДГ, ед/л	–	838	–	336,0	290,0
КФК, ед/л	–	216,0	–	112,0	102,0
Билирубин, мкмоль/л	19,6	24,7	15	9,4	6,9
Холестерин общ., ммоль/л	3,01	2,39	4,43	3,06	2,98
Общий белок, г/л	70,4	69,0	78	73,0	65,0
Альбумин, г/л	46,3	36,0	–	44,0	41,0
Креатинин, мкмоль/л	94	118,3	118	96,0	81,0
Калий, ммоль/л	4,5	4,4	5	5,0	4,5
Натрий, ммоль/л	143	139,0	135	141,0	145,0
С-реактивный белок, мг/л	138,3	158	–	2,0	1,0

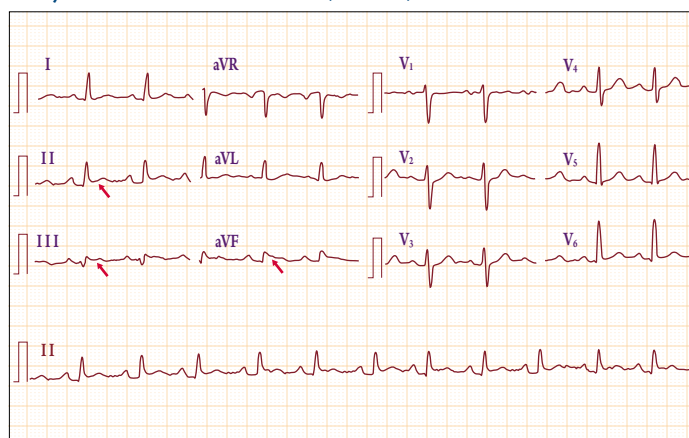
АлАТ – аланинаминотрансфераза; АсАТ – аспаратаминотрансфераза; ЛДГ – лактатдегидрогеназа; КФК – креатинфосфокиназа.

Таблица 3. Динамика показателей коагулограммы и уровня D-димера

Показатель	11.05.20	12.05.20	21.05.20	27.05.20	02.06.20
D-димер, мг/л	6,21	8,0	3,67	3,84	1,33
Протромбиновое время, с	21,7	16,3	17,4	12,9	12,9
МНО	1,53	1,55	1,57	1,04	1,04
АЧТВ, с	50,1	34,3	51	23,8	32,6
Фибриноген, г/л	8,5	5,2	6,09	3,87	3,06

МНО – международное нормализованное отношение; АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время.

Рисунок 1. ЭКГ пациента С., 64 лет, от 11 мая 2020 г.

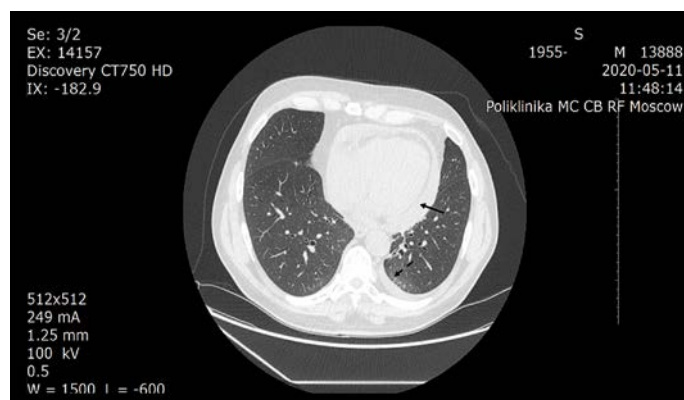


Стрелками указан подъем сегмента ST.

ний плеврит небольшого объема, перикардит небольшого объема без признаков констрикции (свободная жидкость равномерно окружает сердце с толщиной слоя 5–15 мм, листки перикарда не утолщены, без кальцинатов).

Учитывая наличие подъема сегмента ST, а также подозрение на коронавирусную инфекцию, 11.05.20 пациента госпитализировали в перепрофилированный для лечения COVID-19 стационар Москвы, откуда пациент был выписан по собственному желанию 12.05.20 с диагнозом: внебольничная очаговая левосторонняя пневмо-

Рисунок 2. Компьютерная томография органов грудной клетки пациента С., 64 лет

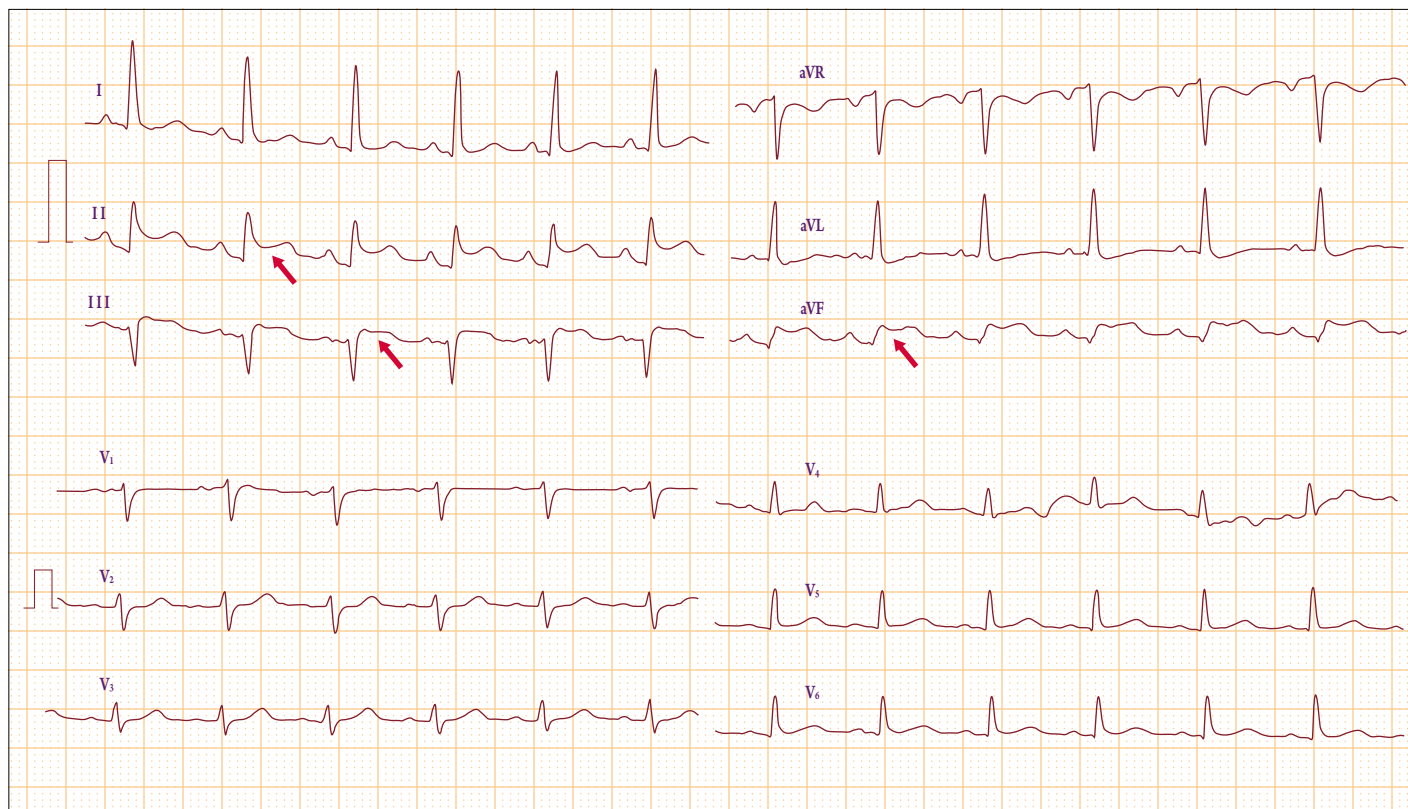


Стрелками указаны жидкость в полости перикарда (сплошная линия), участок консолидации легочной ткани в S10 левого легкого (пунктирная линия).

ния. Дыхательная недостаточность 1-й степени. Рекомендовано продолжить терапию левофлоксацином по 500 мг 2 раза в сутки, валсартаном 160 мг/сут и розувастатином 10 мг/сут и соблюдать режим самоизоляции в течение 14 дней.

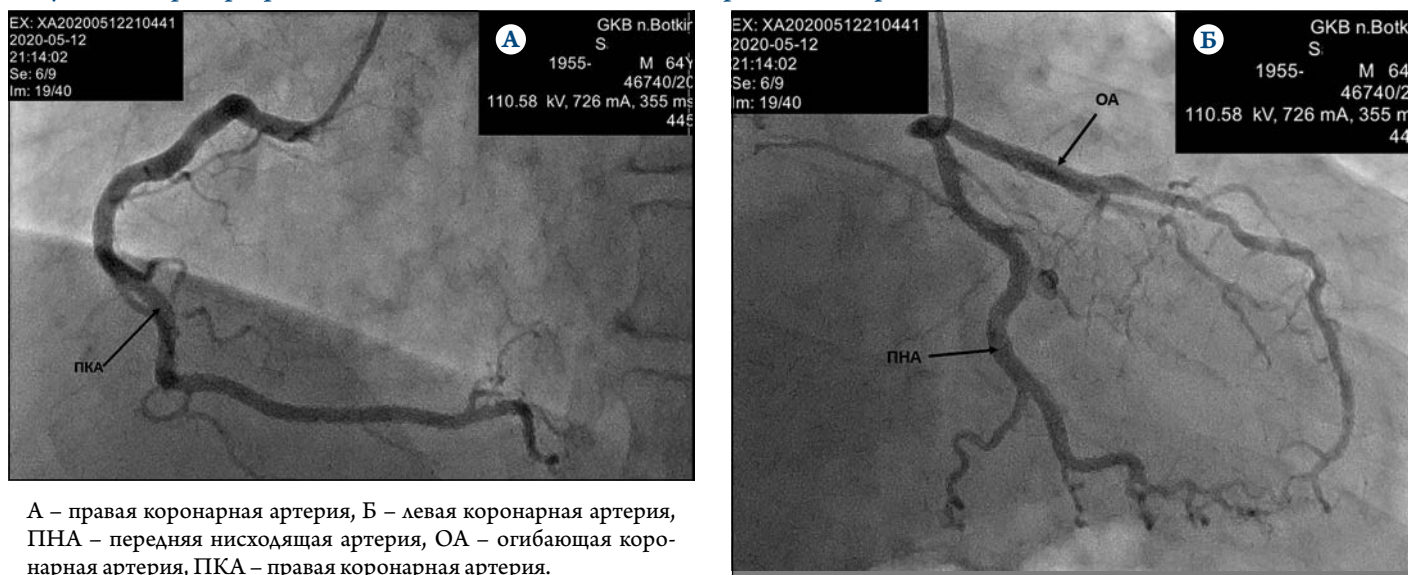
При активном контроле врачом помощи на дому 12.05.20 на ЭКГ была зарегистрирована отрицательная динамика: увеличение подъема сегмента ST в отве-

Рисунок 3. ЭКГ пациента С., 64 лет, от 12 мая 2020 г.



Стрелками указан подъем сегмента ST.

Рисунок 4. Коронарограмма пациента С., 64 лет в левой косои краниальной проекции

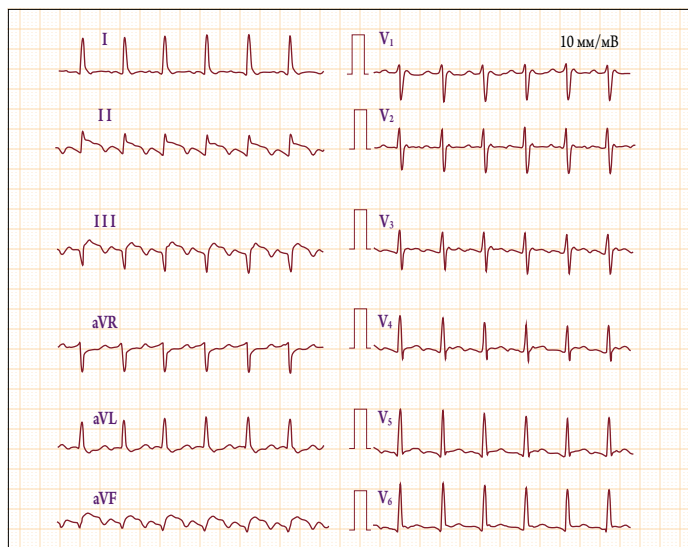


А – правая коронарная артерия, Б – левая коронарная артерия, ПНА – передняя нисходящая артерия, ОА – огибающая коронарная артерия, ПКА – правая коронарная артерия.

денциях II, III, aVF до 3 мм (рис. 3). Наблюдалось дальнейшее снижение уровня гемоглобина и количества эритроцитов, увеличение СОЭ до 86 мм/ч. Отмечается повышение уровня креатинина до 118,3 мкмоль/л и креатинфосфокиназы до 216 ед/л при нормальном уровне тропонина Т (0,01 нг/мл), повышение уровня D-димера до 8 мг/л; сохраняются повышенными уровень фибриногена и МНО (см. табл. 1–3). Уровень ферритина в плазме крови составил 807,4 нг/мл.

С подозрением на ОКС 12.05.20 пациент был госпитализирован в ГКБ им. С.П. Боткина. При поступлении в стационар выявлено повышение уровня тропонина Т до 2,04 нг/мл, что потребовало проведения коронарографии (КГ). При исследовании в среднем сегменте передней нисходящей артерии выявлен мышечный мостик. Огибающая и правая коронарные артерии с неровными контурами (рис. 4).

Рисунок 5. ЭКГ пациента С., 64 лет, от 14 мая 2020 г.



Истмус-зависимое трепетание предсердий правильной формы с АВ-проведением 2:1.

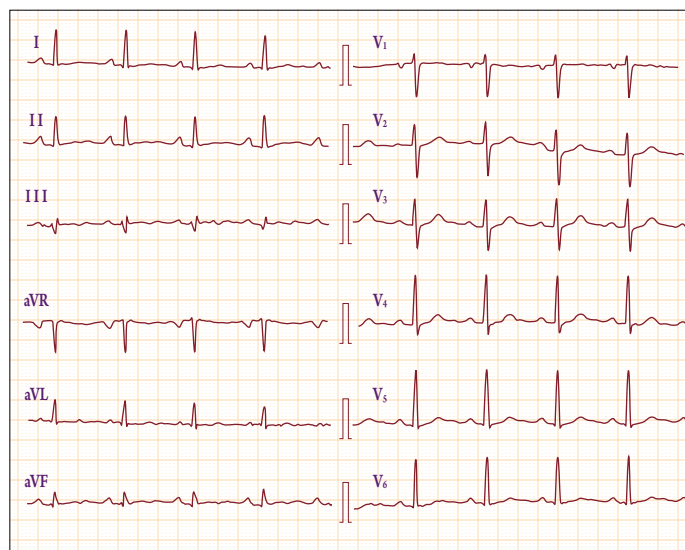
На 2-е сутки пребывания в стационаре у пациента были зарегистрированы пароксизмы трепетания предсердий (рис. 5), сопровождавшиеся ощущением потемнения в глазах. Проводилась инфузия амиодарона. При ЭхоКГ обнаружены снижение фракции выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ) до 41 %, отсутствие зон нарушения локальной сократимости, повышение систолического давления в легочной артерии до 41 мм рт. ст. Выявлено до 200 мл жидкости в полости перикарда. Начата терапия прямыми пероральными антикоагулянтами (дабигатран). При доплерографии вен нижних конечностей данных, подтверждающих наличие тромбоза, не получено, при ультразвуковой доплерографии артерий обнаружены начальные проявления атеросклероза артерий нижних конечностей без гемодинамически значимого стеноза.

После клинико-инструментального обследования были исключены туберкулез, системные воспалительные, онкологические, эндокринные заболевания, которые могли служить причиной перикардита.

Для исключения COVID-19 выполнена ПЦР 11.05.20 и 13.05.20; обе отрицательные; 20.05.20 исследованы антитела к COVID-19: уровень IgG – 0,46 ед/мл, IgM – 0,93 ед/мл.

На фоне стандартной терапии сердечной недостаточности (ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента, бета-адреноблокаторами, петлевыми диуретиками, антагонистами минералокортикоидов), а также лечения амиодароном и дабигатраном достигнута положительная клиническая динамика. Наблюдали регресс гидроторакса, исчезновение жидкости в полости перикарда, нормализацию уровня тропонина Т, снижение уровней D-димера и С-реактивного белка, отсутствие рецидивов трепетания предсердий (см. табл. 1–3). На 10-е сутки в удовлет-

Рисунок 6. ЭКГ пациента С., 64 лет, на амбулаторном этапе лечения



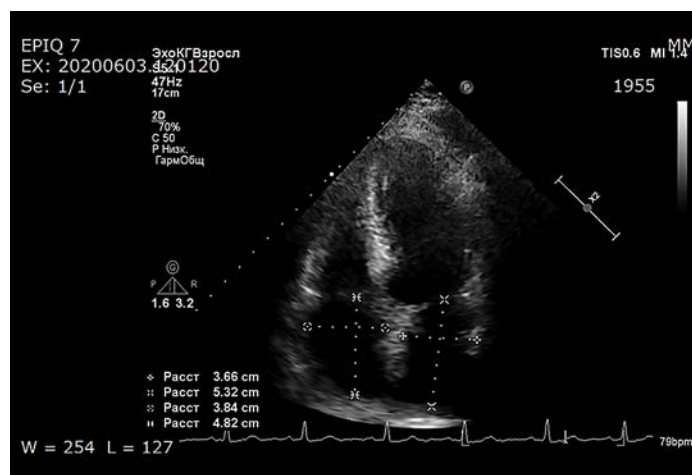
Регресс подъема сегмента ST.

ворительном состоянии пациент выписан из стационара на амбулаторный этап лечения. Перед выпиской из стационара проведена эзофагогастродуоденоскопия, при которой выявлены единичные поверхностные дефекты слизистой оболочки желудка, покрытые солянокислым гематином. Временно приостановлен прием дабигатрана, начаты инъекции эноксапарина натрия в профилактических дозах, назначены блокаторы протонной помпы (омепразол) и препараты висмута.

При дальнейшем наблюдении в амбулаторных условиях на ЭКГ документировано возвращение сегмента ST к изолинии (рис. 6), при ЭхоКГ наблюдали нормализацию ФВ ЛЖ, выпот в полости перикарда не рецидивировал, нарушения локальной сократимости отсутствовали (рис. 7). Прием спиронолактона был отменен, после проведенного курса гастропротективной терапии отменен эноксапарин натрия и начата терапия апиксабаном. В связи с отсутствием пароксизмов трепетания предсердий и наличием экстракардиального побочного эффекта (гипотиреоз) отменен амиодарон. Продолжена терапия периндоприлом.

Течение подострого миоперикардита в представленном клиническом случае имитировало клиническую картину ОКС с подъемом сегмента ST. При выполненной по экстренным показаниям КГ тромботической окклюзии и гемодинамически значимых стенозов в коронарных артериях выявлено не было, что позволило отвергнуть диагноз инфаркта миокарда 1-го типа [10]. Отсутствие выраженной дыхательной недостаточности, тяжелой анемии, выраженной артериальной гипотензии, шока и других возможных причин дисбаланса между потребностью миокарда в кислороде и его доставкой, а также отсутствие нарушений локальной сократимо-

Рисунок 7. Апикальная четырехкамерная позиция при эхокардиографии пациента С., 64 лет



Отсутствуют признаки жидкости в полости перикарда.

сти при ЭхоКГ позволили исключить развитие инфаркта миокарда 2-го типа [10]. Эхокардиографических критериев кардиомиопатии такоубо выявлено не было [11]. Боли в грудной клетке, подъем сегмента ST на ЭКГ и диагностированный впервые при КТ органов грудной клетки выпот в полости перикарда позволили диагностировать перикардит [12]. Выявленное повышение уровня тропонина Т и снижение ФВ ЛЖ указывали на вовлечение миокарда [13]. Таким образом, у пациента был диагностирован миоперикардит.

Данные эпидемиологического анамнеза, лабораторных исследований, клинической картины в дебюте заболевания, признаки перенесенной пневмонии по КТ, а также пограничное значение уровня IgM позволяют диагностировать вероятный случай COVID-19. Отрицательные результаты исследования ПЦР могут быть обусловлены поздним обращением пациента за медицинской помощью.

G. G. Stefanini и соавт. [14] описали 28 случаев ОКС с подъемом сегмента ST у пациентов с COVID-19, причем у 39,3% пациентов при КГ коронарные артерии были интактными. В работе S. Bangalore и соавт. [5] проанализировано 18 подобных случаев, в 33% из них поражения коронарного русла выявлено не было. Как и у наблюдаемого нами пациента, у всех 18 больных определялись повышенные уровни D-димера [5]. N. Khalid и соавт. [15] считают одним из возможных механизмов повреждения миокарда у пациентов с COVID-19 без признаков обструктивного атеросклероза коронарных артерий микроангиопатию или наличие микротромбов в микроциркуляторном русле, обусловленных гиперкоагуляцией.

Истинная распространенность миокардита среди пациентов с COVID-19 к настоящему моменту неизвестна. Имеются одиночные клинические описания как фюль-

минантного течения данного осложнения [6] COVID-19, так и случаи успешного лечения, закончившиеся выпиской пациента из стационара [7, 8]. В этих клинических случаях наблюдали тяжелое течение заболевания, потребовавшее вспомогательной вентиляции легких.

Имеются также единичные описания острого перикардита, ассоциированного с легким течением COVID-19, первые проявления которого были зарегистрированы на 6-е сутки заболевания и сопровождались инверсией зубца Т в нижних отведениях ЭКГ, ФВ ЛЖ сохранялась в пределах нормы, уровни тропонина Т и Nt-proBNP не изменялись [9].

В настоящее время в качестве причин повреждения миокарда у пациентов с COVID-19 помимо описанных выше микротромбозов и микроангиопатии рассматриваются гипоксия вследствие дыхательной недостаточности, «цитокиновый шторм», разрыв атеросклеротической бляшки, спазм коронарных артерий и повреждение эндотелия.

Особенностью представленного случая является полный регресс клинической картины заболевания на фоне стандартной терапии хронической сердечной недостаточности, приема пероральных антикоагулянтов, назначенных для профилактики тромбоэмболических осложнений при трепетании предсердий, и антибактериальной терапии левофлоксацином при первом обращении за медицинской помощью. Этиотропная противовирусная терапия для лечения COVID-19, нестероидные противовоспалительные средства, колхицин и глюкокортикоиды для лечения перикардита не назначались. Данное наблюдение позволяет предположить, что вирусно-бактериальная ассоциация может играть роль в генезе сердечно-сосудистых осложнений COVID-19. Эта гипотеза требует дальнейшего изучения.

В условиях пандемии COVID-19 регистрируемый на ЭКГ подъем сегмента ST может обуславливать необходимость поиска альтернативных причин, отличных от ОКС, что подтверждает наш клинический случай.

Благодарность

Авторы статьи выражают благодарность сотрудникам ГБУЗ «Городская клиническая больница им. С. П. Боткина ДЗМ»: Ляховой Н. А., заведующей кардиологическим отделением для больных с острым инфарктом миокарда, Валько А. С., врачу по рентгенэндоваскулярным диагностике и лечению, за оказание неотложной помощи и проведение обследования и лечения в стационарных условиях пациента С.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Статья поступила 01.06.20

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Promed Post – ProMED-mail. Published Date: 2019-12-30 23:59:00. Subject: PRO/AH/EDR> Undiagnosed pneumonia - China (HU): RFI. Archive Number:20191230.6864153. Av. at: <https://promed-mail.org/promed-post/?id=6864153>.
2. Federal Service for Surveillance on Consumer, Rights Protection and Human Wellbeing. About the confirmed case of a new coronavirus infection COVID-2019 in Russia. 2020. [Russian: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека. О подтвержденном случае новой коронавирусной инфекции COVID-2019 в России.] [Internet] 2020. Available at: https://www.rosпотребнадзор.ru/about/info/news/news_details.php?ELEMENT_ID=13870
3. Guan W, Ni Z, Hu Y, Liang W, Ou C, He J et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *New England Journal of Medicine*. 2020;382(18):1708–20. DOI: 10.1056/NEJMoa2002032
4. Glybochko P.V., Fomin I.V., Avdeev S.N., Moiseev S.V., Yavorovskiy A.G., Brovko M.Yu. et al. Clinical characteristics of 1007 intensive care unit patients with SARS-CoV-2 pneumonia. *Clinical pharmacology and therapy*. 2020;29(2):21–9. [Russian: Глыбочко П.В., Фомин В.В., Авдеев С.Н., Моисеев С.В., Яворовский А.Г., Бровко М.Ю. и др. Клиническая характеристика 1007 больных тяжелой SARS-CoV-2 пневмонией, терапия. 2020;29(2):21-9]. DOI: 10.32756/0869-5490-2020-2-21-29
5. Bangalore S, Sharma A, Slotwimer A, Yatskar L, Harari R, Shah B et al. ST-Segment Elevation in Patients with Covid-19 – A Case Series. *New England Journal of Medicine*. 2020;382(25):2478–80. DOI: 10.1056/NEJMc2009020
6. Zeng J-H, Liu Y-X, Yuan J, Wang F-X, Wu W-B, Li J-X et al. First case of COVID-19 complicated with fulminant myocarditis: a case report and insights. *Infection*. 2020; [Epub ahead of print]. DOI: 10.1007/s15010-020-01424-5
7. Cizgici AY, Zencirkiran Agus H, Yildiz M. COVID-19 myopericarditis: It should be kept in mind in today's conditions. *The American Journal of Emergency Medicine*. 2020;38(7):1547.e5-1547.e6. DOI: 10.1016/j.ajem.2020.04.080
8. Inciardi RM, Lupi L, Zacccone G, Italia L, Raffo M, Tomasoni D et al. Cardiac Involvement in a Patient With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiology*. 2020; [Epub ahead of print]. DOI: 10.1001/jamacardio.2020.1096
9. Tung-Chen Y. Acute pericarditis due to COVID-19 infection: An underdiagnosed disease? *Medicina Clínica*. 2020;155(1):44–5. DOI: 10.1016/j.medcli.2020.04.007
10. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Chaitman BR, Bax JJ, Morrow DA et al. Fourth universal definition of myocardial infarction (2018). *European Heart Journal*. 2019;40(3):237–69. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy462
11. Prasad A, Lerman A, Rihal CS. Apical ballooning syndrome (Tako-Tsubo or stress cardiomyopathy): A mimic of acute myocardial infarction. *American Heart Journal*. 2008;155(3):408–17. DOI: 10.1016/j.ahj.2007.11.008
12. Adler Y, Charron P, Imazio M, Badano L, Barón-Esquivias G, Bogaert J et al. 2015 ESC Guidelines for the diagnosis and management of pericardial diseases: The Task Force for the Diagnosis and Management of Pericardial Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) Endorsed by: The European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *European Heart Journal*. 2015;36(42):2921–64. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv318
13. Caforio ALP, Pankuweit S, Arbustini E, Basso C, Gimeno-Blanes J, Felix SB et al. Current state of knowledge on aetiology, diagnosis, management, and therapy of myocarditis: a position statement of the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *European Heart Journal*. 2013;34(33):2636–48. DOI: 10.1093/eurheartj/eh210
14. Stefanini GG, Montorfano M, Trabattini D, Andreini D, Ferrante G, Ancona M et al. ST-Elevation Myocardial Infarction in Patients With COVID-19: Clinical and Angiographic Outcomes. *Circulation*. 2020;141(25):2113–6. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047525
15. Khalid N, Chen Y, Case BC, Shlofmitz E, Wermers JP, Rogers T et al. COVID-19 (SARS-Cov-2) and the heart – An ominous association. *Cardiovascular Revascularization Medicine*. 2020;S1553838920302566. [Epub ahead of print]. DOI: 10.1016/j.carrev.2020.05.009

Кривошеева Е. Н., Панченко Е. П., Кропачева Е. С.,
Добровольский А. Б., Титаева Е. В., Миронов В. М., Самко А. Н.

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

Исходы, определяющие прогноз, и их предикторы у больных фибрилляцией предсердий, получающих многокомпонентную антитромботическую терапию в условиях клинической практики

Цель	Поиск клинических, ангиографических и биохимических предикторов сердечно-сосудистых осложнений (ССО) и геморрагических осложнений у больных с фибрилляцией предсердий (ФП), получающих многокомпонентную антитромботическую терапию (МАТ) в связи с плановым чрескожным коронарным вмешательством (ЧКВ). Пациенты с ишемической болезнью сердца (ИБС) и ФП, нуждающиеся в МАТ в связи с ЧКВ, имеют высокий риск развития тромботических осложнений (инсульт, системные эмболии, коронарные «события») и кровотечений. Это определяет необходимость поиска новых факторов риска, определяющих прогноз исходов.
Материал и методы	В исследование включены 207 пациентов (146 мужчин, средний возраст 70,1±8,3 года) с ИБС и ФП, принимавших прямые пероральные антикоагулянты (ППОАК) в составе МАТ. Медиана длительности периода наблюдения составила 12 [8,0; 12,0] мес. Конечной точкой эффективности считали сумму ССО, объединивших сердечно-сосудистую смерть, ишемический инсульт, венозные тромбозы, болевые осложнения, острый коронарный синдром (ОКС), потребность в незапланированном ЧКВ. «Коронарные события», включавшие ОКС и потребность в незапланированном ЧКВ, проанализировали отдельно. Конечной точкой безопасности считали кровотечения 2–5-го типов по шкале BARC. При включении в исследование у больных были исследованы биомаркеры (15-й фактор роста и дифференцировки GDF-15, D-димер, активируемый тромбином ингибитор фибринолиза – АТИФ, ингибитор активатора плазминогена 1-го типа – ИАП-1). С целью поиска прогностически значимых показателей использовали регрессионную модель пропорциональных рисков Кокса.
Результаты	Частота развития всех ССО составила 16,4%. Независимыми предикторами ССО оказались прием ППОАК в уменьшенной дозе (отношение рисков – ОР 2,5 при 95% доверительном интервале – ДИ от 1,02 до 6,15; p=0,0454), уровень GDF-15 >1191 пг/мл (ОР 3,76 при 95% ДИ от 1,26 до 11,18; p=0,0172), уровень ИАП-1 >13,2 ед/мл (ОР 2,67 при 95% ДИ от 1,13 до 6,26; p=0,0245). Частота развития коронарных осложнений составила 9,2%. Независимыми предикторами коронарных осложнений оказались индекс SYNTAX >26,5 (ОР 4,5 при 95% ДИ от 1,45 до 13,60; p=0,0090), ЧКВ при хронической окклюзии коронарной артерии (ОР 3,21 при 95% ДИ от 1,10 до 9,33; p=0,0326), уровень GDF-15 >1191 пг/мл (ОР 4,70 при 95% ДИ от 1,32 до 16,81; p=0,0172). Частота кровотечений 2–5-го типов по шкале BARC составила 26,1%. Единственным независимым предиктором геморрагических осложнений оказалась сумма баллов по шкале PRECISE-DAPT >30 (ОР 3,22; 95% ДИ от 1,89 до 5,51; p<0,0001).
Заключение	У больных ИБС и ФП, получающих МАТ после планового ЧКВ, выявлены 3 независимых предиктора ССО: прием уменьшенной дозы ППОАК, уровень GDF-15 >1191 пг/мл и содержание ИАП-1 >13,2 ед/мл. Независимыми предикторами коронарных осложнений являются индекс SYNTAX >26,5, проведение ЧКВ при хронической окклюзии артерии и уровень GDF-15 >1191 пг/мл. Фактором, ассоциированным с риском кровотечения у больных, является сумма баллов по шкале PRECISE-DAPT >30.
Ключевые слова	Прямые пероральные антикоагулянты; многокомпонентная антитромботическая терапия; фибрилляция предсердий; чрескожные коронарные вмешательства; сердечно-сосудистые осложнения; кровотечения; биомаркеры; GDF-15, ингибитор активатора плазминогена -1; PRECISE-DAPT
Для цитирования	Krivosheeva E. N., Panchenko E. P., Kropacheva E. S., Dobrovolsky A. B., Titaeva E. V., Mironov V. M. et al. Prediction-Determining Outcomes and Their Predictors in Atrial Fibrillation Patients Receiving Multicomponent Antithrombotic Therapy in Real Clinical Practice. <i>Kardiologiya</i> . 2020;60(8):33–45. [Russian: Кривошеева Е. Н., Панченко Е. П., Кропачева Е. С., Добровольский А. Б., Титаева Е. В., Миронов В. М. и др. Исходы, определяющие прогноз, и их предикторы у больных фибрилляцией предсердий, получающих многокомпонентную антитромботическую терапию в условиях клинической практики. <i>Кардиология</i> . 2020;60(8):33–45]
Автор для переписки	Кривошеева Елена Николаевна. E-mail: lena-4ka@yandex.ru

Пациенты с ишемической болезнью сердца (ИБС) и фибрилляцией предсердий (ФП), получающие многокомпонентную антитромботическую терапию (МАТ) в связи с чрескожным коронарным вмешательством (ЧКВ), имеют высокий риск развития инсульта, системных эмболий и коронарных осложнений. Ранее мы установили, что пациенты, нуждающиеся в МАТ, имеют большое количество сопутствующих заболеваний, повышающих риск развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО) и кровотечений [1, 2]. Известно, что на фоне приема МАТ риск кровотечений повышается в 2–3 раза [3]. Поддержание баланса между эффективностью и безопасностью МАТ – одна из основных задач лечения больных ФП после планового ЧКВ.

Основные вопросы, возникающие при необходимости назначения нескольких антитромботических препаратов, – это состав и длительность антитромботической терапии. Что касается состава МАТ, то в качестве ингибитора рецепторов P2Y₁₂ большинству больных следует использовать клопидогрел [4–9]. Принимая во внимание преимущество прямых пероральных антикоагулянтов (ППОАК) перед антагонистами витамина К в отношении эффективности и безопасности, в отсутствие противопоказаний в составе МАТ рекомендовано отдавать предпочтение этому классу антикоагулянтов [5–10]. Вопрос о дозе ППОАК в составе МАТ остается актуальным, наши данные [1, 2], полученные в условиях клинической практики, свидетельствуют, что использование уменьшенной дозы ППОАК в составе МАТ не уменьшает числа кровотечений, но увеличивает число ишемических осложнений. Длительность назначения ацетилсалициловой кислоты (АСК) в составе трехкомпонентной антитромботической терапии (ТАТ), а также возможность назначения сразу после ЧКВ двухкомпонентной антитромботической терапии (ДАТ) – основные вопросы при обсуждении модели МАТ в настоящее время.

Для оптимизации состава и длительности МАТ очевидна необходимость поиска новых факторов, определяющих прогноз. Существующие шкалы по оценке риска развития ССО и кровотечений учитывают в основном клинические и ангиографические показатели. Поэтому поиск новых биохимических и коагуляционных маркеров, включая 15-й фактор роста и дифференцировки (GDF-15), ассоциирующийся с процессами старения клеток, воспалительными реакциями, окислительным повреждением, а также с исходами, определяющими прогноз, у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями [11–15] представляет несомненный интерес. Прежде всего с целью оценки лабораторных показателей для стратификации риска развития тромботических осложнений и кровотечений

у пациентов, получающих несколько антитромботических препаратов.

Цель исследования установить клинические, ангиографические и биохимические предикторы ССО и геморрагических осложнений у больных ФП, получающих МАТ в связи с плановым ЧКВ.

Материал и методы

В исследование были включены 207 пациентов с ИБС и ФП, перенесших плановое ЧКВ и наблюдавшихся в отделе клинических проблем атеротромбоза в рамках регистра REGATTA-2, зарегистрированного на сайте ClinicalTrials.gov под номером NCT04347187 в период с 2014 по 2019 г.

Критерием включения в исследование являлось выполнение успешной процедуры ЧКВ пациенту с ФП и показаниями к приему антикоагулянтной терапии. Критериями исключения из исследования явились противопоказания к антикоагулянтной и антиагрегантной терапии, а также эпизод острого коронарного синдрома (ОКС) менее 1 мес назад.

Перед включением в исследование все пациенты подписывали добровольное информированное согласие, в котором были изложены суть и методы исследования.

Медиана длительности наблюдения пациентов составила 12 мес [8,0; 12,0 мес].

Наблюдение за пациентами предусматривало анкетирование по телефону (1 раз в 1–3 мес), а также плановые визиты в клинику 1 раз в 6 мес. Анализ исходов больных выполняли путем телефонного опроса или во время визита в клинику. Все больные в составе МАТ принимали ППОАК, клопидогрел 75 мг/сут и/или АСК 75–100 мг/сут. Во время плановых визитов больных при необходимости корректировали антитромботическую, гипотензивную, антиаритмическую, антиангинальную, гиполипидемическую и гипогликемическую терапию.

Наше исследование является фрагментом регистра и отражает клиническую практику Института кардиологии им. А.Л. Мясникова. Исследование не предусматривало сравнение безопасности и эффективности назначенной лечащим врачом ТАТ или ДАТ, а также сравнение различной длительности ТАТ.

Учитывая, что на протяжении 5 лет состав и длительность МАТ могли меняться, авторы сочли возможным проанализировать исходы пациентов с ФП и ЧКВ, включившихся в регистр с 2014 по 2019 гг. Эти показатели сравнивали у 57 больных, включенных в 2014–2017 гг., и 150 пациентов, включенных в регистр в 2017–2019 гг. Проведенный анализ показал, что частота назначения ДАТ и ТАТ была одинаковой в анализируемых группах (ДАТ – 15,8 и 13,3% соответственно, $p=0,66$; ТАТ – 84,2 и 86,7% соответственно, $p=0,66$). Медиана длитель-

ности ТАТ в 2014–2017 гг. составила 2,0 мес [1,0; 6,0 мес], в 2018–2019 гг. – 1,0 мес [1,0; 5,0 мес] ($p=0,10$), что в целом соответствовало рекомендациям экспертов в отношении оптимальной стратегии МАТ у больных ФП после ЧКВ.

Выбор ППОАК, его дозы, а также состав антитромбоцитарной терапии (клопидогрел или АСК + клопидогрел) осуществлялся лечащим врачом. ТАТ была назначена 86% пациентов.

Потребность в выполнении нескольких последовательных ЧКВ у пациентов с множественным поражением коронарных артерий – КА (многоэтапное ЧКВ), связанная с возможностью выделяемой квоты обеспечить ЧКВ только на одном коронарном сосуде, не считалась конечной точкой, тем не менее требовала увеличения продолжительности МАТ.

Для достижения поставленной цели были проанализированы коронарограммы пациентов в соответствии с алгоритмом SYNTAX, за исключением больных, перенесших ранее операцию коронарного шунтирования. В дальнейшем был рассчитан индекс SYNTAX II, объединяющий клинические и ангиографические факторы риска (ФР).

Риск развития ишемического инсульта (ИИ) и системных эмболий рассчитывали по шкале CHA_2DS_2-VASc . Отягощенность пациентов сопутствующими заболеваниями определяли с помощью индекса коморбидности Charlson. Стратификация риска развития кровотечений осуществлена с использованием шкал HAS-BLED, PRECISE-DAPT.

Клиническая характеристика больных, включенных в исследование

Всего в исследование были включены 207 пациентов (146 мужчин и 61 женщина), средний возраст составлял $70,1 \pm 8,3$ года. Клиническая характеристика представлена в табл. 1. Пациенты, включенные в исследование, имели высокий риск развития инсульта и системных эмболий по шкале CHA_2DS_2-VASc – 5 [4; 6] баллов, высокий риск кровотечений по шкале HAS-BLED – 3 [3; 4] балла и большое количество сопутствующих заболеваний (индекс Charlson – 7 [5; 9]). Медиана индекса SYNTAX составила 15 [9; 22]. К моменту включения в исследование 32,9% пациентов имели опыт приема МАТ, а 30,4% пациентов антикоагулянтная терапия была назначена впервые. Сразу после планового ЧКВ ТАТ была назначена 86% больных, ДАТ – 14%. В качестве ППОАК ривароксабан был назначен 122 (58,9%) пациентам, апиксабан – 53 (25,6%), дабигатран – 32 (15,5%). В 49,3% случаев лечащие врачи выбрали уменьшенную дозу ППОАК (ривароксабан 15 мг 1 раз в сутки, апиксабан 2,5 мг 2 раза в сутки, дабигатран 110 мг 2 раза в сутки).

Таблица 1. Клиническая характеристика больных, включенных в исследование (n=207)

Показатель	Значение
Мужчины/женщины, абс. число (%)	146/61 (70,5/29,5)
Возраст, годы	70,0 [64,0; 77,0]
Артериальная гипертензия, абс. число (%)	200 (96,6)
Инфаркт миокарда в анамнезе, абс. число (%)	103 (49,8)
ХСН, абс. число (%)	145 (70,1)
ХСН с ФВ ЛЖ < 50%, абс. число (%)	56 (27,1)
Сахарный диабет, абс. число (%)	70 (33,8)
Ишемический инсульт в анамнезе, абс. число (%)	44 (21,3)
СКФ (СКД-ЕП), мл/мин/1,73 м ²	73,1; [57,3; 86,8]
СКФ (СКД-ЕП) < 60 мл/мин/1,73 м ² , абс. число (%)	56 (27,1)
Хроническая болезнь почек, абс. число (%)	62 (30,0)
Курение, абс. число (%)	84 (40,6)
Периферический атеросклероз*, абс. число (%)	96 (46,4)
Геморрагические осложнения в анамнезе, абс. число (%)	41 (19,8)
Язва желудка/двенадцатиперстной кишки в анамнезе, абс. число (%)	43 (20,8)
Эрозивный гастрит в анамнезе, абс. число (%)	68 (32,9)
Больные без опыта приема антикоагулянтной терапии, абс. число (%)	63 (30,4)
ТАТ/ДАТ в анамнезе, абс. число (%)	68 (32,9)
ТАТ, абс. число (%)	178 (86,0)
Назначение сразу после ЧКВ ДАТ, абс. число (%)	29 (14,0)
Назначение ППОАК в уменьшенной дозе, абс. число (%)	102 (49,3)
Дабигатран, абс. число (%)	32 (15,5)
Ривароксабан, абс. число (%)	122 (58,9)
Апиксабан, абс. число (%)	53 (25,6)
Оценка по шкале CHA_2DS_2-VASc , баллы	5,0 [4,0; 6,0]
Индекс Charlson	7,0 [5,0; 9,0]
Оценка по шкале HAS-BLED, баллы	3,0 [3,0; 4,0]
Оценка по шкале PRECISE-DAPT, баллы	21,0 [15,0; 31,0]
Коронарное шунтирование в анамнезе, абс. число (%)	22 (10,6)
ЧКВ в анамнезе, абс. число (%)	64 (30,9)
Индекс SYNTAX	15,0 [9,0; 22,0]
Индекс SYNTAX II	34,8 [27,9; 43,9]
Многоэтапное ЧКВ**, абс. число (%)	43 (20,8)
Количество назначенных при выписке препаратов	8 (7,0; 10,0)
Эпизодический прием НПВС, абс. число (%)	42 (20,3)
Прием ИПН, абс. число (%)	134 (64,7)

Данные представлены в виде медианы и интерквартильного размаха – Ме [25%; 75%], если не указано иное. Здесь и далее: ХСН – хроническая сердечная недостаточность; ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка; СКФ – скорость клубочковой фильтрации; ТАТ – трехкомпонентная антитромботическая терапия; ДАТ – двухкомпонентная антитромботическая терапия; ППОАК – прямые пероральные антикоагулянты; ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство; НПВС – нестероидные противовоспалительные средства; ИПН – ингибиторы протонного насоса. * – степень атеросклеротического поражения брахиоцефальных артерий и артерий нижних конечностей $\geq 50\%$, аневризма брюшного отдела аорты, процедура реваскуляризации в любом периферическом сосудистом бассейне; ** – последовательное плановое выполнение ЧКВ при поражении нескольких коронарных артерий.

На этапе включения в исследование у 150 пациентов были взяты образцы венозной крови с целью определения фактора роста и дифференцировки GDF-15, а также таких компонентов системы гемостаза, как D-димер, активность ингибитора активатора плазминогена-1 (ИАП-1) и активируемый тромбином ингибитор фибринолиза (АТИФ). У 57 больных не были собраны образцы плазмы крови, т. к. они были включены в регистр в течение 7–30 дней после выполнения ЧКВ.

GDF-15 определяли методом иммуноферментного анализа (ИФА) с использованием набора реактивов GDF-15/MIC-1 Human ELISA. Диапазон калибровки 22–4480 пг/мл. ИАП-1 определяли методом ИФА с использованием набора реактивов PAI-1 Actibind. Диапазон калибровки 1,5–30 МЕ/мл. Для определения D-димера и АТИФ использовали реактивы «Diagnostica Stago». D-димер определяли методом ИФА с использованием набора реактивов Asserachrom D-Di. Диапазон калибровки 50–2000 нг/мл. Активность АТИФ определяли фотометрическим методом с использованием набора реактивов STA Stachrom TAFI на анализаторе STA Compact. Диапазон калибровки 5–195% от нормы. В качестве нормы принимается содержание в плазме крови доноров – 100%.

Первичную конечную точку эффективности определяли как сумму исходов, включавших сердечно-сосудистую смерть, ИИ, венозные тромбоэмболические осложнения (ТЭО), ОКС, а также потребность в незапланированной реваскуляризации коронарного бассейна.

Вторичная конечная точка эффективности представляла собой сумму ОКС и незапланированных ЧКВ в связи с усугублением/возобновлением стенокардии или развитием ОКС. Данная конечная точка получила условное название «коронарные события» («КС»).

Конечной точкой безопасности послужили геморрагические осложнения 2–5-го типа по классификации BARC [16], объединившие кровотечения, при которых потребовалось обращение к врачу для дополнительного обследования, сопровождающиеся снижением уровня гемоглобина на 3 г/дл, обусловившие необходимость вмешательства, переливания крови, а также кровотечения, осложнившие операцию коронарного шунтирования, и фатальные кровотечения.

Исследование одобрено независимым этическим комитетом клинических исследований ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России.

Статистическую обработку полученных данных проводили с помощью статистического пакета программы Statistica 10.0 и MedCalc 10.0. Для оценки непараметрических количественных признаков приведены медиана и интерквартильный размах – Ме [25%; 75%]. Для оценки достоверности межгрупповых различий использованы критерии хи-квадрат и критерий Стьюдента. Поиск оптимального

значения, прогнозирующего риск развития конечных точек, проводили с помощью ROC-анализа с определением отрезного значения. Отрезное значение для исследуемого параметра выбирали на основании максимальных показателей чувствительности и специфичности. Для определения прогностической значимости показателей использовали модели многофакторной бинарной логистической регрессии. Для моделирования выживаемости и выявления прогностически значимых показателей использовали регрессионную модель пропорциональных рисков Кокса. При построении модели использовали прямой метод пошагового включения переменных. В качестве выходного параметра модель возвращала значение отношения рисков (ОР) и их 95% доверительные интервалы (ДИ). Статистически значимыми признавали различия при $p < 0,05$.

Результаты

Кровотечения у больных ФП, получавших МАТ после планового ЧКВ, и показатели, связанные с риском их развития

За время наблюдения большие и клинически значимые кровотечения (BARC 2–5) зарегистрированы у 54 (26,1%) больных. Характеристика больших и клинически значимых кровотечений по шкале BARC представлена в табл. 2.

На фоне приема ТАТ (178 пациентов) до отмены однократного антиагреганта произошло 34 больших и клинически значимых кровотечения (62,7% от общего количества зарегистрированных больших и клинически значимых кровотечений). Длительность ТАТ до развития первого большого и клинически значимого кровотечения составила 31 день [17; 150 дней], а общая медиана длительности приема ТАТ – 61 день [31; 153 дней].

В структуре геморрагических осложнений желудочно-кишечные кровотечения оказались самыми частыми ($n=25$, или 46,3%), 5 кровотечений были из верхних, а 20 из нижних отделов желудочно-кишечного тракта. Носовые кровотечения, включая требующие проведения тампонады, составили 31%. Гематурия составила 11%, кровоизлияния в склеру глаза – 6%, подкожные гематомы и кровотечения в полость рта – 4 и 2% соответственно.

Клиническая характеристика больных с геморрагическими осложнениями ($n=54$) и без них ($n=153$) представлена в табл. 3.

Таблица 2. Характеристика больших и клинически значимых кровотечений по шкале BARC

Тип кровотечения	Значение
BARC 2	49 (90,7%)
BARC 3	5 (9,3%)
BARC 4	0
BARC 5	0
Всего	54 (100%)

Таблица 3. Сравнительная характеристика больных в зависимости от наличия большого или клинически значимого кровотечения в период наблюдения (n=207)

Показатель	Больные с геморрагическими осложнениями (n=54)	Больные без геморрагических осложнений (n=153)	p
Клинические показатели			
Мужчины/женщины, абс. число (%)	33/21 (61,1/38,9)	113/40 (73,9/26,1)	0,0848
Возраст, годы	70,0 [66,0; 77,0]	71,0 [64,0; 76,0]	0,1978
Возраст >65 лет, абс. число (%)	26 (48,2)	55 (36,0)	0,1442
ТАТ, годы (%)	47 (87,0)	131 (85,6)	1,0000
Прием сразу после ЧКВ ДАТ, абс. число (%)	7 (13,0)	22 (14,4)	1,0000
Больные без опыта приема антикоагулянтной терапии, абс. число (%)	21 (38,9)	42 (27,5)	0,1709
Геморрагические осложнения в анамнезе, абс. число (%)	18 (33,3)	23 (15,0)	0,0019
Многоступенчатое ЧКВ, абс. число (%)	13 (24,1)	30 (19,6)	0,5587
Прием ППОАК в уменьшенной дозе, абс. число (%)	28 (51,9)	74 (48,4)	0,3889
Прием ИПН, абс. число (%)	39 (72,2)	95 (62,1)	0,1904
ИМТ <27 кг/м ² , абс. число (%)	8 (22,2)	37 (21,6)	1,0000
ХСН, абс. число (%)	38 (70,4)	107 (69,9)	1,0000
ХСН с ФВ ЛЖ < 50%, абс. число (%)	11 (20,4)	45 (29,4)	0,2157
Сахарный диабет, абс. число (%)	20 (37,0)	50 (32,7)	0,6167
Ишемический инсульт в анамнезе, абс. число (%)	13 (24,1)	31 (20,3)	0,5654
СКФ (СКД-ЕР) <60 мл/мин/1,73 м ² , абс. число (%)	21 (38,9)	33 (21,6)	0,0185
Хроническая болезнь почек, абс. число (%)	25 (46,3)	37 (24,2)	0,0032
Перебегающая хромота, абс. число (%)	7 (13,0)	21 (13,7)	1,0000
Язва желудка/двенадцатиперстной кишки в анамнезе, абс. число (%)	15 (27,8)	28 (18,3)	0,1717
Эрозивный гастрит в анамнезе, абс. число (%)	19 (35,2)	49 (32,0)	0,7367
Оценка по шкале CHA ₂ DS ₂ -VASc, баллы	5,0 [4,0; 6,0]	5,0 [3,5; 6,0]	0,1395
Индекс Charlson	7,0 [5,0; 9,0]	7,0 [5,0; 8,0]	0,1529
Индекс SYNTAX	14,0 [8,0; 21,0]	16,0 [9,0; 22,0]	0,4450
Индекс SYNTAX II	34,4 [26,2; 45,5]	34,8 [29,6; 43,7]	0,9067
Шкалы оценки риска кровотечений			
Оценка по шкале HAS-BLED, баллы	4,0 [3,0; 4,0]	3,0 [3,0; 4,0]	0,0002
Оценка по шкале PRECISE-DAPT, баллы	30,0 [20,0; 41,0]	20,0 [14,0; 27,0]	0,0001
Биохимические показатели			
GDF-15, пг/мл	1186,0 [987,0; 1792,0]	1287,0 [947,0; 1769,0]	0,9038
ИАП-1, ед/мл	9,9 [6,2; 16,3]	10,2 [6,4; 17,1]	0,9276
АТИФ, %	97,0 [78,0; 101,0]	91,0 [77,0; 108,0]	0,7177

Данные представлены в виде медианы и интерквартильного размаха – Ме [25%; 75%], если не указано иное. ТАТ – трехкомпонентная анти-тромботическая терапия; ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство; ДАТ – двухкомпонентная анти-тромботическая терапия; ППОАК – прямые пероральные антикоагулянты; ИПН – ингибиторы протонного насоса; ИМТ – индекс массы тела; ХСН – хроническая сердечная недостаточность; ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка; СКФ – скорость клубочковой фильтрации; GDF-15 – 15-й фактор роста и дифференцировки; ИАП-1 – ингибитор активатора плазминогена 1-го типа; АТИФ – активируемый тромбином ингибитор фибринолиза.

Как видно из табл. 3, пациенты, перенесшие большие и клинически значимые кровотечения, достоверно чаще имели геморрагические осложнения в анамнезе, хроническую болезнь почек (ХБП), а также более высокую оценку по шкалам риска кровотечений.

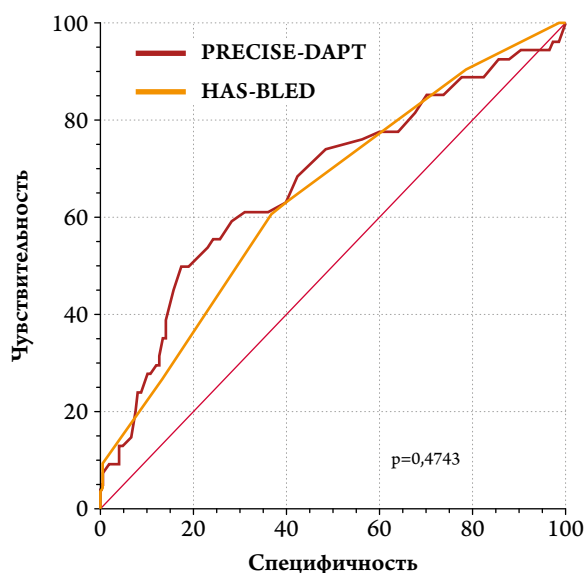
Взаимосвязи кровотечений с уровнями GDF-15 и коагуляционными показателями АТИФ и ИАП-1 не выявлено.

В последующем мы сравнили прогностическую значимость шкал оценки риска кровотечений HAS-BLED и PRECISE-DAPT с помощью ROC-анализа. Прогностическая ценность шкалы PRECISE-DAPT оказалась

сопоставимой с таковой шкалы HAS-BLED (z=0,715; p=0,4743). Отрезные точки, прогностически значимые в отношении риска развития кровотечений BARC 2–3, для шкал PRECISE-DAPT и HAS-BLED составили соответственно >30 и >3 баллов (рис. 1).

Все клинические показатели, подтвердившие свою значимость в отношении развития больших и клинически значимых кровотечений по данным многофакторного регрессионного анализа (геморрагические осложнения в анамнезе и ХБП), а также суммарные оценки по шкалам PRECISE-DAPT >30 и HAS-BLED >3 баллов были включены в модель пропорциональных рисков Кокса. Един-

Рисунок 1. Сравнение прогностической значимости шкал оценки риска кровотечений HAS-BLED и PRECISE-DAPT (%)

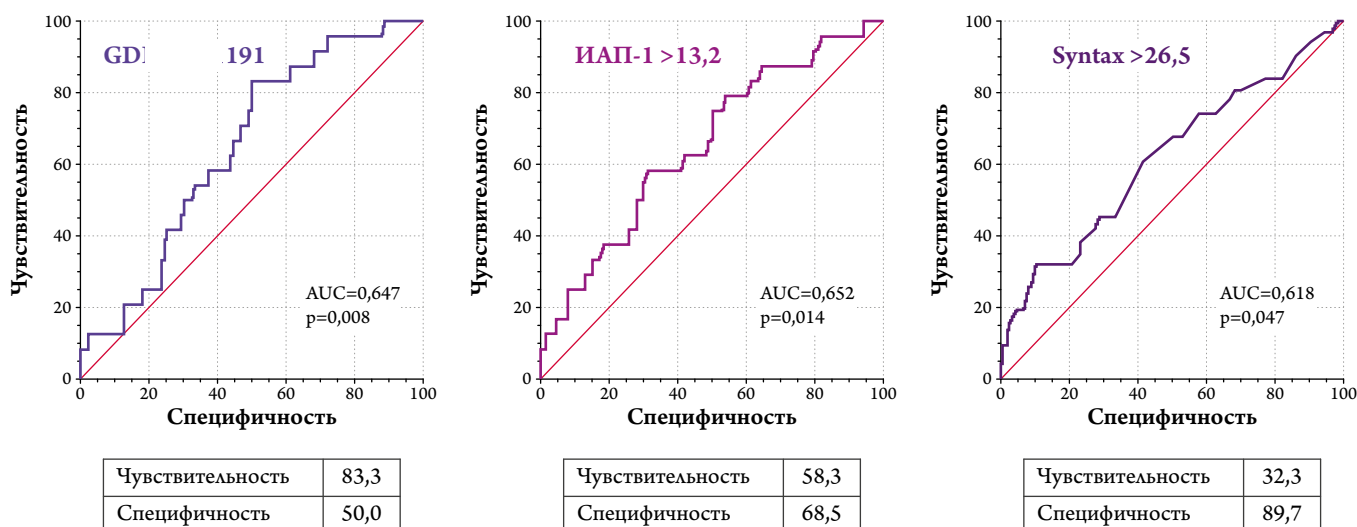


Показатель	AUC	95% ДИ	p	Связанный критерий
PRECISE-DAPT	0,671	0,601–0,735	0,0002	>30
HAS-BLED	0,646	0,576–0,712	0,0003	>3

ДИ – доверительный интервал.

ственным независимым предиктором больших и клинически значимых кровотечений оказалась суммарная оценка по шкале PRECISE-DAPT >30 баллов (ОР 3,22 при 95% ДИ от 1,89 до 5,51). Прогностическая значимость для модели многофакторного риска: хи-квадрат = 17,38; $p < 0,0001$.

Рисунок 2. Диагностическая значимость биомаркеров (GDF-15, ИАП-1) и индекса SYNTAX в отношении риска развития сердечно-сосудистых осложнений (%)



GDF-15 – 15-й фактор роста и дифференцировки; ИАП-1 – ингибитор активатора плазминогена 1-го типа.

ССО у больных ФП после планового ЧКВ и показатели, связанные с риском их развития

За время наблюдения ССО, объединившие сердечно-сосудистую смерть, ИИ, ОКС, венозные ТЭО, а также потребность в незапланированной реваскуляризации коронарного бассейна, зарегистрированы у 34 (16,4%) больных. Наиболее частой была потребность в проведении незапланированного ЧКВ ($n=17$). Смерть от ССО зарегистрирована у 10 больных, из них в одном случае от разрыва аневризмы брюшной аорты, 3 больных умерли вследствие прогрессирования сердечной недостаточности, у 2 больных произошла тромбоэмболия легочной артерии с летальным исходом, зарегистрировано 4 случая фатального ИИ, 3 больных за время наблюдения перенесли нефатальный ИИ. Нефатальный инфаркт миокарда развился у 2 пациентов. У одного пациента развился тромбоз глубоких вен нижних конечностей, у одного – тромбоз стента, установленного в почечной артерии.

Клиническая характеристика больных с ССО ($n=34$) и без них ($n=173$) представлена в табл. 4.

По результатам однофакторного анализа установлено, что пациенты, перенесшие ССО, по сравнению с пациентами без ССО чаще принимали ППОАК в уменьшенной дозе, подвергались многоэтапному и множественному стентированию и эндоваскулярным вмешательствам на хронических окклюзиях КА, имели более высокие значения индекса SYNTAX и биохимических показателей GDF-15 и ИАП-1.

По данным ROC-анализа установлено, что значения GDF-15 >1191 пг/мл и ИАП-1 >13,2 ед/мл, а также индекса SYNTAX >26,5 повышают вероятность развития ССО (рис. 2).

Таблица 4. Сравнительная характеристика больных в зависимости от наличия сердечно-сосудистых осложнений в период наблюдения (n=207)

Показатель	Больные с ССО (n=34)	Больные без ССО (n=173)	p
Клинические показатели			
Мужчины/женщины, абс. число (%)	27/7 (79,4/20,6)	119/54 (68,8/31,2)	0,3032
Возраст, годы	71,5 [64,0; 76,0]	70,0 [64,0; 77,0]	0,5599
Курение, абс. число (%)	15 (44,1)	69 (39,9)	0,7040
ТАТ, абс. число (%)	30 (88,2)	148 (85,6)	0,7932
Прием ДАТ сразу после ЧКВ, абс. число (%)	5 (14,7)	26 (15,0)	0,7932
Больные без опыта приема антикоагулянтной терапии, абс. число (%)	10 (29,4)	53 (30,6)	1,0000
Прием ППОАК в уменьшенной дозе, абс. число (%)	24 (70,6)	78 (45,1)	0,0082
ИМТ <27 кг/м ² , абс. число (%)	8 (23,5)	37 (21,4)	0,8209
Ишемический инсульт в анамнезе, абс. число (%)	9 (26,5)	35 (20,2)	0,4112
ХСН с ФВ ЛЖ < 50%, абс. число (%)	13 (38,2)	43 (24,9)	0,1385
Периферический атеросклероз, абс. число (%)	17 (50,0)	79 (45,7)	0,8490
Перебегающая хромота, абс. число (%)	4 (11,8)	24 (13,9)	1,0000
Хроническая болезнь почек, абс. число (%)	9 (26,5)	53 (30,6)	0,6873
Язва желудка/двенадцатиперстной кишки в анамнезе, абс. число (%)	5 (14,7)	38 (22,0)	0,4878
Эрозивный гастрит в анамнезе, абс. число (%)	12 (35,3)	56 (32,4)	0,8419
Сахарный диабет, абс. число (%)	11 (32,4)	58 (33,5)	1,0000
Оценка по шкале CHA ₂ DS ₂ -VASc, баллы	5,0 [4,0; 6,0]	5,0 [4,0; 6,0]	0,6311
Индекс Charlson	7,0 [6,0; 9,0]	7,0 [5,0; 9,0]	0,4073
Индекс Charlson ≥7, абс. число (%)	22 (64,7)	86 (49,7)	0,1338
CHA ₂ DS ₂ -VASc ≥5, абс. число (%)	20 (58,8)	88 (50,9)	0,4550
CHA ₂ DS ₂ -VASc ≥6, абс. число (%)	13 (38,2)	53 (30,6)	0,4229
Коронарное шунтирование в анамнезе, абс. число (%)	2 (5,9)	20 (11,6)	0,5417
ЧКВ в анамнезе, абс. число (%)	11 (32,4)	53 (30,6)	0,8412
Многоступенчатое ЧКВ, абс. число (%)	13 (38,2)	30 (17,3)	0,0101
Эпизодический прием НПВС, абс. число (%)	24 (70,6)	110 (63,6)	0,5565
Прием ИПН, абс. число (%)	5 (14,7)	37 (21,4)	0,4869
Ангиографические показатели			
Протяженное стентирование*, абс. число (%)	15 (44,1)	50 (28,9)	0,1051
Множественное стентирование**, абс. число (%)	13 (38,2)	31 (17,9)	0,0119
Эндоваскулярное вмешательство при хронической окклюзии коронарной артерии, абс. число (%)	8 (23,5)	13 (7,5)	0,0099
Индекс SYNTAX	17,0 [11,0; 29,0]	15,0 [9,0; 21,0]	0,0113
Индекс SYNTAX II	36,8 [31,2; 46,9]	34,5 [26,6; 43,2]	0,6510
Диффузное многососудистое поражение коронарного русла, абс. число (%)	13 (38,2)	50 (28,9)	0,3103
Гемодинамически значимое поражение ствола ЛКА или проксимального сегмента ПНА, абс. число (%)	13 (38,2)	61 (35,3)	0,8451
Биохимические показатели			
GDF-15, пг/мл	1501,5 [1210,0; 1968,0]	1198,5 [899,0; 1733,0]	0,0140
ИАП-1, ед/мл	14,6 [9,5; 24,9]	9,8 [6,0; 16,4]	0,0044
D-димер, нг/мл	521,0 [387,5; 755,0]	500,0 [285,0; 831,5]	0,6010

Данные представлены в виде медианы и интерквартильного размаха – Ме [25%; 75%], если не указано иное. * – суммарная длина имплантированных стентов >60 мм; ** – установка одновременно 3 стентов и более. ССО – сердечно-сосудистые осложнения; ТАТ – трехкомпонентная анти-тромботическая терапия; ДАТ – двухкомпонентная антитромботическая терапия; ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство; ППОАК – прямые пероральные антикоагулянты; ИМТ – индекс массы тела; ХСН – хроническая сердечная недостаточность; ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка; НПВС – нестероидные противовоспалительные средства; ИПН – ингибиторы протонного насоса; ПНА – передняя нисходящая артерия; ЛКА – левая коронарная артерия; GDF-15 – 15-й фактор роста и дифференцировки; ИАП-1 – ингибитор активатора плазминогена 1-го типа.

Показатели, значимость которых подтвердилась в отношении развития ССО по данным многофакторного регрессионного анализа, включая клинические ФР (многоэтапные ЧКВ, прием ППОАК в уменьшенной дозе); биохимические маркеры (GDF-15

>1191 пг/мл и ИАП-1 >13,2 ед/мл); ангиографические показатели (индекс SYNTAX >26,5 и эндоваскулярное вмешательство на хронической окклюзии КА), были включены в модель пропорциональных рисков Кокса.

Таблица 5. Сравнительная характеристика больных в зависимости от наличия коронарных осложнений в период наблюдения (n=207)

Показатель	Больные с «КС» (n=19)	Больные без «КС» (n=188)	P
Исходные характеристики пациентов			
Мужчины/женщины, абс. число (%)	14/5 (73,7/26,3)	132/56 (70,2/29,8)	1,0000
Возраст, годы	70,0 [65,0; 76,0]	70,0 [64,0; 77,0]	0,9955
Курение, абс. число (%)	7 (36,8)	77 (41,0)	0,8099
ИМТ <27 кг/м ² , абс. число (%)	3 (15,8)	42 (22,3)	0,7705
Инфаркт миокарда в анамнезе, абс. число (%)	12 (63,2)	91 (48,4)	0,2391
ХСН с ФВ ЛЖ <50%, абс. число (%)	6 (31,6)	50 (26,6)	0,5993
Периферический атеросклероз, абс. число (%)	11 (57,9)	85 (45,2)	0,3392
Хроническая болезнь почек, абс. число (%)	7 (36,8)	55 (29,3)	0,5995
Язва желудка/двенадцатиперстной кишки в анамнезе, абс. число (%)	4 (21,1)	39 (20,7)	1,0000
Эрозивный гастрит в анамнезе, абс. число (%)	7 (36,8)	61 (32,3)	0,7984
Сахарный диабет, абс. число (%)	8 (42,1)	62 (33,0)	0,4512
Оценка по шкале CHA ₂ DS ₂ -VASc, баллы	5,0 [4,0; 6,0]	5,0 [4,0; 6,0]	0,3001
Индекс Charlson	8,0 [7,0; 9,0]	6,5 [5,0; 9,0]	0,1384
Индекс Charlson ≥7, абс. число (%)	14 (73,7)	94 (50,0)	0,0563
Гемодинамически значимое поражение ствола ЛКА или проксимального сегмента ПНА, абс. число (%)	10 (52,6)	64 (34,0)	0,1328
Гемодинамически значимое поражение ствола ЛКА, абс. число (%)	2 (10,5)	18 (9,6)	1,0000
Гемодинамически значимое поражение проксимального сегмента ПНА, абс. число (%)	10 (52,6)	60 (31,9)	0,0789
Индекс SYNTAX	17,0 [13,0; 29,0]	15,0 [9,0; 21,0]	0,0714
Индекс SYNTAX >26,5	6 (33,3)	20 (12,1)	0,0251
Индекс SYNTAX II	36,9 [31,6; 46,9]	34,6 [26,8; 43,2]	0,2096
Уровень GDF-15 >1191 пг/мл	14 (82,4)	69 (51,9)	0,0198
Уровень ИАП-1 >13,2 ед/мл	9 (52,9)	44 (33,6)	0,1770
Лечение			
ТАТ, абс. число (%)	17 (89,5)	161 (85,6)	1,0000
Прием ДАТ сразу после ЧКВ, абс. число (%)	2 (10,5)	27 (14,4)	1,0000
Прием ИПН, абс. число (%)	17 (89,4)	117 (62,2)	0,0125
Многоэтапное ЧКВ, абс. число (%)	7 (36,8)	36 (19,2)	0,0799
Протяженное стентирование, абс. число (%)	9 (47,4)	56 (29,8)	0,1260
Множественное стентирование, абс. число (%)	8 (42,1)	36 (19,2)	0,0346
Эндоваскулярное вмешательство на хронической окклюзии коронарной артерии, абс. число (%)	6 (31,6)	15 (8,0)	0,0060

Данные представлены в виде медианы и интерквартильного размаха – Me [25%; 75%], если не указано иное. «КС» – «коронарные события»; ИМТ – индекс массы тела; ХСН – хроническая сердечная недостаточность; ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка; ЛКА – левая коронарная артерия; ПНА – передняя нисходящая артерия; GDF-15 – 15-й фактор роста и дифференцировки; ИАП-1 – ингибитор активатора плазминогена 1-го типа; ТАТ – трехкомпонентная антитромботическая терапия; ДАТ – двухкомпонентная антитромботическая терапия; ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство; ИПН – ингибиторы протонного насоса.

Независимыми предикторами ССО оказались прием ППОАК в уменьшенной дозе (ОР 2,5 при 95% ДИ от 1,02 до 6,15; p=0,0454), уровень GDF-15 >1191 пг/мл (ОР 3,76 при 95% ДИ от 1,26 до 11,18; p=0,0172), уровень ИАП-1 >13,2 ед/мл (ОР 2,67 при 95% ДИ от 1,13 до 6,26; p=0,0245). Прогностическая значимость для модели многофакторного риска: коэффициент хи-квадрат =17,64; p=0,0005.

Предикторы коронарных осложнений (вторичная конечная точка эффективности) у больных ФП, получающих МАТ после планового ЧКВ

Учитывая важность поиска новых факторов, определяющих риск развития «КС» у пациентов с ФП, нуждаю-

щихся в приеме МАТ, а также полученные нами результаты о роли показателей, связанных с ЧКВ по данным однофакторного анализа и ROC-анализа, мы сочли необходимым осуществить поиск предикторов вторичной конечной точки эффективности, обозначенной в виде суммы исходов: ОКС и незапланированные ЧКВ в связи с усугублением/возобновлением стенокардии или развитием ОКС.

За период наблюдения констатировано 19 «КС», из них два ОКС и 17 незапланированных ЧКВ. Клиническая характеристика больных с «КС» (n=19) и без них (n=188) представлена в табл. 5.

Пациенты, перенесшие «КС», по результатам однофакторного анализа имели более высокие значения ин-



ФОРСИГА® — НОВЫЙ ЖИЗНЕСПАСАЮЩИЙ ПРЕПАРАТ ДЛЯ ПАЦИЕНТОВ С ХСН^нФВ¹,#

СОХРАНИТЬ САМУ ЖИЗНЬ

↓ **26%**

Снижает риск СС смерти и госпитализаций по поводу СН*⁴

УДОБСТВО:

**1 таблетка
10 мг¹**



**1 раз
в сутки¹**



**без
титрации¹**

! ВКЛЮЧЕН В ЖНВЛП² И ОНЛС³

КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА ФОРСИГА®. РЕГИСТРАЦИОННЫЙ НОМЕР: ПП-002596. ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ: ФОРСИГА (FORSIGA)®. МЕЖДУНАРОДНОЕ НЕПАТЕНТОВАННОЕ НАЗВАНИЕ: ДАПАГЛИФЛОЗИН. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА: таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ: САХАРНЫЙ ДИАБЕТ 2 ТИПА у взрослых пациентов в дополнение к диете и физическим упражнениям для улучшения гликемического контроля в качестве: монотерапии, когда применение метформина невозможно ввиду непереносимости; комбинированной терапии с метформин, производными сульфонилмочевины (в том числе, в комбинации с метформин), тиазолидинонами, ингибиторами дипептидилпептидазы 4 (ДПП-4) (в том числе, в комбинации с метформин); агонистом рецепторов глуканогликоподобного полипептида-1 (ГПП-1) экстендидом пролонгированного действия в комбинации с метформин; препаратами инсулина (в том числе, в комбинации с одним или двумя гипогликемическими препаратами для перорального применения) при отсутствии адекватного гликемического контроля на данной терапии; стартовой комбинированной терапии с метформин, при целесообразности данной терапии. Сахарный диабет 2 типа у взрослых пациентов с установленным диагнозом сердечно-сосудистого заболевания или двумя и более факторами сердечно-сосудистого риска (возраст у мужчин ≥ 55 лет или ≥ 60 лет у женщин и наличие не менее одного фактора риска: дислипидемия, артериальная гипертензия, курение) для снижения риска госпитализации по поводу сердечной недостаточности. **СЕРДЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ (НД):** **НИ-ИВ функциональный класс по классификации NYHA со сниженной фракцией выброса у взрослых пациентов для снижения риска сердечно-сосудистой смерти и госпитализации по поводу сердечной недостаточности.** **ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ:** повышенная индивидуальная чувствительность к любому компоненту препарата; сахарный диабет 1-го типа; диабетический кетоацидоз; нарушение функции почек при расчетной СКФ (рСКФ) стабильно менее 45 мл/мин/1,73 м², включая нарушение функции почек тяжелой степени и терминальную стадию почечной недостаточности; при применении по показаниям «сердечная недостаточность» (в связи с ограниченным опытом применения в клинических исследованиях); наследственная непереносимость лактозы, дефицит лактазы или глюкозо-галактозная мальабсорбция; беременность и период грудного вскармливания; детский возраст до 18 лет (безопасность и эффективность не изучены). **ОСТОРОЖНОСТЬ:** печеночная недостаточность тяжелой степени, инфекции мочевыводящих путей, повышенное значение гематокрита. **ПРИМЕНЕНИЕ В ПЕРИОД БЕРЕМЕННОСТИ И ГРУДНОГО ВСКАРМЛИВАНИЯ** в связи с тем, что применение дапаглифлозина в период беременности не изучено, препарат противопоказан в период беременности. В случае диагностирования беременности терапия дапаглифлозином должна быть прекращена. Неизвестно, проникает ли дапаглифлозин и/или его неактивные метаболиты в грудное молоко. Нельзя исключать риск для новорожденных/младенцев. **СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ:** Внутрь, независимо от приема пищи, не разжевывая. Сахарный диабет 2 типа. Монотерапия: рекомендуемая доза препарата Форсига составляет 10 мг один раз в сутки. Комбинированная терапия: рекомендуемая доза препарата Форсига составляет 10 мг один раз в сутки в комбинации с метформин, производными сульфонилмочевины (в том числе, в комбинации с метформин), тиазолидинонами, ингибиторами ДПП-4 (в том числе, в комбинации с метформин); агонистом рецепторов ГПП-1 — экстендидом пролонгированного действия, в комбинации с метформин; препаратами инсулина (в том числе, в комбинации с одним или двумя гипогликемическими препаратами для перорального применения). С целью снижения риска гипогликемии при совместном назначении препарата Форсига с препаратами инсулина или препаратами, повышающими секрецию инсулина (например, с производными сульфонилмочевины), может потребоваться снижение дозы препаратов инсулина или препаратов, повышающих секрецию инсулина. Стартовая комбинированная терапия с метформин: рекомендуемая доза препарата Форсига составляет 10 мг один раз в сутки, доза метформина — 500 мг один раз в сутки. В случае неадекватного гликемического контроля дозу метформина следует увеличить. СД 2 у взрослых пациентов с установленным диагнозом сердечно-сосудистого заболевания или двумя и более факторами сердечно-сосудистого риска для снижения риска госпитализации по поводу сердечной недостаточности: рекомендуемая доза препарата Форсига составляет 10 мг один раз в сутки. **Сердечная недостаточность: рекомендуемая доза препарата Форсига составляет 10 мг один раз в сутки. Побочное действие.** Крайний обзор профиля безопасности. В клинических исследованиях СД 2 более 15000 пациентов получали терапию дапаглифлозином. Первичная оценка безопасности и переносимости проводилась в заранее запланированном анализе объединенных данных 13 краткосрочных (до 24 недель) плацебо-контролируемых исследований, в которых 2560 пациентов принимали дапаглифлозин в дозе 10 мг и 2295 пациентов получали плацебо. В исследовании дапаглифлозина в отношении сердечно-сосудистых исходов при СД 2 (DECLARE) 8574 пациента получали дапаглифлозин 10 мг и 8569 получали плацебо (медиана воздействия 48 месяцев). В общей сложности экспозиция дапаглифлозином составила 30623 пациент-лет. В исследовании дапаглифлозина в отношении сердечно-сосудистых исходов у пациентов с сердечной недостаточностью со сниженной фракцией выброса (DAPA-HF) 2368 пациентов получали дапаглифлозин 10 мг и 2368 получали плацебо (медиана воздействия 18 месяцев). Популяция включала пациентов с СД 2 и без него, и пациентов с рСКФ ≥ 30 мл/мин/1,73 м². Профиль безопасности дапаглифлозина в исследованиях был в целом схожим по изучаемым показателям. Тяжелую гипогликемию и диабетический кетоацидоз отмечали только у пациентов с сахарным диабетом. Ниже представлены НР, отмечавшиеся в плацебо-контролируемых клинических исследованиях и при пострегистрационном применении. Ни один из них не зависел от дозы препарата. НР классифицированы по частоте и классу систем и органов. Частота НР представлена в виде следующей градации: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), редко ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$), очень редко ($< 1/10000$) и неучтенной частоты (невозможно оценить по полученным данным). Инфекционные и паразитарные заболевания: часто — вульвовагинит, баланит и связанные с ними генитальные инфекции, инфекция мочевыводящих путей; нечасто — вульвовагинальный зуд, грибковые инфекционные заболевания; очень редко — некротизирующий фасциит промежности (гайгана Фурье). Нарушения со стороны обмена веществ и питания: очень часто — гипогликемия (при применении в комбинации с производными сульфонилмочевины или инсулином); нечасто — диабетический кетоацидоз (при применении при СД 2). Нарушения со стороны нервной системы: часто — головкружение. Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта: нечасто — запор, сухость во рту. Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: часто — сыпь, очень редко — ангионевротический отек. Нарушения со стороны костно-мышечной системы и соединительной ткани: часто — боль в спине. Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей: часто — дисурия, полиурия; нечасто — неустойчивость. Лабораторные и инструментальные данные: часто — дислипидемия, повышение значения гематокрита, снижение почечного клиренса креатинина на начальном этапе терапии; нечасто — повышение концентрации мочевины в крови, повышение концентрации креатинина в крови на начальном этапе терапии.

Ссылка на полную инструкцию: Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Форсига® (таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 5 мг, 10 мг). Регистрационное удостоверение ПП-002596 от 21.08.2014

ХСН^нФВ — хроническая сердечная недостаточность со сниженной фракцией выброса; СС — сердечно-сосудистый; СН — сердечная недостаточность.

* Включая неотложные обращения по причине СН. [#] Снижение относительного риска сердечно-сосудистой смерти и смерти от всех причин в группе дапаглифлозина по сравнению с плацебо в исследовании DAPA-HF.

1. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Форсига® (таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 5 мг, 10 мг). Регистрационное удостоверение ПП-002596 от 21.08.2014.

2. Перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов для медицинского применения 3. Перечень лекарств для обеспечения отдельных категорий граждан. 4. Murray J V et al., N Engl J Med. 2019;381(21):1995-2008.

Информация предназначена для специалистов здравоохранения. Имеются противопоказания. Перед назначением ознакомьтесь, пожалуйста, с полной инструкцией по медицинскому применению лекарственного препарата. ООО «АстраЗенка Фармасьютикалс», 123112, Москва, Ч/Я Красногвардейский проезд, д.21, стр.1, 30 этаж Бизнес-центр «ЮНО». Тел: +7 (495) 799-56-99, факс: +7 (495) 799-56-98 www.astrazeneca.ru

FOR-RU-7882. Дата одобрения: 24.07.2020. Дата истечения: 23.07.2022.



декса SYNTAX и GDF-15, им чаще назначалась гастропротективная терапия ингибиторами протонного насоса и чаще выполнялись множественное стентирование и вмешательство на хронической окклюзии КА.

Все показатели, подтвердившие свою значимость в отношении развития «КС» по данным многофакторного регрессионного анализа (индекс SYNTAX >26,5; уровень GDF-15 >1191 пг/мл; прием ингибиторов протонного насоса и эндоваскулярное вмешательство на хронической окклюзии КА), включены в модель пропорциональных рисков Кокса.

Независимыми предикторами «КС» оказались: уровень GDF-15 >1191 пг/мл (ОР 4,70 при 95% ДИ от 1,32 до 16,81; $p=0,0172$), индекс SYNTAX > 26,5 (ОР 4,5 при 95% ДИ от 1,45 до 13,69; $p=0,0090$), эндоваскулярное вмешательство на хронической окклюзии КА (ОР 3,21 при 95% ДИ от 1,10 до 9,33; $p=0,0326$). Прогностическая значимость для модели многофакторного риска: коэффициент хи-квадрат = 16,61; $p=0,0009$.

Обсуждение

Целью нашего исследования был поиск предикторов ССО и геморрагических осложнений у больных ИБС и ФП, принимающих МАТ после планового ЧКВ.

Пациенты, нуждающиеся в МАТ, отличаются высокой степенью коморбидности. Они имеют высокий риск развития инсульта, системных эмболий (CHA₂DS₂-VASc 5 [4; 6] баллов) и кровотечений (HAS-BLED 3 [3; 4] балла). У пациентов данной категории отмечено также большое количество сопутствующих заболеваний (индекс Charlson 7 [5; 9]). Наличие ИБС, требующей выполнения ЧКВ, ведет к повышению рисков, в том числе «КС». Медиана длительности наблюдения в нашем исследовании составила 12 [8,0; 12,0] мес. За это время ССО зарегистрированы у 16,4% пациентов. Медиана длительности приема ТАТ составила 61 [31; 153] день. Медиана длительности ТАТ до развития первого большого или клинически значимого кровотечения составила 31 [17; 150] день. Частота развития больших и клинически значимых кровотечений оказалась даже более высокой, чем частота развития ССО – 26,1%. За время наблюдения на фоне МАТ (в 86% случаев состоящей из 3 компонентов) наиболее часто регистрировались большие и клинически значимые желудочно-кишечные кровотечения (из верхних и нижних отделов желудочно-кишечного тракта), что согласуется с данными крупных регистров и наших предыдущих исследований [2, 17–19].

В настоящее время специализированной шкалы для оценки риска кровотечений у больных, принимающих МАТ, не существует. Имеются различные шкалы оценки риска кровотечений у больных, перенесших ОКС и/или ЧКВ. Одна из последних – шкала PRECISE-DAPT – объединяет 5 клинико-лабораторных показателей (возраст,

клиренс креатинина, уровни гемоглобина и лейкоцитов, кровотечение в анамнезе) и создана с целью оптимизации длительности ДАТ. Шкала PRECISE-DAPT валидизирована на когортах больных, перенесших ЧКВ и участвовавших в исследовании PLATO, а также включенных в Бернский регистр [20].

Одним из преимуществ данной шкалы является оценка клиренса креатинина как непрерывной переменной, что позволяет учесть легкую и умеренную ХБП. Хорошо известно, что клиренс креатинина ассоциируется с развитием геморрагических осложнений [21–23]. Оценка функции почек особенно актуальна в случае применения ППОАК, учитывая наличие у них почечного пути выведения (у дабигатрана – 80%, у ривароксбана – 35%, у апиксбана – 25%). По данным небольших исследований, у пациентов с ФП, принимающих ДАТ и ТАТ, прогностическая значимость PRECISE-DAPT оказалась не хуже, чем шкалы HAS-BLED [24, 25], что согласуется с данными нашего исследования. По нашим данным, единственным независимым предиктором больших и клинически значимых кровотечений оказалась суммарная оценка по шкале PRECISE-DAPT >30 баллов.

Влияние уровня GDF-15 на смертность и частоту развития инсульта у больных ФП изучалось в исследованиях ARISTOTLE, RE-LY, ENGAGE AF-TIMI 48 [13, 14, 26, 27]. Обнаружена взаимосвязь повышения уровня GDF-15 с развитием ИИ и системных эмболий, а также с наличием тромба в ушке левого предсердия и удлинением времени лизиса эуглобулинового сгустка в плазме крови у пациентов с ФП [14, 27–29]. Однако прогностическая значимость GDF-15 в многофакторной модели, включившей еще два показателя – NT-proBNP и тропонин Т, с развитием инсульта не была продемонстрирована [14, 27]. У обследованных нами больных за период наблюдения констатировано всего 7 инсультов, поэтому мы не проводили отдельную оценку взаимосвязи GDF-15 с риском развития инсульта. Тем не менее нам удалось определить прогностическую значимость уровня GDF-15 >1191 пг/мл в отношении развития как всех ССО, так и исключительно «КС», что согласуется с данными [13] о прогностической значимости GDF-15, NT-proBNP и тропонина Т в отношении смертности у больных ФП, включенных в исследование ARISTOTLE и RE-LY, а также с данными о взаимосвязи цитокина GDF-15 с сердечно-сосудистой и общей смертностью у больных ИБС [15].

Еще одним показателем, обнаружившим свое прогностическое значение в отношении ССО, оказался уровень ИАП-1 более 13,2 ед/мл. Данные небольших исследований, а также ряд мета-анализов сообщают о взаимосвязи повышения уровня ИАП-1 в плазме с «КС», смертью, сахарным диабетом, ИИ и удлинением времени лизиса эу-

глобулинового сгустка в плазме у пациентов с ФП [30–34]. Мы предполагаем, что обнаруженная нами прогностическая значимость ИАП-1 в отношении ССО отражает имеющееся у наших пациентов «бремя» атеротромбоза.

Третьим независимым предиктором ССО, по нашим данным, оказался прием уменьшенной дозы ППОАК в составе МАТ. Как упоминалось ранее, наше исследование отражает клиническую практику Института кардиологии им. А. Л. Мясникова, поэтому выбор ППОАК и его дозы в составе МАТ осуществлял лечащий врач. По результатам нашего исследования, необоснованное назначение ППОАК в уменьшенной дозе, отмеченное в 50% случаев, наряду с биомаркерами оказалось независимым предиктором всех ССО.

Наши данные согласуются с результатами регистров и небольших исследований, показавших, что частота назначения «off label» уменьшенных доз ППОАК в клинической практике достигает 40% [35–43]. При этом на основании результатов исследований [35, 42–44], а также по нашим данным [1, 2], назначение «off label» уменьшенных доз ППОАК не только не повышает безопасность лечения, но и отрицательно влияет на эффективность терапии за счет повышения частоты развития тромботических осложнений. Очевидно, что причиной назначения уменьшенных доз ППОАК служат опасения врачей относительно возможных кровотечений, особенно на фоне приема МАТ.

Тем не менее риск кровотечений и ишемических осложнений у больных ФП взаимосвязан [45], и иллюстрацией тому является то, что назначение уменьшенных доз ППОАК достоверно связано с высоким риском развития ТЭО [1, 37, 40, 44]. Несоблюдение критериев выбора дозы в отсутствие контроля антикоагуляции, создаваемой ППОАК, представляет опасность поддержания антикоагулянта в крови на низком уровне [46]. Таким образом, применение уменьшенных доз ППОАК для профилактики кардиоэмболий в отсутствие необходимых для этого критериев не представляется оправданным.

Выбор правильной дозы ППОАК в составе МАТ долгое время являлся предметом дискуссии, и до 2019 г. эксперты различных сообществ рекомендовали в составе МАТ назначать ППОАК в уменьшенных дозах. И только в рекомендациях Европейского общества кардиологов 2019 г. впервые указано на целесообразность назначения полной дозы ППОАК у больных ФП после ЧКВ [9].

По данным нашего исследования, медиана длительности ТАТ до первого большого/клинически значимого кровотечения составляла 31 день, что согласуется с мнением экспертов Европейского общества кардиологов об ограничении срока ТАТ 1 мес у большинства больных при приемлемом риске кровотечений [4, 6, 8]. При этом в европейских рекомендациях по хроническому коронарному синдрому 2019 г. считается возможным ограничить

срок ТАТ до 1 нед в случае неосложненного ЧКВ при низком риске тромбоза стента [9]. При этом эффективность такого лечения больных с высоким риском тромботических (коронарных) осложнений вызывает сомнения. В исследовании AUGUSTUS в группе пациентов, принимающих АСК ≤ 6 дней после ЧКВ, отмечена отчетливая тенденция к повышению частоты «КС» [47]. Согласно экспертному мнению, не исключено, что разница могла быть более существенной при включении в исследование большего числа пациентов [48]. Исходя из изложенного, представляется крайне важным четко идентифицировать группу пациентов, имеющих высокий риск «КС». Экспертами обозначены многочисленные признаки высокого риска «КС» [7]. По нашим данным, три показателя определяют риск «КС» у больных ФП, подвергнутых плановому ЧКВ. Возможности воздействия на показатель, отражающий стресс-индуцированную активацию цитокина GDF-15, в настоящее время неизвестны. Два других предиктора (вмешательство на окклюзированной КА и индекс SYNTAX $> 26,5$) отражают состояние коронарного русла больного и не свидетельствуют в пользу выполнения ЧКВ у пациентов с подобными характеристиками. Тем не менее в случае проведения ЧКВ таким больным оно должно быть одноэтапным, так как выполнение многоэтапных ЧКВ негативно влияет на прогноз ССО, в том числе за счет увеличения длительности ТАТ.

Ограничениями в нашей работе явились небольшое число наблюдений и конечная точка эффективности, объединяющая сердечно-сосудистую смерть, ИИ, венозные ТЭО, ОКС, а также потребность в незапланированной реваскуляризации коронарного бассейна.

Заключение

В условиях клинической практики пациенты со стабильной ишемической болезнью сердца в сочетании с фибрилляцией предсердий, перенесшие чрескожное коронарное вмешательство и нуждающиеся в многокомпонентной антитромботической терапии, характеризуются одновременно высокими рисками инсульта, кровотечений, большим количеством сопутствующей патологии. Половина (по нашим данным, 49,3%) подобных больных получают прямые пероральные антикоагулянты в составе многокомпонентной антитромботической терапии в необоснованно уменьшенных дозах. Медиана длительности трехкомпонентной антитромботической терапии (прямые пероральные антикоагулянты + ацетилсалициловая кислота + клопидогрел) до первого большого или клинически значимого кровотечения составляет 31 день, а частота больших и клинически значимых (определяющих прогноз) кровотечений в течение года наблюдения составляет 26%, что превышает частоту связанных с тромбозом осложнений, равную 16%.

Установлено, что фактором, ассоциированным с риском кровотечения, является суммарная оценка по шкале PRECISE-DAPT >30 баллов. Выявлены три новых независимых предиктора сердечно-сосудистых осложнений: прием уменьшенной дозы прямых пероральных антикоагулянтов, уровень 15-го фактора роста и дифференцировки >1191 пг/мл и содержание ингибитора активатора плазминогена 1-го типа >13,2 ед/мл. Независимыми предикторами коронарных осложнений, объединивших потребность в незапланированной реваскуляризации

в связи с развитием острого коронарного синдрома и/или усугублением/возобновлением стенокардии, являются индекс SYNTAX >26,5, проведение чрескожного коронарного вмешательства на хронической окклюзии артерии и уровень 15-го фактора роста и дифференцировки >1191 пг/мл.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Статья поступила 05.04.20

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Krivosheeva E.N., Kropacheva E.S., Panchenko E.P., Samko A.N. Thrombotic and hemorrhagic complications in atrial fibrillation patients, undergoing elective percutaneous coronary intervention. *Therapeutic Archive*. 2019;91(9):38–46. [Russian: Кривошеева Е.Н., Кропачева Е.С., Панченко Е.П., Самко А.Н. Тромботические и геморрагические осложнения у больных фибрилляцией предсердий, перенесших плановое чрескожное коронарное вмешательство. *Терапевтический архив*. 2019;91(9):38–46]. DOI: 10.26442/00403660.2019.09.000297
2. Krivosheeva E.N., Kropacheva E.S., Panchenko E.P., Zemlyanskaya O.A., Samko A.N. Efficacy and safety of direct oral anticoagulants and warfarin in atrial fibrillation patients as part of multicomponent antithrombotic therapy. *Russian Cardiology Bulletin*. 2020;15(2):46–56. [Russian: Кривошеева Е.Н., Кропачева Е.С., Панченко Е.П., Землянская О.А. Самко А.Н. Эффективность и безопасность прямых оральных антикоагулянтов и варфарина у больных фибрилляцией предсердий в составе многокомпонентной антитромботической терапии. *Кардиологический вестник*. 2020;15(2):46–56]. DOI: 10.36396/MS.2020.81.60.007
3. van Rein N, Heide-Jørgensen U, Lijfering WM, Dekkers OM, Sørensen HT, Cannegieter SC. Major Bleeding Rates in Atrial Fibrillation Patients on Single, Dual, or Triple Antithrombotic Therapy: Results From a Nationwide Danish Cohort Study. *Circulation*. 2019;139(6):775–86. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.036248
4. 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
5. Golitsyn S.P., Panchenko E.P., Kropacheva E.S., Layovich L.Yu., Maikov E.B., Mironov N.Yu. et al. Eurasian clinical recommendations on diagnosis and treatment of atrial fibrillation. *Eurasian heart journal*. 2019;4:4–85. [Russian: Голицын С.П., Панченко Е.П., Кропачева Е.С., Лайович Л.Ю., Майков Е.Б., Миронов Н.Ю. и др. Диагностика и лечение фибрилляции предсердий. *Евразийский кардиологический журнал*. 2019;4:4–85]
6. Valgimigli M, Bueno H, Byrne RA, Collet J-P, Costa F, Jeppsson A et al. 2017 ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACTS: The Task Force for dual antiplatelet therapy in coronary artery disease of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *European Heart Journal*. 2018;39(3):213–60. DOI: 10.1093/eurheartj/ehx419
7. 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
8. Lip GYH, Collet J-P, Haude M, Byrne R, Chung EH, Fauchier L et al. 2018 Joint European consensus document on the management of antithrombotic therapy in atrial fibrillation patients presenting with acute coronary syndrome and/or undergoing percutaneous cardiovascular interventions: a joint consensus document of the European Heart Rhythm Association (EHRA), European Society of Cardiology Working Group on Thrombosis, European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI), and European Association of Acute Cardiac Care (ACCA) endorsed by the Heart Rhythm Society (HRS), Asia-Pacific Heart Rhythm Society (APHRS), Latin America Heart Rhythm Society (LAHRS), and Cardiac Arrhythmia Society of Southern Africa (CASSA). *EP Europace*. 2019;21(2):192–3. DOI: 10.1093/europace/euy174
9. 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
10. Angiolillo DJ, Goodman SG, Bhatt DL, Eikelboom JW, Price MJ, Moliterno DJ et al. Antithrombotic Therapy in Patients With Atrial Fibrillation Treated With Oral Anticoagulation Undergoing Percutaneous Coronary Intervention: A North American Perspective—2018 Update. *Circulation*. 2018;138(5):527–36. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.034722
11. Hagström E, James SK, Bertilsson M, Becker RC, Himmelmann A, Husted S et al. Growth differentiation factor-15 level predicts major bleeding and cardiovascular events in patients with acute coronary syndromes: results from the PLATO study. *European Heart Journal*. 2016;37(16):1325–33. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv491
12. Hijazi Z, Oldgren J, Lindbäck J, Alexander JH, Connolly SJ, Eikelboom JW et al. The novel biomarker-based ABC (age, biomarkers, clinical history)-bleeding risk score for patients with atrial fibrillation: a derivation and validation study. *Lancet (London, England)*. 2016;387(10035):2302–11. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)00741-8
13. Hijazi Z, Oldgren J, Lindbäck J, Alexander JH, Connolly SJ, Eikelboom JW et al. A biomarker-based risk score to predict death in patients with atrial fibrillation: the ABC (age, biomarkers, clinical history) death risk score. *European Heart Journal*. 2018;39(6):477–85. DOI: 10.1093/eurheartj/ehx584
14. Berg DD, Ruff CT, Jarolim P, Giugliano RP, Nordio F, Lanz HJ et al. Performance of the ABC Scores for Assessing the Risk of Stroke or Systemic Embolism and Bleeding in Patients With Atrial Fibrillation in ENGAGE AF-TIMI 48. *Circulation*. 2019;139(6):760–71. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.038312
15. Wollert KC, Kempf T, Wallentin L. Growth Differentiation Factor 15 as a Biomarker in Cardiovascular Disease. *Clinical Chemistry*. 2017;63(1):140–51. DOI: 10.1373/clinchem.2016.255174
16. 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
17. Koskinas KC, Räber L, Zanchin T, Wenaweser P, Stortecky S, Moschovitis A et al. Clinical Impact of Gastrointestinal Bleeding in Patients Undergoing Percutaneous Coronary Interventions. *Circulation: Cardiovascular Interventions*. 2015;8(5):e002053. DOI: 10.1161/CIRCINTERVENTIONS.114.002053
18. Lamberts M, Olesen JB, Ruwald MH, Hansen CM, Karasoy D, Kristensen SL et al. Bleeding after initiation of multiple antithrombotic drugs, including triple therapy, in atrial fibrillation patients following myocardial infarction and coronary intervention: a nationwide cohort study. *Circulation*. 2012;126(10):1185–93. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.112.114967
19. Kropacheva E.S., Zemlyanskaya O.A., Panchenko E.P., Dobrovolsky A.B., Krivosheeva E.N. Safety of long-term therapy with warfarin: hemorrhage

- frequency and clinical predictors (results of a prospective 15-year follow-up). *Atherothrombosis*. 2017;1:145–62. [Russian: Кропачева Е.С., Землянская О.А., Панченко Е.П., Добровольский А.Б., Кривошеева Е.Н. Безопасность длительной терапии варфарином: частота кровотечений и клинические предикторы их развития (результаты проспективного 15-летнего наблюдения). *Атеротромбоз*. 2017;1:145–62]. DOI: 10.21518/2307-1109-2017-1-145-162
20. Costa F, van Klaveren D, James S, Heg D, Räber L, Feres F et al. Derivation and validation of the predicting bleeding complications in patients undergoing stent implantation and subsequent dual antiplatelet therapy (PRECISE-DAPT) score: a pooled analysis of individual-patient datasets from clinical trials. *Lancet* (London, England). 2017;389(10073):1025–34. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)30397-5
21. Olesen JB, Lip GYH, Kamper A-L, Hommel K, Køber L, Lane DA et al. Stroke and bleeding in atrial fibrillation with chronic kidney disease. *New England Journal of Medicine*. 2012;367(7):625–35. DOI: 10.1056/NEJMoal1105594
22. Banerjee A, Fauchier L, Vourc'h P, Andres CR, Taillandier S, Halimi JM et al. A Prospective Study of Estimated Glomerular Filtration Rate and Outcomes in Patients With Atrial Fibrillation. *Chest*. 2014;145(6):1370–82. DOI: 10.1378/chest.13-2103
23. Bonde AN, Lip GYH, Kamper A-L, Fosbøl EL, Staerk L, Carlson N et al. Renal Function and the Risk of Stroke and Bleeding in Patients With Atrial Fibrillation: An Observational Cohort Study. *Stroke*. 2016;47(11):2707–13. DOI: 10.1161/STROKEAHA.116.014422
24. Yoshida R, Ishii H, Morishima I, Tanaka A, Morita Y, Takagi K et al. Performance of HAS-BLED, ORBIT, PRECISE-DAPT, and PARIS risk score for predicting long-term bleeding events in patients taking an oral anticoagulant undergoing percutaneous coronary intervention. *Journal of Cardiology*. 2019;73(6):479–87. DOI: 10.1016/j.jcc.2018.10.013
25. Choi SY, Kim MH, Lee KM, Jang CH, Choi JY. P4791 Performance of the HAS-BLED, ATRIA, and PRECISE-DAPT Bleeding Risk Scores in Atrial Fibrillation Patients Using Antiplatelet Agents or Oral Anticoagulants. *European Heart Journal*. 2019;40(Suppl 1):ehz745.1167. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz745.1167
26. Wallentin L, Hijazi Z, Andersson U, Alexander JH, De Caterina R, Hanna M et al. Growth Differentiation Factor 15, a Marker of Oxidative Stress and Inflammation, for Risk Assessment in Patients With Atrial Fibrillation: Insights From the Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation (ARISTOTLE) Trial. *Circulation*. 2014;130(21):1847–58. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.011204
27. Hijazi Z, Lindbäck J, Alexander JH, Hanna M, Held C, Hylek EM et al. The ABC (age, biomarkers, clinical history) stroke risk score: a biomarker-based risk score for predicting stroke in atrial fibrillation. *European Heart Journal*. 2016;37(20):1582–90. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw054
28. Hu XF, Zhan R, Xu S, Wang J, Wu J, Liu X et al. Growth differentiation factor 15 is associated with left atrial/left atrial appendage thrombus in patients with nonvalvular atrial fibrillation. *Clinical Cardiology*. 2018;41(1):34–8. DOI: 10.1002/clc.22844
29. Matusik PT, Malecka B, Lelakowski J, Undas A. Association of NT-proBNP and GDF-15 with markers of a prothrombotic state in patients with atrial fibrillation off anticoagulation. *Clinical Research in Cardiology*. 2020;109(4):426–34. DOI: 10.1007/s00392-019-01522-x
30. Corban MT, Prasad A, Nesbitt L, Loeffler D, Herrmann J, Lerman LO et al. Local Production of Soluble Urokinase Plasminogen Activator Receptor and Plasminogen Activator Inhibitor-1 in the Coronary Circulation Is Associated With Coronary Endothelial Dysfunction in Humans. *Journal of the American Heart Association*. 2018;7(15):e009881. DOI: 10.1161/JAHA.118.009881
31. Jung RG, Motazedian P, Ramirez FD, Simard T, Di Santo P, Visintini S et al. Association between plasminogen activator inhibitor-1 and cardiovascular events: a systematic review and meta-analysis. *Thrombosis Journal*. 2018;16(1):12. DOI: 10.1186/s12959-018-0166-4
32. Jung RG, Simard T, Di Santo P, Labinaz A, Moreland R, Duchez A-C et al. Performance of plasminogen activator inhibitor-1 as a biomarker in patients undergoing coronary angiography: Analytical and biological considerations. *Diabetes and Vascular Disease Research*. 2019;16(5):478–82. DOI: 10.1177/1479164119845123
33. Drabik L, Koniecznyńska M, Undas A. Clot Lysis Time Predicts Stroke During Anticoagulant Therapy in Patients with Atrial Fibrillation. *Canadian Journal of Cardiology*. 2020;36(1):119–26. DOI: 10.1016/j.cjca.2019.08.001
34. Wu N, Chen X, Cai T, Wu L, Xiang Y, Zhang M et al. Association of Inflammatory and Hemostatic Markers With Stroke and Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation: A Systematic Review and Meta-analysis. *Canadian Journal of Cardiology*. 2015;31(3):278–86. DOI: 10.1016/j.cjca.2014.12.002
35. Steinberg BA, Shrader P, Pieper K, Thomas L, Allen LA, Ansell J et al. Frequency and Outcomes of Reduced Dose Non-Vitamin K Antagonist Anticoagulants: Results From ORBIT-AF II (The Outcomes Registry for Better Informed Treatment of Atrial Fibrillation II). *Journal of the American Heart Association*. 2018;7(4):e007633. DOI: 10.1161/JAHA.117.007633
36. Ruiz Ortiz M, Muñoz J, Raña Míguez P, Roldán I, Marín F, Asunción Esteve-Pastor M et al. Inappropriate doses of direct oral anticoagulants in real-world clinical practice: prevalence and associated factors. A subanalysis of the FANTASIA Registry. *EP Europace*. 2018;20(10):1577–83. DOI: 10.1093/europace/eux316
37. Okumura Y, Yokoyama K, Matsumoto N, Tachibana E, Kuronuma K, Oiwa K et al. Current use of direct oral anticoagulants for atrial fibrillation in Japan: Findings from the SAKURA AF Registry. *Journal of Arrhythmia*. 2017;33(4):289–96. DOI: 10.1016/j.joa.2016.11.003
38. Staerk L, Gerds TA, Lip GYH, Ozenne B, Bonde AN, Lamberts M et al. Standard and reduced doses of dabigatran, rivaroxaban and apixaban for stroke prevention in atrial fibrillation: a nationwide cohort study. *Journal of Internal Medicine*. 2018;283(1):45–55. DOI: 10.1111/joim.12683
39. Barra ME, Fanikos J, Connors JM, Sylvester KW, Piazza G, Goldhaber SZ. Evaluation of Dose-Reduced Direct Oral Anticoagulant Therapy. *The American Journal of Medicine*. 2016;129(11):1198–204. DOI: 10.1016/j.amjmed.2016.05.041
40. Shrestha S, Baser O, Kwong WJ. Effect of Renal Function on Dosing of Non-Vitamin K Antagonist Direct Oral Anticoagulants Among Patients With Nonvalvular Atrial Fibrillation. *Annals of Pharmacotherapy*. 2018;52(2):147–53. DOI: 10.1177/1060028017728295
41. Lavoie K, Turgeon M-H, Brais C, Larochelle J, Blais L, Farand P et al. Inappropriate dosing of direct oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. *Journal of Atrial Fibrillation*. 2016;9(4):1478. DOI: 10.4022/jafib.1478
42. Ikeda T, Ogawa S, Kitazono T, Nakagawara J, Minematsu K, Miyamoto S et al. Outcomes associated with under-dosing of rivaroxaban for management of non-valvular atrial fibrillation in real-world Japanese clinical settings. *Journal of Thrombosis and Thrombolysis*. 2019;48(4):653–60. DOI: 10.1007/s11239-019-01934-6
43. Arbel R, Sergienko R, Hammerman A, Greenberg-Dotan S, Batat E, Avnery O et al. Effectiveness and Safety of Off-Label Dose-Reduced Direct Oral Anticoagulants in Atrial Fibrillation. *The American Journal of Medicine*. 2019;132(7):847–855.e3. DOI: 10.1016/j.amjmed.2019.01.025
44. Paciaroni M, Agnelli G, Caso V, Silvestrelli G, Seiffge DJ, Engelter S et al. Causes and Risk Factors of Cerebral Ischemic Events in Patients With Atrial Fibrillation Treated With Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants for Stroke Prevention: The RENo Study. *Stroke*. 2019;50(8):2168–74. DOI: 10.1161/STROKEAHA.119.025350
45. Mennuni MG, Halperin JL, Bansilal S, Schoos MM, Theodoropoulos KN, Meelu OA et al. Balancing the Risk of Bleeding and Stroke in Patients With Atrial Fibrillation After Percutaneous Coronary Intervention (from the AVIATOR Registry). *The American Journal of Cardiology*. 2015;116(1):37–42. DOI: 10.1016/j.amjcard.2015.03.033
46. Hirsh Raccab B, Rottenstreich A, Zacks N, Matok I, Danenberg HD, Polak A et al. Appropriateness of direct oral anticoagulant dosing and its relation to drug levels in atrial fibrillation patients. *Journal of Thrombosis and Thrombolysis*. 2019;47(4):550–7. DOI: 10.1007/s11239-019-01815-y
47. Lopes RD, Hong H, Alexander JH. Antithrombotic therapy after acute coronary syndrome and/or percutaneous coronary intervention in atrial fibrillation: finding the sweet spot. *European Heart Journal*. 2019;40(46):3768–70. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz823
48. Mehta SR. Refining Antithrombotic Therapy for Atrial Fibrillation and Acute Coronary Syndromes or PCI. *New England Journal of Medicine*. 2019;380(16):1580–1. DOI: 10.1056/NEJMe1902214

Бражник В. А.^{1,2}, Минушкина Л. О.², Хасанов Н. Р.³,
Космачева Е. Д.⁴, Чичкова М. А.², Эрлих А. Д.⁵, Затейщиков Д. А.^{1,2}

¹ ГБУЗ «ГКБ № 51» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия

² ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» УД Президента России, Москва, Россия

³ ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Казань, Россия

⁴ ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Краснодар, Россия

⁵ ГБУЗ «ГКБ № 29 им. Н. Э. Баумана» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия

РИСК РАЗВИТИЯ ИШЕМИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА У БОЛЬНЫХ, ПЕРЕНЕСШИХ ОБОСТРЕНИЕ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА

Цель	Создание модели оценки риска развития инсульта у больных, перенесших обострение ишемической болезни сердца и госпитализированных в стационары, включенные в сосудистую программу.
Материал и методы	В исследование были включены 1803 больных с острым коронарным синдромом (ОКС) из 4 учреждений Москвы, Казани, Астрахани и Краснодара, на базе которых реализована сосудистая программа. Средний возраст больных составил $64,9 \pm 12,78$ года, 62,1% – мужчины. Больные наблюдались в течение 1 года после выписки. Внешнюю валидацию полученной прогностической модели проводили на когорте пациентов с ОКС, включенных в исследование РЕКОРД-3.
Результаты	Всего за время наблюдения зарегистрировано 42 ишемических инсульта. Риск развития ишемического инсульта был ассоциирован с наличием у больных мерцательной аритмии (отношение шансов – ОШ 2,640; $p=0,037$), сахарного диабета (ОШ 2,718; $p=0,041$), хронической сердечной недостаточности (ОШ 7,049; $p=0,011$). Протективными факторами были уровень холестерина липопротеинов высокой плотности >1 ммоль/л (ОШ 0,629; $p=0,041$), проведение чрескожного коронарного вмешательства при индексной госпитализации (ОШ 0,412; $p=0,042$), применение антикоагулянтов (ОШ 0,670; $p=0,049$) и достижение целевых значений артериального давления (ОШ 0,604; $p=0,023$). Разработанная на основе данных регрессионного анализа прогностическая модель обладала хорошей прогностической ценностью (площадь под ROC-кривой 0,780), чувствительность модели 80%, специфичность 64,6%. Диагностическая ценность других шкал оценки риска оказалась несколько ниже – для шкалы GRACE площадь под ROC-кривой – $0,692 \pm 0,0245$, для CHA ₂ DS ₂ -VASc – $0,708 \pm 0,0334$. При внешней валидации шкалы на базе данных исследования РЕКОРД-3 диагностическая ценность оказалась ниже, но также была удовлетворительной (площадь под ROC-кривой 0,651), чувствительность модели 78,9%, специфичность – 52,3%.
Заключение	В результате проведенного нами исследования была разработана простая клиническая шкала, которая, возможно, позволит выявлять группы риска развития инсульта точнее, чем это можно сделать с использованием стандартных шкал.
Ключевые слова	Острый коронарный синдром; инсульт; реваскуляризация; шкала риска
Для цитирования	Brazhnik V. A., Minushkina L. O., Khasanov N. R., Kosmacheva E. D., Chichkova M. A., Erlich A. D. et al. The Risk of Developing Ischemic Stroke in Patients After Exacerbation of Ischemic Heart Disease. <i>Kardiologiya</i> . 2020;60(8):46–53. [Russian: Бражник В. А., Минушкина Л. О., Хасанов Н. Р., Космачева Е. Д., Чичкова М. А., Эрлих А. Д. и др. Риск развития ишемического инсульта у больных, перенесших обострение ишемической болезни сердца. <i>Кардиология</i> . 2020;60(8):46–53]
Автор для переписки	Минушкина Лариса Олеговна. E-mail: minushkina@mail.ru

Среди тромботических осложнений у больных, перенесших эпизод обострения ишемической болезни сердца (ИБС), ишемические инсульты составляют отдельную проблему, ассоциируясь с выраженной инвалидизацией и высокой смертностью. Частота данного осложнения в регистре GRACE составила примерно 0,34% за 2 нед после индексного события [1], а при двухлетнем наблюдении может достигать 3% [2]. Из факторов риска (ФР) развития инсульта прогностически значимыми были возраст, пол, этническая принадлежность, систолическое и диастолическое артериальное давление (АД),

уровень общего холестерина (ХС), ХС липопротеинов высокой плотности (ЛВП) и ХС липопротеинов низкой плотности (ЛНП), наличие сахарного диабета (СД), курение, прием антигипертензивных, гиполипидемических и антитромбоцитарных препаратов [3], а также факторы, входящие в шкалу CHA₂DS₂-VASc [4].

В то же время валидированные данные, касающиеся риска развития инсульта у перенесших обострение ИБС больных российской популяции, отсутствуют.

Цель исследования: создание модели оценки риска развития инсульта у больных, перенесших обострение

ИБС и госпитализированных в стационары, включенные в сосудистую программу.

Материал и методы

Представленная работа основана на результатах инициативного открытого наблюдательного многоцентрового исследования, организованного кафедрой терапии, кардиологии и функциональной диагностики с курсом нефрологии ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» УД Президента РФ.

Для данного анализа использованы данные исследования ОРАКУЛ II, в которое включались больные с острым коронарным синдромом (ОКС), имевшие показания к проведению чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) в связи с индексным эпизодом. Критерием невключения пациента в исследование было отсутствие возможности контакта с пациентом после выписки. Все пациенты при включении подписывали информированное согласие на участие в исследовании. В период 2014–2017 гг. в исследование были включены 1803 больных из 4 учреждений Москвы, Казани, Астрахани и Краснодара, на базе которых в соответствии с федеральным проектом «Борьба с сердечно-сосудистыми заболеваниями» были созданы специализированные сосудистые отделения. Подробно критерии включения пациентов в исследование были описаны нами ранее [5].

Проведение исследования одобрено решением заседания Этического комитета ФГБУ «Учебно-научный медицинский центр» (с 2015 г. «Центральная государственная медицинская академия») Управления делами Президента РФ (протокол № 14/14 от 20.10.2014).

Информацию о неблагоприятных исходах заболевания получали при контрольных осмотрах или телефонных контактах, проводившихся на 25, 90, 180 и 360-й дни от момента включения. В качестве первичной конечной

точки рассматривали смерть от любой причины, причину которой верифицировали по результатам аутопсии (если она проводилась), данным выписок, амбулаторных карт и другой медицинской документации. В данном фрагменте исследования проанализированы все случаи инсультов. Тип инсульта верифицировали по данным медицинской документации и данных визуализирующих исследований (при их наличии).

Внешнюю валидацию полученной прогностической модели проводили на когорте пациентов, включенных в исследование РЕКОРД-3 [6]. Клиническая характеристика больных представлена в табл. 1. Пациенты двух когорт были сопоставимы по возрасту, полу, индексу массы тела. Среди включенных в наше исследование в 2014 г. была больше доля больных, имевших ОКС с подъемом сегмента ST (ОКСпST), существенно больше доля больных, получивших ЧКВ в связи с индексным событием, больше больных с мерцательной аритмией (МА) и получающих антикоагулянты.

Статистическую обработку полученных данных проводили с помощью пакетов статистических программ SPSS 23.0, MedCalc 19.0,3 и STATA 14.0. После проведения оценки распределения протяженных переменных для анализа применяли непараметрические методы расчета. Для протяженных переменных рассчитывали средние величины и их ошибки ($M \pm m$). Дискретные величины сравнивали с помощью критерия хи-квадрат Пирсона. Анализ чувствительности для выявления различий между центрами в рамках многоцентрового исследования проводили методом регрессии с помощью статистического пакета программ STATA 14.0. Оценку независимости влияния клинических показателей проводили методом логистической регрессии. Параметры, продемонстрировавшие статистическую значимость в ходе однофакторного анализа, были

Таблица 1. Клиническая характеристика больных

Показатель	ОРАКУЛ II	РЕКОРД-3	p
Всего больных	1803	2370	–
Мужчины	1120 (62,1%)	1440 (60,8%)	0,393
Возраст при включении, годы	64,9 $\pm$ 12,78	64,2 $\pm$ 11,963	0,069
ИМТ, кг/м ²	28,5 $\pm$ 4,94	28,96 $\pm$ 5,078	0,330
ОКСпST	682 (37,8%)	821 (34,6%)	0,032
ИМ в анамнезе	529 (29,3%)	781 (33%)	0,01
АГ в анамнезе	1584 (87,9%)	2035 (86%)	0,072
Инсульт в анамнезе	213 (11,8%)	165 (7%)	0,0001
ХСН до настоящей госпитализации	907 (50,3%)	1129 (48%)	0,141
Сахарный диабет	410 (22,7%)	446 (19%)	0,003
Курение	498 (27,6%)	647 (27,0%)	0,666
Мерцательная аритмия	311 (17,2%)	313 (13%)	0,0002
Терапия антикоагулянтами	137 (7,6%)	122 (5%)	0,0005
ЧКВ при индексной госпитализации	1013 (56,2%)	680 (31,3%)	<0,0001

ИМТ – индекс массы тела; ОКСпST – острый коронарный синдром с подъемом сегмента ST; ИМ – инфаркт миокарда; АГ – артериальная гипертензия; ХСН – хроническая сердечная недостаточность; ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство.

включены в многофакторный анализ. Данные представлены в виде отношения шансов (ОШ) и его 95% доверительного интервала (ДИ). Анализ клинической ценности, диагностической точности тестируемых шкал проводился путем построения характеристических кривых (receiver operator characteristic curve, ROC-кривых) для каждого диагностического критерия и вычисления площади под этими кривыми (area under curve, AUC). Для каждого тестируемого диагностического критерия рассчитывали чувствительность и специфичность. Для всех видов анализов значимыми считали результаты при $p < 0,05$.

Результаты

Наблюдение продолжалось в течение 1 года (медиана срока наблюдения 366 дней). В результате наблюдения было зарегистрировано 228 случаев смерти (144 коронарные смерти, 14 – смертей от инсульта, 25 – от декомпенсации сердечной недостаточности, 6 – от тромбоэмболии легочной артерии). Было зафиксировано 158 повторных нефатальных эпизодов ОКС. Всего в течение периода наблюдения в исследовании ОРАКУЛ II было зарегистрировано 45 инсультов – 42 ишемических и 3 геморрагических: 20 инсультов произошли в пе-

Таблица 2. Клиническая характеристика больных в зависимости от исхода: развития ишемического инсульта или без него

Показатель	Больные без инсульта (n=1761)	Больные с ишемическим инсультом (n=42)	p
Мужчины/женщины	1096 (62,2%)/665 (37,8%)	24 (57,1%)/18 (42,9%)	0,754
Возраст на момент включения в исследование, годы	64,72±12,765	70,98±11,889	0,002
Возраст 75 лет и старше	480 (27,3%)	15 (35,7%)	0,228
ИМТ, кг/м ²	28,52±4,941	26,64±4,463	0,024
ОКСпСТ	587 (33,4%)	16 (38,1%)	0,204
Анамнез ИБС	1265 (72,0%)	34 (81,0%)	0,199
Анамнез ИМ	516 (29,3%)	13 (31,0%)	0,879
АГ	1539 (87,6%)	42 (100%)	0,015
Достижение целевых уровней АД на момент выписки из стационара	1100 (71,5%)	15 (35,7%)	0,001
Мерцательная аритмия	295 (16,8%)	16 (38,1%)	0,001
Анамнез инсульта	208 (11,8%)	5 (11,9%)	0,897
Сахарный диабет	402 (23,0%)	8 (19,0%)	0,551
Сахарный диабет и нарушение толерантности к глюкозе	525 (29,8%)	15 (35,7%)	0,024
Аортальный стеноз	101 (5,7%)	3 (7,1%)	0,622
ХСН до индексной госпитализации	870 (49,6%)	35 (83,3%)	0,0001
Атеросклероз периферических артерий	445 (25,5%)	20 (47,6%)	0,001
Атеросклероз БЦА	343 (19,5%)	19 (45,2%)	0,0052
Атеросклероз сосудов нижних конечностей	140 (7,9%)*	4 (9,5%)*	0,8016
Курение	488 (28,1%)	10 (23,8%)	0,304
Употребление алкоголя	797 (46,1%)	19 (45,2%)	0,915
ОСН II–IV класса по Killip	382 (21,7%)	16 (38,1%)	0,001
Рецидив ОКС в период госпитализации	20 (1,7%)	3 (8,1%)	0,021
Эпизоды тяжелой ишемии в течение госпитализации	125 (7,4%)	3 (7,5%)	0,008
ХБП	641 (36,8%)	27 (64,3%)	0,001
Клиренс креатинина, мл/мин при индексной госпитализации	81,94±34,166	67,60±30,909	0,014
Общий холестерин, ммоль/л при индексной госпитализации	5,51±1,436	5,21±1,016	0,132
ХС ЛНП, ммоль/л при индексной госпитализации	3,24±1,524	3,22±0,657	0,926
ХС ЛВП, ммоль/л при индексной госпитализации	1,18±0,505	0,99±0,271	0,031
ХС ЛВП>, 1 ммоль/л при индексной госпитализации	1002 (56,9%)	13 (31,0%)	0,001
Глюкоза при индексной госпитализации	8,06±3,812	7,86±3,847	0,737
Повышение маркеров повреждения миокарда при индексном событии	1504 (87,0%)	29 (69,0%)	0,047
ЧКВ в период индексной госпитализации	997 (56,7%)	15 (35,7%)	0,022
Назначение антиагрегантной терапии на момент выписки из стационара	1654 (94,1%)	38 (90,5%)	0,087
Назначение пероральных антикоагулянтов на момент выписки из стационара	133 (7,6%)	2 (4,7%)	0,02
Назначение статинов на момент выписки из стационара	1555 (88,5%)	35 (83,3%)	0,358

ИМТ – индекс массы тела; ОКСпСТ – острый коронарный синдром с подъемом сегмента ST; ИБС – ишемическая болезнь сердца; ИМ – инфаркт миокарда; АГ – артериальная гипертензия; АД – артериальное давление; ХСН – хроническая сердечная недостаточность; БЦА – брахиоцефальные артерии; ОСН – острая сердечная недостаточность; ОКС – острый коронарный синдром; ХБП – хроническая болезнь почек; ХС ЛНП – холестерин липопротеинов низкой плотности; ХС ЛВП – холестерин липопротеинов высокой плотности; ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство. * – часть пациентов имела сочетанное поражение сонных артерий и артерий нижних конечностей.

риод первичной госпитализации – 10 в первые 9 дней от момента развития ОКС (из них 1 геморрагический), остальные 10 – с 10-го дня до момента выписки из стационара. 14 инсультов были фатальными. Геморрагические инсульты были зарегистрированы на 4, 14 и 50-й дни от момента ОКС; 2 пациентов страдали МА и получали пероральные антикоагулянты, у 1 больного была тяжелая резистентная к лечению артериальная гипертензия (АГ). В дальнейшем мы проанализировали клинические особенности больных, у которых развились ишемические инсульты (n=42). Больные, у которых развился геморрагический инсульт, считались в данном виде анализа больными с благоприятным исходом до момента неблагоприятного исхода, а в дальнейшем получали статус «потеряны для наблюдения». Клиническая характеристика больных, в зависимости от развития у них неблагоприятного исхода «ишемический инсульт», представлена в табл. 2.

Обращает внимание, что больные, перенесшие ишемические инсульты в период наблюдения, были старше, чаще имели АГ и реже хорошо контролировали АД. У этих больных чаще фиксировались нарушения углеводного обмена, отмечалось более выраженное нарушение функции почек, больные чаще имели периферический атеросклероз, МА и хроническую сердечную недостаточность (ХСН). Больные, перенесшие инсульт, реже подвергались ЧКВ при индексной госпитализации и реже получали терапию антикоагулянтами.

Для оценки влияния различных клинических факторов на риск развития инсульта был проведен одно- и многофакторный логистический регрессионный анализ. Учитывая возможные различия в тактике ведения больных между центрами был проведен анализ чувствительности. Для ряда показателей отличия от референсного центра (Москва) оказались достоверными (Приложение 1). При проведении регрессионного анализа были применены поправочные коэффициенты (Приложение 2). Данные анализа представлены в табл. 3.

Таблица 3. Факторы, ассоциирующиеся с риском развития инсульта у больных, перенесших обострение ИБС

Фактор	Однофакторный анализ		Многофакторный анализ		Многофакторный анализ (модель с приведением с учетом различий между центрами)	
	ОШ (95% ДИ)	р	ОШ (95% ДИ)	р	ОШ (95% ДИ)	р
Возраст, увеличение на 10 лет	1,512 (от 1,178 до 1,940)	0,015	1,145 (от 0,732 до 1,790)	0,553	1,272 (от 0,536 до 3,547)	0,798
ИМТ, кг/м ²	0,921 (от 0,860 до 0,986)	0,018	0,968 (от 0,569 до 1,645)	0,996	0,978 (от 0,526 до 1,848)	0,886
АГ	4,47 (от 0,02 до 44,69)	0,877	–	–	–	–
Достижение целевых уровней АД на момент выписки из стационара	0,33 (от 0,17 до 0,63)	0,001	0,604 (от 0,214 до 0,906)	0,023	0,687 (от 0,294 до 0,928)	0,028
Мерцательная аритмия	3,04 (от 1,61 до 5,75)	0,001	2,640 (от 1,532 до 5,057)	0,037	2,202 (от 1,367 до 4,986)	0,039
Сахарный диабет и нарушение толерантности к глюкозе	2,68 (от 1,16 до 6,17)	0,02	2,718 (от 1,473 до 6,237)	0,041	2,689 (от 1,246 до 8,334)	0,047
ХСН до настоящей госпитализации	5,08 (от 2,24 до 11,49)	0,001	7,049 (от 1,557 до 31,913)	0,011	5,967 (от 1,023 до 28,443)	0,022
ОСН II–IV класса по Killip при поступлении	3,04 (от 1,52 до 6,07)	0,002	2,447 (от 0,911 до 6,569)	0,076	1,998 (от 0,869 до 4,998)	0,098
Атеросклероз периферических артерий	2,65 (от 1,43 до 4,91)	0,002	1,465 (от 0,510 до 4,211)	0,476	1,888 (от 0,635 до 3,297)	0,121
Рецидив ОКС в период индексной госпитализации	1,017 (от 0,31 до 3,34)	0,978	–	–	–	–
ХБП	3,09 (от 1,63 до 5,85)	0,001	2,013 (от 0,685 до 5,914)	0,221	2,013 (от 0,685 до 5,914)	0,221
Клиренс креатинина при индексной госпитализации	0,985 (от 0,973 до 1,027)	0,103	–	–	–	–
ХС ЛВП при индексной госпитализации	0,287 (от 0,092 до 0,890)	0,031	0,645 (от 0,275 до 1,513)	0,314	0,784 (от 0,128 до 2,689)	0,462
ХС ЛВП >1 ммоль/л при индексной госпитализации	0,324 (от 0,147 до 0,712)	0,005	0,629 (от 0,311 до 0,996)	0,041	0,629 (от 0,311 до 0,996)	0,041
Повышение маркеров повреждения миокарда при индексном событии	1,051 (от 0,244 до 4,525)	0,947	–	–	–	–
ЧКВ при индексной госпитализации	0,418 (от 0,216 до 0,809)	0,01	0,412 (от 0,169 до 0,987)	0,042	0,458 (от 0,124 до 0,898)	0,041
Терапия антикоагулянтами при выписке из стационара	0,746 (от 0,553 до 0,986)	0,047	0,670 (от 0,580 до 0,907)	0,049	0,667 (от 0,546 до 0,928)	0,049

ОШ – отношение шансов; ДИ – доверительный интервал; ИМТ – индекс массы тела; ИМ – инфаркт миокарда; АГ – артериальная гипертензия; АД – артериальное давление; ХСН – хроническая сердечная недостаточность; ОСН – острая сердечная недостаточность; ОКС – острый коронарный синдром; ХБП – хроническая болезнь почек; ХС ЛВП – холестерин липопротеинов высокой плотности; ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство.

Таблица 4. Шкала определения риска ишемического инсульта после ОКС

Фактор	Баллы
Достижение целевого АД к моменту выписки из стационара	-1
Мерцательная аритмия	+3
Хроническая сердечная недостаточность	+2
Сахарный диабет или нарушение толерантности к глюкозе	+2
Хроническая болезнь почек	+1
ХС ЛВП > 1 ммоль/л	-1
ЧКВ в связи с индексным событием	-1
Прием антикоагулянтов на момент выписки из стационара	-3

ОКС – острый коронарный синдром; АД – артериальное давление; ХС ЛВП – холестерин липопротеинов высокой плотности; ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство.

На основе данных регрессионного анализа была построена клиническая модель расчета риска развития инсульта. Коэффициенты регрессии были приведены к целочисленным значениям. Полученные при расчете баллы представлены в (табл. 4).

Полученная диагностическая модель обладала высокой диагностической ценностью. Классификация была адекватной и соответствовала критерию Хосмера–Лемешова (хи-квадрат 2,465; $p=0,789$). Площадь под ROC-кривой составила 0,780 (рис. 1). Чувствительность шкалы составила 80%, специфичность – 64,6%.

Разработанная шкала оценки риска развития инсульта была протестирована на когорте пациентов регистра РЕКОРД-3 (рис. 2). За время наблюдения (1 год) было зарегистрировано 33 инсульта. В базе данных отсутствовали све-

Рисунок 1. ROC-анализ разработанной прогностической шкалы (%)

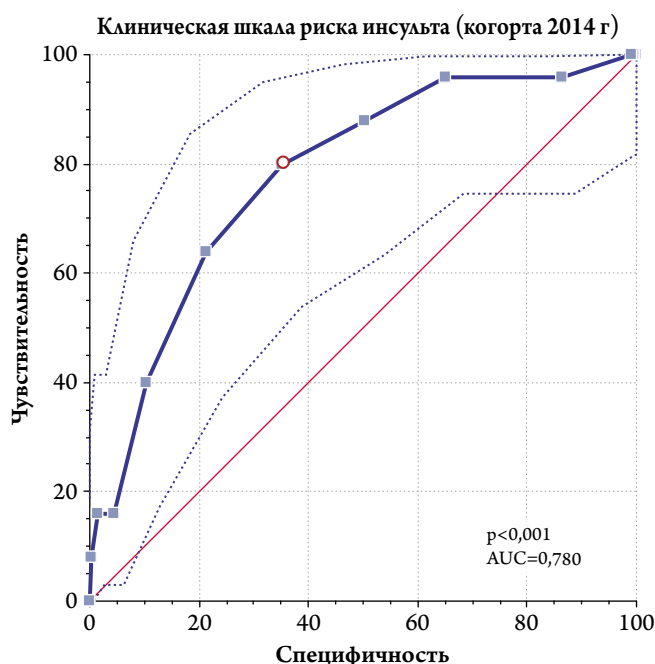
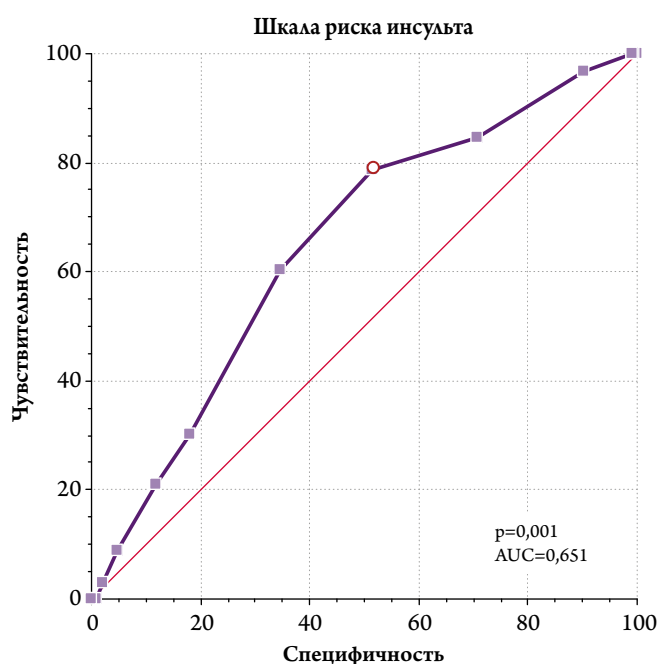


Рисунок 2. Валидация шкалы риска развития инсульта на базе данных регистра РЕКОРД-3 (%)



дения о характере инсульта (геморрагический или ишемический). Кроме того, не было данных об уровне ХС ЛВП. Прогностическая ценность шкалы при этих ограничениях оказалась ниже (площадь под ROC-кривой 0,651), чувствительность модели составила 78,9%, специфичность – 52,3%.

Для оценки риска развития инсульта использовали также количество баллов по шкалам CHA₂DS₂-VASc и GRACE. Сравнение диагностической ценности разных

Рисунок 3. Диагностическая ценность разных шкал оценки риска развития инсульта у больных, перенесших эпизод обострения ишемической болезни сердца (%)

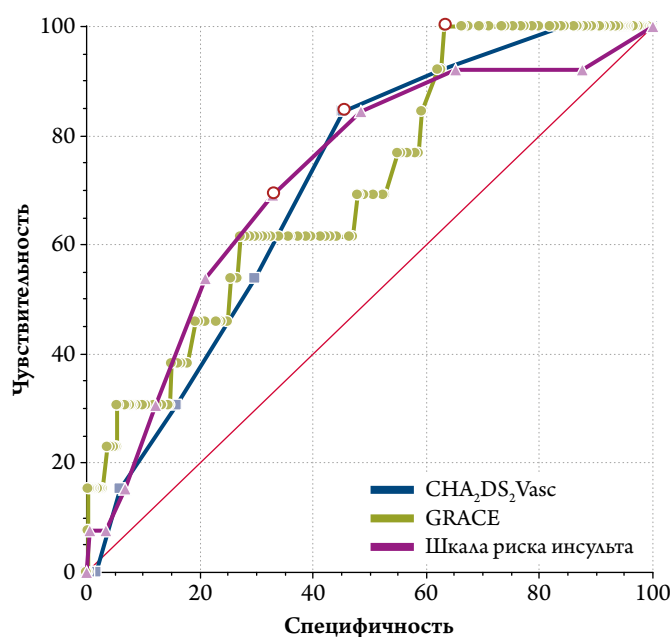


Таблица 5. Диагностическая ценность разных шкал оценки риска развития инсульта

Шкала	Площадь под ROC-кривой	Чувствительность, %	Специфичность, %	p (к шкале риска инсульта)
Шкала риска инсульта	0,780±0,0452	80,0	64,6	–
GRACE	0,692±0,0245	72,2	63,9	0,0838
CHA ₂ DS ₂ -VASc	0,708±0,0334	73,8	42,6	0,2002

шкал проводили с использованием площади под ROC-кривыми (рис. 3). В табл. 5 представлены параметры площади под ROC-кривой, чувствительности и специфичности для всех тестируемых шкал.

Обсуждение

Итак, мы проанализировали клинические предикторы инсульта после перенесенного эпизода ОКС. В нашу прогностическую модель на основании многофакторного регрессионного анализа вошли наличие у больного МА, хронической болезни почек (ХБП), СД и ХСН, которые были ФР, а также достижение больным целевых уровней АД, высокий уровень ХС ЛВП, проведенное при индексной госпитализации ЧКВ и терапия антикоагулянтами, которые были протективными факторами. Следует отметить, что многие из приведенных факторов также демонстрировали ассоциацию с риском развития инсульта ранее, в том числе в исследованиях, включающих больных ОКС. Так, по данным американского регистра, включавшего более 73 тыс. больных, наблюдавшихся в 2008–2011 гг., независимо ассоциированными с риском развития инсульта оказались возраст, женский пол, афроамериканская или испанская расы, ХБП, ХСН, СД и МА. Гиперлипидемия в анамнезе до эпизода ОКС носила протективный характер [2]. В международном многоцентровом исследовании PROMETHEUS, включавшем 19 914 больных с ОКС, в течение 1 года наблюдения было зарегистрировано 244 инсульта (у 1,5% больных). Перенесенные инсульты были одним из факторов, увеличивающих смертность после ОКС. Среди факторов, ассоциированных с развитием инсульта, оказались предшествующая цереброваскулярная болезнь, инфаркт миокарда с подъемом и без подъема ST (меньший риск развития инсульта был у больных нестабильной стенокардией), анамнез АГ, курение, женский пол и возраст. Протективным было назначение статинов при выписке [7]. Такие факторы, как проведение ЧКВ и прием антикоагулянтов, при многофакторном анализе существенно не повлияли на риск развития инсульта, в отличие от данных нашего исследования, в котором проведение ЧКВ при индексной госпитализации было протективным фактором. Анализ данных исследования PROMETHEUS показал, что больные, перенесшие ЧКВ в связи с данным эпизодом ОКС, чаще получают оптимальную медикаментозную терапию – антигипертензивную и антитром-

ботическую. На фоне оптимальной терапии оказались ниже смертность и риск развития повторных сердечно-сосудистых осложнений. Число инсультов также было несколько меньше, хотя достоверных различий не зафиксировано, возможно, в связи с недостаточным объемом выборки [8]. Еще одно исследование показало, что больные, перенесшие ЧКВ, оказываются более приверженными к гиполипидемической терапии и чаще достигают целевых концентраций ХС ЛНП, что также может вносить вклад в снижение риска неблагоприятных исходов [9]. Таким образом, возможным механизмом влияния ЧКВ на риск развития инсульта является большая приверженность больных, перенесших реваскуляризацию, к медикаментозной терапии.

Активно обсуждается значение МА как одного из ФР развития инсульта. В испанском регистре ОКС доля больных с МА составила около 12%, что меньше, чем в нашей группе больных. Риск развития инсульта после ОКС у больных, имевших МА, был в 2 раза выше. Антикоагулянты при этом были назначены только 50% больных МА, что совпадает с нашими данными. Назначение антикоагулянтов оказалось протективным в отношении инсульта. В качестве одного из предикторов риска развития инсульта в исследовании рассматривалась оценка по шкале CHA₂DS₂-VASc, которая обладала прогностическим значением и у больных МА, и у больных с ОКС, не имевших МА [10].

Значение МА как ФР развития инсульта неоднократно подтверждено при анализе 2 национальных регистров больных ОКС, проведенных в Италии: частота развития инсультов составила 1,7% у больных МА и 0,4% у больных без МА (p=0,04) [11].

В большом мета-анализе, включавшем 14 исследований и более 290 тыс. больных, было показано, что при ОКС впервые выявленная МА является самостоятельным ФР развития инсульта, особенно у больных с ОКСпСТ. Эта ассоциация сохранялась после стандартизации групп по основным ФР, входящим в шкалу CHA₂DS₂-VASc [12].

В нашем исследовании МА была одним из независимых ФР, вошедших в прогностическую модель. Следует отметить, что назначение антикоагулянтов было протективным фактором, равным по значению наличию МА. Это может свидетельствовать о том, что в данной группе больных значительная часть инсультов может носить кардиоэмболический характер.

Приложение 1. Достоверность отличий данных центров Астрахани, Казани и Краснодара от референсного центра (Москва) в анализе чувствительности

Фактор	Астрахань (n=389)	Казань (n=309)	Краснодар (n=141)
Возраст	0,99019	0,77424	0,51144
ИМТ, кг/м ²	0,99955	0,73694	0,51507
Артериальная гипертензия	0,33190	0,82335	0,50125
Достижение целевых уровней АД на момент выписки из стационара	0,00966	0,00230	0,29123
Мерцательная аритмия	0,78647	0,79160	0,51649
Сахарный диабет и нарушение толерантности к глюкозе	0,01724	0,00037	0,17970
ХСН до настоящей госпитализации	0,00599	0,01596	0,22986
ОСН II–IV класса по Killip при поступлении	0,93469	0,82854	0,46717
Атеросклероз периферических артерий	0,05985	0,01072	0,11570
Рецидив ОКС в период индексной госпитализации	0,98635	0,79463	0,42548
ХБП	0,00985	0,00236	0,22309
Клиренс креатинина при индексной госпитализации	0,99997	0,69472	0,59276
ХС ЛВП при индексной госпитализации	0,87604	0,75746	0,72486
ХС ЛВП >1 ммоль/л при индексной госпитализации	0,81175	0,78046	0,71012
Повышение маркеров повреждения миокарда при индексном событии	0,14159	0,05932	0,09997
ЧКВ при индексной госпитализации	0,87831	0,85006	0,40382
Терапия антикоагулянтами при выписке из стационара	0,06991	0,20884	0,24568

Приложение 2. Поправочные коэффициенты для факторов, входящих в регрессионную модель и используемых при построении финальной регрессионной модели

Фактор	Москва (n=967) Референсный центр	Астрахань (n=389)	Казань (n=309)	Краснодар (n=141)
Достижение целевых уровней АД на момент выписки из стационара	1,0	0,86219 (от 0,20918 до 1,51520)	–0,98572 (от –1,61959 до –0,35185)	Без поправки
Сахарный диабет и нарушение толерантности к глюкозе	1,0	–1,03263 (от –1,88246 до –0,18280)	–1,17573 (от –1,82266 до –0,52879)	Без поправки
ХСН до настоящей госпитализации	1,0	–1,18560 (от –2,03115 до –0,34004)	–0,79705 (от –1,44533 до –0,14877)	Без поправки
Атеросклероз периферических артерий	1,0	Без поправки	–0,86897 (от –1,53640 до –0,20154)	Без поправки
ХБП	1,0	–0,85530 (от –1,50482 до –0,20579)	–0,98734 (от –1,62368 до –0,35099)	Без поправки

ИМТ – индекс массы тела; ХСН – хроническая сердечная недостаточность; ОСН – острая сердечная недостаточность; ХБП – хроническая болезнь почек; ХС ЛВП – холестерин липопротеидов высокой плотности; ХС ЛНП – холестерин липопротеидов низкой плотности; ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство.

Одним из факторов, ассоциированных с инсультом в нашей прогностической модели, был уровень ХС ЛВП, оказавшийся протективным. Подобных данных, касающихся больных с ОКС, нет, но подобные закономерности были ранее выявлены у больных СД [13], АГ [14] и в общей популяции (исследование Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis) [15].

Полученная нами клиническая шкала оценки риска развития инсульта обладала хорошей прогностической значимостью и достаточно высокой чувствительностью и специфичностью. Следует отметить, что шкалы GRACE и CHA₂DS₂-VASc имели в нашем исследовании несколько меньшую прогностическую ценность. Эти же шкалы были протестированы на когорте из 4227 больных с ОКС, наблюдавшихся в течение 5 лет после выписки из стационара в Испании. За время наблюдения было зарегистрировано 183 случая инсульта, однако только 16% из них бы-

ли связаны с наличием у больных МА. Шкалы GRACE и CHA₂DS₂-VASc обладали не очень высокой диагностической ценностью – площади под ROC-кривой составили 0,62 и 0,60 соответственно. Чувствительность шкалы CHA₂DS₂-VASc была выше, но специфичность ниже, чем у шкалы GRACE [16].

Заключение

Таким образом, в результате проведенного нами исследования была разработана достаточно простая клиническая шкала, которая, возможно, позволит выявлять группы риска развития инсульта точнее, чем это можно сделать с использованием стандартных шкал.

Авторы не заявляют конфликт интересов.

Статья поступила 15.05.20

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Park KL, Budaj A, Goldberg RJ, Anderson FA, Agnelli G, Kennelly BM et al. Risk-Prediction Model for Ischemic Stroke in Patients Hospitalized With an Acute Coronary Syndrome (from the Global Registry of Acute Coronary Events [GRACE]). *The American Journal of Cardiology*. 2012;110(5):628–35. DOI: 10.1016/j.amjcard.2012.04.040
2. Yaghi S, Pilot M, Song C, Blum CA, Yakhkind A, Silver B et al. Ischemic Stroke Risk After Acute Coronary Syndrome. *Journal of the American Heart Association*. 2016;5(7):e002590. DOI: 10.1161/JAHA.115.002590
3. Goff DC, Lloyd-Jones DM, Bennett G, Coady S, D'Agostino RB, Gibbons R et al. 2013 ACC/AHA Guideline on the Assessment of Cardiovascular Risk: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2014;129(25 suppl 2):S49–73. DOI: 10.1161/01.cir.0000437741.48606.98
4. Guerra F, Scappini L, Maolo A, Campo G, Pavasini R, Shkoza M et al. CHA(2)DS(2)-VASc risk factors as predictors of stroke after acute coronary syndrome: A systematic review and meta-analysis. *European Heart Journal: Acute Cardiovascular Care*. 2018;7(3):264–74. DOI: 10.1177/2048872616673536
5. Averkova A.O., Brazhnik V.A., Koroleva O.S., Zubova E.A., Hasanov N.R., Chichkov Yu.M. et al. Acute coronary syndrome in young patients with familial hypercholesterolemia based on the results of Oracul II observation trial. *Medical news of the North Caucasus*. 2017;12(1):5–8. [Russian: Аверкова А.О., Бражник В.А., Королева О.С., Зубова Е.А., Хасанов Н.Р., Чичков Ю.М. и др. Особенности течения острого коронарного синдрома у молодых больных с гиперлипидемией по данным наблюдательного проекта ОРАКУЛ II. Медицинский вестник Северного Кавказа. 2017;12(1):5–8]. DOI: 10.14300/mnnc.2017.12001
6. Erlikh A.D., Gratsiansky N.A. Registry of Acute Coronary Syndromes 'RECORD-3'. Characteristics of Patients and Treatment During Initial Hospitalization. *Kardiologiia*. 2016;56(4):16–24. [Russian: Эрлих А.Д., Грацианский Н.А. Российский регистр острого коронарного синдрома 'РЕКОРД-3'. Характеристика пациентов и лечение до выписки из стационара. Кардиология. 2016;56(4):16–24]. DOI: 10.18565/cardio.2016.4.16-24
7. Chandiramani R, Chen H, Aoi S, Giustino G, Claessen B, Sartori S et al. Incidence, predictors and impact of stroke on mortality among patients with acute coronary syndromes following percutaneous coronary intervention – Results from the PROMETHEUS registry. *Catheterization and Cardiovascular Interventions*. 2020;95(5):885–92. DOI: 10.1002/ccd.28369
8. Ge Z, Baber U, Claessen BE, Farhan S, Chandrasekhar J, Li SX et al. The prevalence, predictors and outcomes of guideline-directed medical therapy in patients with acute myocardial infarction undergoing PCI, an analysis from the PROMETHEUS registry. *Catheterization and Cardiovascular Interventions*. 2019;93(3):E112–9. DOI: 10.1002/ccd.27860
9. Wang Y, Yan BP, Nichol MB, Tomlinson B, Lee VWY. Real-world study of low-density lipoprotein cholesterol levels and cardiovascular outcomes in Chinese: A retrospective cohort study in post-percutaneous coronary intervention acute coronary syndrome patients. *International Journal of Cardiology*. 2017;249:18–24. DOI: 10.1016/j.ijcard.2017.07.016
10. Cordero A, Rodriguez-Mañero M, García-Acuña JM, Bertomeu-González V, Agra-Bermejo R, Cid B et al. Incidence and predictors of stroke in patients discharged with the diagnosis of acute coronary syndrome. *International Journal of Cardiology*. 2019;276:20–5. DOI: 10.1016/j.ijcard.2018.10.082
11. Lucà F, Caretta G, Vagnarelli F, Marini M, Iorio A, Di Fusco SA et al. Clinical characteristics, management and outcomes of patients with acute coronary syndrome and atrial fibrillation: real-world data from two nationwide registries in Italy. *Journal of Cardiovascular Medicine*. 2020;21(2):99–105. DOI: 10.2459/JCM.0000000000000911
12. Luo J, Li H, Qin X, Liu B, Zhao J, Maihe G et al. Increased risk of ischemic stroke associated with new-onset atrial fibrillation complicating acute coronary syndrome: A systematic review and meta-analysis. *International Journal of Cardiology*. 2018;265:125–31. DOI: 10.1016/j.ijcard.2018.04.096
13. Shen Y, Shi L, Nauman E, Katzmarzyk PT, Price-Haywood EG, Bazzano AN et al. Inverse Association Between HDL (High-Density Lipoprotein) Cholesterol and Stroke Risk Among Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. *Stroke*. 2019;50(2):291–7. DOI: 10.1161/STROKEAHA.118.023682
14. Zheng J, Sun Z, Zhang X, Li Z, Guo X, Xie Y et al. Non-traditional lipid profiles associated with ischemic stroke not hemorrhagic stroke in hypertensive patients: results from an 8.4 years follow-up study. *Lipids in Health and Disease*. 2019;18(1):9. DOI: 10.1186/s12944-019-0958-y
15. Reina SA, Llabre MM, Allison MA, Wilkins JT, Mendez AJ, Arnan MK et al. HDL cholesterol and stroke risk: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Atherosclerosis*. 2015;243(1):314–9. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2015.09.031
16. Álvarez-Álvarez B, Raposeiras-Roubín S, Abu-Assi E, Cambeiro-González C, Gestal-Romaní S, López-López A et al. Is 6-month GRACE risk score a useful tool to predict stroke after an acute coronary syndrome? *Open Heart*. 2014;1(1):e000123. DOI: 10.1136/openhrt-2014-000123

Юрпольская Л. А.¹, Шляппо М. А.¹, Макаренко В. Н.¹,
Свободов А. А.¹, Левченко Е. Г.¹, Макаренко М. В.¹, Поромов А. А.²

¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр сердечно-сосудистой хирургии им. А. Н. Бакулева»
Минздрава России, Москва, Россия

² ФГБНУ «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток им. И. И. Мечникова», Москва, Россия

Методика 4D магнитно-резонансной томографии потока в изучении кровотока у пациентов с коарктацией аорты в отдаленные сроки после операции

Цель	Комплексная оценка кровотока в грудной аорте с применением программы 4D обработки магнитно-резонансных (МР)-изображений сердца и сосудов («4D Flow») у пациентов с коарктацией аорты в отдаленном послеоперационном периоде.
Материал и методы	МР-исследование сердца проведено 10 пациентам (7 мальчиков и 3 девочки) в возрасте от 8 до 13 лет, (медиана 9,5 [8,3; 10,8] года), перенесшим операцию резекции коарктации аорты с анастомозом «конец-в-конец» в возрасте от 2 нед жизни до 10 мес. МР-исследование проводили на МР-томографе 1,5 Тесла, использовали многоканальную поверхностную катушку для сканирования, электрокардиографическую синхронизацию и специализированный пакет импульсных последовательностей для сканирования сердца. Для оценки кровотока применяли программу 4D обработки МР-изображений сердца и сосудов («4D Flow»). Из параметров кровотока анализировали объем кровотока в секунду, максимальную скорость кровотока, максимальную и минимальную площадь кровотока на уровнях: восходящая аорта, дуга, перешеек, нисходящая аорта и градиент давления на уровне максимального сужения аорты. По 3D-МР-изображениям оценивали геометрию аорты. Формирование, распределение и траектории кровотока анализировали по картам векторов, частиц потока («particle trace») и траекторий кровотока («stream line»). Статистическая обработка выполнена с помощью пакета Statistica 6.0 StatSoft Inc.
Результаты	У всех пациентов в систолу выявлено ускорение потока в области остаточного сужения аорты, у 4 наблюдался дополнительный вихревой поток ниже области сужения аорты, спиральный поток в нисходящей аорте. Градиент давления на перешейке был напрямую связан с индексом массы миокарда левого желудочка ($r=0,65$; $p=0,04$) и показателями кровотока в восходящей и нисходящей аорте ($p=0,03$; $p=0,026$). Не получено достоверной связи показателей кровотока с геометрией дуги (Н/Л). При оценке отсроченного МР-контрастирования фиброзные изменения миокарда не обнаружены только у одного пациента. Выраженность фиброза имела обратную корреляцию с фракцией выброса правого желудочка ($r=0,65$; $p=0,04$) и прямую – с градиентом давления на перешейке аорты ($r=0,63$; $p=0,05$).
Заключение	Программа 4D обработки МР-изображений сердца и сосудов позволяет в естественных условиях детально изучать кровотоки, дает потенциальные преимущества в комплексном обследовании пациентов с коарктацией аорты при динамическом наблюдении. Для окончательного утверждения характера связи между измененным кровотоком в грудной аорте и маркерами патологии, оставшейся после коррекции, необходимы более крупные исследования и длительное наблюдение за пациентами с выявленными патологическими паттернами кровотока (изменения скорости и объема кровотока на протяжении всей грудной аорты в сочетании с нарушением нормальной геометрии потока в течение сердечного цикла).
Ключевые слова	4D магнитно-резонансная томография кровотока; коарктация аорты; пороки сердца.
Для цитирования	Yurpolskaya L. A., Shlyappo M. A., Makarenko V. N., Svobodov A. A., Levchenko E. G., Makarenko M. V. et al. 4D FLOW Magnetic Resonance Imaging in the Study of Blood Flow in Patients With Aortic Coarctation in the Long-Term After Surgery. <i>Kardiologiya</i> . 2020;60(8):54–64. [Russian: Юрпольская Л. А., Шляппо М. А., Макаренко В. Н., Свободов А. А., Левченко Е. Г., Макаренко М. В. и др. Методика 4D магнитно-резонансной томографии потока в изучении кровотока у пациентов с коарктацией аорты в отдаленные сроки после операции. <i>Кардиология</i> . 2020;60(8):54–64]
Автор для переписки	Юрпольская Людмила Анатольевна. E-mail: layurpolskaya@bakulev.ru

Коарктация аорты (КоАо), известная и описанная в прошлых столетиях, продолжает вызывать интерес современных исследователей и врачей. По данным ведущих мировых кардиохирургических клиник, у детей с устраненной

в периоде новорожденности и раннем возрасте КоАо сохраняется высокий риск развития тяжелых осложнений (артериальной гипертензии, нарушений ритма сердца, нарушений мозгового кровообращения, аневризм аорты и сосудов

головного мозга, острого коронарного синдрома) и внезапной смерти в молодом возрасте [1–4]. Доказано, что устранение КоАо не восстанавливает физиологическую гемодинамику в аорте, хотя градиент давления на перешейке аорты значительно снижается. Кроме того, гемодинамические изменения у таких пациентов не локализуются в области перешейка аорты, а распространяются на весь сосуд [1–5]. Ввиду высокого риска инвалидизации таких пациентов в молодом возрасте актуальным является мультисистемное обследование детей с выявлением предикторов развития осложнений и максимальным их устранением. В связи с этим длительное динамическое наблюдение за пациентами после операции с детальным изучением структурно-гемодинамических особенностей приобретает особое значение для более глубокого понимания патофизиологии процесса [2, 4, 5].

С учетом изложенного магнитно-резонансная томография (МРТ) сердца с ее прорывными технологиями не только сканирования, но и обработки изображений выглядит наиболее привлекательной для динамического наблюдения за больным. Одной из таких новых магнитно-резонансных (МР) методик является МР-программа 4D обработки изображений- «4D Flow» для оценки кровотока. Неудивительно, что ее клиническое использование вызывает нарастающий интерес в мире [6–10].

Методика позволяет ретроспективно наглядно представить 3D-геометрию кровотока с цветовым картированием скоростей, направления потока в произвольно выбранных участках сосудистого русла и рассчитывать количественные показатели потока. Сканирование осуществляется на свободном дыхании, без введения контрастных препаратов и может использоваться на различных этапах динамического наблюдения, что делает методику особенно привлекательной для обследования детей [2, 5, 6, 8].

В нашем центре программа используется с 2012 г. при разных заболеваниях сердечно-сосудистой системы. Полученные результаты оказались востребованы в клинической практике, что побудило нас начать изучение особенностей физиологии кровообращения у пациентов с КоАо. Первые наши данные представлены в настоящей работе.

Цель исследования: комплексная оценка кровотока в грудной аорте с применением программы 4D обработки МР-изображений сердца и сосудов («4D Flow») у пациентов с коарктацией аорты в отдаленном послеоперационном периоде.

Материал и методы

МР-обследование проведено 10 пациентам (7 мальчиков и 3 девочки) в возрасте от 8 до 13 лет (медиана 9,5 [8,3; 10,8] года), перенесших операцию резекции КоАо с анастомозом «конец-в-конец» в возрасте от 2 нед жизни до 10 мес. Послеоперационный градиент давления при выписке составлял 28,5 [22,8; 32] мм рт. ст. Следует отметить, что двум

пациентам перед резекцией КоАо дважды выполняли баллонную ангиопластику, а одному пациенту в возрасте 6 лет в связи с развитием ложной аневризмы в области анастомоза выполнена ее резекция.

На момент проведения МР-исследования все пациенты находились на очередном этапе динамического наблюдения, одобрения этического комитета не требовалось. При опросе пациенты отмечали утомляемость и боли в ногах при физической нагрузке, периодические головные боли.

Перед МР-исследованием от родителей получено добровольное информированное согласие на проведение МРТ. МР-исследование проводили на МР-томографе 1,5 Тесла Avanto, использовали многоканальную поверхностную катушку для сканирования, электрокардиографическую синхронизацию и специализированный кардиопакет для сканирования.

Протокол стандартного сканирования сердца включал импульсные последовательности: быстрого-спин-эха (trufi: время эха (TE) = 1,2–1,4 мс, α = 70–80°) для оценки анатомии сердца, время повторения (TR) = интервалу RR и зависело от частоты сердечных сокращений (ЧСС) пациентов, количество срезов 10–15; срезы ориентировали в поперечной плоскости и в косых плоскостях зон интереса. Для оценки функциональных параметров сердца выполняли кино-МРТ на задержке дыхания (trufisp: TE = 1,1–1,2 мс; TR зависело от ЧСС, α = 60–70°), количество фаз – 20–30, срезы ориентировали в 4-, 2-камерной плоскостях левого желудочка (ЛЖ) и по короткой оси сердца. Толщина срезов при обеих последовательностях 4–8 мм.

С целью выявления возможных фиброзных изменений миокарда использовали отсроченное усиление миокарда гадолинием (LGE), выполненное после 3D МР-ангиографии с внутривенным контрастированием. Гадолинийсодержащий препарат вводили с помощью автоматического инжектора из расчета 0,15–0,2 ммоль/кг, со скоростью 3–4 мл/с. Результат оценивали через 15 мин после введения с использованием последовательности быстрой фазово-чувствительной инверсии – восстановления (Turbo-Flash phase sensitive inversion recovery – PSIR – TE = 1,2 мс, α = 45°). Время инверсии (TI) подбирали, ориентируясь на интенсивность МР-сигнала от миокарда, равного 0, с последующим изменением в течение времени отсроченного контрастирования (TI = 200–320 мс).

Для оценки кровотока использовали обычную 2D фазово-контрастную МРТ (ФК МРТ) с поперечными срезами на уровне зон интереса аорты и пакет сканирования с трехмерным кодированием для последующей 4D обработки изображений кровотока; во всех программах скорость кодирования подбирали индивидуально, начиная со стандартной VENC = 150 см/с. Исследование проводили на свободном дыхании при использовании соответствующих программ компенсации. Протокол сканирования – 3D-ФК то-

мографии для «4D Flow» включал: воксел $2,2 \times 1,7 \times 5,0$ мм, TR = 79,1 мс, TE = 3,39 мс, FOV = 320×75 , $\alpha = 15^\circ$, матрикс = 108×192 , время сканирования 10–15 мин, срезы по 5 мм; VENC = 150 см/с, при наличии артефактов во время подбора скорость кодирования увеличивали; временное разрешение 40–50 мс. Зона сканирования захватывала грудную аорту от выводного отдела ЛЖ до уровня диафрагмы.

Оценку результатов проводили с применением специализированного пакета программ для обработки кардиоизображений – «Argus» и «Q-mass» и пакета «4D Flow» четвертой версии для оценки кровотока. Анализ включал вычисление объемов и фракции выброса (ФВ) обоих желудочков, а также линейных размеров камер и сосудов, количество, локализацию, распространенность и выраженность очагов накопления контрастного вещества в ЛЖ и правом желудочке (ПЖ).

Из параметров кровотока анализировали объем кровотока в секунду, пиковую скорость кровотока, максимальную и минимальную площадь кровотока (Смак.пот и Смин.пот) на уровнях зон интереса: восходящая аорта (АоВ), дуга (АоД) перешеек (АоП), нисходящая аорта (АоН) с построением графиков в соответствии с сердечным циклом (кривая показатель–время); а также градиент давления на уровне максимального сужения аорты. По 3D-MP-изображениям оценивали геометрию аорты с учетом высоты (Н) и ширины (L) дуги и их соотношения согласно методике Р. Оу и соавт. [11]. Формирование, распределение и траектории кровотока анализировали по картам векторов, частиц потока («particle trace») и кровотока в целом («stream line»).

Дополнительно с целью выявления возможных изменений головного мозга и брахиоцефальных сосудов проведены МРТ головного мозга с использованием стандартного пакета для сканирования головного мозга и бесконтрастная МР-ангиография с использованием программы TOF (time-of-flight) с включением зон сканирования экстра-интракраниальных отделов.

Статистическую обработку данных выполняли при помощи программы Statistica 6.0 StatSoft Inc. Достоверность различий определяли с использованием непараметрического критерия Манна–Уитни. Данные представлены в виде медианы и квартилей – Me [Q1; Q3]. Зависимости между величинами были оценены с помощью корреляционного анализа согласно коэффициенту корреляции Спирмена (r). Результаты признавали достоверными при $p < 0,05$.

Результаты

Основные данные МРТ представлены в табл. 1.

Показатели площадей потока, объема, скорости кровотока на исследуемых уровнях представлены в табл. 2.

При анализе данных после 4D обработки изображений достоверные различия выявлены только в показателях

объема кровотока в перешейке и АоН по отношению к объему кровотока в восходящей аорте и к объему кровотока в дуге. Различия показателей пиковой скорости кровотока в зонах интереса оказались недостоверными. Градиент давления на перешейке, полученный при 4D обработке, составил $8,0 [6,5; 9,6]$ мм рт. ст. и достоверно не отличался от полученного при 2D ФК МРТ – $10,6 [3,3; 16]$ мм рт. ст.

Количественные данные скорости были наглядно отображены в цветовом картировании пакета «4D Flow». С использованием программы «particle trace» (отслеживание траектории частиц потока) и «stream line» (отслеживание траекторий потока) удалось получить визуализацию направлений потока и его элементов в разные фазы сердечного цикла. В норме линии кровотока в аорте на картах «4D Flow» имеют плавную траекторию без патологических вторичных составляющих потока (рис. 1).

В результате анализа полученных нами 4D карт кровотока у всех пациентов в систолу выявлено изменение потока с ускорением и даже выпадением сигнала в области минимального остаточного сужения аорты, как локального, так и протяженного (рис. 2).

При этом у 4 пациентов наблюдали дополнительный вихревой поток ниже области незначительного сужения аорты, а также спиральный поток в нисходящей аорте, который сохранялся и на протяжении всей диастолы (рис. 3).

Таблица 1. Характеристика обследованных пациентов по данным МРТ

Параметр	Значение
Конечный диастолический объем ЛЖ, мл	63,5 [59,8; 73]
Индексированный конечный диастолический объем ЛЖ, мл/м ²	61,1 [54,4; 74,6]
Конечный систолический объем ЛЖ, мл	17 [13,5; 19,9]
Индексированный конечный систолический объем ЛЖ, мл/м ²	16,1 [13,5; 19,1]
Ударный объем ЛЖ, мл	49,5 [43,3; 56,5]
Индексированный ударный объем ЛЖ, мл/м ²	42,9 [39,3; 56,3]
Фракция выброса ЛЖ, %	75 [68,8; 79,3]
Минутный объем, мл/мин	4,54 [3,7; 5,3]
Сердечный индекс, л/мин/м ²	4,2 [3,7; 4,7]
Масса миокарда ЛЖ, г	49,8 [47,0; 53,3]
Индексированный показатель массы миокарда ЛЖ, г/м ²	46,1 [42,8; 52,9]
Фракция выброса ПЖ, %	63,5 [62; 64,8]
Диаметр аорты восходящей, мм	18 [18; 22]
Диаметр дуги аорты, мм	10 [9; 11,5]
Диаметр перешейка аорты, мм	8 [7,3; 9]
Диаметр аорты за перешейком, мм	11,5 [10,3; 13]
Диаметр аорты нисходящей, мм	11 [10; 12]
Высота дуги Н, мм	29,5 [25,3; 30,8]
Ширина дуги L, мм	43,5 [41,3; 46,5]
Соотношение Н/L	0,65 [0,6; 0,7]

Данные представлены в виде медианы и квартилей – Me [Q1; Q3]. МРТ – магнитно-резонансная томография; ЛЖ – левый желудочек; ПЖ – правый желудочек.

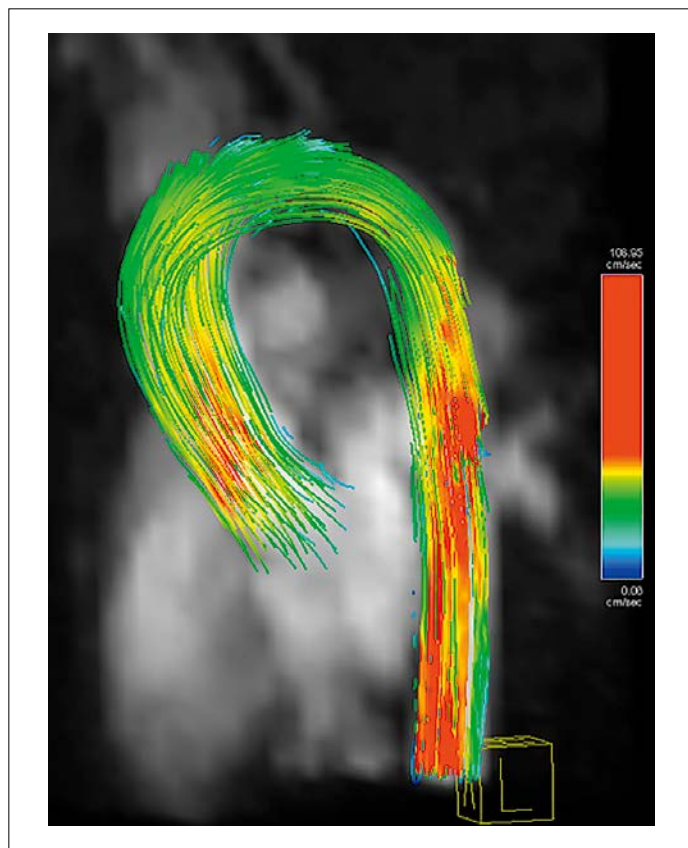
Таблица 2. Значения площади, объема и скорости кровотока по данным программы 4D обработки МР-изображений кровотока на разных уровнях у обследованных пациентов

Показатель	АоВ	АоД	АоП	АоН
Объем кровотока, мл/с	41,5 [37; 43,5]	36,5 [35; 39,5]	26 [19,8; 34,5]	21,5 [17; 30,5]
Макс. скорость кровотока, см/с	122,5 [112; 155,8]	120,5 [106; 139,8]	162,5 [91,3; 201,3]	102,5 [95,5; 118,3]
Макс. площадь потока, мм ²	362 [289,6; 432,1]	96,5 [74,9; 102,1]	72,8 [57,1; 89,4]	143,6 [110,2; 213,1]
Мин. площадь потока, мм ²	313,2 [242,9; 432,1]	80,8 [65,2; 87,6]	58,9 [58,8; 76,0]	97,8 [81,0; 144]
Изменения площади потока S от макс., %	13,5 [16,4; 11,1]	13,05 [16,8; 12,1]	14,5 [16,2; 14,2]	32 [33,8; 29,0]

Данные представлены в виде медианы и квартилей – Ме [Q1; Q3].

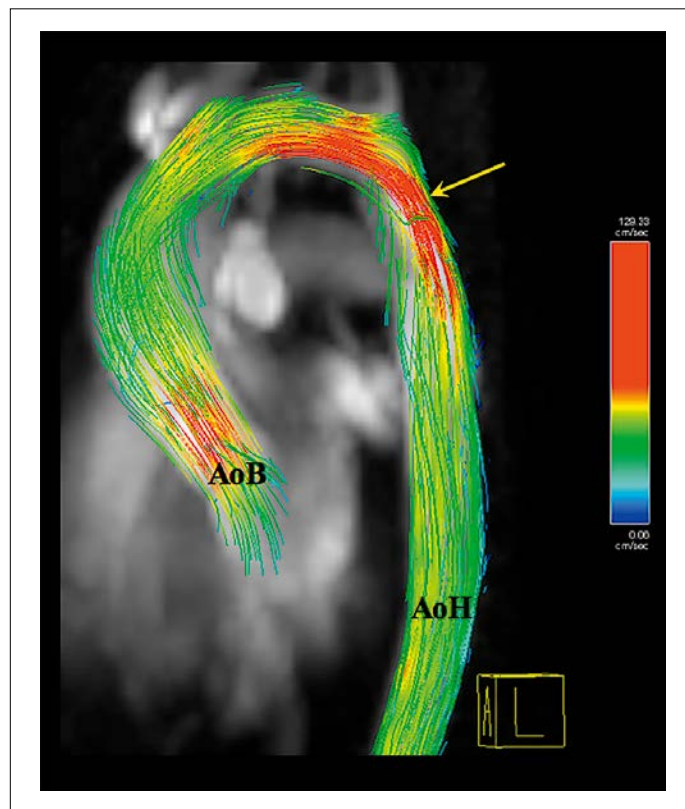
АоВ – восходящая аорта; АоД – дуга аорты; АоП – перешеек; АоН – аорта нисходящая.

Рисунок 1. Данные МРТ 4D-цветового картирования скорости и распределения линий потока – «stream line» в грудной аорте у здорового ребенка 12 лет



Здесь и на рис. 2, 3: цвет соответствует определенным числовым параметрам скорости – наиболее высокая скорость обозначена красным цветом. МРТ – магнитно-резонансная томография.

Рисунок 2. Данные МРТ 4D цветового картирования скорости и распределения линий потока – «stream line» в грудной аорте у детей после резекции коарктации аорты



Увеличение скорости потока в дуге и перешейке (стрелка), отсутствует увеличение скорости кровотока в дистальном отделе нисходящей грудной аорты. AoB – аорта восходящая; AoH – аорта нисходящая.

Кроме того, у этих же пациентов на протяжении всей диастолы имелся усиленный кровоток в области анастомоза. У них же наблюдалось ускорение кровотока в направлении брахиоцефальных сосудов, а при МРТ головного мозга выявлены выраженные изменения. У 5 детей при анализе карт обнаружено увеличение скорости в дуге, а у 4 из них имелось аневризматическое расширение восходящей аорты.

При МРТ головного мозга и МР-ангиографии брахиоцефальных сосудов обнаружена асимметрия внутренних сонных артерий (ВСА) у 5 пациентов, у 3 – гипопла-

зия одной из позвоночных артерий (ПА), у одного ребенка асимметрия ВСА сочеталась с асимметрией кровотока по ПА, еще у одного выявлена извитость ВСА. У 5 пациентов сосудистые изменения сочетались с изменениями в головном мозге. Так, у одного пациента обнаружен очаг в белом веществе головного мозга, еще у одного – расширение периваскулярных пространств, у 2 – ретроцереbellарные кисты, у одного – перивентрикулярная киста. В результате корреляционного анализа выявлена достоверная обратная зависимость изменений в головном мозге и ФВ ЛЖ ($r=0,63$; $p=0,05$).

При оценке отсроченного МР-контрастирования фиброзные изменения миокарда не обнаружены только у одного пациента. Поражение оценивали в зависимости от протяженности и количества вовлеченных сегментов миокарда. Из 10 обследованных пациентов у 7 помимо фиброзных изменений в миокарде ЛЖ имелось поражение свободной стенки ПЖ (рис. 4).

Выраженность фиброза имела обратную корреляцию с ФВ ПЖ ($r=0,65$; $p=0,04$) и прямую – с градиентом давления на перешейке аорты ($r=0,63$; $p=0,05$). Результаты корреляционного анализа размеров и градиентов давления аорты согласно уровню измерения представлены в табл. 3.

Не получено достоверной связи пиковой скорости и ударного объема потока с геометрией дуги (высота H , ширина L и соотношение H/L). Геометрия дуги была связана с некоторыми антропометрическими данными и параметрами ЛЖ (см. табл. 3).

Ожидается имелась прямая взаимосвязь пиковых скоростей и объемов потока в аорте. Прослеживалась взаимозависимость показателей кровотока и объемов ЛЖ. Пиковая скорость и ударный объем кровотока в аорте имели несколько разные корреляционные связи в зависимости от уровней зон интереса (табл. 4).

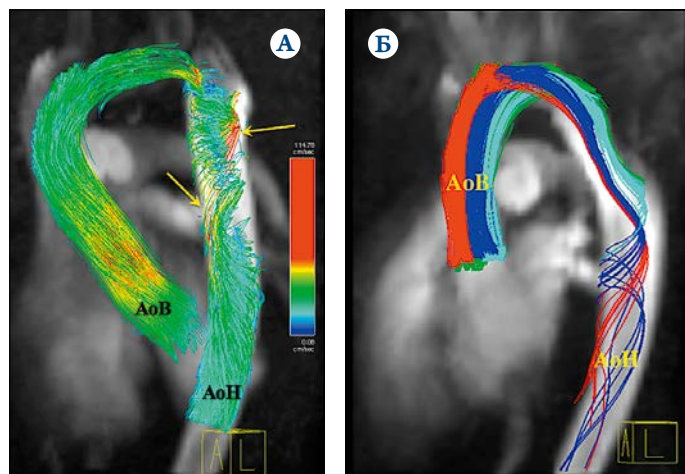
В целом же можно констатировать, что показатели кровотока в аорте на разных уровнях дифференцированно зависели от анатомо-возрастных особенностей пациентов и функциональных параметров сердца и были связаны не только с параметрами левых отделов, но и ФВ ПЖ. Эти данные требуют дальнейшего подтверждения при наличии большей статистической выборки.

Обсуждение

Основным преимуществом программы 4D-обработки МР-изображений сердца и сосудов является ее способность наглядно представлять кровоток в интересующем объекте в трехмерной модели на протяжении всего сердечного цикла. Используя эту программу у пациентов с КоАо, за одно МР-исследование можно рассчитать коллатеральный кровоток, оценить профили скорости потока в грудной аорте и сложные вторичные характеристики кровотока, которые плохо визуализируются другими методами [2].

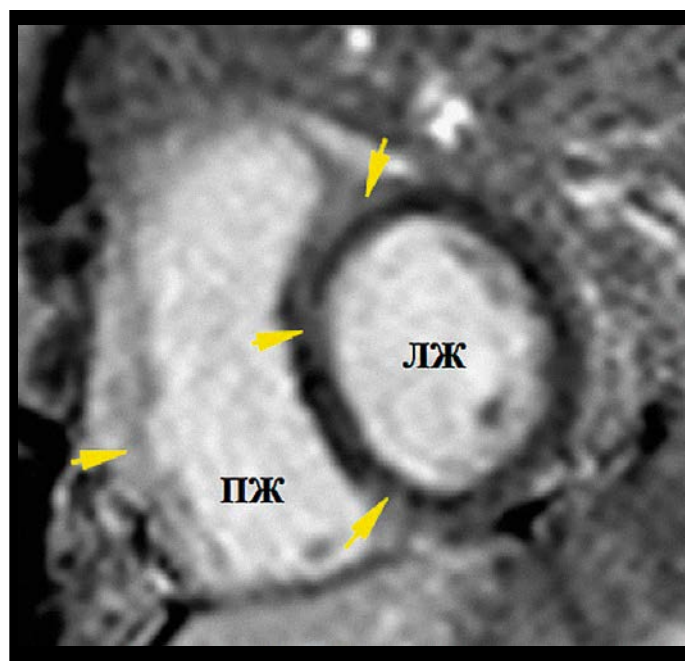
Благодаря современному развитию фундаментальных наук удалось выявить характерные паттерны кровотока (геометрия потока и профиль течения в различные фазы сердечного цикла) в здоровой грудной аорте: спиральное течение по ходу правой спирали и умеренное раннее диастолическое ретроградное течение в восходящей аорте [12]. Скорости потока максимальны в восходящей аорте, ниже в дуге при распространении потока в брахиоцефальные ветви. В проксимальной нисходящей аорте скорости увеличиваются в месте отделения линий потока от внутренней кривизны и схождения их к внешней стенке. Ретроградное те-

Рисунок 3. Данные МРТ 4D-цветового картирования скорости и пути движения частиц потока – «particle trace» в грудной аорте после резекции коарктации аорты



А – дополнительный вихревой поток и распространение спирального потока в нисходящей аорте (стрелки); Б – зонирование частиц потока, участвующих в формировании и распространении спирального потока в нисходящей грудной аорте; AoB – аорта восходящая; AoH – аорта нисходящая.

Рисунок 4. Данные МРТ сердца с отсроченным контрастированием: срез по короткой оси левого желудочка на уровне средней трети, накопление контрастного вещества в фиброзно-измененном миокарде (зона повышенного МР-сигнала)



ЛЖ – левый желудочек; ПЖ – правый желудочек.

чение в раннюю диастолу осуществляется по внутренним траекториям восходящей аорты и проксимальной части нисходящей дуги, что способствует диастолическому заполнению коронарных артерий [12].

Наиболее точными предикторами наличия вихревого потока оказались возраст и диаметр восходящей аорты.

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, запивая достаточным количеством жидкости. Концентрация метопролола в плазме крови повышается при одновременном приеме с пищей. Этот факт должен учитываться при лечении пациентов, которые принимали метопролол наташ перед назначением препарата Импликор®. При необходимости коррекции 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). Противопоказания®. Повышенная чувствительность к ивабрадину, метопрололу (и другим препаратам группы бета-адреноблокаторов ввиду возможной перекрестной чувствительности), а также к вспомогательным веществам; выраженная или симптоматическая брадикардия; кардиогенный шок; острый инфаркт миокарда (ОИМ) или подозрение на ОИМ, осложненный выраженной брадикардией, атриовентрикулярной блокадой I степени, артериальной гипотензией (АГ) (систолическое артериальное давление (АД) менее 100 мм рт.ст.) и/или тяжелой сердечной недостаточностью; синдром слабости синусового узла (включая, синоатриальную блокаду); атриовентрикулярная блокада (АВ) II и III степени; тяжелая артериальная гипотензия (АД менее 90/50 мм рт.ст.) или симптоматическая артериальная гипотензия; нестабильная или острая сердечная недостаточность; у пациентов, периодически получающих кратковременное лечение бета-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), антибиотики группы макролидов (кларитромицин, эритромицин для приема внутрь, джозамицин, телитромицин), ингибиторы ВИЧ-протеазы (нелфинавир, ритонавир) и нефазодон; 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 изучались). **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 внутрижелудочковой 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. АВ 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 для пациента дозе. Если необходимо, применение ивабрадина можно прекратить резко. Дозу метопролола следует снижать постепенно, 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 бронходилататорные средства. Тяжелые поражения периферических сосудов: следует отменить препарат и подобрать индивидуальную дозу 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 бета-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 прекращают 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, ингибиторы 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, нейрорепетики, мефлохин, дилиридамол (в/в), альфа-адреноблокаторы, применяемые в урологии, эрготамин, куранолоподобные миорелаксанты, флоксафенил, антациды. **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 изменениями терапии. **ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ®.** Очень часто: изменения световосприятия (фосфены), повышенная утомляемость. Часто: ночные кошмары, патологические сновидения, головная боль, бессонница, сонливость, головокружение, нечеткость зрения, брадикардия, АВ блокада I степени (удлинение интервала PQ на ЭКГ); желудочковая экстрасистолия, ощущение сердцебиения, неконтролируемое АД, фибрилляция предсердий, ощущение похолодания конечностей, болезнь Рейно, ортостатическая гипотензия, одышка при физической нагрузке, тошнота, запор, диарея, боли в животе, рвота, нарушение либидо. Нечасто: эозинофилия, обострение псориаза, гиперурикемия, гипогликемия, депрессия, спутанность сознания, галлюцинации, замедление скорости психических и двигательных реакций, поминания, эпизоды потери сознания, парестезии, ступор, нарушение зрения, синдром «сухого» глаза, раздражение конъюнктивы, диплопия, вертиго, атриовентрикулярная блокада I степени, ощущение сердцебиения, суправентрикулярные экстрасистолы, сердечная недостаточность, кардиогенный шок, боль в грудной клетке, артериальная гипотензия, перемежающаяся хромота, снижение АД, одышка, бронхоспазм, ангионевротический отек, кожная сыпь, дистрофические изменения кожи, крапивница, гипергидроз, псориаз, мышечные судороги, мышечные спазмы, астения, отеки, увеличение массы тела, повышение концентрации креатинина в плазме крови, удлинение интервала QT на ЭКГ. Редко: тромбоцитопения, повышенная возбудимость, тревога, снижение продукции слезы, конъюнктивит, шум в ушах, нарушения ритма сердца, нарушение проводимости миокарда, ритинг, сухость слизистой оболочки полости рта, дисгевзия, отклонения показателей функции печени, нарушения функции печени, эритема, кожный зуд, алопеция, мышечная слабость, недержание, повышение активности «тучных» трансминаз, половая дисфункция/импотенция. Очень редко: лейкопения, деперсонализация, амнезия, кератолитическое нарушение слуха, снижение слуха, глухота, АВ блокада II и III степени, синдром слабости синусового узла, учащение и усиление приступов стенокардии, сухая гангрена, ретроперитонеальный фиброз, гепатит, реакция фотосенсибилизации, артрит, болезнь Пейрони. **ПЕРЕДОЗИРОВКА®.** **ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ®.** Ивабрадин – препарат, замедляющий ритм сердца, механизм действия которого заключается в селективном и специфическом ингибировании If каналов синусового узла, контролирующего спонтанную диастолическую деполаризацию в синусовом узле и 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 (локализованные, главным образом, в периферических сосудах и бронхах). Метопролол не обладает мембраностабилизирующей и внутренней симпатомиметической активностью. **ФОРМА ВЫПУСКА®.** Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 5 мг + 25 мг, 7,5 мг + 25 мг, 5 мг + 50 мг, 7,5 мг + 50 мг. По 14 таблеток в блистер (ПВХ/Ал). По 1, 2, 4 и 6 блистеров с инструкцией по медицинскому применению в пачку картонную.

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



Реклама.

Таблица 3. Корреляционный анализ линейных размеров аорты и градиентов давления

Данные	d AoB	d AoД	d AoП	Н	Н/L	Град AoД	Град AoП
Возраст	нД	нД	r= -0,754 p= 0,012	нД	нД	r= -0,633 p= 0,049	нД
Рост	нД	нД	нД	r= 0,7859 p= 0,007	нД	нД	нД
ИМТ	r= 0,8753 p= 0,001	нД	нД	нД	нД	нД	нД
Спт	нД	нД	нД	r= 0,6479 p= 0,043	нД	нД	нД
Длительность анамнеза	нД	нД	r= -0,754 p= 0,012	нД	нД	r= -0,633 p= 0,049	нД
ИКДО ЛЖ	нД	нД	нД	r= -0,6703 p= 0,034	r= -0,739 p= 0,015	нД	нД
ИКСО ЛЖ	нД	r= -0,5798 p= 0,079	нД	нД	нД	нД	нД
ИУО ЛЖ	нД	нД	нД	нД	r= -0,6898 p= 0,027	нД	нД
СИ	нД	нД	r= 0,9163 p= 0,000	нД	нД	r= 0,7024 p= 0,024	нД
ФВ ЛЖ	нД	нД	r= 0,6209 p= 0,055	нД	нД	нД	нД
МО	r= 0,7668 p= 0,010	нД	r= 0,8048 p= 0,005	нД	нД	нД	нД
ИММЛЖ	нД	нД	нД	r= -0,6882 p= 0,028	r= -0,7358 p= 0,015	нД	r= 0,6516 p= 0,041
ФВ ПЖ	нД	нД	нД	нД	нД	нД	нД
ПС AoB	r= 0,8096 p= 0,005	нД	r= 0,7947 p= 0,006	нД	нД	r= 0,6436 p= 0,045	нД
ПС AoП	нД	нД	нД	нД	нД	нД	r= 0,9871 p= 0,000
ПС AoH	нД	нД	нД	нД	нД	r= 0,6353 p= 0,048	r= 0,6744 p= 0,032
% ПС от AoB	нД	нД	нД	нД	нД	нД	r= 0,6718 p= 0,033
УО AoH	нД	нД	нД	нД	нД	r= 0,5878 p= 0,074	r= 0,6932 p= 0,026
% УО от AoB	нД	нД	нД	нД	нД	r= 0,5723 p= 0,084	r= 0,6935 p= 0,026
d AoH	нД	нД	нД	r= 0,6314 p= 0,050	нД	нД	нД
% от S потAoB	нД	нД	нД	нД	нД	r= 0,7490 p= 0,013	r= 0,5712 p= 0,085
% от S потAoH	нД	нД	нД	нД	нД	r= -0,7711 p= 0,009	нД

нД – недостоверно; град – градиент давления; AoB – восходящая аорта; AoД – дуга аорты; AoП – перешеек; AoH – аорта нисходящая, S – площадь; Н – высота дуги; L – ширина дуги; ИМТ – индекс массы тела; ИКДО ЛЖ – индексированный конечный диастолический объем левого желудочка; ИКСО ЛЖ – индексированный конечный систолический объем левого желудочка; ИУО ЛЖ – индексированный ударный объем левого желудочка; СИ – сердечный индекс; ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка; МО – минутный объем; ИММЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка; ФВ ПЖ – фракция выброса правого желудочка; УО – ударный объем; ПС – пиковая скорость; потAoH – поток в нисходящей аорте; потAoB – поток в восходящей аорте; Спт – площадь поверхности тела.

Обнаружено, что спиральное течение является типичным для стандартных дугообразных форм аорты и уменьшается с возрастом. Эти данные подчеркивают важность возрастных и геометрических параметров при исследованиях гемодинамики у лиц разных возрастных групп [13].

В нашем исследовании у пациентов, наоборот, скорость в дуге увеличивалась, а в нисходящей аорте, несмотря на наличие физиологического сужения, падала. Помимо этого, в нисходящей аорте при 4D-обработке полученных МР-изображений у всех пациентов наблюдалось выраженное

Таблица 4. Корреляционный анализ параметров кровотока

Данные	Возраст	Масса тела	ИМТ	Спт	ΔА/Ан	КАО ЛЖ	КСО ЛЖ	УО ЛЖ	ИКДО ЛЖ	ИУО ЛЖ	СИ	ФВ ЛЖ	МО	ММ ЛЖ	ИММ ЛЖ	ФВ ЛЖ
ПС АоВ	на	на	г=0,6404 р=0,046	на	на	на	на	на	на	на	г=0,6766 р=0,032	на	г=0,7640 р=0,010	на	на	на
ПС АоА	на	г=0,7699 р=0,009	г=0,7641 р=0,010	г=0,7046 р=0,023	на	г=0,8014 р=0,005	на	г=0,8252 р=0,003	на	на	на	на	г=0,9069 р=0,000	г=0,6453 р=0,044	на	на
ПС АоП	на	на	на	на	на	на	на	на	на	на	на	на	на	на	г=0,6384 р=0,047	на
ПС АоН	на	на	на	на	на	г=0,6658 р=0,036	на	г=0,6459 р=0,044	г=0,6563 р=0,039	на	на	на	на	на	на	на
УО АоВ	на	г=0,8105 р=0,004	г=0,7815 р=0,008	г=0,7381 р=0,015	на	г=0,9166 р=0,000	г=0,6928 р=0,026	г=0,8783 р=0,001	на	на	на	на	г=0,8043 р=0,005	г=0,8049 р=0,005	на	на
УО АоА	на	на	на	на	на	на	на	на	на	г=0,7190 р=0,019	на	г=0,6656 р=0,036	на	на	г=0,6545 р=0,040	на
УО АоН	на	на	на	на	на	на	на	г=0,6341 р=0,049	г=0,7319 р=0,016	г=0,7705 р=0,009	г=0,6659 р=0,036	на	на	на	на	на
Смак потАоВ	на	на	на	на	на	на	на	на	на	на	г=0,6803 р=0,030	на	на	на	на	г=0,7324 р=0,016
Смин потАоН	г=0,6313 р=0,050	на	на	на	г=0,6313 р=0,050	на	на	на	на	на	на	на	г=0,6687 р=0,034	на	на	на
% от S потАоВ	г=0,7947 р=0,006	на	на	на	на	на	на	на	на	на	г=0,6143 р=0,059	на	на	на	на	на
% от S потАоА	на	на	на	на	на	на	на	на	на	на	на	на	на	на	г=0,6646 р=0,036	на
% от S потАоП	на	на	на	на	на	на	на	на	на	на	на	на	на	на	г=0,6288 р=0,051	на
% от S поАоН	г=0,8019 р=0,005	на	на	на	г=0,8019 р=0,005	на	на	на	на	на	г=0,7667 р=0,010	на	на	на	на	на

на – недостаточно; АоВ – восходящая аорта; АоА – дуга аорты; АоП – перешеек; АоН – аорта нисходящая; S – площадь; Смин (макс) – площадь минимальная (максимальная); Н – высота дуги; L – ширина дуги; ИМТ – индекс массы тела; ИКДО ЛЖ – индексированный конечный диастолический объем левого желудочка; ИКСО ЛЖ – индексированный конечный систолический объем левого желудочка; ИУО ЛЖ – индексированный ударный объем левого желудочка; СИ – сердечный индекс; ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка; МО – минутный объем; ИММ ЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка; ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка; УО – ударный объем; ПС – пиковая скорость; потАоН – поток в нисходящей аорте; потАоВ – поток в восходящей аорте; Спт – площадь поверхности тела.

спиральное и вихревое течение в областях постстенотической дилатации. Одним из объяснений такого аномально-го спирального потока в нисходящей грудной аорте может быть наличие «готической» дуги аорты. Хотя прямых корреляций нами не получено. С учетом описанной в литературе связи между геометрией дуги и артериальной гипертонией, возможно, наличие выраженного аномального спирального кровотока в нисходящей аорте связано с развитием системной артериальной гипертонии [2, 10, 14, 15].

В нашей работе не получено столь однозначных данных, подтверждающих зависимость параметров кровотока от формы дуги, как описано в литературе [11, 14]. Геометрия не определяла скоростные показатели и градиент давления, а в большей степени была связана с анатомо-возрастными параметрами и индексами объема и массы миокарда. В этом наши данные согласуются с результатами М.А. Quail и соавт. [16], которые изучали основные изменения 3D-формы аорты и параметры кровотока у пациентов с коарктацией после операции и заключили, что форма не является основной детерминантой сосудистой нагрузки после восстановления просвета перешейка аорты, а изменение калибра сосуда важнее, чем кривизна.

Следует отметить, что вторичные паттерны кровотока (нарушение нормальной геометрии потока и/или наличие аномальных добавочных потоков в течение сердечного цикла), такие как кровоток вихревого типа, были выявлены в фазе максимальной систолы не только в областях умеренной постстенотической дилатации, но и в областях умеренного анатомического сужения в нисходящей аорте. Если добавить к этому обнаруженное падение, а не увеличение скорости и объема кровотока, то, возможно, вклад в повышение системного артериального давления (АД) будут вносить изменения в кровотоке почек, вызывающие увеличение активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС). Ясно, что в поддержании артериальной гипертонии (АГ) после операции, скорее всего, участвуют те же механизмы, что и до реконструкции: увеличение активности РААС, измененная вазореактивность, нарушение в геометрии дуги аорты, дисфункциональный механизм барорецепторов, ригидность стенок аорты [17, 18].

Данные нашего исследования о связи градиента давления на перешейке с гипертрофией ЛЖ и параметрами кровотока в восходящей и нисходящей аорте, включая изменение площади потока, могут косвенно свидетельствовать о процессах ремоделирования не только в ЛЖ, но и в стенках аорты [5, 19]. Упругоэластические свойства аорты остаются нарушенными даже после ранней неонатальной хирургической коррекции коарктации. Снижение упругоэластических свойств восходящей и нисходящей аорты, по-видимому, обусловлено системным характером сосудистой патологии [20, 21].

В нашем исследовании более широкая зависимость была у показателей кровотока на уровне дуги и нисходящей аорты. Так, именно на уровне дуги градиент давления помимо функциональных параметров ЛЖ зависел от возраста пациента и длительности заболевания. Это отчасти может объяснить усугубление тяжести патологии у пациентов с гипоплазией дуги аорты. По данным Н. N. Ntsinjana и соавт. [22], остаточная гипоплазия дуги аорты и сужение перешейка были ведущими параметрами, влияющими на патофизиологию изменения АД при физических нагрузках.

В связи с этим перспективным выглядит использование в широкой практике карт давлений, полученных с помощью программы 4D-обработки МР-изображений «4D Flow», отображающих изменения пространственного распределения давления в аорте при коарктации у пациентов до и после операции. Методика позволит выявить патофизиологические состояния, лежащие в основе осложнений после коррекции КоАо, и, таким образом, помочь в определении интервалов наблюдения и тактики ведения в будущем [10].

Ожидаемым в нашем исследовании оказалось наличие прямой корреляции градиента давления на перешейке с фиброзными изменениями в миокарде и индексом массы миокарда ЛЖ. Кроме того, большинство оперированных детей (7 из 10), по данным МРТ с отсроченным контрастированием, имели изменения миокарда обоих желудочков. Это подтверждает, что длительно существующие при КоАо и сохраняющиеся после операции негативные влияния разных факторов, включая систолическую перегрузку обоих желудочков, приводят к гипертрофии миокарда, нарушению коронарного резерва и даже дистрофии миокарда [4].

Таким образом, после коррекции КоАо структурно-функциональные и биомеханические изменения ЛЖ и аорты остаются. По некоторым данным, функциональные показатели ЛЖ восстанавливались быстрее, чем геометрические [23, 24]. Следует отметить, что в нашем исследовании выраженность фиброзных изменений коррелировала с ФВ ПЖ, а не ЛЖ. Это может служить косвенным признаком тяжести состояния в отсутствие клинических проявлений сердечной недостаточности. В целом же роль ПЖ в патогенезе развития фиброзных изменений миокарда у пациентов с КоАо представляет интересную и недостаточно изученную проблему. Использование МРТ с отсроченным контрастированием и современных возможностей МР-тканевого картирования открывает широкие перспективы в поиске диффузного и очагового фиброза миокарда.

Полученные в нашем исследовании взаимосвязи структурно-функциональных параметров ЛЖ и ПЖ с показателями кровотока для полного понимания патологических процессов требуют сопоставления с гуморальными маркерами ремоделирования. Публикации последних лет выделяют эндотелин-1, ST2, галектин-3, норэпинефрин и мозговой натрийуретический пептид в качестве биомаркеров

патологических изменений ЛЖ у взрослых с КоАо. Уровни биомаркеров позволяли прогнозировать стойкое ремоделирование ЛЖ через год наблюдения после коррекции коарктации, но окончательная их прогностическая ценность неизвестна [25].

После восстановления просвета перешейка оставшиеся нарушенные упругоэластические свойства грудной аорты влияют не только на систолическую, но и на диастолическую функцию ЛЖ, изменяя наполнение сердца. Объем левого предсердия как до, так и после его сокращения, а также толщина стенки сонной артерии и скорость распространения пульсовой волны (PWV) у оперированных пациентов были достоверно больше, чем у здоровых [5].

Дисфункция эндотелия чаще затрагивает магистральные сосуды, в стенках которых возрастает соотношение толщины интимы и меди. Изменения в системе сосудов головного мозга и АГ приводят к появлению церебральных симптомов. После коррекции КоАо у пациентов остается риск развития аневризматических расширений аорты и сосудов головного мозга и, соответственно, острого нарушения мозгового кровообращения и внезапной смерти при их разрыве [4]. Изменения брахиоцефальных сосудов в разной степени выраженности имелись у всех наших пациентов (асимметрия, гипоплазия, извитость), у 50% детей сосудистые изменения сочетались с изменениями в головном мозге (очаг в белом веществе, расширение периваскулярных пространств, ретроцереbellарные кисты, перивентрикулярная киста). Перивентрикулярное белое вещество наиболее предрасположено к гипоксическим и ишемическим повреждениям. Патогенетические звенья повреждения белого вещества сложные и связаны не только с нарушением перфузии [26]. Нарушения могут возникнуть в течение короткого периода времени как внутриутробно, так и в раннем периоде новорожденности, но на фоне незрелости вещества мозга носят необратимый характер и сохраняются после операции [26]. В дальнейшем нарушения усугубляются при наличии АГ. Однако мы не нашли данных литературы по исследованию ауторегуляции мозгового кровотока при незрелом мозге у детей с КоАо и отслеживанию в динамике возможных маркеров патологического процесса в головном мозге. Нами получена несколько неожиданная обратная зависимость изменений в головном мозге от ФВ ПЖ. Такие данные могут свидетельствовать о недооценке влияния состояния ПЖ у больных с КоАо. По-видимому, у таких пациентов значение имеет не только нарушение притока крови к головному мозгу (увеличенный приток, повышенное АД), но и венозная составляющая – нарушенный отток. Скорее всего, комплексные изменения в кровоснабжении головного мозга с вовлечением коммуникантных сосудов ведут к нарушению перфузии головного мозга.

Остается неясным, обусловлены ли такие изменения первичным нарушением в работе ЛЖ и, как следствие – нару-

шением в системе венозного возврата и ПЖ, влиянием патогенетических факторов на незрелый мозг в раннем периоде жизни, как отмечено выше, или механизм более сложный. Как известно, ПЖ играет определяющую роль в жизни плода, осуществляя около 55% общего сердечного выброса [27]. Перешеек у плода является своего рода гемодинамическим мостом между выбросами крови из правого и левого желудочков. Изменения внутрисердечной циркуляции и фетального кровотока влияют на дистальное сосудистое русло плода. При рождении ребенка работа ЛЖ постепенно возрастает в связи с доставкой кислорода к тканям. Однако необходимо учитывать резерв, который ограничен при перегрузке давлением или объемом. Возможно, при КоАо, и тем более, в сочетании с гипоплазией, состояние ПЖ при совокупности факторов изначально будет играть роль в выраженности изменений в головном мозге. В любом случае для окончательного ответа необходимы дальнейшие исследования и, возможно, удастся определить новые патогенетические паттерны кровотока (изменения скорости и объема кровотока в сочетании с изменением профиля течения крови, появление дополнительных аномальных потоков в аорте и брахиоцефальных сосудах на протяжении сердечного цикла) или факторы риска поражения головного мозга.

Можно констатировать, что программа «4D Flow» помогает лучше понять патофизиологию кровообращения у пациентов с КоАо, определить роль и степень влияния гемодинамики на сердце и сосуды и оценить восстановление физиологического профиля потока после хирургических процедур. Мы сознательно не проводили сравнительный анализ со здоровыми лицами. Настоящее исследование – пилотная работа по использованию МР-программы «4D Flow» в клинической практике у пациентов с КоАо. В дальнейшем планируется более углубленное изучение кровотока при наличии большой статистической выборки.

Заключение

Программа 4D-обработки МР-изображений любого сосудистого русла позволяет в естественных условиях детально изучать кровоток, дает потенциальные преимущества в комплексном обследовании пациентов с коарктацией аорты при динамическом наблюдении. Для окончательного утверждения характера взаимосвязи между измененным кровотоком в грудной аорте и маркерами патологии, оставшейся после коррекции, необходимы более крупные исследования и длительное наблюдение за пациентами с выявленными патологическими паттернами кровотока (изменения скорости и объема кровотока в сочетании с нарушением нормальной геометрии потока в аорте и ее ветвях на протяжении сердечного цикла).

Конфликт интересов авторами не заявлен.

Статья поступила 20.03.20

- Nozaki Y, Nakayama-Inaba K, Ishizu T, Iida N, Kato Y, Hiramatsu Y et al. Endothelial Dysfunction of Conduit Arteries in Patients with Repaired Coarctation of the Aorta. *International Heart Journal*. 2018;59(6):1340–5. DOI: 10.1536/ihj.17-564
- Hope MD, Meadows AK, Hope TA, Ordovas KG, Saloner D, Reddy GP et al. Clinical evaluation of aortic coarctation with 4D flow MR imaging. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*. 2010;31(3):711–8. DOI: 10.1002/jmri.22083
- Dijkema EJ, Leiner T, Grotenhuis HB. Diagnosis, imaging and clinical management of aortic coarctation. *Heart*. 2017;103(15):1148–55. DOI: 10.1136/heartjnl-2017-311173
- Kim A.L, Rogova T.V, Vereshchagina A.M., Mashina T.V. Coarctation of the aorta: does the patient, operated at an early age, have to be observed later? *Creative cardiology*. 2015;1:46–55. [Russian: Ким А.И., Рогова Т.В., Верещагина А.М., Машина Т.В. Коарктация аорты: нуждается ли пациент, оперированный в раннем возрасте, в дальнейшем наблюдении? Креативная кардиология. 2015;1:46–55]
- Voges I, Kees J, Jerosch-Herold M, Gottschalk H, Trentmann J, Hart C et al. Aortic stiffening and its impact on left atrial volumes and function in patients after successful coarctation repair: a multiparametric cardiovascular magnetic resonance study. *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance*. 2016;18(1):56. DOI: 10.1186/s12968-016-0278-6
- Pineda J, Abad P, Mesa S, Rascovsky S, Delgado J. Clinical Applications of the 4D Flow Technique in the Hemodynamic Evaluation of Congenital Heart Diseases. *Revista Colomb. Radiolgy*. 2018;29(2):4901–7. [Avat: https://www.webcir.org/revistavirtual/articulos/2018/3_agosto/col/aplicacion_eng.pdf]
- Stankovic Z, Allen BD, Garcia J, Jarvis KB, Markl M. 4D flow imaging with MRI. *Cardiovascular Diagnosis and Therapy*. 2014;4(2):173–92. DOI: 10.3978/j.issn.2223-3652.2014.01.02
- Ota H, Higuchi S, Sun W, Ueda T, Takase K, Tamura H. Four-Dimensional Flow Magnetic Resonance Imaging for Cardiovascular Imaging: from Basic Concept to Clinical Application. *Cardiovascular Imaging Asia*. 2018;2(2):85–96. DOI: 10.22468/cvia.2018.00045
- Ralovich K, Itu L, Vitanovski D, Sharma P, Ionasec R, Mihalef V et al. Noninvasive hemodynamic assessment, treatment outcome prediction and follow-up of aortic coarctation from MR imaging: Noninvasive assessment of coarctation from MRI. *Medical Physics*. 2015;42(5):2143–56. DOI: 10.1118/1.4914856
- Rengier F, Delles M, Eichhorn J, Azad Y-J, von Tengg-Kobligh H, Ley-Zaporozhan J et al. Noninvasive pressure difference mapping derived from 4D flow MRI in patients with unrepaired and repaired aortic coarctation. *Cardiovascular Diagnosis and Therapy*. 2014;4(2):97–103. DOI: 10.3978/j.issn.2223-3652.2014.03.03
- Ou P, Mousseaux E, Celermajer DS, Pedroni E, Vouhe P, Sidi D et al. Aortic arch shape deformation after coarctation surgery: Effect on blood pressure response. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 2006;132(5):1105–11. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2006.05.061
- Markl M, Kilner PJ, Ebbers T. Comprehensive 4D velocity mapping of the heart and great vessels by cardiovascular magnetic resonance. *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance*. 2011;13(1):7. DOI: 10.1186/1532-429X-13-7
- Frydrychowicz A, Berger A, Munoz del Rio A, Russe MF, Bock J, Harloff A et al. Interdependencies of aortic arch secondary flow patterns, geometry, and age analysed by 4-dimensional phase contrast magnetic resonance imaging at 3 Tesla. *European Radiology*. 2012;22(5):1122–30. DOI: 10.1007/s00330-011-2353-6
- Ou P, Celermajer DS, Raissy O, Jolivet O, Buysens F, Herment A et al. Angular (Gothic) aortic arch leads to enhanced systolic wave reflection, central aortic stiffness, and increased left ventricular mass late after aortic coarctation repair: Evaluation with magnetic resonance flow mapping. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 2008;135(1):62–8. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2007.03.059
- Sophocleous F, Biffi B, Milano EG, Bruse J, Caputo M, Rajakaruna C et al. Aortic morphological variability in patients with bicuspid aortic valve and aortic coarctation. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*. 2019;55(4):704–13. DOI: 10.1093/ejcts/ezy339
- Quail MA, Segers P, Steeden JA, Muthurangu V. The aorta after coarctation repair – effects of calibre and curvature on arterial haemodynamics. *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance*. 2019;21(1):22. DOI: 10.1186/s12968-019-0534-7
- Canniffe C, Ou P, Walsh K, Bonnet D, Celermajer D. Hypertension after repair of aortic coarctation – A systematic review. *International Journal of Cardiology*. 2013;167(6):2456–61. DOI: 10.1016/j.ijcard.2012.09.084
- Bhatt AB, Defaria Yeh D. Long-term outcomes in coarctation of the aorta: an evolving story of success and new challenges. *Heart*. 2015;101(15):1173–5. DOI: 10.1136/heartjnl-2015-307641
- Coogan JS, Humphrey JD, Figueroa CA. Computational simulations of hemodynamic changes within thoracic, coronary, and cerebral arteries following early wall remodeling in response to distal aortic coarctation. *Biomechanics and Modeling in Mechanobiology*. 2013;12(1):79–93. DOI: 10.1007/s10237-012-0383-x
- Sinelnikov Yu.S., Gasanov E.N., Orekhova E.N. Vascular dysfunction in patients with coarctation of the aorta: two-year results after early correction. *Circulation Pathology and Cardiac Surgery*. 2017;21(1):62–8. [Russian: Синельников Ю.С., Гасанов Э.Н., Орехова Е.Н. Сосудистая дисфункция у пациентов с коарктацией аорты: двухлетние результаты после коррекции в раннем возрасте. Патология кровообращения и кардиохирургия. 2017;21(1):62–8]. DOI: 10.21688/1681-3472-2017-1-62-68
- Sinelnikov Yu.S., Kshanovskaya M.S., Prokhorova D.S., Nartsissova G.P., Gorbatykh A.V., Ivantsov S.M. et al. Surgical correction of Aortic Coarctation: does it always satisfy expectations? *Siberian Medical Journal (Tomsk)*. 2013;28(4):55–8. [Russian: Синельников Ю.С., Кшановская М.С., Прохорова Д.С., Нарциссова Г.П., Горбатьих А.В., Иванцов С.М. и др. Хирургическая коррекция коарктации аорты, всегда ли оправданы ожидания? Сибирский медицинский журнал (г. Томск). 2013;28(4):55–8]
- Ntsinjana HN, Biglino G, Capelli C, Tann O, Giardini A, Derrick G et al. Aortic arch shape is not associated with hypertensive response to exercise in patients with repaired congenital heart diseases. *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance*. 2013;15(1):101. DOI: 10.1186/1532-429X-15-101
- Prokhorova D.S., Nartsissova G.P., Gorbatykh Yu.N., Sinel'nikov Yu.S., Gorbatykh A.V. Dynamics of left ventricular adaptation processes in young patients with aortic coarctation before and after surgical correction. *Circulation Pathology and Cardiac Surgery*. 2012;16(1):11–5. [Russian: Прохорова Д.С., Нарциссова Г.П., Горбатьих Ю.Н., Синельников Ю.С., Горбатьих А.В. Динамика процессов адаптации левого желудочка у больных раннего возраста с коарктацией аорты до и после хирургической коррекции. Патология кровообращения и кардиохирургия. 2012;16(1):11–5]
- Sinelnikov Yu.S., Orekhova E.N., Matanovskaya T.V. Left ventricular mechanical function and aortic elastic properties in newborns with aortic coarctation. Prognostic significance of obtained data. *Circulation Pathology and Cardiac Surgery*. 2018;22(3):10–6. [Russian: Синельников Ю.С., Орехова Е.Н., Матановская Т.В. Механическая функция левого желудочка и эластические свойства аорты у новорожденных с коарктацией аорты. Ценность получаемых данных для прогноза. Патология кровообращения и кардиохирургия. 2018;22(3):10–6]. DOI: 10.21688/1681-3472-2018-3-10-16
- Frank BS, Urban TT, Lewis K, Tong S, Cassidy C, Mitchell MB et al. Circulating biomarkers of left ventricular hypertrophy in pediatric coarctation of the aorta. *Congenital Heart Disease*. 2019;14(3):446–53. DOI: 10.1111/chd.12744
- Klayman Ch, Sery I. Hemodynamics and cardiology. Problems and contradictions in neonatology. -M.: Logosfera;2015. –512 p. [Russian: Клайнман Ч., Сери И. Гемодинамика и кардиология. Проблемы и противоречия в неонатологии. пер с англ. –М.: Логосфера; 2015. –512с]. ISBN 978-5-98657-038-9
- Hoffman D. Children's cardiology. -M.: Praktika;2006. –543 p. [Russian: Хоффман Дж. (ред.) Детская кардиология. пер с англ. -М.: Практика; 2006. - 543с]. ISBN 5-89816-071-X

Сафонова Ю. И., Кожевникова М. В., Данилогорская Ю. А., Железных Е. А., Зекцер В. Ю., Щендрыгина А. А., Ильгисонис И. С., Привалова Е. В., Хабарова Н. В., Беленков Ю. Н.

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

Положительное влияние периндоприла на сосуды микроциркуляторного русла у больных с хронической сердечной недостаточностью

Цель	Оценка влияния 12-месячной терапии периндоприлом на структурно-функциональное состояние сосудов микроциркуляторного русла (МЦР) у пациентов с хронической сердечной недостаточностью с сохранной (СНсФВ) и промежуточной (СНпФВ) фракцией выброса левого желудочка.
Материал и методы	Обследованы 30 пациентов с СНсФВ и СНпФВ. Всем был назначен периндоприл в максимально переносимой дозе на срок 12 мес. Проводилась оценка структурно-функциональных изменений сосудов МЦР при помощи фотоплетизмографии и капилляроскопии до начала терапии периндоприлом и через 12 мес, т. е. после ее окончания.
Результаты	На фоне 12-месячной терапии периндоприлом отмечалось улучшение функции эндотелия в виде прироста индекса окклюзии (ИО) и сдвига фаз (СФ). ИО увеличился с 1,45 [1,3; 1,6] до 1,8 [1,6; 2,2] ($p=0,00004$). СФ увеличился с 7,1 мс [4,8; 10,2] до 9,2 мс [6,7; 13,2]) ($p=0,0003$). Обнаружено уменьшение жесткости крупных сосудов мышечного типа. Индекс жесткости (aSI) уменьшился с 8,8 [6,6; 11,0] до 7,45 [6,5; 9,4] м/с ($p=0,01$). На фоне терапии произошло увеличение плотности капиллярной сети в покое ($p=0,008$), при пробах с венозной окклюзией ($p=0,003$) и реактивной гиперемией ($p=0,0003$).
Заключение	По результатам исследования выявлено улучшение функции эндотелия на фоне терапии периндоприлом в течение 12 мес у пациентов с СНсФВ и СНпФВ.
Ключевые слова	Хроническая сердечная недостаточность; сохраненная фракция выброса левого желудочка; промежуточная фракция выброса левого желудочка; нарушение функции эндотелия; периндоприл
Для цитирования	Safonova Ju. Ig., Kozhevnikova M. V., Danilogorskaya Yu. A., Zheleznykh E. A., Zektser V. Yu., Shchendrygina A. A. et al. Positive Effects of Perindopril on Microvascular Vessels in Patients With Chronic Heart Failure. <i>Kardiologiya</i> . 2020;60(8):65–70. [Russian: Сафонова Ю. И., Кожевникова М. В., Данилогорская Ю. А., Железных Е. А., Зекцер В. Ю., Щендрыгина А. А. и др. Положительное влияние периндоприла на сосуды микроциркуляторного русла у больных с хронической сердечной недостаточностью. <i>Кардиология</i> . 2020;60(8):65–70]
Автор для переписки	Сафонова Юлия Игоревна. E-mail: thunderbird.3194@gmail.com

Согласно статистике, более 26 млн людей страдают хронической сердечной недостаточностью (ХСН) [1]. Данный показатель непрерывно растет из года в год. Считается, что примерно к 2030 г. распространенность ХСН увеличится на 46% [2]. Распространенность ХСН в России составляет от 7 до 10% [3]. Более 50% всех пациентов с ХСН, по данным эхокардиографии, имеют сохранную (СНсФВ) и промежуточную (СНпФВ) фракцию выброса (ФВ) левого желудочка [4, 5].

В качестве одного из механизмов развития СНсФВ рассматривается нарушение функции эндотелия. Как известно, эндотелий вовлечен в регуляцию тонуса сосудов, адгезии лейкоцитов, в процессы гемостаза и ангиогенеза. Согласно современным представлениям, дисфункция эндотелия представляет собой нарушение баланса между синтезом вазодилатирующих веществ и вазоконстрикто-

ров, ангиопротективных и протромботических, антипролиферативных и пролиферативных факторов [6]. Сопутствующие заболевания, такие как анемия, хроническая обструктивная болезнь легких, ожирение, сахарный диабет, способствуют развитию провоспалительного состояния, увеличению синтеза реактивных форм кислорода и развитию окислительного стресса, что приводит к нарушению вазомоторной функции – снижению экспрессии eNOS и, соответственно, уровня оксида азота (NO). Низкая биодоступность NO способствует уменьшению активности гуанилатциклазы, снижению уровня циклического гуанозинмонофосфата (цГМФ) и нарушению фосфорилирования белка титина. В результате увеличиваются синтез коллагена и диастолическое напряжение покоя кардиомиоцитов, что приводит к повышению жесткости миокарда и диастолической дисфункции [7, 8]. Одновре-

менно с нарушением вазомоторной функции увеличивается жесткость сосудистой стенки. Увеличение жесткости, весьма вероятно, служит проявлением ремоделирования артерий, которое сопровождается гипертрофией сосудистой стенки [9].

Таким образом, нарушение функции эндотелия способствует усилению развития процессов фиброза и ремоделирования миокарда. Патогенез СНпФВ менее изучен, однако имеются сведения, что пациенты данной группы имеют черты, характерные как для СНпФВ, так и для СНсФВ [10].

С учетом значительной роли эндотелия в развитии ХСН внимание ученых привлечено к изучению и разработке методов оценки функции эндотелия в данной группе пациентов. Из всех доступных методик предпочтение отдается неинвазивным техникам исследования, так как они просты в использовании и не связаны с развитием осложнений. «Золотым стандартом» оценки функции эндотелия является потокзависимая вазодилатация (ПЗВД), однако более доступным альтернативным методом служит компьютерная фотоплетизмография, эффективность которой при оценке функции эндотелия у больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями доказана [11]. Данный метод позволяет оценить не только функцию эндотелия сосудов микроциркуляторного русла (МЦР) и сосудов крупного калибра, но и их структурные изменения, полученные с его помощью результаты не зависят от опыта и квалификации специалиста, выполняющего исследование, и имеют сопоставимое с результатами ПЗВД прогностическое значение [12–15].

Накоплены клинические и экспериментальные данные по ассоциации дисфункции эндотелия с прогрессированием сердечной недостаточности [16, 17], в связи с чем была выдвинута гипотеза, согласно которой улучшение функции эндотелия может привести к улучшению прогноза у пациентов с СНсФВ и СНпФВ [18].

Нейрогуморальная блокада при помощи ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) составляет основу медикаментозной терапии при ХСН. Наибольшую доказательную базу в отношении улучшения функции эндотелия среди препаратов группы ингибиторов АПФ имеет периндоприл. Его положительное воздействие на эндотелий подтверждено в группах пациентов с артериальной гипертензией и ишемической болезнью сердца (ИБС), однако влияние на функцию эндотелия у пациентов с СНсФВ и СНпФВ ранее изучено не было [19–21].

Настоящее исследование преследует цель оценить влияние 12-месячной терапии периндоприлом на функцию эндотелия с помощью фотоплетизмографии и капилляроскопии в группах пациентов с СНсФВ и СНпФВ.

Материал и методы

Обследованы 30 больных ХСН (17 мужчин и 13 женщин) с сохранной (n=12) и промежуточной (n=18) ФВ II–III функционального класса (ФК) по NYHA, средний возраст пациентов составил 66 лет (от 47 до 88 лет). Общая характеристика пациентов представлена в табл. 1, структура заболеваемости – на рис. 1.

Все пациенты страдали гипертонической болезнью, у 90% подтверждено наличие ИБС. Инфаркт миокарда в анамнезе имелся у 4 пациентов с СНсФВ и 12 с СНпФВ. Сахарный диабет 2-го типа выявлен у 6 пациентов с СНсФВ и у 12 пациентов с СНпФВ. Группа СНпФВ представлена преимущественно III ФК ХСН по NYHA (n=14), в то время как в группе СНсФВ равное количество пациентов с толерантностью к физической нагрузке II и III ФК по NYHA (по 6 пациентов соответственно).

Все пациенты в течение длительного времени принимали бета-адреноблокаторы и антагонисты минералокортикоидных рецепторов, 80% пациентов находились на терапии ингибиторами АПФ, исключая периндоприл (рис. 2).

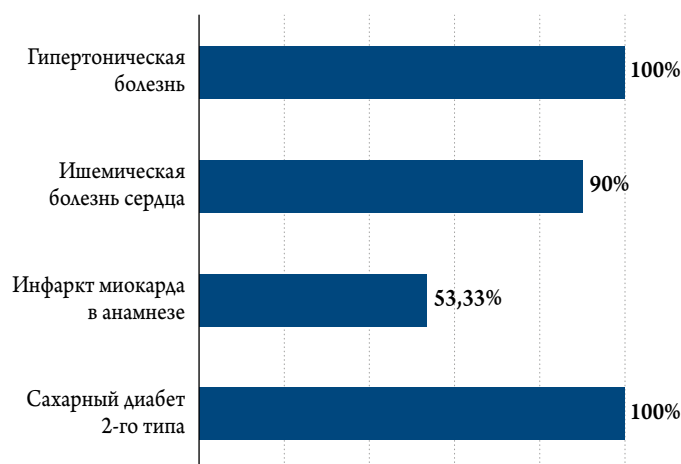
У всех пациентов получено письменное информированное согласие на участие в исследовании, которое было одобрено локальным этическим комитетом и проводилось в соответствии с принципами Хельсинкской декларации. Пациентам выполнено стандартное обследование в условиях кардиологического стационара.

Таблица 1. Общая характеристика пациентов, включенных в исследование

Показатель	Пациенты с ХСН (n=30)
Мужчины	17 (56,66%)
Женщины	13 (43,33%)
Возраст, годы	66 [61; 69]
ИМТ, кг/м ²	32,25 [29,07; 37,18]
Глюкоза, ммоль/л	5,95 [5; 7,4]
Общий холестерин, ммоль/л	4,33 [3,75; 5,61]
ЛНП, ммоль/л	2,7 [2,15; 3,73]
САД, мм рт. ст.	160 [155; 172]
ДАД, мм рт. ст.	96 [90; 100]
Креатинин, мг/дл	0,97 [0,81; 1,18]
NT-proBNP, пг/мл	305 [250; 361]
СКФ, мл/мин/1,73 м ²	89,15 [70,8; 107,2]
ФВ ЛЖ, %	47 [45; 53]
ИММЛЖ, г/м ²	113 [101; 130]
Индекс объема ЛП, мл/м ²	36,61 [34,4; 41,14]
II ФК ХСН по NYHA	10 (33,33%)
III ФК ХСН по NYHA	20 (66,66%)

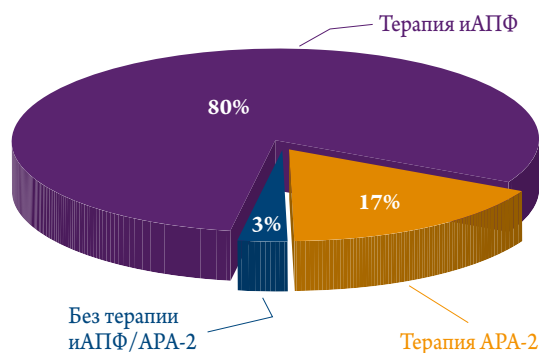
ХСН – хроническая сердечная недостаточность; ИМТ – индекс массы тела; ЛНП – липопротеиды низкой плотности; САД – систолическое артериальное давление; ДАД – диастолическое артериальное давление; NT-proBNP – N-концевой натрийуретический пептид; СКФ – скорость клубочковой фильтрации; ФВ – фракция выброса; ЛЖ – левый желудочек; ИММЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка; ЛП – левое предсердие; ФК – функциональный класс.

Рисунок 1. Структура заболеваемости пациентов с ХСН (%), включенных в исследование



нара: фикальное обследование, тест с 6-минутной ходьбой, холтеровское мониторирование электрокардиограммы, суточное мониторирование артериального давления (АД), эхокардиография, стандартное лабораторное обследование. Диагноз СНсФВ и СНпФВ поставлен на основании клинической картины, уровня N-концевого предшественника мозгового натрийуретического пептида (более 125 пг/мл) и данных эхокардиографии (ФВ 40–49% у пациентов с СНпФВ и 50% и более у пациентов с СНсФВ, индекс объема левого предсердия более 34 мл/м²). Критериями исключения явились нестабильная стенокардия, ХСН IV ФК, клапанные пороки сердца, онкологические заболевания, хронические вирусные и бактериальные инфекции, хроническая болезнь почек V стадии, психические заболевания, беременность и лактация. Всем пациентам, включенным в исследование, выполнены фотоплетизмография и капилляроскопия для оценки структур-

Рисунок 2. Характеристика терапии препаратами, воздействующими на ренин-ангиотензин-альдостероновую систему, у пациентов с хронической сердечной недостаточностью, включенных в исследование



иАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента; АРА-2 – антагонисты рецепторов ангиотензина.

но-функционального состояния сосудов МЦР и артерий крупного калибра. Во время фотоплетизмографии оценивали такие показатели, как сдвиг фаз (СФ) и индекс окклюзии (ИО), характеризующие функцию эндотелия на уровне крупных сосудов мышечного типа и сосудов МЦР. О сохранной функции эндотелия свидетельствуют СФ менее 10 мс и ИО более 1,8. Кроме того, определяли индекс жесткости (aSI), характеризующий структурные изменения сосудистой стенки крупных сосудов. Нормальный уровень жесткости составляет менее 8 м/с. С целью оценки структуры сосудов МЦР производился подсчет индекса отражения (RI). RI позволяет судить о ремоделировании артериол и в норме составляет менее 30%. Нарушение функции и структуру капилляров оценивали с помощью компьютерной видеокапилляроскопии на аппарате Капилляроскан-1. Определяли такие параметры, как плотность капиллярной сети в покое (ПКСп), плотность капиллярной сети в пробе с венозной окклюзией (ПКСво) и плотность капиллярной сети в пробе с реактивной гиперемией (ПКСрг). Пациентам, которые ранее получали терапию другими препаратами группы ингибиторов АПФ или сартанами, после «отмывочного периода» длительностью 48 ч терапию меняли на периндоприл, в то время как пациентам, которые не принимали ингибиторы АПФ или сартаны, был впервые назначен периндоприл с титрованием дозы до максимально переносимой. Через 12 мес терапии периндоприлом повторно выполнялась оценка структурно-функционального состояния сосудов МЦР и сосудов крупного калибра.

Статистическую обработку данных проводили с использованием программы Statistica. Количественные данные представлены медианой и интерквартильным размахом, качественные данные – в виде абсолютных значений (количество), а также процентного отношения. Для оценки достоверности различий количественных значений применяли критерий Вилкоксона при сравнении двух связанных групп. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Через 12 мес терапии периндоприлом отмечена положительная динамика в виде улучшения функции эндотелия как сосудов МЦР, так и крупных сосудов мышечного типа (табл. 2). По данным фотоплетизмографии отмечено статистически значимое увеличение ИО и СФ у пациентов с СНсФВ и СНпФВ. ИО увеличился с 1,45 [1,3; 1,6] до 1,8 [1,6; 2,2], СФ – с 7,1 [4,8; 10,2] мс до 9,2 [6,7; 13,2] мс. В структурном состоянии крупных сосудов также наблюдалось улучшение. Индекс жесткости (aSI) до начала терапии был повышен и составил 8,8 [6,6; 11,0] м/с. Че-

Таблица 2. Изменения параметров структурно-функционального состояния сосудистой стенки на фоне терапии периндоприлом у пациентов с СНсФВ и СНпФВ

Показатель	До лечения (n=30)	Через 12 мес терапии (n=30)	p
ИО (норма <1,8)	1,45 [1,3; 1,6]	1,8 [1,6; 2,2]	0,00004
СФ, мс (норма >10 мс)	7,1 [4,8; 10,2]	9,2 [6,7; 13,2]	0,0003
aSI, м/с (норма <8 м/с)	8,8 [6,6; 11,0]	7,45 [6,5; 9,4]	0,01
RI, % (норма <30%)	47,05 [28,2; 58,6]	55,05 [29,2; 61,8]	0,00002

СНсФВ – сердечная недостаточность с сохранной фракцией выброса; СНпФВ – сердечная недостаточность с промежуточной фракцией выброса; ИО – индекс окклюзии; СФ – сдвиг фаз; aSI – индекс жесткости; RI – индекс отражения.

Таблица 3. Изменения параметров структурно-функционального состояния капиллярной сети кожи пальца кисти на фоне терапии периндоприлом у пациентов с СНсФВ и СНпФВ

Показатель	До лечения (n=30)	Через 12 мес терапии (n=30)	p
ПКСп, капилляров/мм ²	53,66 [39; 67,33]	54,5 [44; 70]	0,008
ПКСво, капилляров/мм ²	63,5 [49,33; 83,33]	68,5 [51; 87]	0,003
ПКСрг, капилляров/мм ²	60,83 [44,66; 73,33]	64 [56; 78]	0,0003

СНсФВ – сердечная недостаточность с сохранной фракцией выброса; СНпФВ – сердечная недостаточность с промежуточной фракцией выброса; ПКСп – плотность капиллярной сети в покое; ПКСрг – плотность капиллярной сети в пробе с реактивной гиперемией; ПКСво – плотность капиллярной сети в пробе с венозной окклюзией.

рез 12 мес терапии периндоприлом отмечено уменьшение жесткости сосудов – aSI составил 7,45 [6,5; 9,4] м/с. В то же время были получены данные о повышении тонуса артериол на фоне терапии периндоприлом, о чем свидетельствует статистически значимое повышение RI (при норме RI менее 30%).

По результатам капилляроскопии отмечено увеличение количества капилляров на фоне терапии периндоприлом как в покое, так и при пробах с реактивной гиперемией и венозной окклюзией (табл. 3). ПКСп до начала терапии периндоприлом составляла 53,66 [39; 67,33] капилляров/мм², тогда как через 12 мес этот показатель увеличился до 54,5 [44; 70] капилляров/мм². Кроме того, произошло статистически значимое увеличение ПКСрг с 60,83 [44,66; 73,33] до 64 [56; 78] капилляров/мм² и ПКСво с 63,5 [49,33; 83,33] до 68,5 [51; 87] капилляров/мм². Полученные данные свидетельствуют об улучшении как структурного, так и функционального состояния капилляров.

Обсуждение

Периндоприл является препаратом с доказанным влиянием на функцию эндотелия. Его относят к группе ингибиторов АПФ, которые реализуют свой эффект посредством подавления активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС). РААС принимает активное участие в развитии системного воспаления. В литературе встречаются сведения о том, что именно РААС, посредством развития процессов воспаления в стенке сосуда, индуцирует повышение синтеза реактивных форм кислорода и молекул адгезии, что приводит к нарушению функции эндотелия [22]. Можно предположить, что ингибирование РААС, наоборот, приведет

к улучшению функции эндотелия, в том числе у пациентов с СНсФВ и СНпФВ, так как в основе их патогенеза лежит нарушение функции эндотелия в результате развития системного воспаления. М. Е. Marketou и соавт. [23] продемонстрировали снижение уровней цитокинов и уменьшение окислительного стресса в группах пациентов с сахарным диабетом и нормальным АД на фоне терапии периндоприлом. Авторы предполагают, что эффект периндоприла сопряжен со снижением активности системного воспаления. Подобное предположение также подтвердилось и в других исследованиях. D. Tousoulis и соавт. [24] доказали снижение уровней С-реактивного белка и фибриногена, а также улучшение вазодилатационного ответа артерий предплечья в пробе с реактивной гиперемией на фоне терапии периндоприлом в течение 4 нед. Принимая во внимание роль воспаления в патогенезе СНсФВ и СНпФВ и полученные нами данные, можно предположить, что периндоприл будет также уменьшать процессы воспаления в сосудистой стенке и способствовать улучшению функции эндотелия у пациентов с СНсФВ и СНпФВ.

Одним из первых исследований в области изучения влияния препаратов на функцию эндотелия является работа L. Ghiadoni и соавт. [19], в которой было выявлено статистически значимое улучшение функции эндотелия по данным ПЗВД на фоне терапии периндоприлом у пациентов с артериальной гипертензией. В 2007 г. в исследовании PERTINENT было также продемонстрировано положительное влияние периндоприла на функцию эндотелия в группе пациентов с ИБС. В нем приняли участие 87 пациентов. Функция эндотелия оценивалась при помощи исследования концентрации лабораторных маркеров в крови (фактор Виллебранда, эндотелиальная NO-синтаза – eNOS,

ангиотензин II, фактор некроза опухоли- α – ФНО- α), а также количественной оценки апоптоза методом проточной цитометрии. Этим 43 пациентам был назначен периндоприл, 44 пациентам – плацебо. На фоне 12-месячной терапии периндоприлом отмечено статистически значимое снижение уровней фактора Виллебранда, ангиотензина II, ФНО- α и количества апоптозных клеток, в то время как активность и экспрессия eNOS возросли [20]. В 2007 г. проведено также двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование PERFECT для оценки влияния периндоприла на функцию эндотелия. В исследование включены 333 пациента с ИБС. Всем проводилась оценка функции эндотелия посредством выполнения ультразвукового исследования потокзависимой дилатации плечевой артерии с повторным контролем через 6 мес; 167 пациентам был назначен периндоприл, 166 – плацебо. По результатам исследования достоверное улучшение функции эндотелия отмечалось уже через 6 мес [21]. На кафедре Госпитальной терапии №1 ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) также активно проводилась работа по изучению изменения функции эндотелия на фоне моно- и комбинированной терапии. В одном из исследований продемонстрировано улучшение функции эндотелия по данным результатов компьютерной фотоплетизмографии и видеокапилляроскопии на фоне терапии периндоприлом и амлодипином в течение 12 мес у пациентов с гипертонической болезнью [25].

С учетом вклада нарушения функции эндотелия в развитие и прогрессирование СНсФВ и СНпФВ представлялась интересной оценка влияния периндоприла на функцию эндотелия в представленных группах.

В настоящем исследовании продемонстрировано улучшение функции эндотелия сосудов МЦР на фоне 12-месячной терапии периндоприлом. У пациентов отмечено повышение показателей функционального состояния эндотелия (ИО и СФ) по данным фотоплетизмографии, а также функционального состояния капиллярной сети в виде улучшения показателя ПКСрг по данным видеокапилляроскопии.

Несмотря на небольшое число пациентов, данные этого пилотного исследования представляются перспективными и патогенетически обоснованными у пациентов с СНсФВ и СНпФВ.

Заключение

Полученные результаты исследования свидетельствуют о положительном влиянии 12-месячной терапии периндоприлом на функцию эндотелия сосудов микроциркуляторного русла и структурно-функциональное состояние крупных сосудов мышечного типа у пациентов с СНсФВ и СНпФВ. Результаты были односторонние в подгруппах пациентов с сердечной недостаточностью с сохранной и промежуточной фракцией выброса левого желудочка, что позволило рассмотреть данные подгруппы совместно. Однако необходимо проведение более крупных плацебо-контролируемых клинических исследований с целью оценки влияния периндоприла на функцию эндотелия, а также установления корреляции улучшения функции эндотелия с прогнозом у пациентов с СНсФВ и СНпФВ.

Конфликт интересов отсутствует.

Статья поступила 15.06.20

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Ambrosy AP, Fonarow GC, Butler J, Chioncel O, Greene SJ, Vaduganathan M et al. The Global Health and Economic Burden of Hospitalizations for Heart Failure. *Journal of the American College of Cardiology*. 2014;63(12):1123–33. DOI: 10.1016/j.jacc.2013.11.053
2. Benjamin EJ, Muntner P, Alonso A, Bittencourt MS, Callaway CW, Carson AP et al. Heart Disease and Stroke Statistics – 2019 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*. 2019;139(10):e56–528. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000659
3. Polyakov D.S., Fomin I.V., Vaysberg A.R. ЕРОЧА-D-CHF: gender differences in the prognosis of patients with CHF after acute decompensation (part 2). *Kardiologiya*. 2019;59(4S):33–43. [Russian: Поляков Д.С., Фомин И.В., Вайсберг А.Р. ЭПОХА-Д-цХСН: гендерные различия в прогнозе жизни больных с ХСН при острой декомпенсации сердечной недостаточности (часть 2). *Кардиология*. 2019;59(4S):33–43]. DOI: 10.18087/cardio.2654
4. Hsu JJ, Ziaeian B, Fonarow GC. Heart Failure With Mid-Range (Borderline) Ejection Fraction. Clinical Implications and Future Directions. *JACC: Heart Failure*. 2017;5(11):763–71. DOI: 10.1016/j.jchf.2017.06.013
5. Kanorski S.G., Borisenko Yu. V. Chronic Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: Effective Treatment Possible? *Kardiologiya*. 2018;58(6):85–9. [Russian: Канорский С.Г., Борисенко Ю.В. Хроническая сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса: возможно ли эффективное лечение? *Кардиология*. 2018;58(6):85–9]. DOI: 10.18087/cardio.2018.6.10154
6. Kireeva V.V., Koch N.V., Lifschitz G.I., Apartsin K.A. Endothelial dysfunction as cornerstone of cardiovascular events: molecular and pharmacologic aspects. *Russian journal of Cardiology*. 2015;19(10):64–8. [Russian: Киреева В.В., Кох Н.В., Лифшиц Г.И., Апарцин К.А. Дисфункция эндотелия как краеугольный камень сердечно-сосудистых событий: молекулярно- и фармакогенетические аспекты. *Российский кардиологический журнал*. 2014;19(10):64–8]. DOI: 10.15829/1560-4071-2014-10-64-68
7. Paulus WJ, Tschope C. A novel paradigm for heart failure with preserved ejection fraction: comorbidities drive myocardial dysfunction and remodeling through coronary microvascular endothelial inflammation. *Journal of the American College of Cardiology*. 2013;62(4):263–71. DOI: 10.1016/j.jacc.2013.02.092
8. Franssen C, Chen S, Unger A, Korkmaz HI, De Keulenaer GW, Tschope C et al. Myocardial microvascular inflammatory endothelial activation in heart failure with preserved ejection fraction. *JACC: Heart failure*. 2016;4(4):312–24. DOI: 10.1016/j.jchf.2015.10.007
9. Nakamura M, Sugawara S, Arakawa N, Nagano M, Shizuka T, Shimoda Y et al. Reduced vascular compliance is associated with im-

- paired endothelium-dependent dilatation in the brachial artery of patients with congestive heart failure. *Journal of Cardiac Failure*. 2004;10(1):36–42. DOI: 10.1016/S1071-9164(03)00585-2
10. Nauta JF, Hummel YM, van Melle JP, van der Meer P, Lam CSP, Ponikowski P et al. What have we learned about heart failure with mid-range ejection fraction one year after its introduction? *European Journal of Heart Failure*. 2017;19(12):1569–73. DOI: 10.1002/ejhf.1058
11. Belenkov Yu.N., Shchendrygina A.A., Privalova E.V., Kuznetsov A.P., Kuznetsov M.I. Method for assessing the state of the vascular bed in healthy individuals with cardiovascular risk factors and in cardiovascular patients. RU 2508900 C1. Заявка 2012156011/14 from 24.12.2012. 2012. [Russian: Беленков Ю.Н., Щендрыгина А.А., Привалова Е.В., Кузнецов А.П., Кузнецов М.И. Способ оценки состояния сосудистого русла у здоровых лиц с факторами риска развития сердечно-сосудистых заболеваний и больных сердечно-сосудистыми заболеваниями. Патент RU 2508900 C1. Заявка 2012156011/14 от 24.12.2012. Доступно на: https://yandex.ru/patents/doc/RU2508900C1_20140310]
12. Rubinshtein R, Kuvin JT, Soffler M, Lennon RJ, Lavi S, Nelson RE et al. Assessment of endothelial function by non-invasive peripheral arterial tonometry predicts late cardiovascular adverse events. *European Heart Journal*. 2010;31(9):1142–8. DOI: 10.1093/eurheartj/ehq010
13. Kuvin JT, Patel AR, Sliney KA, Pandian NG, Sheffy J, Schnall RP et al. Assessment of peripheral vascular endothelial function with finger arterial pulse wave amplitude. *American Heart Journal*. 2003;146(1):168–74. DOI: 10.1016/S0002-8703(03)00094-2
14. Weisrock F, Fritschka M, Beckmann S, Litmeier S, Wagner J, Tahirovic E et al. Reliability of peripheral arterial tonometry in patients with heart failure, diabetic nephropathy and arterial hypertension. *Vascular Medicine*. 2017;22(4):292–300. DOI: 10.1177/1358863X17706752
15. Fujisue K, Sugiyama S, Matsuzawa Y, Akiyama E, Sugamura K, Matsubara J et al. Prognostic Significance of Peripheral Microvascular Endothelial Dysfunction in Heart Failure With Reduced Left Ventricular Ejection Fraction. *Circulation Journal*. 2015;79(12):2623–31. DOI: 10.1253/circj.CJ-15-0671
16. Shantsila E, Wrigley BJ, Blann AD, Gill PS, Lip GYH. A contemporary view on endothelial function in heart failure. *European Journal of Heart Failure*. 2012;14(8):873–81. DOI: 10.1093/eurjhf/hfs066
17. Giannitsi S, Maria B, Bechlioulis A, Naka K. Endothelial dysfunction and heart failure: A review of the existing bibliography with emphasis on flow mediated dilation. *JRSM Cardiovascular Disease*. 2019;8:204800401984304. DOI: 10.1177/2048004019843047
18. Premer C, Kanelidis AJ, Hare JM, Schulman IH. Rethinking Endothelial Dysfunction as a Crucial Target in Fighting Heart Failure. *Mayo Clinic Proceedings: Innovations, Quality & Outcomes*. 2019;3(1):1–13. DOI: 10.1016/j.mayocpiqo.2018.12.006
19. Ghiadoni L, Magagna A, Versari D, Kardasz I, Huang Y, Taddei S et al. Different Effect of Antihypertensive Drugs on Conduit Artery Endothelial Function. *Hypertension*. 2003;41(6):1281–6. DOI: 10.1161/01.HYP.0000070956.57418.22
20. Ceconi C, Fox K, Remme W, Simoons M, Bertrand M, Parrinello G et al. ACE inhibition with perindopril and endothelial function. Results of a substudy of the EUROPA study: PERTINENT. *Cardiovascular Research*. 2007;73(1):237–46. DOI: 10.1016/j.cardiores.2006.10.021
21. Bots ML, Remme WJ, Lüscher TF, Fox KM, Bertrand M, Ferrari R et al. ACE Inhibition and Endothelial Function: Main Findings of PERFECT, a Sub-Study of the EUROPA Trial. *Cardiovascular Drugs and Therapy*. 2007;21(4):269–79. DOI: 10.1007/s10557-007-6041-3
22. Brasier AR, Recinos A, Eledrisi MS. Vascular Inflammation and the Renin-Angiotensin System. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 2002;22(8):1257–66. DOI: 10.1161/01.ATV.0000021412.56621.A2
23. Marketou ME, Zacharis EA, Koukouraki S, Stathaki MI, Arfanakis DA, Kochiadakis GE et al. Effect of angiotensin-converting enzyme inhibitors on systemic inflammation and myocardial sympathetic innervation in normotensive patients with type 2 diabetes mellitus. *Journal of Human Hypertension*. 2008;22(3):191–6. DOI: 10.1038/sj.jhh.1002310
24. Tousoulis D, Kourtellis P, Antoniadou C, Vasiliadou C, Papa-georgiou N, Tentolouris C et al. Effects of irbesartan and perindopril on forearm reactive hyperemia and inflammatory process, in normotensive patients with coronary artery disease. *International Journal of Cardiology*. 2008;124(1):127–9. DOI: 10.1016/j.ijcard.2006.11.206
25. Danilogorskaya Yu.A., Zheleznykh E.A., Privalova E.V., Shchendrygina A.A., Belenkov Yu.N., Ilgisonis I.S. et al. Influence of the combination drug Prestans (perindopril A, amlodipine) on morpho-functional parameters of arterial bed in essential hypertension. *Russian Journal of Cardiology*. 2017;22(12):113–9. [Russian: Данилогорская Ю.А., Железных Е.А., Привалова Е.В., Щендрыгина А.А., Беленков Ю.Н., Ильгисонис И.С., Тишман М.И. Влияние фиксированной комбинации Престанс (периндоприл А и амлодипин) на морфофункциональные показатели состояния артериального русла у больных с гипертонической болезнью. *Российский кардиологический журнал*. 2017;22(12):113–9]. DOI: 10.15829/1560-4071-2017-12-113-119

Корнева В. А., Кузнецова Т. Ю., Скопец И. С., Везикова Н. Н.
ФГБОУ ВО «Петрозаводский государственный университет» (ПетрГУ), Петрозаводск, Россия

Опыт применения ингибитора PCSK9 алирокумаба у пациентов экстремально высокого сердечно-сосудистого риска

Цель	Анализ эффективности и безопасности алирокумаба у пациентов высокого и очень высокого сердечно-сосудистого риска в Республике Карелия, оценка приверженности пациентов к терапии алирокумабом.
Материалы и методы	Дизайн исследования – наблюдательное несравнительное. Группу наблюдения составили 9 пациентов, которым проводилась терапия алирокумабом (Пралуэнт®), средний возраст 48,6±4,7 года, мужчин 7. У семи пациентов диагностирована семейная гиперхолестеринемия, определенная форма по DLCN-критериям, пять пациентов перенесли ИМ. Оценивались показатели липидного спектра, уровни трансаминаз, креатинина, глюкозы, липопротеина (а) (Лп (а)) через 3, 6, 12 и 18 мес. Проводился электрокардиографический контроль и оценивалась клиническая картина (развитие острого коронарного синдрома, острого нарушения мозгового кровообращения, транзиторных ишемических атак, реваскуляризация миокарда, сердечно-сосудистая смерть). Критерии оценки эффективности: отсутствие вышеуказанных клинических проявлений, доля пациентов, достигших целевого уровня ХС ЛНП, снижение уровня Лп (а). Безопасность оценивалась на основании клинических данных и лабораторных показателей, таких как уровни трансаминаз, общего билирубина, креатинина и глюкозы крови. Время наблюдения составило от 6 месяцев до 1,5 лет.
Результаты	Целевые уровни показателей ХС ЛНП при подключении к терапии алирокумаба были достигнуты у 7 (77,8%) пациентов. Средний уровень Лп (а) снизился с 0,39 до 0,28 г/л, степень снижения у пациентов колебалась от 20 до 33%. Дестабилизации течения ИБС (развитие острого коронарного синдрома), а также новых случаев острого нарушения мозгового кровообращения и транзиторных ишемических атак не зарегистрировано. Ни один из пациентов за время наблюдения терапию алирокумабом не прекратил, побочных эффектов, в том числе и местного характера, отмечено не было.
Заключение	Целевые уровни ХС ЛНП при подключении к терапии алирокумаба были достигнуты у 77,8% пациентов. Уровень Лп (а) на фоне терапии ингибитором PCSK9 снижался на 20–33%. Для терапии алирокумабом в реальной клинической практике характерна высокая приверженность и хорошая переносимость с отсутствием побочных реакций, в том числе и местного характера.
Ключевые слова	Семейная гиперхолестеринемия; гиполипидемическая терапия; сердечно-сосудистые заболевания; алирокумаб
Для цитирования	Korneva V. A., Kuznetsova T. Yu., Scopets I. S., Vezikova N. N. Experience of the use of the PCSK9 inhibitor Alirocumab in patients with extremely high cardiovascular risk. Kardiologiya. 2020;60(8):71–77. [Russian: Корнева В. А., Кузнецова Т. Ю., Скопец И. С., Везикова Н. Н. Опыт применения ингибитора PCSK9 алирокумаба у пациентов экстремально высокого сердечно-сосудистого риска. Кардиология. 2020;60(8):71–77]
Автор для переписки	Корнева Виктория Алексеевна, E-mail: vikkorneva@mail.ru

На сегодняшний день холестерин липопротеинов низкой плотности (ХС ЛНП) признан основным предиктором развития атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний и катастроф, при этом главной целью липидснижающей терапии является снижение уровня ХС ЛНП до целевых уровней [1]. Данные генетических, эпидемиологических и клинических исследований свидетельствуют о прямой зависимости между уровнем ХС ЛНП в крови и риском атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний [1]. Имеет значение также так называемое «кумулятивное бремя холестерина» – время, в течение которого уровень ХС повышен.

Согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов и Европейского общества по изучению атеросклероза целевым уровнем ХС ЛНП для пациентов очень высокого риска является показатель менее 1,4 ммоль/л, для пациентов, относящихся к категории высокого риска – менее 1,8 ммоль/л. Помимо достижения целевого уровня, рекомендовано также снижение ХС ЛНП на 50% от исходного [2].

Терапия статинами в максимально переносимых дозах с достижением целевых уровней ХС ЛНП является принципиальной для улучшения прогноза у пациентов очень высокого риска, особенно перенесших острый коронар-

ный синдром (ОКС) [2–4]. Высокоинтенсивная терапия статинами также играет немаловажное значение для пациентов с семейной гиперхолестеринемией (СГХС), однако в реальной клинической практике целевые уровни ХС ЛНП достигаются крайне редко [5].

По данным исследования в реальной клинической практике EUROASPIRE IV, проводившегося в 2012–2015 гг., только одна треть пациентов получала терапию статинами в высоких дозах после ОКС или плановой коронарной реваскуляризации, при этом целевой уровень ХС ЛНП менее 1,8 ммоль/л был достигнут у 19,3% пациентов [6]. Однако, как показывают результаты недавно закончившегося исследования EUROASPIRE V, увеличение в 2 раза числа пациентов, получающих высокодозовую терапию статинами, привело к увеличению достижения целевых показателей только на 7% для целевого уровня ХС ЛНП менее 1,8 ммоль/л, составив всего 32% [7].

Одним из ведущих факторов, объясняющих данную ситуацию, является недостаточная приверженность врачей к достижению целевых уровней липидных показателей, а также в ряде случаев низкая приверженность пациентов к гиполипидемической терапии [8]. Кроме того, достаточно часто встречается выраженная гиперхолестеринемия (в том числе генетически обусловленная), особенно среди пациентов, перенесших ОКС в молодом возрасте. Среди российских пациентов, госпитализированных в связи с ОКС, встречаемость выраженной гиперхолестеринемии (ХС ЛНП $\geq 5,0$ ммоль/л) достигает 10% [9]. При этом только 2,3% пациентов с СГХС, получавших высокоинтенсивную терапию статинами, достигали целевого уровня ХС ЛНП менее 1,8 ммоль/л [10].

Еще одной важной проблемой является непереносимость статинов. Частота нежелательных реакций, самой частой из которых является миалгия, может достигать 17% и выше, что нередко сопровождается снижением дозы препарата или его отменой [11–13]. Непереносимость статинов была установлена у 1,65% пациентов и ассоциировалась с увеличением частоты коронарных событий (повторный инфаркт миокарда (ИМ) или коронарная реваскуляризация) на 43%; повторного ИМ на 36% по сравнению с пациентами, имеющими высокую приверженность терапии статинами [14].

Поиск новых возможностей снижения уровня ХС ЛНП, особенно у пациентов из группы высокого и очень высокого сердечно-сосудистого риска, больных с СГХС и непереносимостью статинов, определили разработку новой группы лекарственных средств – моноклональных антител к ферменту пропротеиновой конвертазе субтилизин-кексин типа 9 (PCSK9), они воздействуют только на один белок – PCSK9, функция которого заключается в регуляции экспрессии рецепторов к ЛНП. На сегодняшний день в России, Европе и США зарегистрированы

два препарата этого класса – алирокумаб и эвалокумаб.

Алирокумаб (Пралуэнт®) является полностью человеческим моноклональным антителом (IgG1), обладающим высоким сродством и специфичностью к PCSK9. Алирокумаб ингибирует связывание циркулирующего в крови PCSK9 с рецепторами ЛНП на поверхности гепатоцитов, что приводит к увеличению количества этих рецепторов и активному выведению циркулирующих ЛНП из системного кровотока. Поскольку рецепторы ЛНП также связывают богатые триглицеридами (ТГ) ремнантные липопротеины очень низкой плотности и липопротеины промежуточной плотности, алирокумаб может снижать уровни аполипопротеина В, холестерина липопротеинов, не являющихся липопротеинами высокой плотности и ТГ. Алирокумаб может также снижать уровень липопротеина (а) (Лп (а)), несмотря на то, что рецепторы ЛНП обладают низким сродством к этому липопротеину. Точный механизм данного эффекта пока не установлен [15].

В Российской Федерации алирокумаб был зарегистрирован в 2017 г. и представлен в виде раствора для подкожного введения с дозировкой 75 или 150 мг/мл. Эффективность и безопасность алирокумаба были установлены в крупной международной программе клинических исследований ODYSSEY [8].

Цель настоящей работы: анализ эффективности и безопасности алирокумаба у пациентов высокого и очень высокого сердечно-сосудистого риска в Республике Карелия; оценка приверженности пациентов к терапии алирокумабом.

Материалы и методы

Дизайн исследования: наблюдательное, несравнительное. Группу наблюдения составили 9 пациентов, получавших терапию алирокумабом (Пралуэнт®), средний возраст $48,6 \pm 4,7$ года, мужчин 7. В данной группе было 7 пациентов с СГХС, пять пациентов перенесли ИМ. До начала терапии алирокумабом 8 пациентов получали интенсивную терапию статинами, эквивалентную розувастатину в дозе 20–40 мг/сут., одна пациентка в связи с непереносимостью статинов (развитие рабдомиолиза) получала только эзетимиб.

Безопасность оценивалась на основании клинических данных и лабораторных показателей, таких как уровни трансаминаз, общего билирубина, креатинина и глюкозы крови.

Всем пациентам проводилась оценка показателей липидного спектра, уровней аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ), креатинина, глюкозы, Лп (а) через 3, 6, 12 и 18 мес. Проводился контроль электрокардиограммы (ЭКГ) и оценивалась клиническая картина (развитие острого коронарного син-

Таблица 1. Динамика лабораторных показателей на фоне терапии алирокумабом

Период наблюдения	ОХС, ммоль/л	ХС ЛНП, ммоль/л	ХС ЛВП, ммоль/л	ТГ, ммоль/л	Лп (а), г/л	Креатинин, мкмоль/л	АЛТ, МЕ/л	АСТ, МЕ/л	Глюкоза, ммоль/л
Исходно	7,4±1,3	4,8±0,9	1,2±0,4	1,7±0,8	0,39±0,04	76,8±3,6	29±1,2	31±2,4	4,7±0,8
3 мес.	4,37±1,46	2,6±0,87	1,21±0,35	1,6±0,4	0,28±0,03	74,5±3,7	27±1,1	30,5±2,7	4,8±0,7
6 мес.	4,34±1,2	2,6±0,78	1,3±0,33	1,55±0,45	0,27±0,03	73,6±4,8	28±1,3	30,4±3,6	4,9±0,6
1 год	4,4±1,1	2,8±0,9	1,3±0,42	1,54±0,5	0,27±0,02	74,1±3,7	26,9±1,2	29,7±3,4	5,1±0,7
1,5 года	4,45±1,3	2,81±1,1	1,32±0,44	1,55±0,3	0,27±0,04	72,8±3,9	27,4±1,8	31,5±2,7	5,0±0,4

ОХС – общий холестерин, ХС ЛНП – холестерин липопротеидов низкой плотности, ХС ЛВП – холестерин липопротеидов высокой плотности, Лп (а) – липопротеин (а).

дрома, острого нарушения мозгового кровообращения, транзиторных ишемических атак, реваскуляризация миокарда, сердечно-сосудистая смерть). Критерии оценки эффективности: отсутствие вышеуказанных клинических проявлений, доля пациентов, достигших целевого ХС ЛНП, снижение уровня Лп (а).

Время наблюдения составило от 6 месяцев до 1,5 лет.

Целевыми уровнями показателей липидного спектра считали: для пациентов очень высокого риска ХС ЛНП менее 1,4 ммоль/л, высокого риска – менее 1,8 ммоль/л [2]. Проведенное исследование соответствует положениям Хельсинкской декларации, протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом. Все пациенты подписывали информированное согласие перед включением в исследование.

Статистическая обработка материала выполнена с помощью пакета прикладных программ STATISTICA, ver.10.0 (StatSoft Inc., США). Данные представлены как $M \pm SD$. Для оценки межгрупповых различий применяли t-коэффициент Стьюдента.

Ограничения исследования

Данное исследование представляет собой первые результаты регистра пациентов, получающих ингибиторы PCSK9 (иPCSK9). На момент написания статьи в Республике Карелия в регистр включено 18 больных, отдаленные результаты оценивались у пациентов, получающих терапию от 6 мес. до 1,5 лет.

Результаты

Исходные лабораторные показатели и их динамика на фоне терапии алирокумабом представлены в таблице 1.

Ни один из пациентов за время наблюдения терапию алирокумабом не прекратил, побочных эффектов, в том числе и местного характера, отмечено не было.

Целевые уровни показателей ХС ЛНП при подключении к терапии алирокумаба были достигнуты у 7 (77,8%) пациентов.

У 2 (28,6%) пациентов с СГХС целевые уровни ХС ЛНП, соответствующие категории риска, на дозе 75 мг 2 раза в месяц достигнуты не были. Это было связано с объективными трудностями проведения гиполипидемической терапии – исходно высокие показатели липидного спектра (в одном случае), непереносимость статинов (один случай). В то же время у этих пациентов было отмечено снижение уровня ХС ЛНП на 50% от исходного. Пациентам рекомендовано увеличение дозы алирокумаба до 150 мг 2 раза в месяц.

Уровень Лп (а) был оценен у 8 (88,7%) пациентов. Повышенный уровень Лп (а) был отмечен у 7 пациентов, нормальной считалась концентрация Лп (а) менее 0,3 г/л.

Снижение уровня Лп (а) на фоне терапии иPCSK9 достигало 20–33%, снизившись с 0,39 до 0,28 г/л. Снижение Лп (а) было отмечено у всех пациентов, его уровень начинал снижаться к 3-му месяцу от начала терапии, достигая максимума к 6-му месяцу.

На фоне терапии иPCSK9 дестабилизации течения ИБС (развития новых случаев ИМ и нестабильной стенокардии), а также новых случаев острого нарушения мозгового кровообращения и транзиторных ишемических атак не зарегистрировано. С учетом ограниченности опыта применения иPCSK9 в нашей стране считаем целесообразным рассмотреть примеры из практики применения иPCSK9 в различных клинических ситуациях.

Клинический пример № 1

Пациент П., 36 лет. Диагноз: семейная гиперхолестеринемия (DLCN-определенная). ИБС, стенокардия функциональный класс (ФК) 3. Постинфарктный кардиосклероз (ИМ от июля 2017 г.). Стенозирующий атеросклероз коронарных артерий. Чрескожное коронарное вмешательство со стентированием правой коронарной артерии от 21.11.17. Осложнения: Хроническая сердечная недостаточность 2А ст., 2 ФК. Сопутствующие заболевания: гипертоническая болезнь 3 ст., риск 4. Стенозирующий атеросклероз брахиоцефальных артерий.

Направлен на консультацию на кафедру факультетской терапии, фтизиатрии, инфекционных болезней и эпидемиологии ПетрГУ в связи с перенесенным в молодом возрасте (36 лет) ИМ.

Из анамнеза: ранее – курильщик, сахарный диабет отрицает. Наследственность отягощена по сердечно-сосудистой патологии: у отца в 40 лет ИМ, в 60 лет повторный ИМ (фатальный). В анамнезе с 2014 г. транзиторное повышение артериального давления (АД) до 140/100 мм рт.ст. Регулярно АД не измерял, до 2017 г. без гипотензивной терапии. В последующем постоянный прием периндоприла 5 мг/сут.

Дебют ИБС 21.07.17 г. передне-боковой Q-ИМ. Выполнена коронарная ангиография – острая тромботическая окклюзия передней межжелудочковой артерии. Субокклюзия огибающей артерии, стенозы правой коронарной артерии до 70%, стеноз ветви тупого края 60% диаметра. Выполнена тромбоаспирация. Далее – стентирование передней межжелудочковой артерии двумя голометаллическими стентами, балонная ангиопластика проксимального отдела. При контроле не контрастировался дистальный отдел, попытки катетеризации огибающей артерии безуспешны. В ходе манипуляции развился кардиогенный шок.

Течение заболевания также осложнилось синдромом Дресслера (перикардит, плеврит, пневмонит). При контрольной эхокардиографии в динамике фракция выброса левого желудочка 28–37%, дисфункция папиллярных мышц. Митральная регургитация 3-й ст. 21.11.17 выполнено ЧКВ со стентированием правой коронарной артерии. В последующем – терапия β -адреноблокаторами, антиагрегантами, высокодозовая терапия статинами. На этом фоне сохраняется клиника стенокардии. По данным триплексного сканирования брахиоцефальных артерий от 2017 г. – стеноз бифуркации общей сонной артерии справа 40–45%, слева 50–55%, устьев внутренних сонных артерий с обеих сторон 40–45%. Выписан на терапии аторвастатином 80 мг/сут. (при этом контрольные показатели липидного спектра составили: общий ХС (ОХС) 5,3 ммоль/л, ХС ЛНП 3,35 ммоль/л, ТГ 1,2 ммоль/л).

Со слов пациента отмечалось повышение ОХС до 9 ммоль/л, ХС ЛНП до 5 ммоль/л. При осмотре ксантом сухожилий, липоидной дуги роговицы не выявлено. Позже предоставлена медицинская документация (от 03.10.16): ОХС 12,1 ммоль/л, ХС ЛНП 6,48 ммоль/л, ХС ЛВП 1,5 ммоль/л, ТГ 1,92. На фоне приема аторвастатина 80 мг/сут.: ОХС 5,3 ммоль/л, ХС ЛНП 3,35 ммоль/л, ТГ 1,2 ммоль/л. Отмечался исходно повышенный уровень Лп (а) 1,3 г/л, что также является фактором, предрасполагающим к развитию ранних сосудистых катастроф.

Таким образом, ретроспективно была клинически диагностирована определенная СГХС, диагноз подтвержден при генетическом анализе (выявлена мутация рецептора ЛНП).

В связи с недостижением целевых уровней липидного спектра, несмотря на интенсивную гиполипидемическую терапию (высокие дозы статинов), у пациента с клинически диагностированной СГХС, наличием стенозирующего мультифокального атеросклероза, отягощенной наследственностью и ранним ИМ, повышенным уровнем Лп (а) (исходно 1,3 г/л) пациенту начата терапия иPCSK9 алирокумабом (Пралуэнт®) в стартовой дозе 75 мг/мл (для введения 1 раз в 2 недели).

Результаты биохимических показателей через 3 месяца на фоне комбинированной терапии аторвастатином 80 мг/сут. + алирокумаб 75 мг 2 раза в месяц: ОХС 3,12 ммоль/л, ХС ЛНП 1,6 ммоль/л, ХС ЛВП 0,98 ммоль/л, ТГ 1,13 ммоль/л, билирубин общий 15,4 мкмоль/л, билирубин прямой 3,8 мкмоль/л, АЛТ 21 Ед/л, АСТ 19 Ед/л, глюкоза 5,9 ммоль/л (исходно 6,1 ммоль/л), креатинфосфокиназа 151 Ед/л. Уровень Лп (а) снизился до 0,87 г/л (на 33% от исходного уровня).

Особенностью данного случая является диагностика СГХС ретроспективно у пациента, перенесшего в молодом возрасте ИМ. По данным исследований Nanchen D., частота развития ОКС в молодом возрасте у пациентов с СГХС выше в несколько раз [9], кроме того, следует отметить повышенный уровень Лп (а), отягощающий прогноз при сердечно-сосудистых заболеваниях.

С учетом развития ИМ в молодом возрасте на фоне повышенного уровня Лп (а) пациенту сразу после статинов вторым шагом были рекомендованы иPCSK9. Для достижения целевых уровней показателей ХС ЛНП пациенту рекомендовано увеличение дозы алирокумаба до 150 мг/сут., что может обеспечить дополнительное снижение ХС ЛНП в среднем на 14% от исходного уровня (т.е. может быть достигнут уровень примерно 1,38 ммоль/л) [16].

Клинический пример № 2

Пациент Б., 42 года. Не курит с 2010 г. Наследственность отягощена по сердечно-сосудистой патологии: отец перенес ИМ в 63 года. Сахарный диабет, артериальную гипертензию отрицает.

Дебют ИБС в 2009 г. острым передним не Q-ИМ, лечился в ЦРБ. В связи со стенокардией высокого ФК в 2020 г. выполнена коронароангиография, стентирование голометаллическим стентом передней нисходящей артерии (стеноз до 90%). Получал терапию розувастатином 40 мг без достижения целевых уровней ХС ЛНП.

В декабре 2015 г. перенес повторный нижне-боковой Q-ИМ, выполнялась тромболитическая терапия

альтеплазой. 25.12.15 г. выполнено стентирование голометаллическим стентом задней межжелудочковой ветви (стеноз до 90%). Получал терапию ацетилсалициловой кислотой, биспрололом, ивабрадином, ингибитором ангиотензинпревращающего фермента. С учетом дислипидемии (исходно отмечалось повышение ОХС до 6,5 ммоль/л, ХС ЛНП – до 3,9–4,1 ммоль/л), получал розувастатин 20 мг + эзетимиб 10 мг. На этом фоне: ОХС 3,85 ммоль/л, ХС ЛНП 2,63 ммоль/л, ТГ 1,2 ммоль/л, ХС ЛВП 0,8 ммоль/л. Уровень Лп (а) в пределах нормальных значений – 0,02 г/л.

Ухудшение состояния в августе 2018 г. – возобновление стенокардии, ангинозные боли при небольшой физической нагрузке (ходьба на расстояние 100 м). Затяжные болевые приступы отрицает. С учетом положительного тропонинового теста диагностирован повторный ИМ. На ЭКГ: синусовый ритм. ЧСС 58 в минуту. Очаговые изменения в области нижней стенки и передне-верхушечных отделов.

По данным коронароангиографии: сбалансированный тип коронарного кровотока, передняя нисходящая артерия – субокклюзирующий рестеноз в стенке среднего сегмента, интермедиарная артерия – устьевой стеноз до 20% диаметра, в проксимальной трети стент с минимальным рестенозом, устьевой стеноз до 50% диаметра. В дистальном сегменте стент с минимальным рестенозом. Выполнено стентирование передней нисходящей артерии и балонная ангиопластика со стентированием стентом с лекарственным покрытием (Biomatrix 3×18 мм). В дальнейшем состояние стабильное, ангинозных болей нет. При подъеме до 4 этажа одышка. Нарушений сердечного ритма, осложнений ИМ нет. Профиль АД 100–120/70–80 мм рт. ст.

С учетом недостижения целевых уровней ХС ЛНП к терапии добавлен алирокумаб 75 мг 2 раза в месяц. Контроль показателей через 2 месяца гиполипидемической терапии: ОХС – 2,02 ммоль/л, ХС ЛВП – 0,99 ммоль/л, ХС ЛНП – 0,62 ммоль/л, ТГ – 1,1 ммоль/л. Креатинин – 78,6 мкмоль/л, АЛТ – 25 Ед/л, АСТ – 24 Ед/л, глюкоза – 4,7 ммоль/л.

Таким образом, на трехкомпонентной терапии (розувастатин 20 мг + эзетимиб 10 мг + алирокумаб 75 мг 2 раза в месяц) был достигнут целевой уровень ХС ЛНП.

По имеющимся на сегодняшний день данным достижение уровня ХС ЛНП 0,62 ммоль/л является безопасным и не требует коррекции дозировки проводимой липидснижающей терапии [17, 18]. В реальной клинической практике современная интенсивная липидснижающая терапия позволила достигать низких показателей липидного спектра у пациентов с СГХС, а также у лиц, перенесших ОКС, для которых приняты на сегодня достаточно жесткие целевые уровни ХС ЛНП, и они оказались безопасными.

По данным регистра PLANET, в Чехии и Словакии только 15–18% пациентов с СГХС достигают целевого уровня ХС ЛНП на фоне высокодозовой терапии статинами (аторвастатином, розувастатином). При применении иPCSK9 число пациентов с СГХС, достигших целевых уровней ХС ЛНП, возрастает в 3 раза [19].

Проблема остаточного сердечно-сосудистого риска также сегодня активно обсуждается. Даже в условиях рандомизированных клинических исследований на фоне применения высоких доз статинов и комбинации статина с эзетимибом, наряду с другой оптимальной терапией, влияющей на прогноз, у пациентов после ОКС сохраняется высокий остаточный риск сердечно-сосудистых событий. В исследовании PROVE IT у пациентов, перенесших ОКС и получающих высокоинтенсивную терапию аторвастатином в дозе 80 мг, кумулятивная частота больших сердечно-сосудистых событий за 2 года составила 22,4% [20].

У наших пациентов в 7 из 9 случаев применялся алирокумаб в дозе 75 мг, у 2 пациентов, перенесших ИМ, потребовалось увеличение дозы до 150 мг (у пациента с СГХС и у пациентки с рабдомиолизом, ассоциированным со статинами). Важно подчеркнуть, что иPCSK9 обладают дополнительным важным свойством – снижение уровня Лп (а). По нашим данным, совпадающим с опубликованными, снижение Лп (а) на фоне терапии иPCSK9 составляет около 30%.

На сегодняшний день доказано, что наряду с мощным гиполипидемическим действием, безопасностью применения алирокумаб эффективен также и в снижении риска сердечно-сосудистых заболеваний. Так, результаты исследования ODYSSEY OUTCOMES свидетельствуют, что у пациентов, недавно перенесших ОКС, не достигших целевых значений ХС ЛНП на фоне высокоинтенсивной терапии статинами, терапия алирокумабом снижала риск больших сердечно-сосудистых событий, таких как смерть от ИБС, нефатальный ИМ, ишемический инсульт или нестабильная стенокардия, требующая госпитализации, а также ассоциировалась со снижением общей смертности. Наибольшая польза алирокумаба была продемонстрирована у пациентов с исходным уровнем ХС ЛНП более 2,6 ммоль/л и у пациентов с атеросклеротическим поражением трех сосудистых бассейнов. В данных подгруппах отмечено снижение относительного риска больших сердечно-сосудистых событий на 24 и 36% соответственно. Что касается относительного риска смерти от всех причин, то на фоне терапии алирокумабом в подгруппе с исходным уровнем ХС ЛНП >2,6 ммоль/л он снижался на 29%, а среди пациентов с поражением трех сосудистых бассейнов – на 77% [21].

Благоприятный эффект алирокумаба в отношении общей смертности, помимо снижения сердечно-сосудистой

смертности, был опосредован снижением частоты нефатальных сердечно-сосудистых событий. Таким образом, пациенты с меньшим количеством сердечно-сосудистых событий имеют также меньший риск умереть от несердечно-сосудистых причин [22].

Как показывают результаты последних дополнительных анализов исследований с алирокумабом и эволокумабом, наиболее перспективным для клинической практики может быть применение этих препаратов у пациентов, которые, помимо клинически выраженного атеросклероза, имеют дополнительные факторы риска, такие как мультифокальное поражение, семейная гиперхолестеринемия, сахарный диабет и др. [23]. Важным аспектом является обеспечение доступа пациента к этим препаратам с целью эффективной профилактики повторных событий. Представляется, что своевременное начало терапии и PCSK9, уже после первого сердечно-сосудистого события, а в ряде случаев и до развития клинически выраженного атеросклероза, позволит предотвратить большее количество сосудистых катастроф, особенно это касается молодых пациентов, имеющих наследственные формы гиперхолестеринемии.

Выводы

1. Целевые уровни ХС ЛНП при подключении к терапии алирокумабом были достигнуты у 77,8% пациентов (у всех пациентов без СГХС и у 71,4% пациентов с СГХС). У двух пациентов с СГХС целевые уровни ХС ЛНП на терапии алирокумабом в дозе 75 мг 2 раза в месяц не были достигнуты, что связано с объективными трудностями проведения гиполипидемической терапии: исходно высокие показатели липидного спектра (один случай), непереносимость статинов (один случай). Пациентам рекомендовано увеличение дозы алирокумаба до 150 мг 2 раза в месяц.
2. Снижение уровня Лп (а) на фоне терапии алирокумабом достигало 20–30%.
3. Для терапии алирокумабом в реальной клинической практике характерны высокая приверженность и хорошая переносимость с отсутствием побочных реакций, в том числе и местного характера.

Конфликт интересов не заявлен.

Статья поступила 15.02.2020

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Ference BA, Ginsberg HN, Graham I, Ray KK, Packard CJ, Bruckert E et al. Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease. 1. Evidence from genetic, epidemiologic, and clinical studies. A consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. *European Heart Journal*. 2017;38(32):2459–72. DOI: 10.1093/eurheartj/ehx144
2. 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
3. Jernberg T, Hasvold P, Henriksson M, Hjelm H, Thuresson M, Janzon M. Cardiovascular risk in post-myocardial infarction patients: nationwide real world data demonstrate the importance of a long-term perspective. *European Heart Journal*. 2015;36(19):1163–70. DOI: 10.1093/eurheartj/ehu505
4. Abu-Assi E, López-López A, González-Salvado V, Redondo-Díez-guez A, Peña-Gil C, Bouzas-Cruz N et al. The Risk of Cardiovascular Events After an Acute Coronary Event Remains High, Especially During the First Year, Despite Revascularization. *Revista Española de Cardiología (English Edition)*. 2016;69(1):11–8. DOI: 10.1016/j.rec.2015.06.015
5. Ezhov M.V., Bliznyuk S.A., Tmoyan N.A., Rozhkova T.A., Duplyakov D.V., Salchenko V.A. et al. Register of patients with familial hypercholesterolemia and patients of very high cardiovascular risk with lipid-lowering therapy underperformance (RE-NESSANS). *Russian Journal of Cardiology*. 2019;24(5):7–13. [Russian: Ежов М.В., Близняк С.А., Тмоян Н.А., Рожкова Т.А., Дупляков Д.В., Сальченко В.А. др. Регистр пациентов с семейной гиперхолестеринемией и пациентов очень высокого сердечно-сосудистого риска с недостаточной эффективностью проводимой гиполипидемической терапии (РЕНЕССАНС). Российский кардиологический журнал. 2019;24(5):7–13]. DOI: 10.15829/1560-4071-2019-5-7-13
6. Reiner Ž, De Backer G, Fras Z, Kotseva K, Tokgözoğlu L, Wood D et al. Lipid lowering drug therapy in patients with coronary heart disease from 24 European countries – Findings from the EUROASPIRE IV survey. *Atherosclerosis*. 2016;246:243–50. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2016.01.018
7. Kotseva K. Reaching lipid targets in coronary patents – Temporal trends and state of the art. A presentation from the Implementation of cardiovascular disease prevention in daily practice - Insights from EUROASPIRE V session at ESC Congress 2018. [Internet] Available at: <https://esc365.escardio.org/Congress/ESC-Congress-2018/Implementation-of-cardiovascular-disease-prevention-in-daily-practice-Insig/174542-reaching-lipid-targets-in-coronary-patents-temporal-trends-and-state-of-the-art>
8. Karpov Yu.A. The Role of PCSK9 Inhibitors in the Improvement of Outcomes in Patients after Acute Coronary Syndrome: Results of ODYSSEY OUTCOMES Trial. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2019;14(6):922–34. [Russian: Карпов Ю.А. Ингибиторы PCSK9 в улучшении прогноза у пациентов после острого коронарного синдрома: данные исследования ODYSSEY OUTCOMES. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2018;14(6):922–34]. DOI: 10.20996/1819-6446-2018-14-6-922-934
9. Nanchen D, Gencer B, Auer R, Räber L, Stefanini GG, Klingenberg R et al. Prevalence and management of familial hypercholesterolaemia in patients with acute coronary syndromes. *European Heart Journal*. 2015;36(36):2438–45. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv289
10. Ezhov M.V., Lazareva N.V., Sagajdak O.V., Vygodin V.A., Chubykina U.V., Bliznyuk S.A. et al. The frequency of lipid metabolism disorders and the use of statins in acute coronary syndrome (according to the Federal Register of Acute Coronary Syndrome). *Atherosclerosis and Dyslipidemias*. 2018;1(30):47–57. [Russian: Ежов М.В., Лазарева Н.В., Сагайдак О.В., Выгодин В.А., Чубыкина У.В., Близняк С.А. и др. Частота нарушений липидного обмена и применение статинов при остром коронарном синдроме (по данным Федерального Регистра острого коронарного синдрома). Атеросклероз и Дислипидемии. 2018;1(30):47–57]
11. Zhang H, Plutzky J, Skentzos S, Morrison F, Mar P, Shubina M et al. Discontinuation of Statins in Routine Care Settings: A Co-

- hort Study. *Annals of Internal Medicine*. 2013;158(7):526–34. DOI: 10.7326/0003-4819-158-7-201304020-00004
12. Ganga HV, Slim HB, Thompson PD. A systematic review of statin-induced muscle problems in clinical trials. *American Heart Journal*. 2014;168(1):6–15. DOI: 10.1016/j.ahj.2014.03.019
13. Cohen JD, Brinton EA, Ito MK, Jacobson TA. Understanding Statin Use in America and Gaps in Patient Education (USAGE): An internet-based survey of 10,138 current and former statin users. *Journal of Clinical Lipidology*. 2012;6(3):208–15. DOI: 10.1016/j.jacl.2012.03.003
14. Serban M-C, Colantonio LD, Manthripragada AD, Monda KL, Bittner VA, Banach M et al. Statin Intolerance and Risk of Coronary Heart Events and All-Cause Mortality Following Myocardial Infarction. *Journal of the American College of Cardiology*. 2017;69(11):1386–95. DOI: 10.1016/j.jacc.2016.12.036
15. State Register of Medicines. Instructions for medical use of drug Praluent. Av. at: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=72fb3609-34cf-40e6-b158-50d388a4d0d8&t=2018. [Russian: Государственный реестр лекарственных средств. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Пралуэнт. Доступно на: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=72fb3609-34cf-40e6-b158-50d388a4d0d8&t=2018]
16. Kastelein JJP, Kereiakes DJ, Cannon CP, Bays HE, Minini P, Lee LV et al. Effect of alirocumab dose increase on LDL lowering and lipid goal attainment in patients with dyslipidemia. *Coronary Artery Disease*. 2017;28(3):190–7. DOI: 10.1097/MCA.0000000000000438
17. Robinson JG, Rosenson RS, Farnier M, Chaudhari U, Sasiela WJ, Merlet L et al. Safety of Very Low Low-Density Lipoprotein Cholesterol Levels With Alirocumab. *Journal of the American College of Cardiology*. 2017;69(5):471–82. DOI: 10.1016/j.jacc.2016.11.037
18. Jukema JW, Zijlstra LE, Bhatt DL, Bittner VA, Diaz R, Drexel H et al. Effect of Alirocumab on Stroke in ODYSSEY OUTCOMES. *Circulation*. 2019;140(25):2054–62. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.119.043826
19. Vrablik M, Raslová K, Vohnout B, Blaha V, Satny M, Kyselak O et al. Real-life LDL-C treatment goals achievement in patients with heterozygous familial hypercholesterolemia in the Czech Republic and Slovakia: Results of the PLANET registry. *Atherosclerosis*. 2018;277:355–61. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2018.08.008
20. Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, Rader DJ, Rouleau JL, Belder R et al. Intensive versus Moderate Lipid Lowering with Statins after Acute Coronary Syndromes. *New England Journal of Medicine*. 2004;350(15):1495–504. DOI: 10.1056/NEJMoa040583
21. Jukema JW, Szarek M, Zijlstra LE, de Silva HA, Bhatt DL, Bittner VA et al. Alirocumab in Patients With Polyvascular Disease and Recent Acute Coronary Syndrome: ODYSSEY OUTCOMES Trial. *Journal of the American College of Cardiology*. 2019;74(9):1167–76. DOI: 10.1016/j.jacc.2019.03.013
22. Schwartz GG, Szarek MM, Bhatt DL, Bittner VA, Bregeault M-F, Dalby AJ et al. Alirocumab Reduces Risk of Death after Acute Coronary Syndrome in Patients with Persistently Elevated Atherogenic Lipoproteins on Intensive Statin Treatment. 2018. [Internet] 2018. Available at: <https://www.abstractsonline.com/pp8/#!/4682/presentation/59973>
23. Guedeney P, Giustino G, Sorrentino S, Claessen BE, Camaj A, Kalkman DN et al. Efficacy and safety of alirocumab and evolocumab: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *European Heart Journal*. 2019;ehz430. [Epub ahead of print]. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz430

Москаленко М.И.¹, Пономаренко И.В.¹,
Миланова С.Н.², Верзилина И.Н.¹, Ефремова О.А.¹, Полоников А.В.³

¹ ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», Белгород, Россия

² ГБУЗ «Белгородская областная клиническая больница Святителя Иоасафа», Белгород, Россия

³ ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» Минздрава РФ, Курск, Россия

ПОЛИМОРФНЫЙ ЛОКУС rs1061624 TNFR2 АССОЦИИРОВАН С РАЗВИТИЕМ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИИ У МУЖЧИН

Цель	Изучение вовлеченности полиморфных локусов цитокинов в развитие артериальной гипертензии (АГ) у мужчин Центрально-Черноземного региона России.
Материалы и методы	Обследован 821 мужчина: 564 пациента с АГ и 257 индивидуумов контрольной группы. Анализ 8 однонуклеотидных полиморфизмов (ОНП) цитокинов проводился с помощью полимеразной цепной реакции в режиме реального времени при помощи TagMan зондов. Статистическая обработка результатов осуществлялась с помощью программного обеспечения STATISTICA (v.10.0) и PLINK (v.1.06). Регуляторный потенциал ОНП анализировался с использованием сервиса HaploReg, v.4.1 (http://archive.broadinstitute.org).
Результаты	Выявлено, что полиморфный локус rs1061624 TNFR2 ассоциирован с развитием АГ у мужчин в рецессивной (отношение шансов (ОШ) = 0,33, 95% доверительный интервал (ДИ): 0,18–0,61, $p_{\text{perm}} = 0,0004$) и аддитивной (ОШ = 0,50, 95% ДИ: 0,34–0,74, $p_{\text{perm}} = 0,0006$) генетических моделях и оказывает протективный эффект при развитии заболевания. Показано, что ОНП rs1061624 гена TNFR2 имеет регуляторное значение – располагается в участках ДНК, гиперчувствительных к действию ДНКазы-1, и сайтах связывания с транскрипционными факторами и гистонами, маркирующими энхансеры и промоторы в различных органах и тканях.
Заключение	Генетический полиморфизм rs1061624 TNFR2 вовлечен в формирование АГ у мужчин Центрально-Черноземного региона России.
Ключевые слова	Артериальная гипертензия; гены цитокинов; однонуклеотидный полиморфизм
Для цитирования	Moskalenko M.I., Ponomarenko I.V., Milanova S.N., Verzilina I.N., Efremova O.A., Polonikov A.V. Polymorphic locus rs1061624 of the TNFR2 gene is associated with the development of arterial hypertension in males. Kardiologiia. 2020;60(8):78–83. [Russian: Москаленко М.И., Пономаренко И.В., Миланова С.Н., Верзилина И.Н., Ефремова О.А., Полоников А.В. Полиморфный локус rs1061624 TNFR2 ассоциирован с развитием артериальной гипертензии у мужчин. Кардиология. 2020;60(8):78–83]
Автор для переписки	Москаленко Мария Ивановна. E-mail: mariam31011989@yandex.ru

Введение

Артериальная гипертензия (АГ) – самое распространенное сердечно-сосудистое заболевание, в результате осложнений которого в мире ежегодно погибают более 9,4 млн. человек. В общей популяции повышенные значения артериального давления (АД) зарегистрированы у 1,13 млрд. человек, из них 52,8% – мужчины [1].

Точные молекулярные механизмы АГ до конца не изучены, однако последние данные свидетельствуют о важной роли в патогенезе этого заболевания неспецифического воспаления [2, 3]. Установлено, что в инициации и развитии воспаления сосудистой стенки участвует эндотелий, в то же время воспалительный каскад отрицательно влияет на эндотелий-зависимые процессы и механические свойства артерий [4]. Процесс воспаления неизменно сопровождается активной продукцией медиаторов воспаления, в частности, цитокинов [5]. Цитокины – это

обширная группа низкомолекулярных белков, регулирующих воспаление, ангиогенез, неспецифические защитные реакции организма, а также индуцирующих процессы роста и дифференцировки клеток и регенерации тканей [6].

Ранее проведенные исследования демонстрируют вовлеченность полиморфных локусов генов цитокинов в развитие АГ и ее осложнений [7–10], однако этот вопрос требует дальнейшего изучения.

Цель исследования

Изучение вовлеченности полиморфных локусов цитокинов в развитие АГ у мужчин Центрально-Черноземного региона России.

Материалы и методы

В исследование включен 821 мужчина: 564 пациента с АГ и 257 индивидуумов контрольной группы. Мужчины

ны включались в исследование после подтверждения диагноза «артериальная гипертензия» при помощи лабораторных, инструментальных и клинических методов обследования в соответствии с рекомендациями [11]. Критериями включения в группу пациентов с АГ были систолическое АД (САД) ≥ 140 мм рт.ст. и/или диастолическое АД (ДАД) ≥ 90 мм рт.ст.; отсутствие у пациента симптоматических гипертензий, печеночной и почечной недостаточности. Критериями включения в контрольную группу были САД < 140 мм рт.ст. и ДАД < 90 мм рт.ст., отсутствие у мужчины метаболического синдрома, аутоиммунных, онкологических заболеваний. В исследование включались мужчины русской национальности, уроженцы Центрально-Черноземного региона России, не состоящие между собой в родстве. Группы больных и контроля формировались с 2013 по 2016 г. на базе кардиологического отделения ОГБУЗ Белгородской областной клинической больницы Святителя Иоасафа. Средний возраст пациентов с АГ составил $57,60 \pm 8,36$ лет, здоровых мужчин – $57,54 \pm 9,73$ лет и был сопоставим по U-критерию Манна-Уитни ($p=0,86$). Клиническая характеристика обследованных групп была представлена нами ранее [12]. Следует отметить, что среди мужчин с АГ, включенных в исследование, у 145 (25,71%) в анамнезе ишемический инсульт, у 24 (4,25%) инфаркт миокарда, у 69 (12,23%) ишемическая болезнь сердца. Исследование было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинкской декларации. Исследование одобрено этическим комитетом медицинского института Белгородского государственного национального исследовательского университета. Информированное согласие на проведение исследования получено от всех участников.

Всем индивидуумам, включенным в исследование, проводилась оценка генотипов по восьми локусам генов цитокинов – rs1061624 *TNFR2*, rs909253 *TNF β* , rs1800629 *TNF α* , rs767455 *TNFR1*, rs833061 *VEGFA*, rs2981582 *FGFR-2*, rs6214 *IGF-1* и rs1800469 *TGF β -1*. Отбор полиморфных локусов производили на основании их существенного регуляторного потенциала и влияния на уровень экспрессии генов (<http://archive.broadinstitute.org/haploreg.php>).

Геномная ДНК выделялась из лейкоцитов периферической крови стандартным методом фенол-хлороформной экстракции [13]. Полиморфные маркеры цитокинов анализировались с помощью полимеразной цепной реакции синтеза ДНК на амплификаторе CFX-96 Real-Time System (Bio-Rad, USA) с использованием олигонуклеотидных праймеров и зондов, синтезированных ООО «Синтол» (Россия). При регенотипировании 5% образцов, случайным образом выбранных из исследуемых выборок больных и контроля, наблюдалась 100%-я воспроиз-

водимость. Оценка соответствия распределения частот генотипов и аллелей равновесию Харди-Вайнберга проводилась при помощи χ^2 -критерия. Частоты генотипов и аллелей в обследуемых группах анализировались в таблицах сопряженности 2×2 с использованием критерия χ^2 с учетом поправки Йетса на непрерывность.

Статистическая обработка полученных результатов производилась в программе «STATISTICA for Windows 10.0». Для коррекции количества анализируемых ОНП вводилась поправка Бонферрони, равная 8, после чего статистически значимым считался $p_{\text{bonf}} \leq 0,006$. Характер ассоциаций полиморфных вариантов с развитием АГ оценивался с использованием показателя отношения шансов (ОШ) и его 95%-го доверительного интервала (95% ДИ). Анализ ассоциаций ОНП с развитием АГ методом логистического регрессионного анализа проводился в рамках трех генетических моделей (доминантной, рецессивной, аддитивной) с использованием программы Plink 1.06 (<http://pngu.mgh.harvard.edu/~purcell/plink>). Для минимизации ошибок 1-го рода проводили адаптивный пермутационный тест, за статистически значимый уровень принимали $p_{\text{perm}} \leq 0,05$. Анализ мощности ассоциаций для генетических моделей проводился при помощи калькулятора генетической мощности Quanto v.1.2.4 (<http://biostats.usc.edu/Quanto.html>) с применением двухстороннего критерия, с учетом распространения АГ среди взрослого населения РФ (40%) и вероятности ошибки 1-го рода 5% ($\alpha=0,05$). Анализ регуляторного потенциала полиморфных локусов цитокинов проводился в программе HaploReg (v4.1) (<http://archive.broadinstitute.org/haploreg.php>).

Результаты и обсуждение

Для всех проанализированных полиморфных локусов цитокинов наблюдаемое распределение генотипов соответствовало ожидаемому при равновесии Харди-Вайнберга ($p > 0,05$). Частоты аллелей по ОНП генов цитокинов у пациентов с АГ и в контрольной группе представлены в таблице 1, значимые различия установлены для rs1061624 *TNFR2* и rs909253 *TNF β* .

Обнаружено, что с развитием АГ у мужчин ассоциированы аллель А (ОШ=0,73) и генотипы АА (ОШ=0,65), GG (ОШ=1,51) полиморфного локуса rs1061624, а также аллель G (ОШ=0,79) и генотипы AG (ОШ=0,71), AA (ОШ=1,43) локуса rs909253 ($p < 0,05$). Однако после поправки на множественные сравнения ($p_{\text{bonf}} \leq 0,006$) различия оставались значимыми только для аллеля А rs1061624 гена *TNFR2*, который выступает протективным фактором при развитии заболевания (ОШ <1). Анализ связи локусов rs1800629 *TNF α* , rs767455 *TNFR1*, rs833061 *VEGFA*, rs2981582 *FGFR-2*, rs6214 *IGF-1* и rs1800469 *TGF β -1* с АГ у мужчин ассоциаций не показал.

Таблица 1. Частоты аллелей и генотипов полиморфных маркеров генов цитокинов у мужчин в зависимости от наличия артериальной гипертензии (n=821)

Полиморфный локус	Аллели, генотипы	Мужчины с АГ (n=564)	Мужчины без АГ (n=257)	ОШ (95% ДИ) χ^2 , p
rs1061624 <i>TNFR2</i>	A	42,86%	50,59%	0,73 (0,59–0,90); $\chi^2=8,47$, p=0,004*
	GG	32,14%	23,83%	1,51 (1,07–2,15); $\chi^2=5,44$, p=0,02*
	AG	50,00%	51,17%	0,95 (0,70–1,30); $\chi^2=0,06$, p=0,81
	AA	17,86%	25,00%	0,65 (0,45–0,95); $\chi^2=5,15$, p=0,02*
rs909253 <i>TNFβ</i>	G	26,02%	30,86%	0,79 (0,63–0,99); $\chi^2=4,12$, p=0,04*
	AA	56,16%	47,26%	1,43 (1,05–1,94); $\chi^2=5,22$, p=0,02*
	AG	35,65%	43,76%	0,71 (0,52–0,71); $\chi^2=4,55$, p=0,03*
	GG	8,19%	8,98%	0,91 (0,52–1,58); $\chi^2=0,06$, p=0,81
rs1800629 <i>TNFα</i>	A	13,03%	13,09%	0,99 (0,73–1,35); $\chi^2=0,01$, p=0,99
	GG	75,89%	75,78%	1,01 (0,70–1,44); $\chi^2=0,01$, p=0,99
	AG	22,16%	22,27%	0,99 (0,69–1,43); $\chi^2=0,01$, p=0,99
	AA	1,95%	1,95%	0,99 (0,32–3,33); $\chi^2=0,01$, p=0,99
rs833061 <i>VEGFA</i>	T	46,80%	44,90%	1,19 (0,87–1,33); $\chi^2=0,51$, p=0,47
	CC	30,02%	30,20%	0,99 (0,71–1,39); $\chi^2=0,01$, p=0,99
	CT	46,36%	49,80%	0,87 (0,64–1,18); $\chi^2=0,70$, p=0,40
	TT	23,62%	20,00%	1,24 (0,85–1,81); $\chi^2=1,12$, p=0,29
rs2981582 <i>FGFR-2</i>	C	35,68%	33,27%	1,11 (0,89–1,39); $\chi^2=0,89$, p=0,34
	TT	40,57%	46,46%	0,79 (0,58–1,07); $\chi^2=2,25$, p=0,14
	CT	47,51%	40,55%	1,33 (0,97–1,81); $\chi^2=3,14$, p=0,08
	CC	11,92%	12,99%	0,91 (0,57–1,45); $\chi^2=0,10$, p=0,75
rs767455 <i>TNFR1</i>	G	49,90%	49,98%	0,98 (0,84–1,28); $\chi^2=0,13$, p=0,71
	AA	24,37%	22,66%	1,04 (0,72–1,51); $\chi^2=0,02$, p=0,88
	AG	51,25%	52,73%	0,94 (0,69–1,28); $\chi^2=0,10$, p=0,75
	GG	24,38%	24,61%	0,98 (0,69–1,41); $\chi^2=0,01$, p=0,99
rs6214 <i>IGF-1</i>	A	37,41%	39,13%	0,92 (0,75–1,15); $\chi^2=0,44$, p=0,51
	GG	39,46%	35,58%	1,18 (0,86–1,63); $\chi^2=0,96$, p=0,33
	AG	46,25%	50,59%	0,84 (0,62–1,14); $\chi^2=1,15$, p=0,28
	AA	14,29%	13,83%	1,04 (0,66–1,63); $\chi^2=0,01$, p=0,95
rs1800469 <i>TGFβ-1</i>	T	34,94%	34,45%	1,02 (0,82–1,27); $\chi^2=0,04$, p=0,85
	CC	44,74%	43,31%	1,06 (0,78–1,44); $\chi^2=0,09$, p=0,76
	CT	40,64%	44,49%	0,85 (0,63–1,17); $\chi^2=0,91$, p=0,34
	TT	14,62%	12,20%	1,23 (0,77–1,96); $\chi^2=0,66$, p=0,42

АГ – артериальная гипертензия, ОШ – показатель отношения шансов, 95% ДИ – доверительный интервал, p – уровень значимости, значимые различия обозначены «*».

Результаты логистического регрессионного анализа ассоциаций генотипов цитокинов с АГ представлены в таблице 2.

Установлено, что полиморфный вариант rs1061624 *TNFR2* ассоциирован с развитием АГ у мужчин в рецессивной ($p_{\text{perm}}=0,0004$, мощность 57,21%) и аддитивной ($p_{\text{perm}}=0,0006$, мощность 83,08%) генетических моделях и оказывает протективный эффект при формировании заболевания (ОШ=0,33–0,50).

Согласно базе данных HaploReg (v4.1) генетический полиморфизм rs1061624 *TNFR2* локализован в регионе ДНК, гиперчувствительном к действию

ДНКазы-1 в стволовых клетках и моноцитах периферической крови. Данный ОНП располагается в участках ДНК, которые связываются с модифицированными гистонами (H3K4me1 и H3K4me3), маркирующими энхансеры и промоторы в 12 различных органах и тканях, в том числе в клетках периферической крови, сердце, головном мозге, пищеварительной системе и др. Показано, что rs1061624 находится в области регуляторных ДНК-мотивов, а его аллель А снижает аффинность к транскрипционным факторам BCL-disc9, Myc-disc10, NRSF-disc9 и VDR-2 (<http://archive.broadinstitute.org/haploreg.php>). Веро-

ФАРМАКОТЕРАПИЯ ОКС/ЧКВ С ПОЗИЦИИ АНТИАГРЕГАНТА 1-Й ЛИНИИ¹



Для предупреждения тромботических осложнений у пациентов с ОКС, которым проводится ЧКВ³



Более выраженное действие по сравнению с клопидогрелом
в снижении частоты ПКТ и ВКТ с 3-го дня и до 450 дней²



Среди пациентов, которым показан прасугрел (Эффиент®) 10 мг, нет отличий от терапии клопидогрелом 75 мг по риску «больших» по классификации TIMI, не связанных с АКШ кровотечений²

КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО ПРИМЕНЕНИЮ*

Остав* Препарата гидрокортид 19/10,98 мг соответствует препарату (основанию) 5,00/10,00 мг. **Показания к применению** Для предупреждения тромбоцитических осложнений у пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС), которым проводится чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ): пациентам с нестабильной стенокардией (НС) или инфарктом миокарда (ИМ); без подъема сегмента ST (ИМБ/СТ), которым проводится ЧКВ. Пациентам с ИМ с подъемом сегмента ST (ИМ/СТ), которым проводится первичное или отложенное ЧКВ. Для предупреждения тромбоза стента при ОКС. **Способ применения и дозы*** Внутрь, независимо от приема пищи. Недоступно помать таблетку перед приемом. Прием начинают с однократной нагрузочной дозы 60 мг. Далее принимают ежедневную поддерживающую дозу 10 мг. Пациенты с ИМ/ИМБ/СТ, которым проводится коронарная ангиография в течение 48 часов после госпитализации, должны принимать нагрузочную дозу только во время ЧКВ. Пациенты, принимающие препарат, также должны ежедневно принимать ацетилсалициловую кислоту (75–325 мг). У пациентов с ОКС, которым было проведено ЧКВ, преждевременное прекращение терапии любым антиагрегантом, включая Эфвент®, может привести к повышенному риску тромбоза, ИМ или смерти вследствие основного заболевания. Рекомендуется лечение продолжительностью до 12 месяцев, если не возникнут показания для отмены препарата. Пациенты с массой тела <60 кг: прием начинают с однократной нагрузочной дозы 60 мг. Далее принимают ежедневную поддерживающую дозу 5 мг. Поддерживающая доза 10 мг не рекомендуется. Пациенты в возрасте ≥75 лет: применение лекарственного препарата Эфвент®, как правило, не рекомендуется, исключение считается необходимым, то прием начинают с однократной нагрузочной дозы 60 мг, далее назначают ежедневную поддерживающую дозу 5 мг. Пациенты с почечной недостаточностью: коррекция дозы не требуется. Пациенты с печеночной недостаточностью: для пациентов с умеренной печеночной недостаточностью коррекция дозы не требуется (класс I и II по шкале Чайлд-Пью). Дети и подростки: не рекомендуется, так как данные об эффективности и безопасности недостаточны. **Противопоказания*** Установленная повышенная чувствительность к препарату или его компонентам, входящему в состав препарата; состояния с повышенным риском кровотечения (патологические кровотечения, например при пептической язве); транзиторная ишемическая атака или инсульт в анамнезе; тяжелая печеночная недостаточность (класс C по шкале Чайлд-Пью); дефицит лактазы, врожденная непереносимость лактозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция; период грудного вскармливания; возраст до 18 лет; планируемое срочное аортокоронарное шунтирование (АКШ), поскольку это связано с более высоким риском послеоперационного кровотечения. При проведении планового АКШ рекомендуется предшествующая (за 7 дней до планируемой операции) отмена препарата. **Особые указания*** Тромбоцитическая тромбоэмболическая пурпура (ТТП) может возникнуть менее чем через 2 недели после начала приема препарата. ТТП – серьезное заболевание, которое может привести к летальному исходу и требующее срочного лечения, включая плазмаферез. ТТП характеризуется тромбоцитопенией, неврологическими нарушениями, нарушением функции почек и лихорадкой. Хирургические вмешательства: пациентам рекомендуется сообщать врачам, в том числе стоматологам, о применении препарата при планировании хирургических вмешательств или назначении новых лекарственных препаратов. Увеличение частоты кровотечений в 3 раза и их тяжести может наблюдаться у пациентов с ЧКВ в течение 7 дней после отмены препарата. **Риск кровотечения:** у пациентов с ИМБ/СТ, принимавших нагрузочную дозу препарата в среднем за 4 часа перед диагностической коронарной ангиографией, увеличивавших риск больших и малых кровотечений по сравнению с пациентами, принимавшими нагрузочную дозу препарата во время ЧКВ. Пациентов следует предупреждать о возможном увеличении времени кровотечения на фоне приема препарата (в комбинации с АСК) и о необходимости информировать врача о любых возникающих кровотечениях. **Гиперчувствительность, включая анафилактический ответ:** сообщалось о случаях у пациентов, принимавших препарат, в том числе у пациентов с реакцией гиперчувствительности к другим тиниоглицидам в анамнезе. **Лактаза.** Пациентам с редкими наследственными проблемами непереносимости галактозы, дефицитом лактазы, глюкозо-галактозной мальабсорбцией принимать препарат не следует. **Взаимодействие с другими лекарственными средствами*** **Варфарин:** особая осторожность в связи с возможностью увеличения риска кровотечения. **Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП):** в связи с возможностью увеличения риска кровотечения применение препарата на фоне постоянной терапии НПВП (включая ингибиторы ЦОГ-2) должно проводиться с особой осторожностью. **Лекарственные средства, метаболизирующиеся изоферментом CYP2B6:** препарат – слабый ингибитор изофермента CYP2B6. У здоровых субъектов препарат на 23% снижает эффект дигоксина.

пропиона – метаболита бупропиона, образованного изоферментом CYP2B6. Такой эффект может быть клинически выраженным, только когда бупропирон применяется совместно с препаратами, имеющими узкое терапевтическое окно и метаболизирующимися исключительно изоферментом CYP2B6 (например, циклосермид или эфвиренз). *Другие виды сочетанного применения препаратов:* можно одновременно применять с препаратами, метаболизируемыми изоферментами цитохрома P450, включая статины, или с препаратами, являющимися индукторами или ингибиторами изоферментов цитохрома P450. Также можно одновременно применять с АСК, гепарином, дигоксином и препаратами, повышающими рН желудочного сока, включая ингибиторы протонной помпы, и с блокаторами H₂-истаминных рецепторов. **Беременность и период грудного вскармливания.** Неизвестно, выделяется ли бупропирон с грудным молоком. В период грудного вскармливания применение препарата не рекомендуется. Бупропирон может назначаться во время беременности, только если потенциальная польза для матери оправдывает потенциальный риск для плода. **Влияние на способность управлять автомобилем и выполнять работы, требующие высокой скорости психических и физических реакций.** Не установлено. **Побочное действие.** Побочные эффекты, выявленные в ходе клинических исследований (при лечении ОКС), *Кровотечение, не связанное с АСК:* «большие» кровотечения по классификации ТИМ (угрожающие жизни, в том числе фатальные; клинически выраженные внутримозговые кровотечения; требующие интронных препаратов; требующие хирургического вмешательства; требующие переливания крови (≥4 единицы); «малые» кровотечения по классификации ТИМ. *Кровотечение, связанное с АСК:* «малые» кровотечения по классификации ТИМ, большие кровотечения по классификации ТИМ (фатальные, повторная операция, переливание ≥5 единиц крови, кровоизлияние в мозг). *Побочные реакции геморрагического характера. Часто:* гематома, носовое кровотечение, желудочно-кишечное кровотечение, экхимозы, гематурия, гематома в месте пункции сосуда, кровотечение в месте пункции, ушиб. *Нечасто:* внутримозговое кровоизлияние, кровоизлияние, ректальное кровотечение, кровотечение из десен, кровавый стул (гематоchezia), забрюшинное кровотечение, подкожная гематома, кровотечение после проведения процедуры. *Нежелательные реакции негеморрагического характера. Часто:* анемия, кожная сыпь. *Редко:* тромбоцитопения. При использовании стандартных режимов дозирования аспурина пациенты, перенесшие ранее инсульт или транзиторную ишемическую атаку, имеют больший риск развития инсульта или ТИА, чем пациенты с отсутствием этих заболеваний в анамнезе. *Нежелательные реакции, выявленные методом сбора спонтанных сообщений. Редко:* реакции гиперчувствительности, включая ангионевротический отек. *Очень редко:* тромбоцитопеническая пурпура. **Передозировка.* Фармакологические свойства.*** Антиагрегантное средство; является антагонистом рецепторов класса P2Y₁₂ к аденозиндифосфату и ингибирует активацию и агрегацию тромбоцитов. **Форма выпуска.*** Таблетки, покрытые пленочной оболочкой. 5 мг. 10 мг. **Номер регистрационного удостоверения:** ЛП-0006675.

АО «Сервье», Россия, 125196, г. Москва, Лесная ул., дом 7, этаж 7, 8, 9.
Тел.: (495) 937-0700, факс: (495) 937-0701, www.servier.ru

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

АКСШ – аортокоронарное шунтирование, ВКТ – вторичные конечные точки (выявленный/возможный тромбоз стента, смерть от сердечно-сосудистой причины, нефатальный инфаркт миокарда, нефатальный инсульт, экстренная реваскуляризация целевого сосуда в течение 30 дней или повторная госпитализация по причине коронарно-ишемического события), ОКС – острый коронарный синдром, ПКТ – первичные конечные точки (нефатальный инфаркт, нефатальный инсульт, смерть от сердечно-сосудистой причины), ЧКА – вторичные коронарные вмешательства.

на — специальное поручение выдано только



ЭФФЕКТ

прасугрел таблетки

Эффиент
прасугрел таблетки

1. Двойная антитромбоцитарная терапия при ишемической болезни сердца: обновленная версия 2017 года, Российский кардиологический журнал. 2018; 23(8): 113–163. 2. Antman E. M., Wiwiot S. D., Murphy S. A. et al. Early and late benefits of Prasugrel in patients with acute coronary syndromes undergoing percutaneous coronary intervention: a TRITON-TIMI 38 (TRial to assess Improvement in Therapeutic Outcomes by optimizing platelet Inhibition with Prasugrel-Thrombolysis in Myocardial Infarction) analysis. J Am Coll Cardiol. 2008; 51 (21): 2028–2033/Антман Е. и соавт. Ранние и отдаленные преимущества прасугрела в лечении пациентов с ОКС и ЧКВ, исследование Тритон-Тими 38. Журнал Американского колледжа кардиологов. 2008; 51(21): 2028–2033. 3. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Эфвент®
ПД-000675 от 05.07.17

Таблица 2. Ассоциации генотипов полиморфных локусов генов цитокинов с артериальной гипертензией у мужчин

Полиморфный локус	Модель	Сравниваемые генотипы	ОШ (95% ДИ)	P	P _{perm}
rs1061624 <i>TNFR2</i>	Доминантная Рецессивная Аддитивная	AG/GG vs AA GG vs AG/AA AG vs GG vs AA	0,51 (0,27-0,96) 0,33 (0,18-0,61) 0,50 (0,34-0,74)	0,04 0,0004 0,0005	0,04 0,0004* 0,0006*
rs909253 <i>TNFβ</i>	Доминантная Рецессивная Аддитивная	AG/GG vs AA GG vs AG/AA AG vs GG vs AA	0,94 (0,56-1,55) 0,67 (0,26-1,70) 0,89 (0,60-1,33)	0,80 0,40 0,58	0,99 0,41 0,86
rs1800629 <i>TNFα</i>	Доминантная Рецессивная Аддитивная	AG/GG vs AA GG vs AG/AA AG vs GG vs AA	0,76 (0,43-1,35) 0,23 (0,03-1,81) 0,72 (0,42-1,23)	0,34 0,16 0,23	0,39 0,19 0,24
rs833061 <i>VEGFA</i>	Доминантная Рецессивная Аддитивная	TC/TT vs CC TT vs TC/CC TC vs TT vs CC	1,64 (0,95-2,84) 1,67 (0,89-3,12) 1,45 (1,02-2,07)	0,07 0,11 0,04	0,08 0,12 0,04
rs2981582 <i>FGFR-2</i>	Доминантная Рецессивная Аддитивная	TC/TT vs CC TT vs TC/CC TC vs TT vs CC	1,41 (0,85-2,34) 1,17 (0,43-3,17) 1,29 (0,85-1,94)	0,18 0,76 0,23	0,28 0,99 0,24
rs767455 <i>TNFR1</i>	Доминантная Рецессивная Аддитивная	AG/GG vs AA GG vs AG/AA AG vs GG vs AA	1,57 (0,86-2,85) 1,21 (0,67-2,19) 1,28 (0,88-1,85)	0,14 0,53 0,20	0,15 0,55 0,23
rs6214 <i>IGF-1</i>	Доминантная Рецессивная Аддитивная	AG/GG vs AA GG vs AG/AA AG vs GG vs AA	1,06 (0,63-1,78) 0,75 (0,37-1,54) 0,95 (0,66-1,38)	0,83 0,43 0,81	0,86 0,48 0,87
rs1800469 <i>TGFβ-1</i>	Доминантная Рецессивная Аддитивная	TC/TT vs CC TT vs TC/CC TC vs TT vs CC	0,90 (0,54-1,49) 1,28 (0,58-2,85) 1,00 (0,69-1,45)	0,68 0,54 0,99	0,70 0,75 0,99

Получено с помощью программы Plink; ОШ – показатель отношения шансов, 95% ДИ – доверительный интервал, p – уровень значимости, значимые различия обозначены «*».

ятно, в основе выявленных нами ассоциаций rs1061624 гена *TNFR2* с развитием АГ лежат установленные регуляторные эффекты этого ОНП, а также общебиологические функции рецептора фактора некроза опухоли второго типа. По данным базы GeneCards, *TNFR2* синтезируется в циркулирующих Т-лимфоцитах, эндотелиоцитах, макрофагах и индуцирует пролиферацию и миграцию клеток. Совместно с *TNFR1* рецептор фактора некроза опухоли второго типа образует гетерокомплекс с убиквитинлигазной активностью и защищает клетки от апоптоза путем стимуляции антиоксидантных путей (<http://www.genecards.org/>).

Установлено, что нарушение продукции *TNFR2* и других цитокинов ухудшает эндотелий-зависимую вазодилатацию и индуцирует синтез вазоконстрикторов, что ведет к ригидности сосудистой стенки и фиксации АД на высоком уровне [14]. В работе Shai I. с соавт. показано, что повышение сывороточного уровня *TNFR2* коррелирует с высоким риском развития инфаркта миокарда (ОШ=2,48, p=0,034) и ишемической

болезни сердца (ОШ=2,02, p=0,003) у жителей Северной Америки [15].

Исследования, посвященные изучению вклада генов рецепторов факторов некроза опухолей в развитие сердечно-сосудистых заболеваний, единичны. Так, Allen R. A. с соавт. изучалась связь rs1061624 *TNFR2* и rs4149570 *TNFR1* с развитием ишемической болезни сердца у британского населения (n=430), однако значимых ассоциаций исследователями выявлено не было (p>0,05) [10]. В то же время в печати есть данные об ассоциации с АГ полиморфных вариантов гена *TNFα*, кодирующего фактор некроза опухоли, эффекты которого реализуются через *TNFR2*. При изучении азиатской популяции Liaquat A. с соавт. установлены ассоциации полиморфного маркера -238G/A *TNFα* с кардиомиопатией на фоне АГ (p=0,01) [7], а Tong Y. с соавт. показана вовлеченность локуса -308GA *TNFα* в формирование ишемического инсульта (p=0,03) [9]. Следует отметить, что при исследовании американского населения Conen D. с соавт. не установлено ассоциаций rs909253 *TNFβ* с развитием

АГ ($p=0,53$) [16], что согласуется с результатами нашего исследования.

Заключение

Таким образом, нами проведен анализ вовлеченности полиморфизма генов цитокинов в развитие АГ у мужчин. Установлены значимые ассоциации с АГ локуса rs1061624 *TNFR2* в рецессивной ($ОШ=0,33$) и аддитивной ($ОШ=0,50$) генетических моделях. Одонуклеотидный полиморфизм *TNFR2* характеризуется значимым регуляторным потенциалом: располагается в участках ДНК, с которыми связываются транскрипционные факторы

и гистоны, маркирующие промоторы и энхансеры в различных органах, а также в участках, гиперчувствительных к действию ДНКазы-1.

Финансирование

Работа выполнена при финансовой поддержке гранта Президента Российской Федерации для ведущих научных школ Российской Федерации (проект НШ-2609.2020.7).

Конфликт интересов не заявлен.

Статья поступила 12.01.2020

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M et al. 2018 Practice Guidelines for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension: ESC/ESH Task Force for the Management of Arterial Hypertension. *Journal of Hypertension*. 2018;36(12):2284–309. DOI: 10.1097/HJH.0000000000001961
- Pietri P, Vlachopoulos C, Tousoulis D. Inflammation and Arterial Hypertension: From Pathophysiological Links to Risk Prediction. *Current Medicinal Chemistry*. 2015;22(23):2754–61. DOI: 10.2174/0929867322666150420104727
- Sirotna S, Ponomarenko I, Kharchenko A, Bykanova M, Bocharova A, Vagaytseva K et al. A Novel Polymorphism in the Promoter of the CYP4A11 Gene Is Associated with Susceptibility to Coronary Artery Disease. *Disease Markers*. 2018;2018:5812802. DOI: 10.1155/2018/5812802
- Teixeira BC, Lopes AL, Macedo RCO, Correa CS, Ramis TR, Ribeiro JL et al. Inflammatory markers, endothelial function and cardiovascular risk. *Jornal Vascular Brasileiro*. 2014;13(2):108–15. DOI: 10.1590/jvb.2014.054
- Zhao F, Zhang R, Zhao H, Liu T, Ren M, Song Y et al. Relationship between serum levels of osteoproteins, inflammatory cytokines and coronary heart disease and disease severity. *Zhonghua Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue*. 2019;31(5):588–93. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2019.05.013
- Levchenko A.S., Mezentsseva O.Yu., Bushueva O.Yu., Vorobyova A.A., Freidin M.B., Polonikov A.V. Study of IL5, IL1 and TNF α genes polymorphisms in the predisposition to chronic polypoid rhinosinusitis. *Research Results in Biomedicine*. 2018;4(4):10–9. [Russian: Левченко А.С., Мезенцева О.Ю., Бушueva О.Ю., Воробьева А.А., Фрейдин М.Б., Полоников А.В. и др. Изучение полиморфизмов генов цитокинов IL5, IL1 и TNF α в формировании предрасположенности к хроническому полипозному риносинуситу. Научные результаты биомедицинских исследований. 2018;4(4):10-9]. DOI: 10.18413/2313-8955-2018-4-4-0-2
- Liaquat A, Shaiket U, Ahmad W, Javed Q. The tumor necrosis factor- α -238G/A and IL-6 -572G/C gene polymorphisms and the risk of idiopathic dilated cardiomyopathy: a meta-analysis of 25 studies including 9493 cases and 13,971 controls. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM)*. 2015;53(2):307–18. DOI: 10.1515/cclm-2014-0502
- Pyvovarov A.V. Relationship between insulin-like growth factor-1 and indicators of the carbohydrate metabolism in patients with comorbidity of arterial hypertension and type 2 diabetes mellitus. *Research Result. Medicine and Pharmacy*. 2017;3(1):8–14. [Russian: Пивоваров А.В. Взаимосвязь инсулиноподобного фактора роста-1 и показателей углеводного обмена у больных с артериальной гипертензией и сахарным диабетом 2 типа. Научный результат. Медицина и фармация. 2017;3(1):8-14]. DOI: 10.18413/2313-8955-2017-3-1-8-14
- Tong Y, Geng Y, Xu J, Wang Z, Zhang Y, Lin L et al. The role of functional polymorphisms of the TNF- α gene promoter in the risk of ischemic stroke in Chinese Han and Uyghur populations: Two case-control studies. *Clinica Chimica Acta*. 2010;411(17–18):1291–5. DOI: 10.1016/j.cca.2010.05.007
- Allen RA, Lee EM, Roberts DH, Park BK, Pirmohamed M. Polymorphisms in the TNF-alpha and TNF-receptor genes in patients with coronary artery disease. *European Journal of Clinical Investigation*. 2001;31(10):843–51. DOI: 10.1046/j.1365-2362.2001.00907.x
- Britov A.N., Pozdnyakov Yu.M., Volkova E.G., Drapkina O.M., Eganryan R.A., Kislyak O.A. et al. National recommendations of cardiovascular prevention. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2011;10(6 S2):2–64. [Russian: Бритов А.Н., Поздняков Ю.М., Волкова Э.Г., Драпкина О.М., Еганьян Р.А., Кисляк О.М. и др. Национальные рекомендации по кардиоваскулярной профилактике. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2011;10(6 S2):2-64]
- Moskalenko M.I., Milanova S.N., Ponomarenko I.V., Polonikov A.V., Churnosov M.I. Study of associations of polymorphism of matrix metalloproteinases genes with the development of arterial hypertension in men. *Kardiologiya*. 2019;59(7S):31–9. [Russian: Москаленко М.И., Миланова С.Н., Пономаренко И.В., Полоников А.В., Чурносоев М.И. Исследование ассоциаций полиморфизма генов матриксных металлопротеиназ с развитием артериальной гипертензии у мужчин. Кардиология. 2019;59(7S):31-9]. DOI: 10.18087/cardio.2598
- Moskalenko M.I., Ponomarenko I.V., Polonikov A.V., Churnosov M.I. Polymorphic locus rs652438 of the MMP12 gene is associated with the development of hypertension in women. *Arterial Hypertension*. 2019;25(1):60–5. [Russian: Москаленко М.И., Пономаренко И.В., Полоников А.В., Чурносоев М.И. Полиморфный локус rs652438 гена MMP12 ассоциирован с развитием артериальной гипертензии у женщин. Артериальная гипертензия. 2019;25(1):60-5]. DOI: 10.18705/1607-419X-2019-25-1-60-65
- Konukoglu D, Uzun H. Endothelial Dysfunction and Hypertension. *Advances in Experimental Medicine and Biology*. 2017;956:511–40. DOI: 10.1007/5584_2016_90
- Shai I, Schulze MB, Manson JE, Rexrode KM, Stampfer MJ, Mantzoros C et al. A Prospective Study of Soluble Tumor Necrosis Factor- Receptor II (sTNF-RII) and Risk of Coronary Heart Disease Among Women with Type 2 Diabetes. *Diabetes Care*. 2005;28(6):1376–82. DOI: 10.2337/diacare.28.6.1376
- Conen D, Cheng S, Steiner LL, Buring JE, Ridker PM, Zee RY. Association of 77 polymorphisms in 52 candidate genes with blood pressure progression and incident hypertension: the Women's Genome Health Study. *Journal of Hypertension*. 2009;27(3):476–83. DOI: 10.1097/HJH.0b013e32832104c8

Картамышева Е. Д.^{1,2}, Лопатин Ю. М.^{1,2}¹ ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава РФ, Волгоград, Россия² ГБУЗ «Волгоградский областной клинический кардиологический центр», Волгоград, Россия

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ШКАЛ ОЦЕНКИ СПОСОБНОСТИ К САМОПОМОЩИ У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ, ПРЕИМУЩЕСТВА И НЕДОСТАТКИ

Цель	Проведение сравнительного анализа русскоязычных версий шкал для оценки способности к самопомощи у больных с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) European Heart Failure Self-Care Behavior Scale (EHFScBS_9) и The Self-Care of Heart Failure Index (SCHFI, version 6.2).
Материалы и методы	Оценка способности к самопомощи с использованием русскоязычных версий шкал EHFScBS_9 и SCHFI (version 6.2) проводилась у 130 пациентов с ХСН, II–IV функциональных классов (ФК) по NYHA, преимущественно ишемической этиологии (78,5%). Средний возраст пациентов составил 63,2±9,6 лет, преобладали мужчины (n=92; 70,8%). Ведение пациентов осуществлялось в соответствии с действующими рекомендациями ESC/HFA 2016 и Российскими рекомендациями 2018.
Результаты	Наряду с увеличением количества баллов по шкале SCHFI наблюдалось уменьшение количества баллов по шкале EHFScBS_9 ($r = -0,31$, $p < 0,001$). Пациенты, принявшие участие в исследовании, исходно показали низкую способность к самопомощи согласно результатам обеих шкал.
Заключение	Наличие некоторых различий между исследуемыми шкалами не исключает возможности применения их как отдельно, так и вместе для более детального изучения способности к самопомощи.
Ключевые слова	Сердечная недостаточность; способность к самопомощи; шкалы оценки способности к самопомощи пациентов с ХСН
Для цитирования	Kartamysheva E. D., Lopatin Yu. M. Comparative analysis of self-care assessment scales in patients with chronic heart failure, advantages and disadvantages. Kardiologiya. 2020;60(8):84–89. [Russian: Картамышева Е. Д., Лопатин Ю. М. Сравнительный анализ шкал оценки способности к самопомощи у пациентов с хронической сердечной недостаточностью, преимущества и недостатки. Кардиология. 2020;60(8):84–89]
Автор для переписки	Картамышева Екатерина Дмитриевна. E-mail: katerina.kartamysheva@yandex.ru

Введение

Согласно текущим Европейским и Российским рекомендациям по диагностике и лечению острой и хронической сердечной недостаточности (ХСН) обучение пациентов основам самоконтроля, самопомощи является важным фактором, определяющим успешное ведение данной категории больных [1, 2]. Золотой стандарт самоконтроля пациентов при ХСН может быть определен, как «ежедневные действия, поддерживающие клиническую стабильность больного» [3]. При этом обучение больных навыкам эффективного самоконтроля и самопомощи будет способствовать более ранней диагностике симптомов декомпенсации, своевременному обращению к врачу и большей приверженности к лечению. Более того, установлено, что своевременное обучение пациентов с ХСН ассоциируется с улучшением прогноза и качества жизни [4–6].

В этой связи возникла потребность в создании эффективных инструментов, позволяющих оценить способность пациентов с ХСН к самоконтролю и самопомощи. На сегодняшний день с этой целью применяются в основ-

ном две шкалы: 9-пунктовая Европейская шкала оценки способности к самопомощи пациентов с сердечной недостаточностью (EHFScBS_9) [7] и 22-пунктовая версия американской шкалы The Self-Care of Heart Failure Index (SCHFI) [8]. По мнению T. Jaarsma с соавт. [7], подобного рода шкалы могут использоваться не только в научных исследованиях, но и в условиях реальной клинической практики, позволяя оценивать способность больных к самопомощи, принимать совместные с пациентом решения в отношении самообслуживания, в том числе и в процессе длительного наблюдения. Шкалы EHFScBS_9 и SCHFI были недавно переведены на русский язык и валидированы для применения в Российской Федерации [9, 10]. Вместе с тем сравнительной оценки преимуществ и недостатков русскоязычных версий шкал оценки способности к самопомощи ранее проведено не было, что и послужило предметом настоящего исследования.

Целью нашего исследования явилось сравнение русскоязычных версий шкал EHFScBS_9 и SCHFI для оценки способности больных ХСН к самопомощи, выявление их преимуществ и недостатков.

Материалы и методы

В исследовании приняли участие 130 пациентов с преимущественно ишемической этиологией ХСН ($n=102$; 78,5%), обратившихся к врачу-кардиологу поликлинического отделения. Критерии включения больных в исследование: возраст от 18 до 80 лет, наличие ХСН и добровольное согласие на участие в исследовании. Критериями исключения из исследования явились возраст менее 18 или более 80 лет, наличие перенесенного инфаркта миокарда или нестабильной стенокардии, кардиохирургического вмешательства, чрескожного коронарного вмешательства в течение 30 дней до включения в исследование, невозможность чтения и понимания русского языка и дезориентация. Исследование проведено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинкской декларации. Протокол исследования был одобрен региональным исследовательским этическим комитетом. Все пациенты были проинформированы и дали свое письменное согласие на участие в исследовании.

Уровень способности к самопомощи пациентов с ХСН оценивался с помощью шкал EHFSBS_9 [9] и SCHFI (version 6.2) [10]. С каждым пациентом индивидуально проводился устный инструктаж по заполнению бумажных форм данных опросников. Ответы на вопросы шкал осуществлялись в присутствии кардиолога последовательно в течение одного дня, первым заполнялся опросник EHFSBS_9, затем SCHFI. В случае возникновения затруднений при ответе на вопросы проводилось дополнительное разъяснение. Длительность заполнения опросников пациентами и подсчета результатов врачом осуществлялась путем хронометража. Трудности в процессе заполнения опросников пациентом и анализа результатов врачом оценивались с учетом их мнения в свободной форме.

Шкала EHFSBS_9 состоит из 9 пунктов, характеризующих способность к самопомощи. В основу шкалы положена 5-балльная оценочная система Ликерта, где минимальный 1 балл соответствует ответу «полностью согласен», а максимальные 5 баллов – «совершенно не согласен». Сумма баллов варьирует от 9 до 45, при этом чем меньше данный показатель, тем лучше способность к самопомощи [7, 9].

Шкала SCHFI, в свою очередь, состоит из 22 пунктов, отражающих соблюдение рекомендаций, наблюдение и распознавание симптомов СН, а также уверенность пациента в самопомощи. Данная шкала включает 3 раздела: А – обеспечение самопомощи (10 вопросов), В – управление самопомощью (6 вопросов), С – уверенность в самопомощи (6 вопросов). Ответы на вопросы оцениваются от 1 до 4 баллов, за исключением вопросов 11 и 16, где в оценке возможен выбор варианта 0 баллов [8, 10].

Таблица 1. Среднее значение баллов и стандартное отклонение по каждому пункту шкалы EHFSBS_9

Пункт	Исходно (M±SD)
1. Я взвешиваюсь каждый день	3,0±1,4
2. Если моя одышка усиливается, я обращаюсь к доктору или медсестре	2,2±1,1
3. Если у меня усиливаются отеки ступней/ног, я связываюсь с врачом или медсестрой	2,3±1,1
4. Если мой вес увеличивается более чем на 2 кг в неделю, я обращаюсь к врачу или медсестре	3,3±1,6
5. Я ограничиваю количество выпиваемой жидкости, не более 1,5–2 л/сутки	2,1±1,0
6. Если я испытываю повышенную утомляемость, я сообщаю об этом своему врачу или медсестре	2,9±1,4
7. Я соблюдаю диету с низким содержанием соли	2,1±1,0
8. Я принимаю лекарства так, как мне назначено	1,4±0,7
9. Я поддерживаю рекомендованный уровень физической активности	1,8±0,8

Сумма баллов всех разделов может составлять от 20 до 89. Чем больше сумма баллов, тем выше способность к самопомощи пациентов. Применение шкалы SCHFI предполагает использование формул пересчета в стандартизованные показатели, максимальная возможная сумма стандартизованных баллов составляет 305 [8, 10].

При статистической обработке результатов использовались прикладные программы «STATISTICA 16.0» (SPSS 16) и Microsoft Office Excel. Оценивались общая сумма баллов, результаты по разделам и вопросам, средняя (M), стандартное отклонение (SD), корреляционные критерии. С помощью тестов Колмогорова – Смирнова и Шапиро–Уилка была подтверждена нормальность распределения количественных показателей. Различия показателей считали статистически значимыми при $p<0,05$.

Результаты

В исследовании приняло участие 130 пациентов с ХСН в возрасте от 18 до 80 лет (в среднем $63,2\pm9,6$ лет), из них 92 (70,8%) мужчины и 38 (29,2%) женщины. Большинство пациентов имели II функциональный класс (ФК) ХСН по классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца (НЮНА) – 90 (69,2%), у остальных 37 (28,5%) и 3 (2,3%) больных отмечался III и IV ФК ХСН соответственно. Фракция выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) составила в среднем $47,1\pm11,6\%$ (от 12 до 69%). У 76 (58,5%) пациентов наблюдался синусовый ритм, у остальных 54 (41,5%) больных имела место фибрилляция предсердий. Сопутствующая патология в большей степени была представлена артериальной гипертензией ($n=87$; 66,9%), поражением периферических сосудов ($n=71$; 54,6%),

Таблица 2. Средние значения баллов и стандартные отклонения по вопросам шкалы SCHFI

Вопрос	Исходно (M±SD)
1. Вы взвешиваетесь?	1,9±0,9
2. Проверяете ли Вы свои нижние конечности на отеки?	2,6±1,0
3. Стараетесь не заболеть (например, регулярно прививаетесь, избегаете больных людей)?	2,7±1,1
4. Выполняете ли какую-то физическую деятельность/активность?	2,4±1,0
5. Придерживаетесь назначениям своего врача или медсестры?	3,5±0,7
6. Соблюдаете диету с низким содержанием соли?	2,5±1,0
7. Занимаетесь ли физической активностью в течение 30 минут?	2,1±1,0
8. Забываете принять одно из Ваших лекарств?	1,4±0,6
9. Спрашиваете продукты с низким содержанием соли, когда питаетесь вне дома (заведения общественного питания), или посещаете других?	1,8±0,9
10. Используете приспособления (коробочки для таблеток, напоминания), помогающие Вам помнить свои лекарства?	2,7±1,3
11. Если у Вас были затрудненное дыхание или отеки нижних конечностей в прошлом месяце, как быстро Вы распознали это как симптом сердечной недостаточности?	1,5±0,7
Если у Вас проблемы с дыханием или отеки нижних конечностей, насколько вероятно Вы можете попробовать одно из этих средств?	
12. Уменьшить количество соли в рационе	2,5±1,0
13. Уменьшить потребление жидкости	2,4±1,0
14. Принять дополнительное мочегонное средство	2,4±1,1
15. Позвонить врачу или медсестре для получения рекомендаций	2,2±1,1
16. Были ли Вы уверены, что средство помогло или не помогло?	1,7±0,8
В общем, насколько Вы уверены, что можете:	
17. Контролировать свои симптомы сердечной недостаточности?	2,0±0,8
18. Следовать данным Вам рекомендациям по лечению?	3,0±0,9
19. Оценивать важность своих симптомов?	2,3±0,9
20. Распознавать изменения в своем здоровье, если они происходят?	2,3±0,9
21. Делать что-то, что облегчит Ваши симптомы?	2,3±0,8
22. Оценивать, насколько хорошо работает лекарство?	2,1±0,7

ожирением (n=52; 40%), гиперлипидемией (n=48; 36,9%), сахарным диабетом 2 типа (n=36; 27,7%).

В таблице 1 приведены средние значения баллов со стандартными отклонениями по каждому пункту шкалы EHFSBS_9.

По данной шкале средний показатель способности к самопомощи равнялся 21,3±8,1 балла. Минимальный показатель составил 9 баллов, максимальный – 43 балла. Наилучшие результаты (наименьший балл) отмечены в пунктах 8, 9, 5, 7 и 2.

При ответе на нижеперечисленные вопросы шкалы EHFSBS_9 большинство респондентов имели минимальные 1 и 2 балла: 8 (n=116; 89,2%), 9 (n=104; 80%), 7 (n=87; 66,9%).

Средние значения баллов по шкале SCHFI со стандартными отклонениями по каждому вопросу представлены в таблице 2.

По шкале SCHFI общая сумма баллов составила 50,8±8,8, стандартизованный показатель 136,8±40,3. Минимальный стандартизованный показатель был равен 32 баллам, а максимальный – 274 балла.

Наилучший результат был отмечен в разделе В (управление самопомощью) – 46,5±20,1, наряду с показателями раздела А (обеспечение самопомощи) – 45,6±14,9 и раздела С (уверенность в самопомощи) – 44,5±18,8 балла.

Наибольшие значения в разделе А отмечались по пунктам 5, 3, 2 и 10; в разделе В по пунктам 12, 13 и 14, а также в 18, 19 и 20 пунктах раздела С.

Наибольшее число респондентов набрали максимальные 3 и 4 балла при ответе на вопросы шкалы SCHFI: 5 (n=119; 91,5%), 18 (n=94; 72,3%), 3 (n=76; 58,5%), 10 (n=72; 55,4%).

При детальном рассмотрении вопросов обеих шкал был выявлен ряд аналогий: 8-му вопросу шкалы EHFSBS_9 («я принимаю лекарства так, как мне назначено») соответствовал 5-й вопрос шкалы SCHFI («придерживаетесь назначениям своего врача или медсестры»), 9-й вопрос EHFSBS_9 («я поддерживаю рекомендованный уровень физической активности») был сопоставим с 4-м вопросом SCHFI («выполняете ли какую-то физическую деятельность/активность»), вопрос 7 шкалы EHFSBS_9 («я соблюдаю диету с низким содержанием соли») соответствовал 6-му вопросу SCHFI («соблюдаете диету с низким содержанием соли»), по EHFSBS_9 вопросы 2 («если моя одышка усиливается, я обращаюсь к доктору или медсестре») и 3 («если у меня усиливаются отеки ступней/ног, я связываюсь с врачом или медсестрой») соответствовали 15-му вопросу SCHFI («если у Вас проблемы с дыханием или отеки нижних конечностей, насколько вероятно Вы попробуете позвонить врачу или медсестре для получения рекомендаций»).

Переход на новую форму

Уважаемые коллеги!

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

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

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

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

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

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

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



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

www.onedayhelp.ru

24 ЧАСА **НОВАЯ ФОРМА**

ОТ ЭНЕРГЕТИЧЕСКОГО КРИЗИСА К КОМФОРТНОЙ ЖИЗНИ



Базовый антиишемический препарат. Теперь 1 капсула в день

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

*Смотрите полную информацию о препарате в инструкции по применению.

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

Материал предназначен для специалистов.



РЕКЛАМА

По данным корреляционного анализа, взаимосвязь между общей суммой баллов способности к самопомощи, рассчитанных с помощью шкал EHFSBS_9 и SCHFI, закономерно носила отрицательный характер ($r = -0,31$, $p < 0,001$).

Работа со шкалами EHFSBS_9 и SCHFI не вызвала затруднений у 23 (17,7%) пациентов с ХСН. По мнению больных, основные трудности в использовании шкалы EHFSBS_9 были связаны с 5-балльной оценочной системой Ликерта. В свою очередь, затруднения с использованием шкалы SCHFI ассоциировались с большим количеством вопросов, на которые больному ХСН необходимо было давать ответы. Средняя продолжительность времени заполнения пациентом опросника EHFSBS_9 составляла $2,6 \pm 1,1$ минуты, а SCHFI была равна $5,2 \pm 1,5$ минуты. В свою очередь, средняя продолжительность времени подсчета врачом результатов опросника EHFSBS_9 занимала $0,2 \pm 0,04$ минуты, а SCHFI – $3,2 \pm 0,5$ минуты соответственно.

Обсуждение

С учетом возрастающей роли обучения пациентов, страдающих сердечно-сосудистой патологией, в том числе и с ХСН, формирования у них мотивации к самоконтролю и самопомощи возникла необходимость создания инструментов, позволяющих эффективно контролировать навыки самопомощи в условиях реальной клинической практики. Наибольшую известность получили 9-пунктовая Европейская шкала оценки способности к самопомощи пациентов с сердечной недостаточностью (EHFSBS) [7] и 22-пунктовая версия американской шкалы The Self-Care of Heart Failure Index (SCHFI) [8]. Однако до настоящего времени сравнительной оценки преимуществ и недостатков этих шкал проведено не было. В связи с тем, что в Российской Федерации валидированы две вышеуказанные шкалы оценки способности к самопомощи [9, 10], возникла необходимость их сравнительного анализа.

Наилучший результат по шкале EHFSBS_9, равный 9 баллам, был получен только у 10 (7,7%) больных. Подобные результаты отмечались и по показателям шкалы SCHFI, лишь 3 пациента из 130 (2,3%) имели сумму баллов (нестандартизованных) более 70, а 13 (10%) пациентов – более 60 баллов. Заметим, что несмотря на небольшие, но достоверные различия между результатами всех трех разделов шкалы SCHFI ($p < 0,0001$), наивысший балл был отмечен в разделе В (управление самопомощью). Вероятнее всего, это преимущество было связано с наличием исходных базовых знаний пациентов о симптомах ХСН и дополнительных мерах при ухудшении самочувствия. Таким образом, участвующие в на-

шем исследовании коморбидные пациенты с ХСН продемонстрировали низкую способность к самопомощи. Аналогичная ситуация имела место при анализе способности к самопомощи у больных ХСН и в других странах [4, 5].

Лучшие показатели способности к самопомощи (минимальный по шкале EHFSBS_9 и максимальный по шкале SCHFI) отмечались в ответах сопоставимых вопросов обеих шкал, посвященных контролю отечного синдрома, водно-солевого режима, приема дополнительных мочегонных препаратов, приверженности к рекомендациям и использованию различных приспособлений, помогающих своевременно принимать лекарственные препараты.

По нашему мнению, шкала SCHFI (22 вопроса) более детально по сравнению со шкалой EHFSBS_9 (9 вопросов) позволяет оценивать способность к самопомощи пациентов с ХСН, разделяя и акцентируя внимание на трех основных разделах самопомощи: обеспечение, управление, уверенность. При этом большое внимание уделяется не только возможности пациента обратиться за рекомендациями к врачу или медицинской сестре, но и способности самостоятельно принять определенные меры для улучшения своего самочувствия, помимо ежедневного самоконтроля. На первый взгляд, вопросы шкалы EHFSBS_9 практически соответствуют вопросам раздела А и В шкалы SCHFI. Однако детальное рассмотрение сравниваемых шкал показало наличие лишь четырех вопросов, имеющих одинаковое смысловое значение. Немаловажным дополнением в шкале SCHFI является раздел С, позволяющий оценить уверенность пациента с ХСН в самопомощи. Кроме того, для расчетов по шкале SCHFI применяются специальные формулы, позволяющие вычислить стандартизованные показатели по каждому из разделов шкалы. По нашему мнению, это имеет существенное значение. Так, у 10–12 больных, у которых чаще всего встречались одинаковые значения нестандартизованных показателей – 59 баллов, диапазон колебаний по стандартизованному показателю на самом деле составил 162–179 баллов.

Анализируя продолжительность времени, которая потребовалась пациентам для заполнения шкал, а врачам для оценки полученных результатов, было отмечено, что на работу со шкалой SCHFI по сравнению со шкалой EHFSBS_9 требуется большее количество времени. Это обстоятельство представляется вполне очевидным в связи с большим количеством вопросов шкалы SCHFI, а также необходимостью использования формул для расчета показателей в этой шкале. С другой стороны, больные с ХСН чаще испытывали трудности при ответах на вопросы шкалы EHFSBS_9, что требовало дополнительных пояснений со стороны врача.

Заключение

Таким образом, проведенный нами сравнительный анализ Европейской шкалы оценки способности к самопомощи у больных ХСН и шкалы The Self-care of Heart Failure Index (version 6.2) показал, что обе шкалы являются простыми, действенными и равноправными инструментами для оценки способности к самопомощи у пациентов с ХСН. Несмотря на наличие некоторых различий

между данными шкалами, они вполне могут быть использованы самостоятельно, а также вместе, дополняя друг друга как в клинических исследованиях, так и в условиях реальной клинической практики.

Конфликт интересов не заявлен.

Статья поступила 04.02.2020

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. 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. *Kardiologiia*. 2018;58(6S):8–164. [Russian: Мареев В.Ю., Фомин И.В., Агеев Ф.Т., Беграббекова Ю.А., 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
3. Toukhsati SR, Faculty of Medicine, Dentistry and Health Sciences, University of Melbourne, Parkville, Australia, Department of Cardiology, Austin Health, Heidelberg, Australia, Driscoll A, Department of Cardiology, Austin Health, Heidelberg, Australia, School of Nursing and Midwifery, Faculty of Health, Deakin University, Burwood, Australia et al. Patient Self-Management In Chronic Heart Failure — Establishing Concordance Between Guidelines And Practice. *Cardiac Failure Review*. 2015;1(2):128–31. DOI: 10.15420/cfr.2015.1.2.128
4. Jaarsma T, Strömberg A, Ben Gal T, Cameron J, Driscoll A, Duen-gen H-D et al. Comparison of self-care behaviors of heart failure patients in 15 countries worldwide. *Patient Education and Counseling*. 2013;92(1):114–20. DOI: 10.1016/j.pec.2013.02.017
5. Moser DK, Dickson V, Jaarsma T, Lee C, Stromberg A, Riegel B. Role of Self-Care in the Patient with Heart Failure. *Current Cardiology Reports*. 2012;14(3):265–75. DOI: 10.1007/s11886-012-0267-9
6. van der Wal MHL, van Veldhuisen DJ, Veeger NJGM, Rutten FH, Jaarsma T. Compliance with non-pharmacological recommendations and outcome in heart failure patients. *European Heart Journal*. 2010;31(12):1486–93. DOI: 10.1093/eurheartj/ehq091
7. Jaarsma T, Årestedt KF, Mårtensson J, Dracup K, Strömberg A. The European Heart Failure Self-care Behaviour scale revised into a nine-item scale (EHFScB-9): a reliable and valid international instrument. *European Journal of Heart Failure*. 2009;11(1):99–105. DOI: 10.1093/eurjhf/hfn007
8. Riegel B, Lee CS, Dickson VV, Carlson B. An Update on the Self-care of Heart Failure Index. *The Journal of Cardiovascular Nursing*. 2009;24(6):485–97. DOI: 10.1097/JCN.0b013e3181b4baa0
9. Lopatin Yu.M., Grebennikova A.A., Begrambekova Yu.L. Reliability and discriminant validity of the Russian version of European self-care behaviour scale in chronic heart failure. *Russian Journal of Cardiology*. 2016;21(8):14–9. [Russian: Лопатин Ю.М., Гребенникова А.А., Беграббекова Ю.А. Надежность и дискриминантная валидность Российской версии Европейской шкалы оценки способности к самопомощи пациентов с сердечной недостаточностью. Российский кардиологический журнал. 2016;21(8):14–9]. DOI: 10.15829/1560-4071-2016-8-14-19
10. Kartamysheva E.D., Lopatin Yu.M. Validity and reliability of the Russian-language version of the Self-Care of Heart Failure Index in patients with heart failure. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(1):83–8. [Russian: Картамышева Е.Д., Лопатин Ю.М. Валидность и надежность русскоязычной версии шкалы The Self-Care of Heart Failure Index у больных с хронической сердечной недостаточностью. Российский кардиологический журнал. 2020;25(1):83–8]. DOI: 10.15829/1560-4071-2020-1-3639

Селюцкий С. И.¹, Савина Н. М.¹, Чапурных А. В.²

¹ ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента РФ, Москва, Россия

² ФГБУ «Центральная клиническая больница с поликлиникой» Управления делами Президента РФ, Москва, Россия

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ РАДИОЧАСТОТНОЙ АБЛАЦИИ И ПОВТОРНОЙ КАРДИОВЕРСИИ В СОЧЕТАНИИ С АНТИАРИТМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИЕЙ В ПОДДЕРЖАНИИ УСТОЙЧИВОГО СИНУСОВОГО РИТМА У ПАЦИЕНТОВ С ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ И СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ

Цель	Сравнение эффективности радиочастотной аблации (РЧА) и антиаритмической терапии (ААТ) у пациентов с фибрилляцией предсердий (ФП) и хронической сердечной недостаточностью (ХСН) в течение 12 месяцев наблюдения.
Материалы и методы	В проспективное нерандомизированное сравнительное наблюдательное исследование были включены 130 пациентов с ФП (65% мужчины, средний возраст $62,8 \pm 11,8$ года) и ХСН с фракцией выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) $< 50\%$. Пароксизмальная ФП была выявлена у 60 (46%), персистирующая – у 70 (54%) пациентов. По данным трансторакальной эхокардиографии (ЭхоКГ), у 107 (82%) пациентов определена промежуточная ФВ ЛЖ (40–49%), у 23 (18%) – сниженная ФВ ЛЖ ($< 40\%$). РЧА ФП была проведена 65 пациентам, 65 пациентов получали оптимальную ААТ. Всем пациентам проводились суточное мониторирование электрокардиограммы, ЭхоКГ и оценка качества жизни с помощью опросника SF-36 при включении в исследование и через 12 месяцев наблюдения. Оценивались устойчивость синусового ритма через 12 месяцев наблюдения, показатели ЭхоКГ, качества жизни (КЖ), толерантности к физической нагрузке.
Результаты	Устойчивый синусовый ритм (СР) через 12 месяцев наблюдения регистрировался у 49 (75%) пациентов в группе РЧА и у 26 (40%) в группе ААТ. Повторные РЧА по поводу рецидива ФП проводились у 6 (12%) из 49 пациентов, повторные кардиоверсии выполнялись у 16 (61,5%) из 26 пациентов. В группе ААТ было больше вмешательств для поддержания СР, чем в группе РЧА ($p < 0,001$). Через 12 месяцев наблюдения у пациентов с СР в группе РЧА выявлено увеличение ФВ ЛЖ ($p < 0,001$), уменьшение размера ($p < 0,001$) и объема ($p < 0,001$) левого предсердия, улучшение психического ($p < 0,001$) и физического ($p < 0,001$) компонентов здоровья по данным опросника SF-36. У пациентов с СР в группе ААТ наблюдалось только улучшение компонентов психического ($p < 0,001$) и физического ($p < 0,001$) здоровья по данным опросника SF-36.
Заключение	РЧА способствует значительному уменьшению частоты рецидивов ФП и улучшению показателей ФВ ЛЖ у пациентов с ХСН. Эффективность РЧА не зависит от формы аритмии. В течение 12-месячного периода наблюдения в группе РЧА по сравнению с группой ААТ установлено снижение частоты госпитализаций с декомпенсацией ХСН и вмешательств для поддержания СР.
Ключевые слова	Радиочастотная аблация; фибрилляция предсердий; хроническая сердечная недостаточность; антиаритмическая терапия
Для цитирования	Seliutskii S.I., Savina N.M., Chapurnykh A.V. The effectiveness of radiofrequency ablation and repeated cardioversion in combination with antiarrhythmic drug therapy in maintaining stable sinus rhythm in patients with atrial fibrillation and heart failure. <i>Kardiologiya</i> . 2020;60(8):90–97. [Russian: Селюцкий С.И., Савина Н.М., Чапурных А.В. Оценка эффективности радиочастотной аблации и повторной кардиоверсии в сочетании с антиаритмической терапией в поддержании устойчивого синусового ритма у пациентов с фибрилляцией предсердий и сердечной недостаточностью. <i>Кардиология</i> . 2020;60(8):90–97]
Автор для переписки	Селюцкий Станислав Игоревич. E-mail: bugigstas@mail.ru

В современной кардиологии к числу одних из наиболее важных относятся вопросы профилактики и лечебной стратегии фибрилляции предсердий (ФП). Развитие этого одного из самых распространенных в популяции нарушений ритма сердца приводит к значительному увеличению риска тромбоэмболических осложнений, хронической сердечной недостаточности (ХСН) и неблагоприятного

прогноза. Распространенность ФП в общей популяции составляет 1–2%, при этом заболеваемость ФП за последние 20 лет увеличилась на 13% [1]. Риск развития ФП увеличивается с возрастом, после 40 лет он составляет 25% [2].

Хроническая сердечная недостаточность является частым исходом многих сердечно-сосудистых заболеваний. Распространенность ХСН в различных регионах Россий-

ской Федерации составляет 7–10% [3]. Несмотря на терапевтические достижения последних десятилетий, прогноз пациентов с ХСН остается неблагоприятным: 5-летняя смертность составляет 50%, 10-летняя смертность – 90% [4–6].

Нередко встречается сочетание ФП и ХСН, что оказывает выраженное неблагоприятное влияние на качество жизни (КЖ) и прогноз пациента. Патологические основы причинно-следственной связи между ХСН и ФП до настоящего времени полностью не определены. При ФП снижение сердечного выброса вследствие потери вклада систолы предсердий и уменьшения времени диастолического наполнения левого желудочка (ЛЖ) приводит к развитию ХСН. В свою очередь, ХСН – один из наиболее сильных независимых предикторов ФП: риск развития ФП у пациентов с ХСН выше в 4,5–5,9 раза [7]. Распространенность ФП пропорциональна тяжести ХСН: от менее 5% у пациентов с ХСН I функционального класса (ФК) по классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца (НЮНА) до приблизительно 50% у пациентов с IV ФК [8]. Развитие ФП в значительной мере влияет на прогноз пациентов с ХСН. По результатам ряда исследований, смертность пациентов с ХСН и ФП значительно превышает смертность пациентов с ХСН и синусовым ритмом (СР) [9, 10].

Ведение пациентов с ФП требует индивидуального подхода к определению лечебной тактики. В большинстве случаев лечение ФП происходит консервативно, однако у пациентов с длительной аритмией эффективность препаратов может быть ограничена (частые пароксизмы ФП, выраженная ХСН на фоне ФП). Вследствие этого в последние десятилетия активно разрабатываются и внедряются различные хирургические методы лечения ФП, в том числе радиочастотная абляция (РЧА) ФП.

Существуют 2 основные методики РЧА при ФП: РЧА атрио-вентрикулярного (АВ) узла с последующей установкой электрокардиостимулятора и РЧА ФП (изоляция легочных вен (ЛВ), абляция фокуса фибрилляторной активности) [11, 12]. В современной клинической практике используется преимущественно комбинированная методика РЧА, включающая в себя широкую антральную изоляцию устьев ЛВ, нанесение линейных радиочастотных повреждений в левом предсердии (ЛП), а также абляцию в области регистрации фрагментированных электрограмм в ЛП и в коронарном синусе, абляцию фокусных очагов и триггеров вне ЛВ. Данная тактика, как правило, приводит к уменьшению (выключению) некоторой площади миокарда предсердий, являющейся субстратом аритмии. Электрофизиологическим проявлением такого вмешательства является увеличение длины цикла ФП и в конечном итоге, трансформация ФП в трепетание предсердий и/или предсердную тахикардию с последующим восстановлением СР [13].

В современной интервенционной практике РЧА анатомических структур в ЛП – распространенный метод контроля ритма сердца у пациентов с ФП при условии недостаточного ответа на медикаментозную терапию. Эффективность РЧА в поддержании СР выше, чем при проведении консервативной терапии антиаритмическими препаратами [14], однако эффективность и безопасность РЧА у различных категорий пациентов с ФП и влияние на ближайший и отдаленный прогноз все еще недостаточно изучены. До настоящего времени ряд вопросов, касающихся тактики ведения пациентов с ХСН и РЧА ФП, остается нерешенным. Менее изучены возможности РЧА ФП у пациентов с ХСН различного пола и возраста, с различной фракцией выброса (ФВ) ЛЖ, наличием значимой сочетанной патологии. Для определения тактики ведения пациентов и стратификации риска необходимы четкие критерии прогностической эффективности РЧА АВ у пациентов с ФП, актуальность выявления которых у пациентов с ХСН также сохраняется.

К настоящему времени преимущества РЧА ФП в сравнении с антиаритмической терапией (ААТ) у пациентов с ХСН показаны в основном в небольших зарубежных исследованиях. Эффективность РЧА, течение ХСН и клинические исходы в российской популяции пациентов после РЧА ФП изучены недостаточно, что послужило основанием для выполнения настоящего исследования.

Цель исследования

Сравнение эффективности РЧА и ААТ у пациентов с пароксизмальной и персистирующей ФП и ХСН в течение 12 месяцев наблюдения.

Материалы и методы

В открытое проспективное наблюдательное исследование включены 130 пациентов с ФП и ХСН с ФВ ЛЖ <50% (65% мужчины), госпитализированных в отделение хирургического лечения сложных нарушений ритма сердца и электрокардиостимуляции Центральной клинической больницы с поликлиникой Управления делами Президента РФ в период с 01.01.2017 г. по 31.01.2019 г.

Критерии включения в исследование: наличие пароксизмальной или персистирующей ФП, ХСН с ФВ ЛЖ менее 50%. Критериями исключения являлись: желудочковые нарушения ритма сердца, подлежащие антиаритмической терапии или РЧА, пароксизмальные атрио-вентрикулярные re-entry тахикардии, острый инфаркт миокарда (ИМ), миокардит, перикардит, инфекционный эндокардит, хронические заболевания с тяжелыми нарушениями функции внутренних органов, злокачественные новообразования, психические заболевания, алкогольная зависимость, невозможность контакта с больным после выписки из стационара.

Таблица 1. Клиническая характеристика пациентов, включенных в исследование (n=130)

Показатель	Число пациентов	%
Мужчины	84	65
Женщины	46	35
Сердечно-сосудистая и сопутствующая патология		
ИБС (в том числе инфаркт миокарда в анамнезе)	73	56
Инфаркт миокарда в анамнезе	33	25
Коронарное шунтирование в анамнезе	11	8
Артериальная гипертензия	127	98
Пороки клапанов сердца	10	8
Аневризма левого желудочка	10	8
Пароксизмальная форма ФП	60	46
Персистирующая ФП	70	54
Фибрилляция желудочков в анамнезе	2	1,5
Сахарный диабет 2 типа	29	22
ОНМК/ТИА в анамнезе	9	7
ТЭЛА в анамнезе	3	2
ХБП	10	8
Ожирение	16	12
ФК II–III	71	54
ФВ ЛЖ 40–49%	107	82
ФВ ЛЖ <40%	23	18

Данные представлены в виде абсолютных и относительных частот – n (%). ИБС – ишемическая болезнь сердца; ФП – фибрилляция предсердий; ОНМК/ТИА – острое нарушение мозгового кровообращения/транзиторная ишемическая атака; ТЭЛА – тромбоэмболия легочной артерии; ХБП – хроническая болезнь почек; ФК – функциональный класс; ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка.

Исследование было одобрено Этическим комитетом Центральной клинической больницы с поликлиникой Управления делами Президента РФ и выполнялось в соответствии с принципами Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации. Каждый пациент подписывал информированное добровольное согласие на участие в исследовании.

Диагноз ХСН устанавливали в соответствии с европейскими и национальными клиническими рекомендациями по диагностике и лечению ХСН [3, 15, 16]. Функциональное состояние госпитализированных пациентов оценивали с помощью классификации NYHA, основанной на определении ФК ХСН. Средний возраст пациентов составил 62,8±11,8 года (от 40 до 87 лет). Пароксизмальная ФП была выявлена у 60 (46%), персистирующая – у 70 (54%) пациентов. По данным трансторакальной эхокардиографии (ЭхоКГ) у 107 (82%) пациентов определена промежуточная ФВ ЛЖ (40–49%), у 23 (18%) – сниженная ФВ ЛЖ (<40%). Клиническая характеристика пациентов, включенных в исследование, представлена в таблице 1.

В соответствии с целью исследования пациенты были разделены на 2 группы: первую группу составили 65 паци-

ентов, госпитализированных для выполнения РЧА (группа РЧА); вторую группу составили 65 пациентов, которым проводилась оптимальная антиаритмическая терапия (ААТ) в связи с отказом от проведения РЧА (группа ААТ). Рандомизация пациентов не проводилась.

При включении в исследование и через 12 месяцев наблюдения всем пациентам проводились клиническое обследование, включая антропометрические данные, оценка ФК по классификации NYHA, тест 6-мин ходьбы (Т6МХ) [17], оценка КЖ по опроснику SF-36 [18].

Лабораторные тесты выполнялись на оборудовании Konelab-30 (Финляндия). Проводился стандартный клинический анализ крови и исследование биохимических показателей сыворотки крови. Рассчитывалась скорость клубочковой фильтрации по формуле CKD-EPI.

Регистрация электрокардиограммы (ЭКГ) производилась на аппаратах EASY ECG (ATES MEDICA, Россия). ЭКГ регистрировалась в покое в 12 стандартных отведениях. Анализировались следующие показатели: ритм сердца, нарушения проводимости (степень атрио-вентрикулярной блокады, блокады проведения по ножкам пучка Гиса), признаки гипертрофии камер сердца, состояние сегмента ST и зубца Т, другие изменения ЭКГ.

Регистрация суточного мониторингирования ЭКГ по Холтеру производилась на аппаратах BTL-08 HOLTER H600 (BTL, Россия). ЭКГ регистрировалась в 7/12 отведениях. Анализировались следующие показатели: ритм сердца, нарушения проводимости (степень атриовентрикулярной блокады, блокады проведения по ножкам пучка Гиса), состояние сегмента ST и зубца Т, другие изменения ЭКГ.

Трансторакальная ЭхоКГ проводилась на аппарате VIVID E9 (GE HealthCare, США). Определялись размеры и объемы камер сердца, толщина межжелудочковой перегородки в диастолу, толщина задней стенки ЛЖ. ФВ ЛЖ (%) определялась по методу дисков Симпсона.

Чреспищеводная ЭхоКГ использовалась для оценки скорости изгнания крови из ушка ЛП, выявления образований в ушке ЛП.

Рентгенологическое исследование органов грудной клетки проводилось с целью выявления венозного полнокровия, плеврального выпота, инфильтративных изменений, увеличения размеров камер сердца и сосудов.

Продолжительность наблюдения пациентов после выписки из стационара составила 12 месяцев. Регистрировались следующие события: общая смертность, сердечно-сосудистая смерть, острый ИМ, инсульт, прогрессирование ХСН, рецидивы ФП, повторные вмешательства, устойчивость СР. Оценка показателей ЭхоКГ, КЖ по SF36 и Т6МХ проводилась через 1, 3, 6 и 12 месяцев после включения в исследование.

Статистическая обработка результатов исследования проводилась с помощью стандартного пакета программ

Таблица 2. Клиническая характеристика пациентов групп наблюдения

Показатель	Группа РЧА (n=65)	Группа ААТ (n=65)	p*
Возраст, лет	63,7±8,9	61,4±11,3	0,625
Сердечно-сосудистая и сопутствующая патология			
ИБС (в том числе инфаркт миокарда в анамнезе), n (%)	39 (60)	34 (52)	0,704
Инфаркт миокарда в анамнезе, n (%)	18 (28)	15 (23)	0,546
Коронарное шунтирование в анамнезе, n (%)	7 (11)	4 (6)	0,345
Артериальная гипертензия, n (%)	63 (97)	64 (98)	0,560
Пороки клапанов сердца, n (%)	4 (6)	6 (9)	0,511
Аневризма левого желудочка, n (%)	4 (6)	6 (9)	0,511
Пароксизмальная форма ФП, n (%)	29 (45)	31 (48)	0,725
Персистирующая форма ФП, n (%)	36 (55)	34 (52)	0,725
Фибрилляция желудочков в анамнезе, n (%)	2 (3)	0 (0)	–
Сахарный диабет 2 типа, n (%)	11 (17)	18 (28)	0,141
ОНМК/ТИА в анамнезе, n (%)	3 (5)	6 (9)	0,300
ТЭЛА, n (%)	2 (3)	1 (2)	0,560
ХБП, n (%)	4 (6)	6 (9)	0,511
Ожирение, n (%)	9 (14)	7 (11)	0,594
ХСН ФК II–III, n (%)	34 (52)	37 (57)	0,856
ФВ ЛЖ 40–49%, n (%)	54 (83)	53 (82)	0,819
ФВ ЛЖ <40%, n (%)	11 (17)	12 (18)	0,819

Данные представлены в виде абсолютных и относительных частот – n (%); * – использовался критерий χ^2 или точный критерий Фишера и однофакторный дисперсионный анализ. РЧА – радиочастотная абляция; ААТ – антиаритмическая терапия; ИБС – ишемическая болезнь сердца; ФП – фибрилляция предсердий; ОНМК/ТИА – острое нарушение мозгового кровообращения/транзиторная ишемическая атака; ТЭЛА – тромбоэмболия легочной артерии; ХБП – хроническая болезнь почек; ХСН – хроническая сердечная недостаточность; ФК – функциональный класс; ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка.

SPSS 25.0. Распределение анализируемых показателей оценивалось с помощью критерия Колмогорова–Смирнова. В связи с нормальным распределением количественных данных рассчитывали средние величины (M) и стандартное отклонение (SD). Качественные признаки представлены в виде абсолютных (n) и относительных (%) частот. Для сравнения частот использовался критерий χ^2 Пирсона. При сравнении средних значений использовался метод однофакторного дисперсионного анализа (ANOVA), точный тест Фишера. Статистически значимыми считались различия при $p < 0,05$.

Результаты

В таблице 2 представлено сравнение клинических характеристик пациентов групп наблюдения. Группы сопоставимы по соотношению пациентов с пароксизмальной и персистирующей ФП, ФВ ЛЖ, сопутствующей патологии.

Значимые различия показателей ЭхоКГ, Т6МХ и КЖ между группами наблюдения на момент включения выявлены не были.

Всем пациентам в группе РЧА выполнялась изоляция легочных вен, а при необходимости – абляция фокусов, нанесение линейных повреждений.

В таблице 3 представлена сравнительная характеристика лекарственной терапии у пациентов анализируемых групп. Антикоагулянты принимали все пациенты в группах наблюдения.

Выявлены различия при оценке частоты назначения антиаритмических препаратов IC класса в группах РЧА и ААТ (34 и 8% соответственно; $p < 0,001$).

Результаты 12-месячного наблюдения пациентов с ФП и ХСН

Устойчивость СР (по данным суточного мониторинга ЭКГ по Холтеру через 1, 3, 6, 12 месяцев) в течение 12 месяцев наблюдения составила 75% (n=49) в группе РЧА и 40% (n=26) в группе ААТ ($p < 0,001$). Повторные РЧА по поводу рецидива ФП проводились у 6 из 49 (12%) пациентов, повторные кардиоверсии выполнялись у 16 из 26 (61,5%) пациентов в группе ААТ. В группе ААТ было больше вмешательств для поддержания СР, чем в группе РЧА ($p < 0,001$), а также госпитализаций в связи с декомпенсацией ХСН [39 (60%) в группе ААТ, 15 (23%) в группе РЧА; $p < 0,001$].

В таблице 4 представлена динамика показателей ЭхоКГ, Т6МХ и КЖ по данным опросника SF-36 до проведения РЧА ФП и через 12 месяцев после РЧА в группе РЧА и динамика показателей в группе ААТ, а также сравнительная характеристика показателей ЭхоКГ, Т6МХ и КЖ в группах РЧА и ААТ через 12 месяцев наблюдения.

Через 12 месяцев наблюдения у пациентов в группе РЧА выявлено увеличение ФВ ЛЖ ($p < 0,001$), конечно-диастолического размера (КДР) ЛЖ ($p < 0,001$), уменьшение размера ($p < 0,001$) и объема ($p < 0,001$) ЛП, улучшение

Таблица 3. Лекарственная терапия на догоспитальном этапе

Показатель	Группа РЧА (n=65)	Группа ААТ (n=65)	p*
Ингибиторы АПФ, n (%)	48 (74)	45 (69)	0,560
β-адреноблокаторы, n (%)	52 (80)	55 (85)	0,475
Антагонисты минералокортикоидных рецепторов, n (%)	8 (12)	12 (18)	0,331
Антикоагулянты, n (%)	65 (100)	65 (100)	–
Варфарин, n (%)	8 (12)	12 (18)	0,331
Ривароксабан, n (%)	40 (61,5)	32 (49)	0,159
Дабигатран, n (%)	10 (15)	14 (21,5)	0,366
Апиксабан, n (%)	6 (9,5)	7 (11)	0,771
НОАК, всего, n (%)	56 (86)	53 (81,5)	0,475
Гепарин, n (%)	1 (1,5)	0 (0)	–
Антагонисты кальция, n (%)	15 (23)	19 (29)	0,425
Статины, n (%)	47 (72)	52 (80)	0,304
Антиаритмические препараты IC класса, n (%)	22 (34)	5 (8)	<0,001
Амиодарон, n (%)	13 (20)	10 (15)	0,491

Данные представлены в виде абсолютных и относительных частот – n (%);

* – использовался критерий χ^2 или точный критерий Фишера. РЧА – радиочастотная абляция;

ААТ – антиаритмическая терапия; АПФ – ангиотензинпревращающий фермент; НОАК – новые оральные антикоагулянты.

Таблица 4. Динамика показателей эхокардиографии, теста 6-мин ходьбы и качества жизни в группах пациентов по данным 12 месяцев наблюдения

Показатель	Группа РЧА, n=65			Группа ААТ, n=65			Различия между группами через 12 месяцев наблюдения, p*
	До РЧА	Через 12 месяцев после РЧА	p*	На момент включения	Через 12 месяцев	p*	
ФВ ЛЖ, %	43,63±2,76	49,48±7,20	<0,001	43,19±3,22	42,71±3,54	0,808	<0,001
Размер ЛП, мм	45,6±4,4	43,4±4,1	<0,001	45,1±4,5	44,1±4,6	0,321	0,295
Объем ЛП, мл	96,08±19,30	85,00±16,22	<0,001	92,65±17,75	95,65±15,61	0,649	0,035
КДР ЛЖ, мм	55,0±7,9	52,4±6,9	<0,001	55,6±7,2	56,6±7,2	0,171	0,459
Психический компонент здоровья, баллы±	38,39±2,58	47,23±5,54	<0,001	37,79±3,16	45,28±9,23	<0,001	0,038
Физический компонент здоровья, баллы±	42,50±6,23	49,47±9,42	<0,001	39,41±4,46	48,96±7,85	<0,001	0,047
Тест 6-минутной ходьбы, м	321,43±75,36	371,83±82,92	0,006	302,0±92,78	332,0±76,9	0,205	<0,001

Данные представлены в виде среднего значения и стандартного отклонения (M±SD); * – использовался однофакторный дисперсионный анализ. РЧА – радиочастотная абляция; ААТ – антиаритмическая терапия; ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка; ЛП – левое предсердие; КДР ЛЖ – конечный диастолический размер левого желудочка; ± – использовался опросник SF-36.

показателей Т6МХ (p=0,006), улучшение психического (p<0,001) и физического (p<0,001) компонентов здоровья по данным опросника SF-36. У пациентов в группе ААТ наблюдалось только улучшение компонентов психического (p<0,001) и физического (p<0,001) здоровья по данным опросника SF-36. Ни в одной из групп не было выявлено статистически значимых различий у пациентов с пароксизмальной и персистирующей формой аритмии.

По результатам 12 месяцев наблюдения, были выявлены статистически значимые различия показателей ФВ ЛЖ (p<0,001), объема ЛП (p=0,035), Т6МХ (p<0,001), психического и физического компонентов здоровья (p=0,038 и p=0,047 соответственно).

В таблице 5 представлена характеристика лекарственной терапии у пациентов сравниваемых групп через 12 месяцев наблюдения.

Через 12 месяцев наблюдения были выявлены значимые различия частоты назначения β-адреноблокаторов (p=0,002) и антикоагулянтов (p<0,001).

В группе РЧА ААТ назначалась по результатам суточного мониторирования ЭКГ по Холтеру (регистрация предсердных тахикардий, неустойчивых пароксизмов ФП). Назначение ААТ проводилось по согласованию с врачами кардиологического и аритмологического отделений.

Статистически значимые различия среди других групп препаратов выявлены не были.

Смертность по данным наблюдения в течение 12 месяцев составила 1,5% (1 пациентка в группе РЧА, причина смерти – кишечная непроходимость), в группе ААТ случаев смерти не зарегистрировано.

За 12-месячный период наблюдения было зарегистрировано 3 случая ИМ в группе РЧА (4,6%) и 5 случаев в группе

Таблица 5. Лекарственная терапия у пациентов сравниваемых групп через 12 месяцев наблюдения

Показатель	Группа РЧА (n=65)	Группа ААТ (n=65)	p*
Ингибиторы АПФ, n (%)	48 (74)	45 (69)	0,560
β-адреноблокаторы, n (%)	41 (63)	57 (88)	0,002
Антагонисты минералокортикоидных рецепторов, n (%)	8 (12)	12 (18)	0,331
Антикоагулянты, n (%)	55 (85)	65 (100)	<0,001
Варфарин, n (%)	8 (12)	12 (18)	0,331
Ривароксабан, n (%)	33 (51)	32 (49)	0,861
Дабигатран, n (%)	10 (15)	14 (21,5)	0,366
Апиксабан, n (%)	4 (7)	7 (11)	0,345
НОАК, всего, n (%)	47 (73)	53 (81,5)	0,212
Антагонисты кальция, n (%)	15 (23)	19 (29)	0,425
Статины, n (%)	47 (72)	52 (80)	0,304
Антиаритмические препараты IC класса, n (%)	14 (21,5)	9 (14)	0,251
Амиодарон, n (%)	7 (11)	12 (18)	0,215

Данные представлены в виде абсолютных и относительных частот – n (%);

* – использовался критерий χ^2 или точный критерий Фишера. РЧА – радиочастотная абляция;

ААТ – антиаритмическая терапия; АПФ – ангиотензин-превращающий фермент; НОАК – новые оральные антикоагулянты.

ААТ (7,7%). ОНМК выявлено у 4 пациентов в группе РЧА (6%) и у 7 пациентов в группе ААТ (11%)

Ограничения исследования

Исходно группы РЧА и ААТ сопоставимы не по всем параметрам, так как при наборе пациентов не проводилась рандомизация, были выявлены достоверные различия в приеме антиаритмических препаратов IC класса при включении в исследование (34% в группе РЧА, 8% в группе ААТ; $p < 0,001$).

Обсуждение

Согласно полученным данным РЧА ФП имеет значительные преимущества перед консервативной терапией в поддержании устойчивого СР у больных ХСН со сниженной или промежуточной ФВ ЛЖ. После РЧА у пациентов регистрировалось улучшение сократимости ЛЖ, уменьшение размеров полостей левых отделов сердца. Кроме того, уменьшение размеров ЛП может быть следствием радиочастотного воздействия (после нанесения повреждения формируются участки соединительной ткани, которые «сжимают» полость). Также отмечено улучшение толерантности к физической нагрузке по результатам Т6МХ, показателей физического и психического здоровья по данным опросника SF-36.

Кроме того, выявлено значимое уменьшение частоты назначения β-адреноблокаторов и антикоагулянтов в группе РЧА, что связано с большей эффективностью РЧА в поддержании устойчивого СР и меньшей частотой рецидивов аритмии.

Таким образом, РЧА может стать методом выбора в лечении пациентов с ФП и ХСН. Уже на сегодняшний день преимущества РЧА перед консервативной терапией очевидны. Так, сравнение РЧА ФП и стандартной медика-

ментозной терапии ФП у больных с ХСН со сниженной ФВ ЛЖ проводилось в недавно завершеном исследовании CASTLE-AF [19]. В это проспективное рандомизированное клиническое исследование (РКИ) были включены 363 пациента из США, Европы, Австралии и Южной Африки. Критериями включения в исследование являлись: возраст старше 18 лет; симптоматическая пароксизмальная или персистирующая ФП; отсутствие эффекта от амиодарона или отказ пациента от его приема; ФВ ЛЖ <35%, II–IV ФК по классификации NYHA; имплантированный кардиовертер-дефибриллятор с функцией автоматического дистанционного мониторингирования. Группу РЧА составили 179 пациентов, группу ААТ – 184 пациента. Продолжительность наблюдения в среднем составила 37,8 месяцев.

Первичной конечной точкой исследования являлась смерть от всех причин или ухудшение течения ХСН, требующее госпитализации. Основными вторичными конечными точками были: смерть от всех причин, прогрессирование ХСН, требующее госпитализации, сердечно-сосудистая смерть, инсульт, госпитализация по поводу сердечно-сосудистых и других заболеваний. В группе РЧА также оценивались осложнения операции и длительность сохранения СР. Первичная конечная точка была достигнута в меньшем количестве случаев в группе РЧА по сравнению с группой ААТ (28,5% против 44,6%; относительный риск (ОР) 0,62, 95% доверительный интервал (ДИ): 0,43–0,87; $p = 0,007$). Вторичные конечные точки также регистрировались с меньшей частотой в группе РЧА: смерть от всех причин – 13,4% против 25% (ОР 0,53, 95% ДИ: 0,32–0,86; $p = 0,011$), госпитализации по поводу ухудшения течения ХСН – 20,7% против 35,9% (ОР 0,56, 95% ДИ: 0,37–0,83; $p = 0,004$), сердечно-сосудистая смерть – 11,2% против 22,3% (ОР 0,49, 95% ДИ: 0,29–0,84; $p = 0,009$). Согласно данным, полученным из памяти имплантированных

устройств, СР в течение 6 месяцев наблюдения сохранялся у 63,1% пациентов в группе РЧА и у 21,7% – в группе ААТ ($p<0,001$). Кроме того, РЧА приводила к увеличению дистанции при выполнении Т6МХ и увеличению ФВ ЛЖ по данным ЭхоКГ [19]. Таким образом, это первое РКИ, которое на относительно большой выборке показало значительное преимущество РЧА ФП у больных ХСН со сниженной ФВ ЛЖ.

Эффективность РЧА также была продемонстрирована М. Anselmino с соавт. (2014) в систематическом обзоре и мета-анализе 26 РКИ, включавшем 1838 пациентов с систолической дисфункцией ЛЖ и выполненной РЧА ФП [20]. Средний период наблюдения составил 23 месяца. СР к концу периода наблюдения сохранялся у 60% пациентов. В результате анализа результатов исследований было установлено, что частота рецидивов ФП была значительно ниже при отсутствии структурной патологии сердца ($p=0,003$). В течение периода наблюдения отмечалось значимое увеличение ФВ ЛЖ – в среднем на 13% ($p<0,001$), при этом существенно уменьшилось число пациентов с ФВ ЛЖ менее 35% ($p<0,001$). Уровень концевого фрагмента предшественника мозгового натрийуретического гормона (NT-proBNP), который также оценивался в этих исследованиях, снизился в среднем на 620 пг/мл ($p<0,001$). Согласно полученным данным, эффективность РЧА ФП у пациентов с систолической дисфункцией ЛЖ значительно выше при проведении операции в короткие сроки после выявления ФП и ХСН. Показано, что функция ЛЖ постепенно улучшается в течение 1–2 лет, при этом значительно уменьшается число больных с тяжелой систолической дисфункцией ЛЖ [20]. Настоящий обзор существенно дополнил и усилил доказательную базу применения РЧА у пациентов с ФП и ХСН со сниженной ФВ ЛЖ.

Значительно меньше данных о применении РЧА у пациентов с ФП и ХСН в российской клинической практике. А.В. Ардашевым с соавт. было проведено 5-летнее наблюдательное исследование [21], цель которого состояла в сравнении результатов лечения пациентов с длительно персистирующей ФП методом РЧА (контроль ритма) и медикаментозной терапии, направленной на контроль частоты сердечных сокращений. В исследование были включены 132 пациента с ФП. Группу РЧА составили 66 пациентов (58 мужчин, средний возраст $53,3\pm 12,3$ года) с длительно персистирующей ФП. Контрольная группа пациентов, сопоставимых по полу, возрасту и длительности анамнеза аритмии с группой РЧА, включала 66 пациентов с постоянной формой ФП (56 мужчин, средний возраст $54,2\pm 11,6$ года), получавших медикаментозную терапию. Все включенные пациенты имели ХСН различной клинической выраженности, у 14 пациентов в группе РЧА и 11 пациентов в контрольной группе тяжесть течения соответствовала III–IV ФК по NYHA.

В течение 1-го года наблюдения после первичной интервенционной процедуры отсутствие рецидивов ФП и предсердной тахикардии отмечалось у 49 (74%) пациентов. Через 5 лет в группе РЧА из 42 пациентов, оставшихся под наблюдением, устойчивый СР сохранялся у 38 (56%), из которых 21 (32%) не получал ААТ. Отсутствие эффекта от проведенной РЧА отмечено только у 4 (6%) пациентов, в то время как в контрольной группе ФП сохранялась во всех случаях. Через 5 лет наблюдения в группе РЧА ($n=42$) не отмечено случаев развития ИМ или ишемического инсульта, в контрольной группе зарегистрировано 5 случаев ИМ ($p=0,006$) и 6 случаев инсульта ($p=0,001$). У 23 (35%) пациентов группы РЧА отмечалось улучшение ФК ХСН, в то время как в контрольной группе – только у 2 (3%) пациентов ($p=0,002$). Более того, длительное течение ФП сопровождалось ухудшением ФК ХСН у 17 (26%) пациентов контрольной группы. Прогрессирование ХСН (по данным частоты госпитализаций, ЭхоКГ, ФК по NYHA) наблюдалось у 6 и 25% пациентов группы РЧА и контрольной группы соответственно ($p=0,006$).

Авторами сделан вывод, что проведение РЧА обеспечивает высокую эффективность лечения, несмотря на длительный аритмический анамнез. Сохранение СР у таких пациентов ассоциировано со значительным снижением частоты развития сердечно-сосудистых осложнений и клинической выраженности ХСН [21].

В целом результаты немногочисленных российских исследований, включая полученные в нашем исследовании, сопоставимы с результатами зарубежных рандомизированных и наблюдательных исследований и существенно расширяют возможности применения РЧА в клинической практике. Однако полученные к настоящему времени доказательства не позволяют в полной мере оценить значение методов РЧА в лечении пароксизмальной и персистирующей ФП у пациентов с различной ФВ ЛЖ и тяжестью клинических проявлений ХСН и сделать убедительные выводы о влиянии РЧА ФП на долгосрочный прогноз пациентов с ХСН с различной ФВ ЛЖ.

Заключение

Радиочастотная абляция способствует значительному уменьшению частоты рецидивов ФП и улучшению показателей ЭхоКГ у пациентов с ХСН с промежуточной или сниженной ФВ ЛЖ. В течение 12-месячного периода наблюдения в группе РЧА по сравнению с группой ААТ установлено снижение частоты госпитализаций в связи с декомпенсацией ХСН и вмешательств для поддержания СР.

Конфликт интересов не заявлен.

Статья поступила 31.10.2019

1. Sulimov V.A., Golitsin S.P., Panchenko E.P., Popov S.V., Revishvili A.Sh., Shubik Yu.V. et al. Diagnosis and treatment of atrial fibrillation. Recommendations of RSC, RSSA and ACVS. Russian Journal of Cardiology. 2013;18(4 S3):1–100. [Russian: Сулимов В.А., Голицын С.П., Панченко Е.П., Попов С.В., Ревишвили А.Ш., Шубик Ю.В. и др. Диагностика и лечение фибрилляции предсердий. Рекомендации РКО, ВНОА и ААСХ. Российский кардиологический журнал. 2013;18(4 S3):1–100]
2. Lloyd-Jones DM, Wang TJ, Leip EP, Larson MG, Levy D, Vasan RS et al. Lifetime Risk for Development of Atrial Fibrillation: The Framingham Heart Study. Circulation. 2004;110(9):1042–6. DOI: 10.1161/01.CIR.0000140263.20897.42
3. 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 ОССХ – 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
4. Cowie MR, Wood DA, Coats AJ, Thompson SG, Suresh V, Poole-Wilson PA et al. Survival of patients with a new diagnosis of heart failure: a population based study. Heart (British Cardiac Society). 2000;83(5):S05–10. PMID: 10768897
5. MacIntyre K, Capewell S, Stewart S, Chalmers JW, Boyd J, Finlayson A et al. Evidence of improving prognosis in heart failure: trends in case fatality in 66 547 patients hospitalized between 1986 and 1995. Circulation. 2000;102(10):1126–31. DOI: 10.1161/01.cir.102.10.1126
6. Mosterd A, Cost B, Hoes AW, de Bruijne MC, Deckers JW, Hofman A et al. The prognosis of heart failure in the general population: The Rotterdam Study. European Heart Journal. 2001;22(15):1318–27. DOI: 10.1053/euhj.2000.2533
7. Benjamin EJ, Levy D, Vaziri SM, D'Agostino RB, Belanger AJ, Wolf PA. Independent risk factors for atrial fibrillation in a population-based cohort. The Framingham Heart Study. JAMA. 1994;271(11):840–4. DOI: 10.1001/jama.1994.03510350050036
8. Maisel WH, Stevenson LW. Atrial fibrillation in heart failure: epidemiology, pathophysiology, and rationale for therapy. The American Journal of Cardiology. 2003;91(6A):2D–8D. DOI: 10.1016/S0002-9149(02)03373-8
9. Corell P, Gustafsson F, Schou M, Markenvard J, Nielsen T, Hildebrandt P. Prevalence and prognostic significance of atrial fibrillation in outpatients with heart failure due to left ventricular systolic dysfunction. European Journal of Heart Failure. 2007;9(3):258–65. DOI: 10.1016/j.ejheart.2006.08.004
10. Shotan A, Garty M, Blondhein DS, Meisel SR, Lewis BS, Shochat M et al. Atrial fibrillation and long-term prognosis in patients hospitalized for heart failure: results from heart failure survey in Israel (HF-SIS). European Heart Journal. 2010;31(3):309–17. DOI: 10.1093/eurheartj/ehp422
11. Kurita T, Motoki K, Yasuoka R, Hirota T, Akaiwa Y, Kotake Y et al. Rhythm Control Should Be Better for the Management of Patients With Atrial Fibrillation and Heart Failure. Circulation Journal. 2011;75(4):979–85. DOI: 10.1253/circj.CJ-11-0075
12. Tayebjee MH, Hunter RJ, Baker V, Creta A, Duncan E, Sporton S et al. Pulmonary vein isolation with radiofrequency ablation followed by cryotherapy: a novel strategy to improve clinical outcomes following catheter ablation of paroxysmal atrial fibrillation. Europace. 2011;13(9):1250–5. DOI: 10.1093/europace/eur140
13. Haïssaguerre M, Wright M, Hocini M, Jais P. The Substrate Maintaining Persistent Atrial Fibrillation. Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology. 2008;1(1):2–5. DOI: 10.1161/CIRCEP.108.764233
14. Katritsis DG, Athens Euroclinic, Athens, Greece, Beth Israel Deaconess Medical Center, Harvard Medical School, Boston, MA, USA, Boriani G, Cardiology Department, Modena University Hospital, University of Modena and Reggio Emilia, Modena, Italy, Cosio FG et al. Executive Summary: European Heart Rhythm Association Consensus Document on the Management of Supraventricular Arrhythmias: Endorsed by Heart Rhythm Society (HRS), Asia-Pacific Heart Rhythm Society (APHRS), and Sociedad Latinoamericana de Estimulación Cardíaca y Electrofisiología (SOLAECE). Arrhythmia & Electrophysiology Review. 2016;5(3):210–24. DOI: 10.15420/aer.2016.5.3.GL1
15. Lip GYH, Heinzel FR, Gaita F, Juanatey JRG, Le Heuzey JY, Potpara T et al. European Heart Rhythm Association/Heart Failure Association joint consensus document on arrhythmias in heart failure, endorsed by the Heart Rhythm Society and the Asia Pacific Heart Rhythm Society. Europace. 2016;18(1):12–36. DOI: 10.1093/europace/euv191
16. 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
17. Giannitsi S, Bougiakli M, Bechlioulis A, Kotsia A, Michalis LK, Naka KK. 6-minute walking test: a useful tool in the management of heart failure patients. Therapeutic Advances in Cardiovascular Disease. 2019;13:175394471987008. DOI: 10.1177/1753944719870084
18. Brazier JE, Harper R, Jones NM, O'Cathain A, Thomas KJ, Usherwood T et al. Validating the SF-36 health survey questionnaire: new outcome measure for primary care. BMJ. 1992;305(6846):160–4. DOI: 10.1136/bmj.305.6846.160
19. Shah SR, Moosa PG, Fatima M, Ochani RK, Shah Nawaz W, Jangda MA et al. Atrial fibrillation and heart failure- results of the CASTLE-AF trial. Journal of Community Hospital Internal Medicine Perspectives. 2018;8(4):208–10. DOI: 10.1080/20009666.2018.1495979
20. Anselmino M, Matta M, D'Ascenzo F, Bunch TJ, Schilling RJ, Hunter RJ et al. Catheter Ablation of Atrial Fibrillation in Patients with Left Ventricular Systolic Dysfunction: A Systematic Review and Meta-Analysis. Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology. 2014;7(6):1011–8. DOI: 10.1161/CIRCEP.114.001938
21. Ardashov A.V., Zhelyakov E.G., Duplyakov D.V., Konev A.V., Rybachenko M.S., Glukhova V.L. et al. Long-Term Results of Radiofrequency Catheter Ablation of Long-lasting Persistent Atrial Fibrillation: Five Years of Follow-up. Kardiologiya. 2013;53(6):4–11. [Russian: Ардашев А.В., Желяков Е.Г., Дупляков Д.В., Конев А.В., Рыбаченко М.С., Глухова В.Л. и соавт. Радиочастотная катетерная абляция пациентов с длительно персистирующей формой фибрилляции предсердий: клинические результаты 5-летнего наблюдения. Кардиология. 2013;53(6):4–11]

Сваровская А. В., Тепляков А. Т., Гусакова А. М., Гарганеева А. А.

НИИ кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр РАН, Томск, Россия

Роль маркеров воспаления и эндотелиальной дисфункции в прогнозе развития кардиоваскулярных осложнений у пациентов с ИБС и метаболическим синдромом, перенесших коронарное стентирование

Цель	Изучение роли маркеров воспаления, эндотелиальной дисфункции в прогнозировании риска развития кардиоваскулярных событий после чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) и метаболическим синдромом (МС).
Материалы и методы	Обследовано 80 пациентов (72 мужчины) с ИБС и ЧКВ, медиана возраста 56 (50;63) лет. В зависимости от наличия МС по критериям NCEP-АТР III пациенты были разделены на 2 группы: первую группу составили 32 пациента без МС, вторую группу – 48 больных с МС. В контрольную группу включено 15 человек без сердечно-сосудистых заболеваний, сопоставимых по возрасту и полу с пациентами основных групп. Определение концентрации фактора некроза опухоли α (ФНО- α), интерлейкина-6 (ИЛ-6), ИЛ-10, липопротеин-ассоциированной фосфолипазы A2 (ЛП-ФЛА2), а также эндотелина-1 в сыворотке крови выполняли методом иммуноферментного анализа. Пациентов наблюдали в течение 12 месяцев после ЧКВ, оценивали частоту развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий. Статистическую обработку результатов исследования проводили с помощью программ Statistica 10.0 и Medcalc 19.2.6. Различия между сравниваемыми переменными считали статистически значимыми при $p < 0,05$. Для определения возможных предикторов проводился ROC-анализ с построением ROC-кривых, расчетом AUC (площади под кривой), определением COP (точки разделения по критерию Йодена) и соответствующих этой точке чувствительности (Se) и специфичности (Sp).
Результаты	У пациентов с МС выявлено статистически значимое увеличение уровня маркеров воспаления в сыворотке крови по сравнению с пациентами группы контроля. Концентрация маркера внутрисосудистого воспаления ЛП-ФЛА2 в 1-й группе превышала в 2,7 раз, а во 2-й группе – в 5,1 раз показатели группы контроля ($p < 0,001$). Наряду с этим, установлено увеличение концентрации эндотелина-1 в 1,9 раз в 1-й группе и в 3,7 раз в группе пациентов с МС. Через год после ЧКВ неблагоприятные исходы в виде кардиоваскулярных событий чаще встречались у пациентов с МС: 10 (20,8%) случаев рестеноза стентов и 13 (27,1%) эпизодов прогрессирования атеросклероза в коронарных артериях по данным повторной коронарографии, тогда как у пациентов без МС – по 2 (6,3%) случая рестеноза ($\chi^2 - 10,853$; $p = 0,002$) и прогрессирования атеросклероза ($\chi^2 - 23,651$; $p = 0,001$). Группы не различались по частоте инфарктов миокарда и кардиальных смертей. Наиболее значимыми предикторами неблагоприятного прогноза оказались концентрация ЛП-ФЛА2 $> 983,83$ нг/мл (площадь под ROC-кривой 0,867, чувствительность 80% при специфичности 100%, $p < 0,001$) и гиперэкспрессия эндотелина-1 $> 0,852$ фмоль/мл (площадь под ROC-кривой – 0,885, чувствительность – 85,5%, а специфичность – 83,6%, $p < 0,001$).
Заключение	Таким образом, у пациентов с МС наблюдается более выраженный дисбаланс про- и противовоспалительных факторов. Установлено, что концентрация ЛП-ФЛА2 $> 983,83$ нг/мл и эндотелина-1 $> 0,852$ фмоль/мл являются предикторами неблагоприятного прогноза у пациентов с ИБС и МС после ЧКВ со стентированием коронарных артерий.
Ключевые слова	Ишемическая болезнь сердца; маркеры воспаления; липопротеин-ассоциированная фосфолипаза A2; эндотелин-1; метаболический синдром
Для цитирования	Svarovskaya A.V., Teplyakov A.T., Gusakova A.M., Garganeeva A.A. Role of markers of inflammation and endothelial dysfunction in the prognosis of the development of cardiovascular complications in patients with coronary artery disease and metabolic syndrome after coronary stenting. Kardiologiia. 2020;60(8):98–105. [Russian: Сваровская А.В., Тепляков А.Т., Гусакова А.М., Гарганеева А.А. Роль маркеров воспаления и эндотелиальной дисфункции в прогнозе развития кардиоваскулярных осложнений у пациентов с ИБС и метаболическим синдромом, перенесших коронарное стентирование. Кардиология. 2020;60(8):98–105]
Автор для переписки	Сваровская Алла Владимировна. E-mail: kuznecova-alla@list.ru

Метаболический синдром (МС) представляет собой комплекс высоко атерогенных факторов сердечно-сосудистого риска и включает абдоминальное ожирение, артериальную гипертензию (АГ), дислипидемию, инсулинорезистентность (ИР), провоспалительные и протромботические состояния [1].

Чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ) со стентированием коронарных артерий (КА) является эффективным методом лечения ишемической болезни сердца (ИБС). При этом частота неблагоприятных сердечно-сосудистых событий за 2-летний период наблюдения после ЧКВ в реальной клинической практике колеблется в пределах 2,0–6,7% [2]. В последние годы появились убедительные данные, что частота кардиоваскулярных осложнений и рестенозов коронарных стентов у больных ИБС на фоне МС в разы увеличивает скорость наступления неблагоприятных сердечно-сосудистых событий [3].

Тем не менее остается открытым вопрос о прогностическом значении МС в отношении ИБС, так как отсутствует четкая обоснованность пороговых значений основных и дополнительных сердечно-сосудистых факторов риска, включенных в понятие МС. Таким образом, это диктует необходимость более тщательного подхода к определению уровня маркеров, позволяющих прогнозировать течение ИБС после ЧКВ у данной категории больных, что позволит оптимизировать и персонализировать терапию у каждого больного.

Установлено, что патогенез сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) взаимосвязан, при этом воспаление все чаще становится определяющим фактором в прогрессировании заболеваний и является важным компонентом иммунного ответа. Первоначально оно может защитить от инфекций и повреждения тканей и быть своевременным прекращено, когда удаляются инфекционные агенты или устраняются причины повреждения тканей. Однако неудовлетворительный воспалительный ответ может вызывать эндотелиальную дисфункцию, которая в дальнейшем способствует развитию и прогрессированию ССЗ [4–6].

Таким образом, активация противовоспалительного пути, подавление провоспалительного пути и поддержание воспалительного ответа считается многообещающей стратегией лечения ССЗ.

Одним из механизмов, посредством которого хроническое воспаление стимулирует развитие ИР, это синтез жировой тканью основных провоспалительных цитокинов, таких как фактор некроза опухоли альфа (ФНО-α), интерлейкин-6 (ИЛ-6) и ИЛ-1. Данные воспалительные биомаркеры активируют врожденный иммунитет и являются важными биологическими факторами в патогенезе сахарного диабета.

В качестве одного из новых воспалительных маркеров в настоящее время рассматривается липопротеин-ассоциированная фосфолипаза А2 (ЛП-ФЛА2). В исследованиях *in vivo* на животных показано, что повышенные уровни ЛП-ФЛА2 в плазме могут замедлять прогрессирование атеросклероза [7]. Однако другие данные свидетельствуют о том, что ЛП-ФЛА2 способствует развитию и прогрессированию атеросклероза. Предполагается, что проатерогенная роль ЛП-ФЛА2 обусловлена провоспалительными продуктами активности ЛП-ФЛА2 в отношении окисленных фосфолипидов, которые могут способствовать развитию атеросклеротической бляшки и, в конечном итоге, приводить к образованию некротического ядра [8]. Возможно, ЛП-ФЛА2 может иметь решающее значение во время развития атеросклероза и нестабильности бляшки через воспалительные пути, вместе с тем окончательная роль данного маркера не вполне ясна.

Согласно литературным данным, установлено, что высокий уровень эндотелина-1 является предиктором тяжести течения заболевания [9] и ассоциирован с повышенным риском неблагоприятных событий у пациентов со стабильной ИБС [10, 11], АГ [12], с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) со сниженной фракцией выброса левого желудочка [13], с острым коронарным синдромом [14]. Однако его вклад в развитие отдаленных неблагоприятных сердечно-сосудистых осложнений по-прежнему активно изучается.

Цель работы – изучение роли маркеров воспаления, эндотелиальной дисфункции в стратификации риска развития осложнений после ЧКВ у пациентов с ИБС и МС.

Материал и методы

Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом. Все пациенты дали письменное информированное согласие до начала участия в исследовании. Обследовано 80 мужчин и женщин с ИБС, медиана возраста 56 [50;63] лет. В зависимости от наличия МС по критериям NCEP-АТР III [15] пациенты были разделены на две группы: первую группу составили 32 пациента без МС, во вторую группу включено 48 больных с МС.

В контрольную группу включено 15 человек без заболеваний сердечно-сосудистой системы, сопоставимых по возрасту и полу с пациентами основных групп. Медиана возраста лиц контрольной группы составила 58 [53; 66] лет.

Критерии включения: документированная ИБС, плановое ЧКВ. Критерии исключения: менее 6 мес. после перенесенных острых коронарных или цереброваскулярных событий, неконтролируемая АГ, онкологические, гематологические и иммунные заболевания, воспалительные заболевания в стадии обострения.

Таблица 1. Клинико-демографическая характеристика пациентов

Показатель	1-я группа (без МС), n=32	2-я группа (МС), n=48
Мужчины/женщины	32/0	40/8
Возраст, годы	55 [50;62]	57 [50;63]
Объем талии/объем бедер	1,01 [1,0; 1,02]	1,04 [1,02; 1,05]
Стенокардия напряжения, n (%)		
III ФК	8 (25)	8 (16,6)
IV ФК	24 (75)	34 (70,8)
Безболевая ишемия	–	3 (6,3)
ФК ХСН (НУНА), n (%)	1 (3,1)	–
I ФК	25 (78,1)	42 (87,5)
II ФК	6 (18,8)	6 (12,5)
Инфаркт миокарда в анамнезе, n (%)	14 (43,8)	28 (58,3)
Повторный инфаркт миокарда, n (%)	2 (6,3)	3 (6,3)
Фибрилляция предсердий, n (%)	6 (18,8)	11 (22,9)
Артериальная гипертензия, n (%)	25 (78,1)	42 (87,5)
Нарушения углеводного обмена, n (%)	8 (25)	18 (37,5) *
Курение, n (%)	21 (65,6)	22 (45,8) *
Отягощенная наследственность по ССЗ, n (%)	10 (31,3)	18 (37,8)
СКФ (СКД-ЕРІ): мл/мин/1,73 м ²	87,5 [66,3; 95,8]	78,5 [67,1; 91,3]

* – p=0,001–0,002 – различия между двумя группами. Данные представлены как Ме [Q25; Q75], n (%). ФК – функциональный класс, ХСН – хроническая сердечная недостаточность, СКФ – скорость клубочковой фильтрации, ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания.

Таблица 2. Сравнительная оценка лекарственной терапии в группах

Терапия	1 группа (без МС), n=32	2 группа (МС), n=48
Бета-адреноблокаторы	30 (93,8)	47 (97,9)
Нитраты	12 (37,5)	13 (27,1)
иАПФ	29 (90,6)	41 (85,4)
БРА	3 (9,4)	7 (14,6)
Диуретики	8 (25)	12 (25)
Антикоагулянты	6 (18,8)	11 (22,9)
Ацетилсалициловая кислота	32 (100)	48 (100)
Статины	30 (93,8)	48 (100)
Антагонисты кальция	9 (28,1)	15 (31,3)
Антагонисты минералокортикоидных рецепторов	17 (53,1)	20 (41,7)
Клопидогрел	32 (100)	48 (100)

Данные представлены как n (%). иАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, БРА – блокаторы рецепторов к ангиотензину II.

По основным клинико-демографическим показателям, существенных различий между группами выявлено не было (табл. 1). Однако установлено, что у пациентов 2-й группы значимо чаще встречались нарушения углеводного обмена (p=0,001), а пациенты 1-й группы чаще курили (p=0,002).

Медикаментозная терапия статистически значимо не различалась между группами (табл. 2).

Кроме оценки жалоб, анамнеза, объективного статуса всем пациентам проводились стандартные общеклинические и биохимические исследования. Образцы крови на анализ забирались из периферической вены натощак за 2–3 дня до проведения ЧКВ. Уровень гликированного гемоглобина (HbA1c) оценивали с помощью иммунотурбидиметрического метода (DiaSys Diagnostic Systems, Германия). Определение концентрации инсулина (Monobind Inc., США), фактора некроза опухоли α (ФНО-α), интерлейкина-6 (ИЛ-6), ИЛ-1, ИЛ-10 (Вектор-БЕСТ, Россия), ЛП-ФЛА2 (Cloud-Clone Corp., USA), а также эндотелина-1 (Biomedica, Австрия) в сыворотке крови выполняли методом иммуноферментного анализа. Показатели липидного спектра, аполипопротеин- A1 (Апо-А1) и аполипопротеин-В (Апо-В) определяли ферментативным колориметрическим методом (DiaSys, Германия). ИР оценивали по индексу НОМА-IR. При значении более 2,77 диагностировали ИР.

По частоте поражения коронарных артерий (КА), количеству окклюзий, бифуркационных поражений группы в зависимости от наличия МС не различались (табл. 3).

Таблица 3. Характеристика поражения коронарного русла

Поражения коронарного русла	1 группа (без МС), n=32	2 группа (МС), n=48
SYNTAX, баллы, Ме [Q25; Q75]	13 [9,8;20,1]	15 [8,7;21,1]
Поражение 1 КА	12 (37,5)	15 (31,3)
Поражение 2 КА	17 (53,1)	23 (47,9)
Поражение 3 КА	3 (9,4)	7 (14,6)
Количество окклюзий КА	8 (25)	12 (25)
Вид имплантированных стентов:		
САП	25 (78,1)	39 (81,3)
ГМС	3 (9,4)	5 (10,4)
САП+ГМС	4 (12,5)	4 (8,3)
Осложнение вмешательства	3 (9,4)	5 (10,4)
Бифуркационное поражение	30 (93,8)	41 (85,4)

Данные представлены как n (%). КА – коронарная артерия, САП – стенты с лекарственным покрытием, ГМС – голометаллические стенты.

Всем пациентам ранее было выполнено ЧКВ. Исходы вмешательства оценивались через 12 месяцев после индексного ЧКВ при повторной госпитализации в стационар или во время очного визита. Повторная коронарография выполнена у 81,3% пациентов в 1-й группе и у 83,3% – во 2-й группе. Во 2-й группе умерло (внезапная сердечная смерть) 3 пациента, остальные завершили исследование. Комбинированная конечная точка включала сердечно-сосудистую смерть, прогрессирование ХСН, прогрессирование атеросклероза, развитие инфаркта миокарда, нестабильной стенокардии, церебральных катастроф, рестеноз, тромбоз стента, повторную коронарную реваскуляризацию (хирургическую, эндоваскулярную), развитие желудочковых нарушений ритма, фибрилляции предсердий, имплантацию электрокардиостимулятора. За рестеноз принимали клинически значимое (при наличии ангинозных болей) сужение диаметра просвета стента на 50% и более или наличие сужения 70% КА во всех случаях без указания на рецидив стенокардии. Гемодинамически значимые сужения КА другой локализации рассматривали как прогрессирование атеросклероза в КА.

Статистическую обработку результатов исследования проводили с помощью программ Statistica 10.0 и Medcalc 19.2.6. Количественные данные представляли в виде Me (Q25; Q75) – медианы и интерквартильного размаха (Q25; Q75–25-й и 75-й процентиля), качественные – в виде абсолютных и относительных частот (n (%)). Для сравнения количественных переменных использовали U-тест Манна–Уитни, для сравнения качественных данных – точный критерий Фишера и критерий χ^2 . Для проведения корреляционного анализа использовали коэффициент ранговой корреляции Спирмена (Spearman R). Для определения возможных предикторов проводился ROC-анализ с построением ROC-кривых, расчетом AUC (площади под кривой), определением COP (точки разделения

по критерию Йодена) и соответствующих этой точке чувствительности (Se) и специфичности (Sp). Критический уровень значимости p принимали равным 0,05.

Результаты

Установлено, что у пациентов 2-й группы с наличием МС уровни общего холестерина (ОХС), триглицеридов (ТГ), холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП), аполипопротеина-В (апо-В), аполипопротеина-А1 (апо-А1), соотношения апо-В/апо-А1, липопротеин (а) (Lp (a)) превышали значения в контрольной группе ($p<0,001$), при этом показатели в группах с МС и без МС не различались (рис. 1).

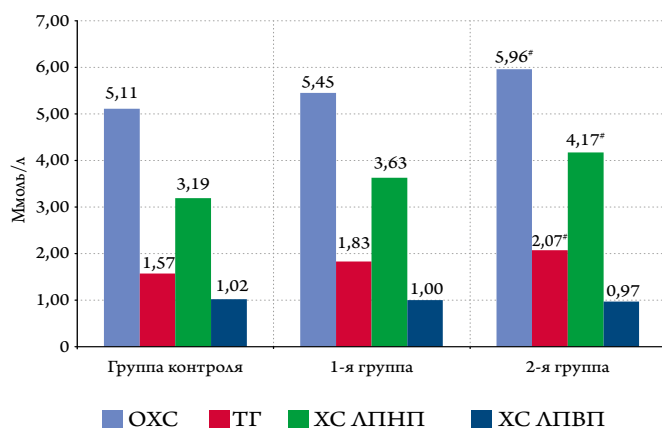
У больных с МС средний уровень инсулина в 2,1 раза превышал аналогичный показатель в группе контроля и на 34,8% ($p=0,005$) в группе без МС. Кроме того, индекс ИР (НОМА-IR) во 2-й группе оказался в 2,3 раза выше по сравнению с группой контроля. Уровень HbA1 в группе с МС значительно превышал этот показатель у пациентов 1-й группы и группы контроля (табл. 4).

По результатам настоящего исследования, у пациентов с МС выявлено статистически значимое увеличение уровня маркеров воспаления по сравнению с пациентами группы контроля: ФНО- α – в 2,8 раза, ИЛ-1 – в 5 раз, в то время как уровень противовоспалительного ИЛ-10 оказался ниже в 1,5 раза (рис. 2).

Концентрация маркера внутрисосудистого воспаления – ЛП-ФЛА2 в 1-й группе превышала в 2,7 раз, а во 2-й группе – в 5,1 раза показатели группы контроля ($p<0,001$). Наряду с этим, установлено увеличение концентрации эндотелина-1 в 1,9 раз в 1-й группе и в 3,7 раз в группе пациентов с МС (табл. 5).

Для оценки взаимосвязи изучаемых показателей у больных ИБС, перенесших ЧКВ, был проведен корреляционный анализ.

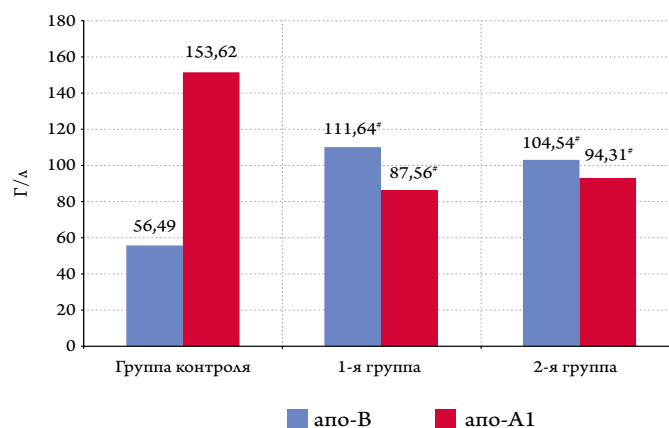
Рисунок 1. Показатели липидного профиля у пациентов с ИБС



– различия между 2 группой и группой контроля, $p=0,001-0,004$

ОХС – общий холестерин, ТГ – триглицериды, ХС ЛПНП – холестерин липопротеидов низкой плотности,

ХС ЛПВП – холестерин липопротеидов высокой плотности, апо-В – аполипопротеин-В, апо-А1 – аполипопротеин-А1.



– различия между 1, 2 группой и группой контроля, $p=0,001$

Таблица 4. Характеристика маркеров углеводного метаболизма

Показатель	Контроль, n=15	1 группа (без МС), n=32	2 группа (МС), n=48	P
Глюкоза базальная, ммоль/л	4,77 [4,32; 5,22]	5,15 [4,90; 5,95]	6,15 [5,60; 7,70]	$p_{1-2}=н.д.; p_{1-к}=н.д.; p_{2-к}=н.д.$
Инсулин, мкЕд/мл	5,55 [4,54; 7,01]	8,64 [6,99; 9,62]	11,65 [7,29; 17,60]	$p_{1-2}=0,005; p_{1-к}=0,014; p_{2-к}<0,001$
НОМА-IR, усл. ед.	1,39 [1,02; 1,77]	2,08 [1,58; 2,35]	3,18 [2,03; 4,27]	$p_{1-2}=н.д.; p_{1-к}=н.д.; p_{2-к}<0,001$
HbA1c, %	5,41 [4,92; 5,89]	5,90 [5,30; 6,35]	7,70 [6,50; 8,60]	$p_{1-2}=0,012; p_{1-к}=н.д.; p_{2-к}<0,001$

Данные представлены как Ме [Q25; Q75].

НОМА-IR – Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance, HbA1c – гликированный гемоглобин.

Таблица 5. Показатели воспаления и эндотелиальной дисфункции

Показатель	Контроль, n=15	1 группа (без МС), n=32	2 группа (МС), n=48	P
ЛП-ФЛА2, нг/мл	190,92 [166,14; 217,89]	525,36 [251,52; 799,21]	990,73 [649,12; 1255,30]	$p_{1-2}<0,001; p_{1-к}<0,001; p_{2-к}<0,001$
Эндотелин-1, фмоль/мл	0,33 [0,19; 0,37]	0,64 [0,35; 0,92]	1,21 [1,03; 1,91]	$p_{1-2}<0,001; p_{1-к}=0,014; p_{2-к}<0,001$

Данные представлены как Ме [Q25; Q75]. ЛП-ФЛА2 – липопротеин-ассоциированная фосфолипаза А2.

Уровень ЛП-ФЛА2 положительно коррелировал с ОХС ($r=0,45; p=0,001$), ТГ ($r=0,36; p=0,005$), ХС ЛПНП ($r=0,35; p=0,005$), базальной гликемией ($r=0,35; p=0,006$), индексом НОМА-IR ($r=0,27; p=0,037$). В группе больных с МС установлена корреляционная связь эндотелина-1 только с инсулином ($r=0,73; p<0,001$) (рис. 3).

Через год после ЧКВ неблагоприятные исходы в виде кардиоваскулярных событий чаще встречались у пациентов с МС. Так, у пациентов данной группы зарегистрировано 10 (20,8%) случаев рестеноза стентов и 13 (27,1%) эпизодов прогрессирования атеросклероза в КА по данным повторной селективной коронарографии, тогда как у пациентов без МС – по 2 (6,3%) случая рестеноза и прогрессирования атеросклероза. Различий по частоте развития инфарктов миокарда и кардиальных смертей установлено не было (табл. 6).

С целью определения значимости предикторов в прогнозировании риска развития кардиоваскулярных осложнений и их критических значений был проведен ROC-анализ, построены ROC-кривые с определением пороговых значений. Наиболее значимыми предикторами оказались концентрация ЛП-ФЛА2 $>983,83$ нг/мл (площадь под ROC-кривой 0,867, чувствительность 80% при специфичности 100%, $p<0,001$) и гиперэкспрессия $>0,852$ фмоль/мл эндотелина-1 (площадь под ROC-кривой – 0,885, чувствительность – 85,5%, а специфичность – 83,6%, $p<0,001$).

Таким образом, у пациентов с МС наблюдается более выраженный дисбаланс про- и противовоспалительных факторов. Установлено, что концентрация ЛП-ФЛА2 $>983,83$ нг/мл и эндотелина-1 $>0,852$ фмоль/мл являются

Таблица 6. Сравнительная оценка отдаленных исходов коронарного стентирования у больных ИБС

Показатель	1-я группа (без МС), n=32	2-я группа (МС), n=48	P
Повторная коронарография	27 (84,4)	39 (81,3)	н.д.
Нестабильная стенокардия	3 (9,3)	4 (8,3)	н.д.
Q-ИМ	0	1 (2,1)	н.д.
Рестеноз целевой коронарной артерии	2 (6,3)	10 (20,8)	$p=0,002, df=1, \chi^2=10,853$
Прогрессирование атеросклероза	2 (6,3)	13 (27,1)	$p=0,001, df=1, \chi^2=23,651$
Тромбоз ранее установленного стента	1 (3,1)	0	н.д.
Сердечно-сосудистая смерть	0	3 (6,3)	н.д.
Инсульт	0	1 (2,1)	н.д.
Нарушения ритма	1 (3,1)	0	н.д.
КШ	0	2 (4,2)	н.д.
Прогрессирование ХСН	1 (3,1)	0	н.д.
Имплантация ЭКС/РЧА	0	0	н.д.

Данные представлены как n (%). ИМ – инфаркт миокарда, КШ – коронарное шунтирование,

ХСН – хроническая сердечная недостаточность, ЭКС – электрокардиостимулятор, РЧА – радиочастотная абляция, н.д. – недостоверно.



**БЕРЛИН-ХЕМИ
МЕНАРИНИ**

Небиволол 5 мг №14, №28

Небилет®

Высокоселективный β_1 – адреноблокатор с вазодилатирующими свойствами¹



Эффективное снижение АД²



Хорошая переносимость²



Благоприятное воздействие
на метаболические показатели³



Один раз в сутки¹

Два механизма действия¹

Два показания:

артериальная гипертензия, стабильная
хроническая сердечная недостаточность
легкой и средней степени тяжести
(в составе комбинированной терапии)
у пациентов старше 70 лет

АГ-артериальная гипертензия, ХСН-хроническая сердечная недостаточность

Сокращенная информация по применению лекарственного препарата Небилет®

Показания к применению: артериальная гипертензия; стабильная хроническая сердечная недостаточность легкой и средней степени тяжести (в составе комбинированной терапии) у пациентов старше 70 лет. **Способ применения и дозы:** внутрь, один раз в сутки, желательно в одно и то же время, независимо от времени приема пищи, запивая достаточным количеством жидкости. Средняя суточная доза для лечения артериальной гипертензии составляет 5 мг небиволола. Препарат Небилет® можно применять как в монотерапии, так и в комбинации с другими гипотензивными средствами. Лечение стабильной ХСН должно начинаться с постепенной титрации дозы небиволола до достижения индивидуальной оптимальной поддерживающей дозы. Начальная доза при этом – 1,25 мг/сут. Далее осуществляется титрование доз до 2,5 – 5 мг/сут, а затем до 10 мг/сут (максимальная суточная доза). **Противопоказания:** повышенная чувствительность к небивололу или к любому из компонентов препарата; печеночная недостаточность (класс В и С по классификации Чайлд-Пью) или нарушения функции печени; острая сердечная недостаточность; кардиогенный шок; хроническая сердечная недостаточность в стадии декомпенсации (требующая внутривенного введения препаратов, обладающих положительным инотропным действием); тяжелая артериальная гипотензия (систолическое АД менее 90 мм рт. ст.); синдром слабости синусового узла, включая синоаурикулярную блокаду; атриовентрикулярная (АВ) блокада II и III степени (без электрокардиостимулятора); брадикардия (ЧСС менее 60 уд/мин до начала терапии); нелеченная феохромоцитома (без одновременного применения альфа-адреноблокаторов); метаболический ацидоз; бронхоспазм и бронхиальная астма в анамнезе; тяжелые нарушения периферического кровообращения; непереносимость лактозы, дефицит лактазы и синдром глюкозо-галактозной мальабсорбции; возраст до 18 лет (эффективность и безопасность в этой возрастной группе не изучены); период грудного вскармливания; одновременное применение с флоксацетином, сультопридом (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»). **С осторожностью:** почечная недостаточность тяжелой степени (скорость клубочковой фильтрации (СКФ) < 30 мл/мин/1,73 м² площади поверхности тела); сахарный диабет; гиперфункция щитовидной железы; аллергические заболевания в анамнезе, псориаз; хроническая обструктивная болезнь легких; облитерирующие заболевания периферических сосудов (перемежающаяся хромота, синдром Рейно); атриовентрикулярная блокада I степени; стенокардия Принцметала; возраст старше 75 лет; артериальная гипотензия; феохромоцитома (при одновременном применении альфа-адреноблокаторов); хирургические вмешательства и общая анестезия; проведение десенсибилизирующей терапии; беременность. **Побочное действие** (ниже приведены часто встречающиеся нежелательные реакции). Нарушения со стороны нервной системы: головокружение, головная боль, парестезия. Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения: одышка. Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта: тошнота, диарея, запор. Общие расстройства и нарушения в месте введения: отеки, повышенная утомляемость. **Более подробную информацию см. в инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата Небилет® от 05.02.2020.**

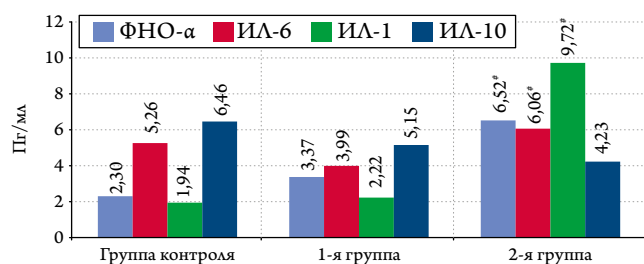
Список литературы:

1. Инструкция по медицинскому применению препарата Небилет® П N011417/01-050220
2. Van Bortel L. M. et al.; Am J Cardiovasc Drugs 2008; 8 (1): 35-44
3. Schmidt A. C. et al.; Clin Drug Invest 2007; 27 (12):841-849



Адрес компании: ООО «Берлин-Хеми/А.Менарини» 123317, г. Москва, Пресненская набережная, д. 10 БЦ «Башня на набережной», блок Б
Тел.: (495) 785-01-00, факс: (495) 785-01-01 <http://www.berlin-chemie.ru>
Материал предназначен для специалистов здравоохранения.
Отпускается по рецепту врача. Подробная инструкция о препарате содержится в инструкции по медицинскому применению препарата Небилет от 05.02.2020
RU_Neb_03_2020_v1_print одобрен 04.2020

Рисунок 2. Концентрация биомаркеров воспаления



* – различия между 1 и 2 группой;

– различия между 2 группой и группой контроля, $p=0,001$

ФНО-α – фактора некроза опухоли α, ИЛ-1 – интерлейкин-1, ИЛ-6 – интерлейкин-6, ИЛ-10 – интерлейкин-10.

ся предикторами неблагоприятного прогноза у пациентов с ИБС и МС после ЧКВ со стентированием КА.

Обсуждение

Атеросклероз, лежащий в основе большинства сердечно-сосудистых событий, является системным заболеванием, включающим комбинированное воздействие воспаления и иммунологических факторов.

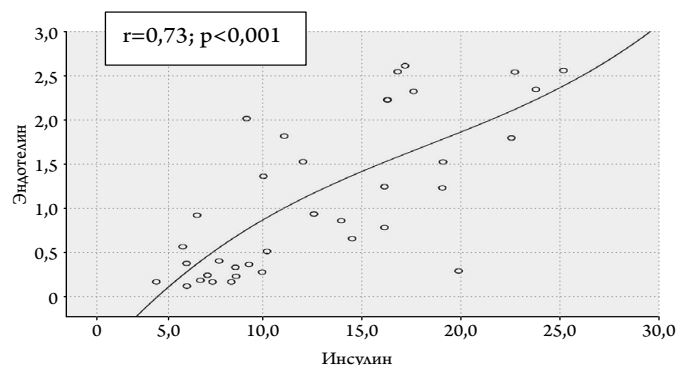
Поиск подходящих кардиометаболических биомаркеров является приоритетной задачей в области сердечно-сосудистой медицины. Это связано с тем, что традиционные факторы не всегда могут предсказать риск развития неблагоприятных кардиоваскулярных событий.

У пациентов с ИБС и МС установлена гиперэкспрессия маркеров воспаления. Согласно данным Теплякова А.Т. с соавт. (2008), хроническое низкоинтенсивное воспаление связано с неблагоприятным профилем провоспалительных цитокинов в сыворотке крови у пациентов с ИБС и сахарным диабетом 2 типа [16].

В настоящем исследовании у больных с ИБС и МС подтверждена высокая прогностическая способность ЛП-ФЛА2 и эндотелина-1 в отношении риска развития неблагоприятных исходов после ЧКВ.

Существует мнение, что ЛП-ФЛА2 – важный, исключительно перспективный сердечно-сосудистый маркер, независимый от традиционных факторов риска (в частности, от высокочувствительного С-реактивного белка) и дополняющий оценку, получаемую с помощью основных факторов риска [17]. Согласно литературным данным, ЛП-ФЛА2 – это новый биомаркер с выраженным провоспалительным эффектом и является независимым фактором риска ИБС, ишемического инсульта и основных неблагоприятных сердечно-сосудистых заболеваний [18–20]. ЛП-ФЛА2 принимает непосредственное участие в атерогенезе, вызывая модификацию липидов и стимулируя развитие воспаления в атероматозной бляшке [21]. ЛП-ФЛА2 активно синтезируются в местах атеросклеротических повреждений и оказывает множественные проатерогенные и протромботические эффекты, обуславливая тем самым акту-

Рисунок 3. Корреляционные взаимосвязи эндотелина-1 у пациентов с ИБС и МС



альность определения такого маркера для диагностики и оценки степени тяжести коронарного атеросклероза [21].

В качестве одной из причин быстро прогрессирующей формы атеросклеротических изменений в последние годы все больше обсуждается роль дисфункции эндотелия, которая рассматривается как ранняя фаза развития атеросклероза и атеротромбоза и определяется как универсальный механизм реализации атерогенного потенциала различных факторов риска атеросклероза [22].

Действие эндотелина-1 обусловлено связью с рецепторами гладких мышечных клеток сосудов, вследствие чего происходит мощное сокращение артерий, приводящее к развитию острого коронарного осложнения. В крови здорового человека эндотелин-1 присутствует в незначительном количестве, а при сердечно-сосудистой патологии его концентрация повышается пропорционально тяжести заболевания [14]. Наше исследование демонстрирует неблагоприятную прогностическую роль эндотелина-1 в отношении риска развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в течение 12-месячного проспективного наблюдения после ЧКВ.

Ограничения исследования

Небольшая численность выборки.

Заключение

Таким образом, у пациентов с МС наблюдается более выраженный дисбаланс про- и противовоспалительных факторов. Установлено, что концентрации ЛП-ФЛА2 $>983,83$ нг/мл и эндотелина-1 $>0,852$ фмоль/мл являются предикторами неблагоприятного прогноза у пациентов с ИБС и МС после ЧКВ со стентированием коронарных артерий.

Финансирование

Тема фундаментальных научных исследований по государственному заданию АААА-А15-115123110026-3.

Конфликт интересов не заявлен.

Статья поступила 12.11.2019

- Osmankulova G.E., Noruzbaeva A.M. Lipoprotein-associated phospholipase A2 in patients with coronary heart disease and metabolic syndrome. *Russian Cardiology Bulletin*. 2016;11(1):34–7. [Russian: Османкулова Г.Э., Норузбаева А.М. Липопротеин-ассоциированная фосфолипаза A2 у пациентов с ишемической болезнью сердца и метаболическим синдромом. *Кардиологический вестник*. 2016;11(1):34–7]
- Kuznetsov V.A., Samoylova E.P., Bessonov I.S., Gulyaeva E.P., Zyryanov I.P., Berdinskikh S.G. et al. Long term results of percutaneous coronary interventions comparing with conservative management in treatment of stable ischemic heart disease patients under real circumstances. *Russian Journal of Cardiology*. 2016;21(2):7–11. [Russian: Кузнецов В.А., Самойлова Е.П., Бессонов И.С., Гуляева Е.П., Зырянов И.П., Берлинских С.Г. и др. Отдаленные результаты чрескожных коронарных вмешательств в сравнении с медикаментозной терапией при лечении пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца в реальной клинической практике. *Российский кардиологический журнал*. 2016;21(2):7–11]. DOI: 10.15829/1560-4071-2016-2-7-11
- Rudakova D.M., Veselovskaya N.G., Chumakova G.A., Osipova E.S. Predictors of coronary atherosclerosis at men with the metabolic syndrome. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases*. 2017;6(3):84–92. [Russian: Рудакова Д.М., Веселовская Н.Г., Чумакова Г.А., Осипова Е.С. Предикторы коронарного атеросклероза у мужчин с метаболическим синдромом. *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний*. 2017;6(3):84–92]. DOI: 10.17802/2306-1278-2017-6-3-84-92
- Mohamed IN, Ishrat T, Fagan SC, El-Remessy AB. Role of Inflammasome Activation in the Pathophysiology of Vascular Diseases of the Neurovascular Unit. *Antioxidants & Redox Signaling*. 2015;22(13):1188–206. DOI: 10.1089/ars.2014.6126
- Buckley CD, Gilroy DW, Serhan CN. Proresolving Lipid Mediators and Mechanisms in the Resolution of Acute Inflammation. *Immunity*. 2014;40(3):315–27. DOI: 10.1016/j.immuni.2014.02.009
- Schumann J. Does plasma membrane lipid composition impact the miRNA-mediated regulation of vascular inflammation? *Medical Hypotheses*. 2016;88:57–9. DOI: 10.1016/j.mehy.2016.01.012
- Dennis EA, Cao J, Hsu Y-H, Magrioti V, Kokotos G. Phospholipase A2 Enzymes: Physical Structure, Biological Function, Disease Implication, Chemical Inhibition, and Therapeutic Intervention. *Chemical Reviews*. 2011;111(10):6130–85. DOI: 10.1021/cr200085w
- Tepliyakov A.T., Kuznetsova A.V., Protopenova N.V., Andriyanova A.V., Suslova T.E., Nasanova O.N. et al. Lipoprotein-associated phospholipase a2 in cardiovascular risk stratification after coronary angioplasty in patients with type 2 diabetes: which decision rule threshold to choose? *Bulletin of Siberian Medicine*. 2015;14(2):47–54. [Russian: Тепляков А.Т., Кузнецова А.В., Протопопова Н.В., Андриянова А.В., Суслова Т.Е., Насанова О.Н. и др. Прогностическое значение липопротеин ассоциированной фосфолипазы A2 в стратификации сердечно – сосудистого риска после коронарного стентирования у пациентов с СД 2 типа: какой порог решающего правила выбрать? *Бюллетень сибирской медицины*. 2015;14(2):47–54]. DOI: 10.20538/1682-0363-2015-2-47-54
- Widmer RJ, Lerman A. Endothelial dysfunction and cardiovascular disease. *Global Cardiology Science & Practice*. 2014;2014(3):291–308. DOI: 10.5339/gcsp.2014.43
- Chen J, Chen M-H, Guo Y-L, Zhu C-G, Xu R-X, Dong Q et al. Plasma Big Endothelin-1 Level and the Severity of New-onset Stable Coronary Artery Disease. *Journal of Atherosclerosis and Thrombosis*. 2015;22(2):126–35. DOI: 10.5551/jat.26401
- Zhou B-Y, Guo Y-L, Wu N-Q, Zhu C-G, Gao Y, Qing P et al. Plasma big endothelin-1 levels at admission and future cardiovascular outcomes: A cohort study in patients with stable coronary artery disease. *International Journal of Cardiology*. 2017;230:76–9. DOI: 10.1016/j.ijcard.2016.12.082
- Aflyatunova G.N., Sadykova D.I., Nigmatullina R.R., Chibireva M.D. Endothelial dysfunction in essential hypertension in adolescents (clinical and experimental study). *Arterial Hypertension*. 2017;23(2):131–40. [Russian: Аflyatunova Г.Н., Садыкова Д.И., Нигматуллина Р.Р., Чибирева М.Д. Характер нарушения функции эндотелия при эссенциальной артериальной гипертензии у подростков (клинико-экспериментальное исследование). *Артериальная гипертензия*. 2017;23(2):131–40]. DOI: 10.18705/1607-419X-2017-23-2-131-140
- Gottlieb SS, Harris K, Todd J, Estis J, Christenson RH, Torres V et al. Prognostic significance of active and modified forms of endothelin 1 in patients with heart failure with reduced ejection fraction. *Clinical Biochemistry*. 2015;48(4–5):292–6. DOI: 10.1016/j.clinbiochem.2014.12.012
- Berns S.A., Schmidt E.A., Yuhno E.S., Nagirnyak O.A., Khomyakova T.A., Barbarash O.L. The effect of endothelial dysfunction on prognosis in patients with acute coronary syndrome without ST segment elevation. *Kardiologia*. 2015;55(4):14–8. [Russian: Бернс С.А., Шмидт Е.А., Юхно Е.С., Нагирняк О.А., Хомякова Т.А., Барбараш О.Л. Влияние дисфункции эндотелия на прогноз у больных с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST. *Кардиология*. 2015;55(4):14–8]
- Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA*. 2001;285(19):2486–97. DOI: 10.1001/jama.285.19.2486
- Tepliyakov A.T., Bolotskaya L.A., Vdovina T.V., Stepachena T.A., Kuznetsova A.V., Maslov A.P. et al. Clinical and immunomodulatory effects of polyoxidonium for the correction of secondary immunodeficiency in patients with coronary heart disease associated with type 2 diabetes. *Immunology*. 2008;29(1):44–51. [Russian: Тепляков А.Т., Болотская Л.А., Вдовина Т.В., Степачева Т.А., Кузнецова А.В., Маслов А.П. и др. Клинические и иммуномодулирующие влияния полиоксидония для коррекции вторичного иммунодефицита у больных ишемической болезнью сердца, ассоциированной с сахарным диабетом типа 2. *Иммунология*. 2008;29(1):44–51]
- Liu H, Yao Y, Wang Y, Ji L, Zhu K, Hu H et al. Association between high-sensitivity C-reactive protein, lipoprotein-associated phospholipase A2 and carotid atherosclerosis: a cross-sectional study. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*. 2018;22(10):5145–50. DOI: 10.1111/jcmm.13803
- Ge P-C, Chen Z-H, Pan R-Y, Ding X-Q, Liu J-Y, Jia Q-W et al. Synergistic Effect of Lipoprotein-Associated Phospholipase A2 with Classical Risk Factors on Coronary Heart Disease: A Multi-Ethnic Study in China. *Cellular Physiology and Biochemistry*. 2016;40(5):953–68. DOI: 10.1159/000453153
- Huang Y, Wu Y, Yang Y, Li W, Lu J, Hu Y. Lipoprotein-associated phospholipase A2 and oxidized low-density lipoprotein in young patients with acute coronary syndrome in China. *Scientific Reports*. 2017;7(1):16092. DOI: 10.1038/s41598-017-16464-5
- Benderly M, Sapir B, Kalter-Leibovici O, Zimlichman R. Lipoprotein-associated phospholipase A2, and subsequent cardiovascular events and mortality among patients with coronary heart disease. *Biomarkers*. 2017;22(3–4):219–24. DOI: 10.3109/1354750X.2016.1171910
- Huang F, Wang K, Shen J. Lipoprotein-associated phospholipase A2: The story continues. *Medicinal Research Reviews*. 2020;40(1):79–134. DOI: 10.1002/med.21597
- Dorodnina E.F., Isakova D.N., Efanov A.Yu. Role of endothelin-1 in the development of cardiovascular disease in patients with diabetes. *Medical science and education in the Urals*. 2013;14(1):172–6. [Russian: Дороднева Е.Ф., Исакова Д.Н., Ефанов А.Ю. Роль эндотелина-1 в развитии сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с сахарным диабетом. *Медицинская наука и образование Урала*. 2013;14(1):172–6]

Глезер М. Г.^{1,3}, Чернявская Т. К.^{2,3} от имени Комитета экспертов*

¹ «Первый МГМУ имени И.М.Сеченова» (Сеченовский университет), Москва, Россия

² МГСМУ им. А.И. Евдокимова, Москва, Россия

³ ГБУЗ МО «Красногорская больница №1», Красногорск, Россия

СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ОРГАНИЗАЦИИ ПОМОЩИ ПАЦИЕНТАМ С СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ

* Комитет экспертов

Агеев Ф.Т., Арутюнов Г.П., Беграмбекова Ю.А., Беленков Ю.Н., Бойцов С.А., Васюк Ю.А.,
Гарганеева А.А., Гендлин Г.Е., Козиолова Н.А., Мареев В.Ю., Мареев Ю.В., Орлова Я.А.
Перепеч Н.Б., Ситникова М.Ю., Тарловская Е.И., Фомин И.В., Чесникова А.И.

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) является широко распространенным заболеванием (от 7 до 10 % в Российской Федерации) и имеет тенденцию к увеличению. Частые повторные госпитализации пациентов с ХСН связаны с недостаточной приверженностью пациентов к лечению, а также отсутствием преемственности в ведении пациентов между госпитальным периодом и амбулаторией. Создание структуры специализированной помощи могло бы способствовать и улучшению качества лечения, и снижению числа госпитализаций, и улучшению прогноза. Зарубежный опыт показывает, что создание специализированных клиник сердечной недостаточности улучшает качество оказания помощи больным с ХСН, снижает частоту повторных госпитализаций и смерти больных. В Российской Федерации появился опыт создания таких клиник, в частности, в Нижнем Новгороде, Уфе, Санкт-Петербурге и ряде других городов. В статье представлено согласованное мнение экспертов по структуре, функциям и оснащению отделений и кабинетов для пациентов с сердечной недостаточностью.

Ключевые слова	Хроническая сердечная недостаточность; клиники сердечной недостаточности; кабинеты сердечной недостаточности; преемственность; госпитализации
Для цитирования	Glezer M.G., Chernyavskaya T.K. on behalf of the Expert Committee. Modern approaches to the organization of care for patients with heart failure. <i>Kardiologiya</i> . 2020;60(8):106–114. [Russian: Глезер М.Г., Чернявская Т.К. от имени комитета экспертов. <i>Кардиология</i> . 2020;60(8):106–114]
Автор для переписки	Глезер Мария Генриховна. E-mail: 287ast@mail.ru

Введение

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) является широко распространенным заболеванием (от 7 до 10% в Российской Федерации) и имеет тенденцию к увеличению [1, 2]. Пациенты с ХСН характеризуются плохим прогнозом: высокой смертностью, повторными госпитализациями из-за декомпенсации СН.

Каждый эпизод острой декомпенсации ХСН ухудшает прогноз больного и требует как специализированного лечения, так и временной коррекции предшествующей терапии [3–5]. Известно, что декомпенсации СН часто обусловлены нарушением преемственности в терапии, и потому создание структуры специализированной помощи могло бы способствовать улучшению качества лечения, снижению числа госпитализаций и улучшению прогноза.

Зарубежный опыт показывает, что создание специализированных клиник СН [6] улучшает качество оказания помощи больным ХСН, снижает частоту повторных госпитализаций и смерти больных. В РФ появился опыт создания таких клиник, в частности, в Нижнем Новгороде, Уфе и ряде других городов. Однако региональные Приказы о создании таких цен-

тров очень разнятся и не охватывают полностью вопросы оказания помощи пациентам с ХСН на стационарном и амбулаторном этапе. В связи с этим считаем целесообразным представить предложения по структуре, оснащению и функциональному, основанному на рекомендациях по профилактике, диагностике и лечению ХСН [7].

1. Положение об отделении (кабинете) для пациентов с ХСН

1.1. Отделение (кабинет)

Отделение (кабинет) является структурным подразделением медицинской организации, осуществляющим постоянно часть ее функций по оказанию специализированной кардиологической медицинской помощи пациентам с ХСН.

1.2. Деятельность отделения (кабинета)

Деятельность осуществляется в соответствии с действующим законодательством РФ, нормативными актами Министерства здравоохранения РФ и Министерства здравоохранения субъекта РФ и другими нормативными актами, касающимися оказания медицинской помощи больным кардиологического профиля.

2. Цель и задачи

2.1. Цель

Целью создания отделения (кабинета) является оказание высококвалифицированной специализированной медицинской помощи лицам, страдающим ХСН, для снижения уровня смертности и частоты повторных госпитализаций.

2.2. Задачи

- Подтверждение наличия ХСН, установление этиологии ХСН, проведение оценки функционального состояния, определение прогноза заболевания, факторов, провоцирующих эпизоды декомпенсации СН.
- Контроль изменения функционального состояния при проведении терапии.
- Унификация оказания немедикаментозной и медикаментозной помощи на стационарном и амбулаторно-поликлиническом этапе в соответствии с современными рекомендациями.
- Обеспечение преемственности в терапии между стационарным и амбулаторным звеном в отношении титрации доз основных болезней-модифицирующих препаратов или добавления (изменения) при назначении препаратов, используемых в особых клинических ситуациях.
- Последующее наблюдение после выписки из стационара.
- Расширение доступа к медицинскому наблюдению (благодаря личному наблюдению и телефонному контакту; возможно, посредством дистанционного мониторинга) и облегченного доступа к медицинской помощи во время эпизодов декомпенсации СН.
- Расширение доступа для пациентов с ХСН или высоким риском ее развития к физической культуре и реабилитации.
- Своевременное выявление пациентов, нуждающихся в ресинхронизирующей терапии и установке кардиовертеров-дефибрилляторов, механической поддержке (желудочковые вспомогательные устройства) кровообращения, пересадке сердца и паллиативной помощи. Обеспечение направления таких пациентов в медицинские организации, оказывающие соответствующий вид помощи.
- Обеспечение своевременного проведения вакцинации против гриппа и пневмококковой инфекции.
- Повышение уровня информированности больных ХСН и членов их семей о заболевании при обучении в школе для пациентов с ХСН.
- Проведение школ среди врачей других медицинских организаций по актуальным вопросам стратегических и тактических подходов к лечению ХСН и этиологических факторов.

3. Требования к подготовке специалистов, работающих в кабинетах для пациентов с ХСН

В отделениях (кабинетах) могут работать врачи-кардиологи или врачи-терапевты, прошедшие специальную подготовку (повышение квалификации) по ведению пациентов с СН.

Специалисты, привлекаемые к работе в отделениях (кабинетах) для лечения пациентов с ХСН, должны обладать знаниями:

- патофизиологии, дифференциальной диагностики, стадий и естественного течения СН;
- о типичном анамнезе и физикальном обследовании пациентов с ХСН и их ограничениях;
- о необходимом обследовании для проведения дифференциального диагноза, верификации ХСН, ее стадии, выбора терапии;
- о показаниях, противопоказаниях и клинической фармакологии лекарств, используемых для лечения СН, включая их возможные побочные эффекты и возможные лекарственные взаимодействия;
- о соответствующем фармакологическом или нефармакологическом лечении пациентов с ХСН, а также при профилактике развития СН;
- о ведении нарушений ритма у пациентов с ХСН, а также показаниях к установке дефибрилляторов-кардиовертеров, проведения ресинхронизирующей терапии, аблации при аритмии.

Специалисты, привлекаемые к работе в кабинетах (отделениях) для лечения пациентов с ХСН, должны обладать следующими навыками:

- оценивать и лечить пациентов с впервые возникшей и хронической СН;
- использовать данные анамнеза и физикального обследования для оценки состояния у пациентов с СН;
- распознавать и лечить сопутствующие заболевания у пациентов с СН;
- оценивать результаты тестов качества жизни у пациентов с ХСН;
- распознавать признаки депрессивной/тревожной симптоматики и обеспечивать консультацию профильного специалиста при необходимости;
- интерпретировать результаты инструментальных и лабораторных исследований, проводимых больным ХСН;
- определять подходящих кандидатов для своевременного проведения хирургических вмешательств;
- определять подходящих кандидатов для установки дефибрилляторов-кардиовертеров, для проведения ресинхронизирующей терапии, аблации при аритмии;
- определять подходящих кандидатов для трансплантации сердца;

- определять подходящих кандидатов для паллиативной помощи;
- проводить школы для пациентов с ХСН.

4. Консультативные кабинеты в амбулаторно-поликлинической сети для пациентов с ХСН

Следует открывать не менее 1 кабинета из расчета на 100 тыс. взрослого населения при двухсменной работе.

В соответствии с Приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации (Минздрав России) от 19 декабря 2016 г. N 973н г. Москва «Об утверждении типовых отраслевых норм времени на выполнение работ, связанных с посещением одним пациентом врача-кардиолога, врача-эндокринолога, врача-стоматолога-терапевта» установить среднее время для приема пациентов с ХСН в амбулаторных условиях 24 минуты.

При расчете норм приема числа пациентов в рабочее время врача-кардиолога включить проведение не менее 2 школ в течение недели для пациентов с ХСН и их родственников или людей, осуществляющих уход за больными, например, социальных работников. Продолжительность школы 30 мин.

4.1. Рекомендуемый стандарт оснащения медицинской организации, при которой создан кабинет для пациентов с ХСН

- Сфигмоманометр – по числу врачей, оказывающих помощь пациентам с ХСН.
- Электрокардиограф 12-канальный – 2 шт.
- Пульсоксиметр – 2 шт.
- Рулетка медицинская сантиметровая – 2 шт.
- Напольные весы – 1 шт.
- Ростомер – 1 шт.
- Дефибриллятор – 1 шт.
- Ультразвуковой сканер сердца – 1 шт.
- Аппарат для суточного мониторинга электрокардиограммы с 5 носимыми устройствами – 1 шт.
- Аппарат для суточного мониторинга артериального давления с 5 носимыми устройствами – 1 шт.
- Аппарат для определения NT-proBNP (N-терминального мозгового натрийуретического пропептида), тропонина – 1 шт.
- Персональный компьютер – 1 шт. на каждое рабочее место.
- Стресс-система (тредмилл велоэргометр) – 1 шт.
- Секундомер – 2 шт.

4.2. Рекомендуемое штатное расписание для кабинета

- Врач-кардиолог – 2,0 ставки.
- Медицинская сестра – 4 ставки.

- Медицинская сестра процедурная – 1 ставка.
- Санитарка – 1 ставка.
- Врач-реабилитолог или врач по лечебной физкультуре – 0,25 ставки.
- Врачи ультразвуковой диагностики – 1 ставка.
- Врачи функциональной диагностики – 1 ставка.
- Врач рентгенолог – 0,25 ставки.
- Рентгенолаборант – 0,25 ставки.
- Врач-лаборант – 0,25 ставки.
- Лаборант – 0,25 ставки.
- Итого – 11,25 ставок.

4.3. Показания для направления больных в кабинет для ведения пациентов с ХСН

Наблюдение у врача кабинета ХСН должно быть организовано, в первую очередь, для пациентов из групп высокого риска:

– пациенты, проходившие стационарное лечение ССЗ (особенно в связи с декомпенсацией ХСН). Включение таких пациентов должно происходить как часть плана выписки из-за высокого риска повторной госпитализации и в связи с необходимостью коррекции терапии (титрации доз) для достижения рекомендованных доз и целевых гемодинамических показателей.

– пациенты с ХСН II–IV функционального класса, направленные врачом-терапевтом в связи с недостаточной эффективностью амбулаторного лечения, невозможностью достичь целевых показателей (например, пульса и артериального давления, определяющих прогноз у пациентов с ХСН), невозможностью титрации доз основных болезнь-модифицирующих препаратов для лечения ХСН.

– пациенты с ХСН I–IV функционального класса с высоким риском развития СН или декомпенсации СН, госпитализации или смерти, особенно в сочетании с хронической болезнью почек, сахарным диабетом, нарушениями ритма сердца и т. д. Это может обеспечить стабилизацию состояния и заметное улучшение прогноза благодаря интенсивной помощи до того, как госпитализация станет неизбежной.

4.4. Прекращение наблюдения в кабинетах для ведения пациентов с ХСН

Наблюдение может быть прекращено при достижении целевых доз рекомендованных препаратов и достижении стабильного клинического эффекта.

Дальнейшее динамическое и диспансерное наблюдение должно осуществляться врачом-терапевтом в соответствии с Приказом Минздрава России от 21.12.2012 № 1344н «Об утверждении Порядка проведения диспансерного наблюдения» (зарегистрировано в Минюсте России 14.02.2013 № 27072).

4.5. Наблюдение в условиях амбулаторно-поликлинического кабинета для ведения пациентов с ХСН

На каждом визите следует отметить: были ли с прошлого визита какие-либо изменения в состоянии, особенно указывающие на возможное ухудшение течения ХСН, была ли необходимость в вызове скорой медицинской помощи, в госпитализации.

Необходимо оценить в динамике в сравнении с прошлым визитом:

- тяжесть состояния,
- массу тела,
- частоту дыхательных движений (ЧДД),
- частоту сердечных сокращений (ЧСС),
- ритм сердца,
- артериальное давление (АД),
- наличие клинических признаков СН (положение пациента, наличие набухания шейных вен, цианоз, признаки застоя в легких, отеки, увеличение печени),
- насыщение крови кислородом,
- зарегистрировать и оценить электрокардиограмму (ЭКГ),
- оценить данные других инструментальных и лабораторных исследований, проведенных в период с прошлого визита (если таковые были),
- назначить контрольные исследования (при необходимости),
- оценить соблюдение приема назначенных ранее лекарственных препаратов, выяснить причины плохого соблюдения режима лечения (если таковое имело место), рассмотреть возможность дальнейшей титрации доз основных препаратов для лечения ХСН, целесообразность и безопасность сопутствующей терапии,
- проверить все лекарства, принимаемые пациентом, включая безрецептурные препараты и добавки.
- зарегистрировать в амбулаторной карте любые терапевтические изменения и подтвердить, что пациент был проинструктирован,
- выдать пациенту или его родственникам стандартизированную инструкцию для всех назначенных препаратов (показания, общие побочные эффекты, лекарственные взаимодействия),
- проверить прошел ли пациент обучение в школе для пациентов с ХСН,
- назначить дату следующего планового визита, проинструктировать о возможности и необходимости внепланового обращения (визита) в случае ухудшения состояния.

4.6. Периодичность проведения осмотров и обследования пациентов с ХСН

Периодичность и частота осмотров зависят от клинической ситуации:

Таблица 1. Кратность обследования

Обследование	Периодичность
Развернутый общий анализ крови	Не реже 1 раза в год при стабильном состоянии
Содержание натрия	Не реже 1 раза в год при стабильном состоянии
Содержание калия	Не реже 1 раза в год при стабильном состоянии
Содержание кальция	Не реже 1 раза в год при стабильном состоянии
Содержание мочевины	Не реже 1 раза в год при стабильном состоянии
Содержание креатинина	Не реже 2 раз в год при стабильном состоянии
Содержание печеночных ферментов	Не реже 1 раза в год при стабильном состоянии
Содержание билирубина	Не реже 1 раза в год при стабильном состоянии
Содержание глюкозы	Не реже 1 раза в год при стабильном состоянии
Содержание общего белка, альбумина (при резистентных отеках)	Не реже 1 раза в год при стабильном состоянии
При анемии – ферритин и общую железосвязывающую емкость крови	Не реже 1 раза в год при стабильном состоянии
Содержание белка в суточной моче, альбумин /креатинин в моче (по показаниям)	Не реже 1 раза в год при стабильном состоянии
Расчет скорости клубочковой фильтрации по формуле СКД-EPI	Не реже 2 раз в год при стабильном состоянии
Гормоны щитовидной железы при подозрении на дисфункцию щитовидной железы	1 раз (при необходимости)
Уровень натрийуретических гормонов*	1–2 раза в год
Рентгенологическое исследование органов грудной клетки	1 раз в год
ЭКГ	На каждом визите
Суточное мониторирование ЭКГ	1–2 раза в год (при необходимости)
ЭхоКГ трансторакальная с доплерографией	Не реже 1 раза в год
Суточное мониторирование АД / Измерение АД сидя, а у пациентов, получающих диуретики и в ортостазе	1–2 раза в год (при необходимости)
УЗИ печени	1 раз в год (при необходимости)
УЗИ почек	1 раз в год (при необходимости)

* – исследование содержания в крови натрийуретических гормонов (BNP и NT-proBNP) показано для исключения альтернативной причины одышки и определения прогноза. Диагностически значимыми являются уровень BNP более 35 пг/мл, уровень NT-proBNP более 125 пг/мл. ЭхоКГ – эхокардиография; АД – артериальное давление; УЗИ – ультразвуковое исследование.

- первый визит после госпитализации следует провести в ближайшие 7 дней после выписки из стационара;
- при проведении титрации доз препаратов контрольные визиты назначают с периодичностью 1 раз в 7–14 дней.

Таблица 2. Критерии качества оказания помощи

№	Критерий	Показатель	
1	Пациент состоит на диспансерном учете	Да	Нет
2	Назначены иАПФ (сартаны) или АРНИ при наличии показаний и отсутствии противопоказаний	Да	Нет
3	Назначены БАБ при наличии показаний и отсутствии противопоказаний	Да	Нет
4	Назначены АМКР при наличии показаний и отсутствии противопоказаний	Да	Нет
5	Назначены диуретики при наличии показаний и отсутствии противопоказаний	Да	Нет
6	ЧСС:	Да	Нет
6.1	– при недостижении уровня ЧСС 70 уд./мин у пациента с синусовым ритмом проведено рекомендовано увеличение дозы БАБ или добавление ивабрадина	Да	Нет
6.2	– при фибрилляции предсердий достигнута ЧСС менее 100 уд./мин	Да	Нет
7	Масса тела больного контролируется на визитах путем взвешивания или оценки по дневничку пациента	Да	Нет
8	Не позднее 12 месяцев от момента оценки качества медицинской помощи выполнены и оценены в динамике:	Да	Нет
8.1	– измерение АД на каждом визите	Да	Нет
8.2	– ЭКГ	Да	Нет
8.3	– трансторакальная ЭхоКГ произведена в течение ближайших 6 месяцев	Да	Нет
8.4	– анализ крови клинический	Да	Нет
8.5	– анализ крови биохимический: калий, натрий, креатинин	Да	Нет
8.6	– расчет СКФ	Да	Нет
9	Проведена вакцинация против гриппа против пневмококковой инфекции	Да	Нет
10	Проводится профилактика тромбоэмболических осложнений при наличии показаний и отсутствии противопоказаний	Да	Нет
11	Проведены беседы и даны рекомендации по коррекции ФР	Да	Нет
12	Пациент прошел обучение в школе для пациентов с ХСН	Да	Нет
13	Направлен на госпитализацию при дестабилизации течения и рефрактерной к терапии ХСН, а также для оценки показаний к высокотехнологичной медицинской помощи (ИКД, СРТ и т. д.)	Да	Нет

иАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента; АРНИ – ангиотензиновых рецепторов и неприлизина ингибиторы; БАБ – бета-адреноблокаторы; ЧСС – частота сердечных сокращений; ЭхоКГ – эхокардиография; АД – артериальное давление; СКФ – скорость клубочковой фильтрации; ФР – факторы риска; ИКД – имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор; СРТ – сердечная ресинхронизирующая терапия.

Дальнейшее наблюдение проводят 1 раз в 1–2 месяца, затем 1 раз в 6 месяцев.

При стабильном состоянии рекомендована следующая кратность обследования (см. табл. 1).

При дестабилизации состояния или необходимости изменения терапии кратность проведения исследований определяются врачом в зависимости от клинической ситуации.

4.7. Показания к госпитализации

На стационарное лечение и обследование направляются пациенты:

- для подтверждения диагноза ХСН, установления (уточнения) этиологии ХСН, если это невозможно в амбулаторных условиях;
- для решения вопроса о необходимости и целесообразности проведения процедур реваскуляризации или реконструктивных операций;
- при невозможности титрации доз основных препаратов, используемых для лечения ХСН, за счет нестабильной гемодинамики, требующей круглосу-

точного наблюдения за больным в условиях стационара;

- при ухудшении состояния (декомпенсации кровообращения), требующего круглосуточного лечения и наблюдения за больным в условиях стационара;
- пациенты с гемодинамической нестабильностью, с рецидивирующими аритмиями или выраженной не проходящей одышкой должны находиться в отделении, где есть возможность незамедлительно выполнить реанимационные мероприятия.

При направлении пациента на госпитализацию необходимо предоставить подробные сведения об анамнезе, лечении на амбулаторном этапе, сформулировать цель госпитализации.

4.8. Критерии качества оказания помощи в амбулаторных условиях

Критерии качества оказания помощи в амбулаторных условиях указаны в таблице 2.

5. Структура Отделения для лечения пациентов с ХСН в условиях круглосуточного наблюдения

- Отделение организуется на базе медицинской организации и подчиняется главному врачу больницы;
- Отделение создается в медицинской организации, имеющей в своей структуре анестезиолого-реанимационное отделение (АРО), либо организуется специальный кардиологический блок реанимации и интенсивной терапии или палата интенсивной терапии (БРИТ / ПИТ);
- Отделение стационара создается из расчета на 30 коек круглосуточного пребывания (6 коек БРИТ / ПИТ и 24 койки стационара).

5.1. Стандарт оснащения отделения

- Сфигмоманометр – по числу врачей отделения.
- Электрокардиограф 12-канальный – 2 шт.
- Пульсоксиметр – 2 шт.
- Рулетка медицинская сантиметровая – 1 шт.
- Напольные весы – 1 шт.
- Ростомер – 1 шт.
- Дефибриллятор – 1 шт.
- Ультразвуковой сканер сердца: – 1 шт.
- Аппарат для суточного мониторирования ЭКГ с 5-ю носимыми устройствами – 1 шт.
- Аппарат для суточного мониторирования АД с 5 носимыми устройствами – 1 шт.
- Аппарат для определения NT-proBNP, тропонина – 1 шт.
- Персональный компьютер – 1 шт.
- Стресс-система (тредмилл велоэргометр) – 1 шт.
- Секундомер – 2 шт.

5.2. Рекомендуемое штатное расписание для стационарного отделения

- Заведующий отделением, врач-кардиолог – 1 ставка.
- Врач-кардиолог – 1 ставка на 15 коек.
- Старшая медицинская сестра – 1 ставка.
- Медицинская сестра палатная (постовая) – 11 ставок.
- Медицинская сестра процедурная – 2 ставки.
- Сестра-хозяйка – 1 ставка.
- Санитарка – 2 ставки.
- Врач-реабилитолог или врач по лечебной физкультуре – 0,5 ставки.
- Врачи ультразвуковой диагностики – 1 ставка.
- Врачи функциональной диагностики – 1,0 ставка.
- Врач-рентгенолог – 0,25 ставки.
- Рентгено-лаборант – 0,25 ставки.

- Врач-лаборант – 0,25 ставки.
- Лаборант – 0,25 ставки.

5.3. Организация помощи

в Отделении для лечения пациентов с ХСН

Поступление пациентов производится через приемное отделение (при плановой госпитализации) или непосредственно в БРИТ / ПИТ при тяжелом состоянии пациента, признаках острой или декомпенсированной СН.

При необходимости госпитализации в БРИТ / ПИТ пациенту следует провести диагностику и незамедлительно начать лечение жизнеугрожающих состояний, обеспечить гемодинамическую и/или респираторную поддержку. При выявлении острых состояний, требующих оказания высокотехнологичной помощи (острый коронарный синдром, острые механические нарушения, такие как разрывы сердца, как осложнения травмы грудной клетки, острая недостаточность клапанов сердца), тромбоэмболии легочной артерии, следует обеспечить скорейший перевод пациентов в медицинские организации (отделения), оказывающие подобную помощь.

Пациентам, госпитализированным в БРИТ / ПИТ, рекомендовано чрескожное мониторирование насыщения крови кислородом. Измерение рН венозной крови и определение парциального давления углекислого газа в венозной крови должны быть рассмотрены у пациентов с острым отеком легких или хронической обструктивной болезнью легких. У пациентов с кардиогенным шоком для определения показателей кислотно-щелочного состояния рекомендовано использовать артериальную кровь.

Оксигенотерапия показана при сатурации кислорода (SpO_2) <90% или PaO_2 <60 мм рт. ст. с целью коррекции гипоксемии.

Неинвазивная вентиляция с положительным давлением (Constant Positive Airway Pressure, CPAP и Biphasic Positive Airway Pressure, BiPAP терапия) должна быть рассмотрена у пациентов с респираторным дистрессом ($ЧДД >25$ в мин., $SpO_2 <90\%$), ее следует начинать как можно раньше с целью уменьшения выраженности респираторного дистресса и снижения потребности в интубации.

Интубация показана при дыхательной недостаточности с гипоксемией ($PaO_2 <60$ мм рт. ст. (8 кПа), гиперкапнией ($PaCO_2 >50$ мм рт. ст. (6,65 кПа) и ацидозом ($pH <7,35$) при отсутствии возможности неинвазивной коррекции вентиляционных расстройств.

Больные, не нуждающиеся в нахождении в БРИТ / ПИТ, госпитализируются в отделение для лечения

пациентов с ХСН. При поступлении в отделение пациента осматривает лечащий врач, он оценивает:

- тяжесть состояния,
- ЧДД,
- ЧСС,
- ритм сердца,
- АД,
- наличие клинических признаков СН (положение пациента, наличие набухания шейных вен, цианоз, отеки, увеличение печени),
- насыщение крови кислородом,
- обеспечивает проведение в первые сутки пребывания в стационаре рентгенологического исследования органов грудной клетки и регистрацию ЭКГ,
- оценивает наличие сопутствующих состояний (заболеваний),
- оценивает адекватность ранее проводимой терапии,
- выясняет возможные причины наступления декомпенсации,
- обосновывает предварительный диагноз,
- определяет план обследования и лечения.

Больные в рабочие дни осматриваются лечащими врачами ежедневно (частота осмотров в течение дня регулируется тяжестью состояния больного), в вечернее, ночное время, а также в выходные и праздничные дни осмотр пациентов, оставленных под наблюдением, проводится дежурными врачами.

Лечащий врач несет ответственность за заполнение журнала больных, находящихся под наблюдением.

Заведующий отделением осматривает пациента в день поступления, максимум – на следующий день. Частота повторных осмотров заведующим отделением определяется тяжестью состояния больного и необходимостью изменений в терапии, но не реже, чем 1 раз в 5 дней.

Во время пребывания больного в стационаре должны быть проведены:

- оценка динамики диуреза, скорости клубочковой фильтрации по СКД-ЕРІ, динамики массы тела в течение госпитализации,
- ЭКГ в динамике,
- ЭхоКГ, контроль в случае необходимости,
- контрольные рентгенологические исследования при наличии показаний,
- контроль толерантности к физической нагрузке по тесту с ходьбой в течение 6 мин,
- лечебная физкультура,
- нагрузочное тестирование и при отсутствии противопоказаний – рекомендации по прохождению кардиореабилитации,
- обучение в школе для пациентов с ХСН (однодневной),

- оценка качества жизни по специальному опроснику или по визуальной аналоговой шкале,
- оценка нутритивного статуса у пациентов с индексом массы тела $<18,5 \text{ кг/м}^2$ и у «хрупких» пациентов,
- у пациентов с клапанными пороками, являющимися причиной ХСН, необходимо проведение консилиума с участием сердечно-сосудистого хирурга для решения вопроса о возможности (целесообразности) коррекции порока сердца.

Рекомендованный койко-день – 15.

Критерии для выписки из стационара – пациент должен быть гемодинамически стабильным не менее 24 часов, сохранять эволюционный статус на диуретической терапии *per os*.

При выписке оформляется выписной эпикриз, в котором должны быть:

- диагноз, сформулированный в соответствии с требованиями рекомендаций по медицинской помощи больным ХСН,
- приведены данные о проведенном обследовании,
- сведения о том, достигнуты ли целевые показатели АД и ЧСС,
- отражена динамика массы тела, отеочного синдрома, гепатомегалии,
- отмечена динамика функционального класса ХСН за время стационарного лечения,
- описано проведенное лечение:

- если какой-либо из болезней-модифицирующих препаратов не был назначен, указать причину неназначения;
- следует ли рассмотреть его назначение при устранении причины, не позволившей назначить препарат на стационарном этапе;
- если не были достигнуты целевые дозы болезней-модифицирующих препаратов на стационарном этапе, должна быть указана причина и необходимость титрации доз на амбулаторном этапе;
- даны рекомендации для врачей амбулаторного звена по дальнейшей тактике ведения пациента, включая использование методов высокотехнологичной медицинской помощи.

Заведующий отделением организует весь лечебно-диагностический процесс и несет ответственность за:

- заполнение регистра пациентов с ХСН,
- передачу информации о выписке пациента в амбулаторно-поликлиническое учреждение,
- составление ежемесячного отчета о пролеченных больных.

После выписки пациента оценку качества лечения, его соответствия клиническим рекомендациям и стандартам в стационаре проводит заместитель главного врача по лечебной или клинико-экспертной работе.

Все отклонения от рекомендаций в лечении должны быть отмечены и обсуждены на специальном заседании АКК не реже 1 раза в месяц.

5.4. Инструментальное и лабораторное обследование больных, осуществляемое на базе и на оборудовании параклинических подразделений медицинской организации

У госпитализированных больных необходимо провести следующие лабораторные исследования:

- развернутый общий анализ крови,
- содержание натрия,
- калия,
- кальция,
- мочевины,
- креатинина,
- печеночных ферментов,
- билирубина,
- глюкоза,
- общий белок, альбумин (при резистентных отеках),
- при анемии – определить ферритин и рассчитать общую железосвязывающую емкость крови,

Таблица 3. Инструментальные методы обследования

Метод обследования	Частота предоставления	Кратность
ЭКГ	1	3
Рентгенологическое исследование грудной клетки	1	1
Рентгенологическое исследование в 3 проекциях с контрастированием пищевода	0,2	1
Суточное мониторирование ЭКГ	0,8	1
Суточное мониторирование АД	0,5	1
ЭхоКГ трансторакальная с доплерографией	1	1,5
ЭхоКГ чреспищеводная	0,3	1
УЗИ печени	0,8	1
УЗИ почек	0,8	1
Стресс ЭхоКГ проба с добутамином	0,2	1
ОФЭКТ, ПЭТ	0,01	1
Магнитно-резонансная томография (МРТ)	0,08	1
Коронарная ангиография	0,08	1
Спиральная компьютерная томография	–	–

Таблица 4. Критерии качества оказания помощи в стационарных условиях

№	Критерий	Уровни достоверности рекомендаций	Уровни убедительности доказательств
1	Тяжесть состояния, включая ЧСС, АД, ЧДД, оценена	Да	Нет
2	Определено насыщение крови кислородом	Да	Нет
3	Проведено рентгенологическое исследование органов грудной клетки в первые сутки госпитализации	Да	Нет
4	Проведены контрольные рентгенологические исследования при наличии показаний	Да	Нет
5	Проведены ЭхоКГ и контроль в случае необходимости	Да	Нет
6	Оценивается динамика массы тела в течение госпитализации	Да	Нет
7	Оценена динамика диуреза	Да	Нет
8	Анализ крови биохимический: калий, натрий, глюкоза, креатинин	Да	Нет
9	Назначены иАПФ (сартаны) при наличии показаний и отсутствии противопоказаний	Да	Нет
10	Назначены БАБ при наличии показаний и отсутствии противопоказаний	Да	Нет
11	Назначены АМКР при наличии показаний и отсутствии противопоказаний	Да	Нет
12	Назначены диуретики при наличии показаний и отсутствии противопоказаний	Да	Нет
13	Назначены сердечные гликозиды при наличии показаний и отсутствии противопоказаний	Да	Нет
14	Начата или продолжена терапия антикоагулянтами при наличии показаний	Да	Нет
15	Оценены показания к интервенционным (ИКД, СРТ, аритмологическим вмешательства) и хирургическим методам лечения	Да	Нет

иАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента; АРНИ – ангиотензиновых рецепторов и неприлизина ингибиторы; БАБ – бета-адреноблокаторы; ЧСС – частота сердечных сокращений; ЭхоКГ – эхокардиография; АД – артериальное давление; СКФ – скорость клубочковой фильтрации; ФР – факторы риска; ИКД – имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор; СРТ – сердечная ресинхронизирующая терапия.

Таблица 5. Лекарственное обеспечение

№	Группы препаратов	Частота использования
1	Блокаторы РАС	1,0
	иАПФ	0,7
	Сартаны	0,1
	АРНИ	0,2
2	Бета-блокаторы	1,0
3	Блокаторы If тока	0,2
4	Антагонисты минералокортикоидных рецепторов	0,4
5	Диуретики	0,7
6	Сердечные гликозиды	0,4
7	Антикоагулянты	0,4 из них
	АВК	0,2
	ПОАК	0,8
8	Антиангинальные препараты	0,3

РАС – ренин-ангиотензиновая система; иАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента; АРНИ – ангиотензиновых рецепторов и непрализины ингибиторы; АВК – антагонисты витамина К; ПОАК – пероральные антикоагулянты.

- содержание белка в суточной моче, альбумин/креатинин в моче (по показаниям),
- произвести расчет СКФ на основании содержания креатинина в крови по формуле СКД-ЕРІ,
- гормоны щитовидной железы при подозрении на дисфункцию щитовидной железы,

- исследование содержания в крови натрийуретических гормонов (BNP и NTproBNP) показано для исключения альтернативной причины одышки и определения прогноза,
- кислотно-щелочное равновесие для пациентов, находящихся в отделении (палате) интенсивного наблюдения.

Кратность проведения измерений определяется тяжестью состояния пациента и необходимостью контроля эффективности, безопасности терапии и титрации доз.

Инструментальные методы обследования представлены в таблице 3.

5.5. Критерии качества оказания помощи в стационарных условиях

Критерии качества оказания помощи в стационарных условиях представлены в таблице 4.

5.6. Лекарственное обеспечение

Лекарственное обеспечение, группы препаратов, частота их использования представлены в таблице 5.

Конфликт интересов не заявлен.

Статья поступила 30.09.2019

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Fomin I.V. Chronic heart failure in Russian Federation: what do we know and what to do. Russian Journal of Cardiology. 2016; 8:7–13. [Russian: Фомин И.В. Хроническая сердечная недостаточность в Российской Федерации: что сегодня мы знаем и что должны делать. Российский Кардиологический Журнал. 2016; 8:7–13]. DOI: 10.15829/1560-4071-2016-8-7-13
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. Setoguchi S, Stevenson LW, Schneeweiss S. Repeated hospitalizations predict mortality in the community population with heart failure. American Heart Journal. 2007;154(2):260–6. DOI: 10.1016/j.ahj.2007.01.041
4. Maggioni AP, Dahlström U, Filippatos G, Chioncel O, Crespo Leiro M, Drozd J et al. EURObservational Research Programme: regional differences and 1-year follow-up results of the Heart Failure Pilot Survey (ESC-HF Pilot). European Journal of Heart Failure. 2013;15(7):808–17. DOI: 10.1093/eurjhf/hft050
5. Polyakov D.S., Fomin I.V., Valikulova F.Yu., Vaisberg A.R., Kraiem N., Badin Yu.V. et al. The EPOCH-CHF epidemiological program: decompensated chronic heart failure in real-life clinical practice (EP-ОЧА-D-CHF). Russian Heart Failure Journal. 2016;17(5):299–305. [Russian: Поляков Д.С., Фомин И.В., Валикулова Ф.Ю., Вайсберг А.Р., Краием Н., Бадин Ю.В. и др. Эпидемиологическая программа ЭПОХА-ХСН: Декомпенсация хронической сердечной недостаточности в реальной клинической практике (ЭПОХА-Д-ХСН). Журнал Сердечная Недостаточность. 2016;17(5):299–305]. DOI: 10.18087/rhfj.2016.5.2239
6. Gravelly S, Ginsburg L, Stewart DE, Mak S, Grace SL. Referral and Use of Heart Failure Clinics: What Factors Are Related to Use? Canadian Journal of Cardiology. 2012;28(4):483–9. DOI: 10.1016/j.cjca.2011.11.020
7. 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

Валиева З.С.¹, Грацианская С.Е.¹, Мартынюк Т.В.^{1,2}

¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава РФ,

«Научно-исследовательский институт клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова», Москва, Россия

² «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова», Москва, Россия

ПРИМЕНЕНИЕ РИОЦИГУАТА ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ ТРОМБОЭМБОЛИЧЕСКОЙ ЛЕГОЧНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

Хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия (ХТЭЛГ) – прекапиллярная форма легочной гипертензии, при которой хроническая обструкция крупных и средних ветвей легочных артерий, а также вторичные изменения микроциркуляторного русла легких приводят к прогрессирующему повышению легочного сосудистого сопротивления и давления в легочной артерии с развитием тяжелой дисфункции правых отделов сердца и сердечной недостаточности. Легочная тромбэндартерэктомия (ЛТЭЭ) является лечением выбора для ХТЭЛГ, но процедура доступна не для всех пациентов. Несмотря на то, что оперативное лечение, выполняемое в условиях центров с передовым опытом, в целом демонстрирует хорошие результаты, до 40% пациентов являются технически неоперабельными, или ЛТЭЭ сопряжена с высоким риском осложнений. В настоящее время в качестве препарата первой линии для терапии неоперабельных и резидуальных форм ХТЭЛГ рассматривается единственный официально одобренный препарат из класса стимуляторов растворимой гуанилатциклазы риюцигуат. Внедрение риюцигуата в клиническую практику можно назвать настоящим прорывом в лечении пациентов с ХТЭЛГ, которым невозможно провести ЛТЭЭ, или у которых после оперативного лечения наблюдается рецидив или персистирующая ХТЭЛГ.

Ключевые слова	Хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия; легочная тромбэндартерэктомия, риюцигуат
Для цитирования	Valieva Z.S., Gratsianskaya S.E., Martynyuk T.V. The soluble guanylate cyclase stimulator riociguat is the first-line therapy for chronic thromboembolic pulmonary hypertension patients. <i>Kardiologiia</i> . 2020;60(8):115–123. [Russian: Валиева З.С., Грацианская С.Е., Мартынюк Т.В. Применение риюцигуата для лечения пациентов с хронической тромбоэмболической легочной гипертензией. <i>Кардиология</i> . 2020;60(8):115–123]
Автор для переписки	Валиева Зарина Солтановна. E-mail: v.zarina.v@gmail.com

Актуальные вопросы хронической тромбоэмболической легочной гипертензии

Хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия (ХТЭЛГ) – прекапиллярная форма легочной гипертензии (ЛГ), при которой хроническая обструкция крупных и средних ветвей легочных артерий (ЛА), а также вторичные изменения микроциркуляторного русла легких, приводят к прогрессирующему повышению легочного сосудистого сопротивления (ЛСС) и давления в ЛА (ДЛА) с развитием тяжелой дисфункции правых отделов сердца и сердечной недостаточности [1–3].

Диагноз устанавливается при наличии следующих критериев, выявленных, как минимум, через 3 месяца после начала эффективной антикоагулянтной терапии, что необходимо для дифференциальной диагностики ХТЭЛГ от подострой тромбоэмболии ЛА (ТЭЛА): среднее ДЛА (срДЛА) ≥ 25 мм рт. ст. при давлении заклинивания ЛА ≤ 15 мм рт. ст.; как минимум один сегментарный дефект перфузии по данным вентилационно-перфузионной сцинтиграфии легких или обструкция ЛА по данным компьютерной томографии-ангиографии или селективной ангиопульмонографии; у ряда пациен-

тов, особенно с односторонней окклюзией ЛА, могут иметь место нормальные показатели гемодинамики малого круга кровообращения в покое, несмотря на наличие симптомов заболевания. Эту группу пациентов следует расценивать как пациентов с ХТЭЛГ с соответствующей тактикой [4].

Точные эпидемиологические данные о распространенности ХТЭЛГ как в нашей стране, так и в мире в настоящее время отсутствуют. Согласно большинству работ, ХТЭЛГ является редким заболеванием, которое наблюдается с частотой 3–30 случаев на 1 млн общей популяции [5]. По мере изучения проблемы ХТЭЛГ данные эпидемиологии тоже изменяются. Так, в проспективном когортном исследовании в Великобритании, проведенном Condliffe R. и соавт. в одном из пяти специализированных центров ЛГ, в 2005 г. показало заболеваемость на уровне 1,75 случаев на 1 млн населения [1]. Согласно Европейским рекомендациям 2015 г., заболеваемость ХТЭЛГ составляет примерно 5 случаев на 1 млн популяции в год [3]. Но распространенность ХТЭЛГ может быть выше, чем предполагалось ранее. По данным Perke-Zaba J. и соавт. доля ХТЭЛГ в структуре вновь диагностированных случаев ЛГ 14% [6]. В 2015 году забо-

леваемость ХТЭЛГ в США и Европе достигала 50 случаев на 1 млн населения [7].

Согласно обновленным рекомендациям от 2018 г. по результатам консенсусной конференции в Кельне заболеваемость ХТЭЛГ составляет 4 случая на 1 млн населения в год. Также было показано, что обследование пациентов с персистирующими симптомами после острой ТЭЛА приводит к диагнозу ХТЭЛГ/хронической тромбоэмболической болезни в 8,5% случаев [8]. Известно, что до 75% пациентов с ХТЭЛГ не имеют ТЭЛА в анамнезе, что также затрудняет своевременную постановку диагноза [6].

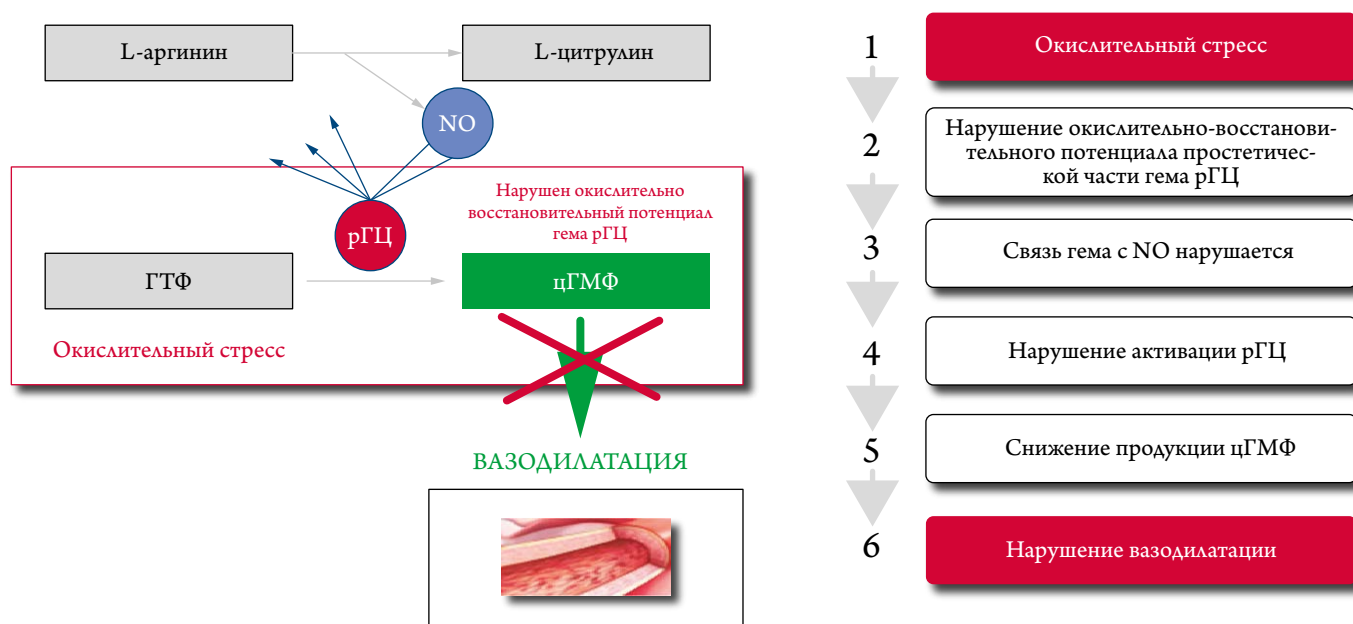
Цели успешного лечения достигаются только в том случае, если правильный диагноз установлен на ранних стадиях заболевания и своевременно начато соответствующее лечение. ХТЭЛГ является уникальной формой ЛГ, поскольку она потенциально излечима с помощью хирургического лечения. Легочная тромбэндартэктомия (ЛГЭЭ) является лечением выбора для ХТЭЛГ, но процедура доступна не для всех пациентов. Решение о хирургической тактике ведения пациента с ХТЭЛГ или патогенетической медикаментозной терапии должно приниматься экспертным центром на основе междисциплинарного обсуждения среди кардиологов, радиологов, хирургов-экспертов. Около 36,6% пациентов признаются неоперабельными из-за дистального поражения ЛА, когда крайне высок риск рецидива ЛГ в раннем послеоперационном периоде; при выраженной дисфункции правого желудочка; тяжелых заболеваниях легких, способствующих нарушению вентилиционно-перфузионного соотношения в послеоперационном периоде; риске развития посткапиллярной ЛГ в послеоперационном периоде или полиорганной недостаточности; риске кровотечения в послеоперационном периоде; наличии других противопоказаний к проведению искусственного кровообращения с циркуляторным арестом; отказе пациента от операции [6, 9]. По другим данным, каждый третий пациент с ХТЭЛГ неоперабелен, и у каждого второго пациента сохраняется ЛГ после операции [7, 10]. Медикаментозная терапия показана пациентам с технически неоперабельной формой заболевания. Пациенты с персистирующей или рецидивирующей ЛГ после выполненной операции ЛГЭЭ могут также являться кандидатами для медикаментозного лечения [4].

онного соотношения в послеоперационном периоде; риске развития посткапиллярной ЛГ в послеоперационном периоде или полиорганной недостаточности; риске кровотечения в послеоперационном периоде; наличии других противопоказаний к проведению искусственного кровообращения с циркуляторным арестом; отказе пациента от операции [6, 9]. По другим данным, каждый третий пациент с ХТЭЛГ неоперабелен, и у каждого второго пациента сохраняется ЛГ после операции [7, 10]. Медикаментозная терапия показана пациентам с технически неоперабельной формой заболевания. Пациенты с персистирующей или рецидивирующей ЛГ после выполненной операции ЛГЭЭ могут также являться кандидатами для медикаментозного лечения [4].

Риоцигуат – первый представитель инновационного класса стимуляторов растворимой гуанилатциклазы

Риоцигуат имеет двойной механизм действия, так, с одной стороны, он напрямую, независимо от уровня эндогенного оксида азота (NO), стимулирует растворимую гуанилатциклазу (pGC), а с другой – повышает чувствительность pGC к эндогенному NO [11]. За счет повышения уровня циклического гуанозинмонофосфата (цГМФ) риоцигуат приводит к вазодилатации, подавлению пролиферации и оказывает антифибротный и противовоспалительный эффект. Риоцигуат восстанавливает метаболический путь NO – pGC – цГМФ и вызывает увеличение продукции цГМФ, который играет важную роль в регуляции процессов, влияющих на тонус сосудов, пролифера-

Рисунок 1. Путь NO в регуляции функции легочных сосудов (адаптировано из [12])



ГТФ – гуанозинтрифосфат; NO – оксид азота; pGC – растворимая гуанилатциклаза; цГМФ – циклический гуанозинмонофосфат. При ЛГ нарушение процесса вазодилатации может наблюдаться даже при достаточном количестве эндогенного NO.

цию, фиброз и воспаление. Класс стимуляторов рГЦ был разработан, в том числе с целью повышения биодоступности NO в условиях инактивации NO и нарушений окислительно-восстановительного статуса рГЦ (рис. 1) [12].

Наличие двойного механизма действия является залогом более выраженного эффекта риоцигуата по сравнению с ингибиторами фосфодиэстеразы типа 5 (ИФДЭ-5). Терапевтическое действие ИФДЭ-5 ограничивается низким уровнем цГМФ, а также зависит от исходной концентрации NO, которая снижена у пациентов с легочной артериальной гипертензией (ЛАГ) и ХТЭЛГ.

Алгоритм титрации риоцигуата заключается в приеме первоначальной дозы 1 мг 3 раза в сутки с дальнейшим увеличением дозы на 0,5 мг 3 раза в сутки каждые 2 недели до максимальной 2,5 мг 3 раза в сутки при систолическом артериальном давлении (АД) более 95 мм рт. ст. и при отсутствии симптомов артериальной гипотонии (согласно алгоритму титрации препарата, указанному в медицинской инструкции по применению препарата) [13].

Риоцигуат при хронической тромбоэмболической легочной гипертензии

В настоящее время в качестве препарата первой линии для терапии неоперабельных и резидуальных форм ХТЭЛГ рассматривается единственный официально одобренный препарат из класса стимуляторов рГЦ риоцигуат, что основано на доказательной базе рандомизированного клинического исследования CHEST-1 и длительного исследования CHEST-2 [3, 4, 14–19]. Рандомизированное плацебо-контролируемое исследование CHEST-1 – исследование по оценке эффективности и безопасности лекарственной терапии у больных с неоперабельными и персистирующими/рецидивирующими формами ХТЭЛГ, в котором были получены убедительные позитивные результаты. В исследование III фазы CHEST-1 был включен 261 пациент. Ранее они не получали специфические препараты. Рандомизация осуществлялась в соотношении 2:1 для получения риоцигуата или плацебо. Средний возраст пациентов составил 59 ± 14 лет, 66% из них – женщины, 71% исследуемых – европеоидной расы. Большинство из пациентов имели II (31%) или III (64%) функциональный класс (ФК) (по классификации Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) и неоперабельную форму ХТЭЛГ (72% пациентов). К 16-й неделе наблюдения из исследования выбыли 18 пациентов. Стартовая доза риоцигуата составляла 1 мг 3 раза в сутки. Каждые две недели в зависимости от уровня АД и симптоматики осуществлялась титрация дозы на 0,5 мг 3 раза в сутки до максимальной – 2,5 мг 3 раза в сутки. Изменения дистанции в тесте 6 минутной ходьбы (ДТ6МХ) по сравнению с исходными данными к 16-й неделе яв-

лялись первичной конечной точкой, а изменения ЛСС, уровня N-терминального пропептида натрийуретического гормона (NT-proBNP), ФК (ВОЗ), времени до клинического ухудшения, оценка одышки по шкале Борга, вариабельность качества жизни составляли вторичные точки. Также изучали безопасность. ДТ6МХ к 16-й неделе увеличилась в среднем на 39 м в группе риоцигуата по сравнению со снижением в среднем на 6 м в группе плацебо – средняя разница составляла 46 м (95% доверительный интервал (ДИ) от 25 до 67 м; $p < 0,001$). Риоцигуат продемонстрировал значительное снижение уровня NT-proBNP (плацебо-корректируемые средние значения –444 пг/мл, 95% ДИ от –843 до –45, $p < 0,0001$) и улучшение ФК (ВОЗ) ($p = 0,003$). Статистически значимое снижение ЛСС ($-246 \text{ дин} \times \text{с} \times \text{см}^{-5}$, 95% ДИ от –303 до –190, $p < 0,001$) было выявлено в группе риоцигуата по сравнению с плацебо [15].

В целом 237 пациентов после завершения участия в исследовании CHEST-1 были включены в длительное исследование CHEST-2. В течение первых 8 недель проводилась «заслепленная» титрация препарата, в последующем осуществлялось открытие терапии. К первому году исследования CHEST-2 ДТ6МХ увеличилась до $+59 \pm 58$ м в группе пациентов, ранее принимавших риоцигуат ($n = 114$), $+37 \pm 69$ м у пациентов, ранее находившихся в группе плацебо ($n = 58$), и $+51 \pm 62$ м в общей популяции ($n = 172$). В общей популяции среднее значение $\pm$ стандартное отклонение (среднее $\pm$ СО) ДТ6МХ было 409 ± 96 м ($n = 172$) к первому году наблюдения по сравнению с исходной 351 ± 78 м ($n = 237$) [16]. К первому году ФК (ВОЗ) улучшился/стабилизировался/ухудшился у 50/45/4% пациентов соответственно в бывшей группе риоцигуата ($n = 117$) и 39/59/2% соответственно в бывшей группе плацебо ($n = 59$), 47/50/3% – в общей группе ($n = 176$). Пропорция пациентов из общей группы с ФК (ВОЗ) I/II/III/IV к первому году составила 14/54/31/1% ($n = 177$) соответственно, по сравнению с исходными данными – 1/31/65/3% ($n = 236$).

Непрерывное снижение уровня NT-proBNP в группе риоцигуата в исследовании CHEST-1 наблюдалось к первому году исследования CHEST-2 и составило -375 ± 1182 ($n = 102$). Пациенты из группы плацебо CHEST-1 показали выраженное снижение NT-proBNP на $-505 \pm 1591 \text{ пг} \times \text{мл}^{-1}$ ($n = 47$) после перевода на риоцигуат в исследовании CHEST-2 по сравнению с исходным уровнем ($n = 68$). К концу первого года в общей популяции уровень NT-proBNP снизился на $-416 \pm 1321 \text{ пг} \times \text{мл}^{-1}$ ($n = 149$) в сравнении с исходным уровнем ($n = 204$) [16].

Улучшение показателей шкалы одышки по Боргу наблюдалось в группе риоцигуата к концу CHEST-1 ($-1,05 \pm 2,26$ ($n = 154$), что поддерживалось к 12-й неделе CHEST-2 ($n = 145$) и к первому году лечения

$[-0,80 \pm 2,41$ ($n=113$)]. Пациенты в бывшей группе плацебо показали начальные изменения уже в конце исследования CHEST-1 ($n=81$), с дальнейшим улучшением показателей после начала приема риоцигуата в исследовании CHEST-2 к 12-й неделе ($n=75$) и первому году $-0,57 \pm 1,98$ ($n=58$) [16, 18, 19]. Более того, улучшение данных шкалы европейского опросника качества жизни наблюдалось в группе риоцигуата к концу CHEST-1 ($n=154$) и продолжалось в CHEST-2 к 12-й неделе ($n=145$) и первому году ($n=113$). В то же время пациенты из группы плацебо показали улучшение в течение исследования CHEST-1 ($n=81$), но при этом продемонстрировали умеренную положительную динамику после начала приема риоцигуата в CHEST-2 к 12-й неделе ($n=75$) и первому году ($n=58$). Выживаемость больных к первому году наблюдения в исследовании CHEST-2 составила 97% (93% worst-case анализ), выживаемость пациентов без событий клинического ухудшения составила 88% (86% worst-case анализ) [16].

К марту 2014 года 172 пациента находились на постоянном лечении риоцигуатом, 171 пациент принимал лечение более двух лет в рамках исследования CHEST-1 и CHEST-2, и 18 пациентов переключились на коммерческий препарат. За время наблюдения только 6% пациентов были исключены из исследования в связи с нежелательными явлениями (НЯ), что говорит о хорошей переносимости риоцигуата. В целом риоцигуат благоприятно переносился пациентами. Серьезные нежелательные явления (СНЯ) наблюдались у 129 из 327 больных (54 %). Ко второму году наблюдения в исследовании CHEST-2 по сравнению с исходными данными CHEST-1 наблюдалось (среднее $\pm$ CO) увеличение ДТ6МХ на $+50 \pm 68$ м ($n=162$). Ко второму году выживаемость составила 93% [19].

Недавно был опубликован post-hoc анализ CHEST-1, в котором представлена детальная информация относительно изменения параметров гемодинамики у пациентов с неоперабельной ХТЭЛГ и персистирующей/рецидивирующей ЛГ после ЛТЭЭ. Настоящая работа интересна тем, что в исходной публикации результатов CHEST-1 представлено меньше гемодинамических параметров, чем в данном post-hoc анализе. Улучшения гемодинамики между подгруппами «неоперабельная ХТЭЛГ» и «персистирующая/рецидивирующая ЛГ после ЛТЭЭ» были сопоставимы. В общей популяции пациентов была показана корреляция между улучшением ЛСС, сердечного индекса и увеличением ДТ6МХ. Результаты данного post-hoc анализа еще раз подчеркивают благоприятный профиль эффективности риоцигуата, который был показан в CHEST-1 [20].

В 2018 году был опубликован ретроспективный анализ исследований риоцигуата с анализом эхокардио-

графических (ЭхоКГ) данных пациентов – RIVER [21]. Проводилась оценка размеров и функции правых отделов сердца во время длительного применения риоцигуата у пациентов с ЛАГ и ХТЭЛГ, которые принимали участие в проспективных, рандомизированных, двойных слепых, многоцентровых, плацебо-контролируемых исследованиях с применением риоцигуата в параллельных группах PATENT-1, PATENT plus, CHEST-1, исследовании II фазы, EAS и соответствующих пролонгированных исследованиях. ЭхоКГ оценка основных параметров проводилась исходно, через 3, 6, 12 месяцев. Первичной конечной точкой явилось изменение площади правого предсердия через 12 месяцев лечения, по сравнению с исходным. Клинически значимое улучшение размеров правых отделов сердца определяли, как уменьшение площади правого предсердия или правого желудочка на $\geq 15\%$. В исследовании RIVER были ретроспективно проанализированы ЭхоКГ данные 71 пациента: 39 пациентов (55%) с ХТЭЛГ и 32 пациента (45%) с ЛАГ. В исследовании RIVER на фоне длительного приема риоцигуата наблюдалось значительное уменьшение размеров правых отделов сердца у пациентов с ЛАГ и ХТЭЛГ, что способствовало улучшению правожелудочковой функции [21].

В 2019 году были опубликованы результаты ретроспективного клинического чешского регистра, где изучалось влияние терапии риоцигуатом на клинические параметры и качество жизни пациентов с неоперабельной ХТЭЛГ или персистирующей/рецидивирующей ХТЭЛГ после проведения ЛТЭЭ в долгосрочной перспективе в условиях реальной клинической практики. В исследование включен 51 пациент с неоперабельной ХТЭЛГ или персистирующей/рецидивирующей ХТЭЛГ после ЛТЭЭ, которые начали лечение риоцигуатом примерно за год до включения в регистр. На фоне терапии риоцигуатом отмечались благоприятные эффекты у пациентов с неоперабельной ХТЭЛГ или персистирующей/рецидивирующей ХТЭЛГ после ЛТЭЭ в долгосрочной перспективе в условиях реальной клинической практики. Однолетняя выживаемость пациентов на фоне терапии риоцигуатом в реальных клинических условиях составила 89,1% [22].

Также были опубликованы результаты исследования долгосрочной терапии риоцигуатом больных с неоперабельной и резидуальной ХТЭЛГ. В данном исследовании проводилась оценка клинических и лабораторных показателей, анализировались время до летального исхода и время до развития клинического ухудшения состояния пациентов. Также предпринята попытка определить предикторы летального исхода и клинического ухудшения; проведено сравнение данных реальной клинической практики с рандомизированными клиническими исследованиями риоцигуата. Ретроспективный анализ

Стимулятор



Научный прогресс для возвращения
к полноценной жизни

 **Адемпас®**
риоцигуат

АДЕМПАС®. Международное непатентованное наименование: риоцигуат. **Лекарственная форма:** таблетки, покрытые пленочной оболочкой. Одна таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит 0,50; 1,00; 1,50; 2,00 или 2,50 мг риоцигуата микронизированного. **Показания к применению:** хроническая тромбэмболическая легочная гипертензия (ХТЭЛГ, группа 4 по классификации ВОЗ); для лечения взрослых пациентов при: неоперабельная ХТЭЛГ, персистирующая или рецидивирующая ХТЭЛГ после оперативного лечения. Для улучшения переносимости физической нагрузки, улучшения функционального класса по ВОЗ; легочная артериальная гипертензия (ЛАГ), группа 1 по классификации ВОЗ; для лечения взрослых пациентов с ЛАГ для улучшения переносимости физической нагрузки, функционального класса ВОЗ и задержки клинического ухудшения. II-III ФК по классификации ВОЗ (в монотерапии либо в комбинации с антагонистами рецепторов эндотелина или простаноидами); идиопатическая ЛАГ, наследственная ЛАГ, ассоциированная с болезнями соединительной ткани. **Противопоказания:** одновременное применение с ингибиторами ФДЭ-5 (такими как силденафил, тадалафил, вardenafil); тяжелые нарушения функции печени (класс С по классификации Чайлд-Пью); повышенная чувствительность к риоцигату или любому другому компоненту, входящему в состав препарата; беременность и период грудного вскармливания;

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

протеазы ВИЧ (например, ритонавир), в связи с выраженным увеличением экспозиции риоцигуата; при одновременном применении с сильными ингибиторами изофермента CYP1A1, такими как ингибитор тирозинкиназы эрлотиниб, и сильными ингибиторами P-gp/BCRP, такими как иммуносупрессивный препарат циклоспорин А, может увеличиваться экспозиция риоцигуата; у пациентов с нарушениями функции почек (клиренс креатинина менее 80 мл/мин, но более 15 мл/мин); у пациентов с умеренным нарушением функции печени (класс В по шкале Чайлд-Пью); у пациентов пожилого возраста (65 лет и старше). **Побочное действие:** очень часто – головокружение, головная боль, диспепсия, диарея, тошнота, рвота, периферические отеки, часто – гастроэнтерит, анемия (включая соответствующие лабораторные показатели), учащенное сердцебиение, снижение артериального давления, кровохарканье, носовое кровотечение, заложенность носа, гастрит, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, дисфагия, боль в разных отделах ЖКТ, запор, вздутие живота. **Регистрационный номер:** ЛП-002639. Актуальная версия инструкции от 10.10.2019. **Производитель:** Байер АГ, Германия. Отпускается по рецепту врача. Подробная информация (включая информацию о способе применения и дозы) содержится в инструкции по применению.

данных 36 пациентов был проведен с 2014 по 2019 год. Большая часть пациентов (92%) имела неоперабельную форму ХТЭЛГ. У всех пациентов исследования была инициирована терапия риоцигуатом, но в ряде случаев была возможна комбинация с транслюминальной баллонной ангиопластикой (БАП) ЛА. Средняя длительность терапии риоцигуатом составила 2,3 года, при этом большинство пациентов (83%) получали риоцигуат в максимальной дозировке 2,5 мг 3 раза в сутки. Через 4 года общая выживаемость пациентов составила 80%, а клинические ухудшения отмечалось только у 7 пациентов. Выживаемость без событий клинического ухудшения через 4 года составила 63%. Зафиксированные НЯ и СНЯ соответствовали известному профилю безопасности, более того, в когорте пациентов этого исследования отсутствовали такие СНЯ, как кровохарканье или легочные кровотечения [23].

Для изучения профиля безопасности риоцигуата в терапии ХТЭЛГ было проведено наблюдательное исследование EXPERT. В регистр EXPERT включали пациентов, которые начали лечение риоцигуатом, или которые уже получают лечение риоцигуатом. В анализ включено 956 пациентов. Причем примерно половина больных с ХТЭЛГ, которые получали терапию риоцигуатом, имели неоперабельную форму заболевания. Большинство пациентов (76%) принимали риоцигуат в режиме монотерапии. Результаты анализа финальных данных регистра EXPERT показали, что зафиксированные НЯ и СНЯ соответствовали уже известному профилю безопасности риоцигуата. Также отмечается, что у пациентов, которые начали терапию риоцигуатом в течение менее 3 месяцев до включения в регистр, НЯ, связанные с приемом исследуемого препарата, отмечались ожидаемо чаще, чем у пациентов, которые получали лечение риоцигуатом ≥ 3 месяцев до включения в регистр. Пациенты когорт «вновь назначенная терапия» и «предварительное лечение риоцигуатом» характеризовались, в целом, схожей частотой возникновения НЯ и СНЯ [24].

Известно, что у пациентов с ХТЭЛГ во время физических нагрузок часто возникает гипоксия, которая существенно ограничивает физическую активность данной категории больных. Коллегами из Японии было проведено исследование, в котором изучались эффекты риоцигуата относительно улучшения насыщения крови кислородом у больных с ХТЭЛГ во время физических нагрузок. Было показано, что риоцигуат статистически значительно улучшил периферическую кислородную сатурацию во время физической нагрузки у изучаемых пациентов [25].

Важным методом обследования пациентов с ХТЭЛГ является катетеризация правых отделов сердца (КПОС), проводимая с целью верификации диагноза, оценки тя-

жести гемодинамических нарушений, решения вопроса о выборе и оценке эффективности терапии, определения прогноза. Данных реальной клинической практики относительно эффектов риоцигуата на легочную гемодинамику мало, особенно для азиатской популяции. Учитывая количество пациентов и важность вопроса, было проведено ретроспективное исследование, целью которого явилось изучение влияния риоцигуата на легочную гемодинамику у неоперабельных больных с ХТЭЛГ азиатской популяции. С января 2010 года по ноябрь 2018 года были проанализированы данные КПОС 11 пациентов с ХТЭЛГ, получавших риоцигуат, медиана продолжительности лечения составила 12 месяцев. В качестве первичной конечной точки оценивали изменения параметров легочной гемодинамики через 12 месяцев терапии риоцигуатом. На фоне терапии риоцигуатом было показано значимое улучшение срдЛА, ЛСС, а также NT-proBNP и ФК по ВОЗ у пациентов с неоперабельной ХТЭЛГ. Несмотря на разные сроки наблюдения, улучшения срдЛА, сердечного выброса и ЛСС в данном исследовании были схожи с результатами исследования CHEST-1 [26].

Представляют интерес данные международного многоцентрового, неконтролируемого, ретроспективного исследования CAPTURE по изучению стратегии переключения с предшествующей терапии на риоцигуат в рутинной клинической практике. ЛАГ-специфические препараты при недостаточной эффективности или неудовлетворительной переносимости часто заменяются на риоцигуат. В данном исследовании осуществлялся сбор данных пациентов с ЛАГ или неоперабельной, или персистирующей/рецидивирующей ХТЭЛГ, которые перешли на терапию риоцигуатом с другого препарата для лечения ЛГ (NCT02545465). В исследование не включались пациенты, которые получали риоцигуат в качестве дополнительной, комбинированной терапии в сочетании с антагонистами рецепторов эндотелина (АРЭ) или аналогами простаглицлина. Данные, полученные на основании истории болезней, анализировались ретроспективно за период: 12 месяцев до смены терапии и спустя 5 месяцев. Исходно в исследовании 66% пациентов находились в III ФК по ВОЗ, причем 68% пациентов были с диагнозом ХТЭЛГ. Среди пациентов с ХТЭЛГ чаще всего в качестве предшествующего лечения назначались ИФДЭ-5–43 пациента (52%) и комбинация АРЭ с ИФДЭ-5 у 19 пациентов (23%); 64 пациентов (78%) сменили терапию с ИФДЭ-5 на риоцигуат. У 78% пациентов с ХТЭЛГ был осуществлен перевод с ИФДЭ-5. Наиболее частой причиной перевода (85%) пациентов с ХТЭЛГ на риоцигуат была неэффективность предшествующей терапии. После смены терапии 71% пациентов с ХТЭЛГ получали

риоцигуат в режиме монотерапии, 22% – в составе комбинированной терапии с АРЭ [27].

Результаты исследования CAPTURE показали, что смена неэффективной предшествующей терапии на риоцигуат является безопасной и хорошо переносится пациентами.

Риоцигуат в сравнении с баллонной ангиопластикой легочных артерий

Среди современных методов лечения пациентов с неоперабельной ХТЭЛГ особое место занимает БАП ЛА, которая с 2015 г. Европейским обществом кардиологов введена в структуру алгоритма лечения ХТЭЛГ с классом рекомендаций IIb, уровнем доказательств C [3]. БАП ЛА представляет собой эндоваскулярное вмешательство, при котором проводится поэтапная дилатация пораженного сегмента ЛА под контролем ангиопульмонографии. Решение о проведении БАП ЛА при ХТЭЛГ принимается междисциплинарной командой, включающей кардиохирурга, эндоваскулярного хирурга и кардиолога. Кандидатами для эндоваскулярного лечения являются пациенты с тромботическим дистальным поражением сосудистого русла (на уровне сегментарных и субсегментарных ветвей ЛА), пациенты с наличием резидуальной ЛГ после ЛТЭЭ.

В случае неэффективности патогенетической терапии или невозможности ее назначения также возможно выполнение БАП ЛА. В практику уверенно входит гибридный подход лечения неоперабельной ХТЭЛГ, при котором оперативному лечению предшествует серия БАП ЛА до необходимого для хирургического вмешательства улучшения гемодинамических показателей. Есть немногочисленные данные, сравнивающие различные методы лечения ХТЭЛГ, в частности сравнивающие эффективность применения риоцигуата и БАП ЛА.

Так, осенью 2019 года на Европейском респираторном конгрессе в Мадриде были представлены первые данные многоцентрового рандомизированного контролируемого исследования RACE, в котором оценивалась эффективность и безопасность риоцигуата по сравнению с БАП ЛА у вновь диагностированных и не получавших лечения пациентов с неоперабельной ХТЭЛГ. В период с января 2016 года по январь 2019 года 105 пациентов с I–IV ФК (ВОЗ) с ЛСС >320 дин·с·см⁻⁵, были рандомизированы в соотношении 1:1 для лечения риоцигуатом или для проведения БАП ЛА. Первичной конечной точкой было изменение ЛСС к 26-й неделе. Вторичные конечные точки включали изменения ДТ6МХ, ФК (ВОЗ), NT-proBNP, время до клинического ухудшения и безопасность. На сегодняшний день уже доступны промежуточные результаты, при этом полный от-

чет о результатах исследования ожидается в 2020 году [28, 29].

Опыт применения риоцигуата при ХТЭЛГ в Научно-исследовательском институте клинической кардиологии им. А. Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России

Опыт применения риоцигуата в НИИ клинической кардиологии им. А. Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России, основанный на анализе результатов российского регистра (NCT03707561) показывает, что риоцигуат назначается примерно у трети больных с ХТЭЛГ с достижением максимальной дозы 7,5 мг в сутки у 62% пациентов. 60% больных получают силденафил, что можно объяснить доступностью генерических форм [30]. Важно подчеркнуть, что для пациентов с ХТЭЛГ терапия ИФДЭ-5 до настоящего времени остается «off-label», в связи с этим накапливается опыт по изучению стратегии переключения силденафила на риоцигуат у данной категории больных. По нашим данным, у 55% больных к 6–13 мес. от начала лечения силденафилом удается осуществить эффективную оптимизацию лечения с заменой препарата на риоцигуат.

На основании данных регистра была проведена оценка бремени ХТЭЛГ в Российской Федерации. Большинство пациентов (55%) находились в трудоспособном возрасте. Более 70% пациентов на момент установления диагноза были в III и IV ФК по ВОЗ. Общие средние затраты на одного пациента в год составили 805901 [ДИ: 988294; 1037049] руб., при этом прямые затраты составили 91%, а непрямые – 9% от общей суммы расходов. При анализе потребления ЛАГ-специфических препаратов выявлены длительные перерывы в связи с проблемами лекарственного обеспечения пациентов с ХТЭЛГ [31].

По нашим данным, выживаемость пациентов с ХТЭЛГ за год наблюдения составила 98%, 96% – за 3 года и 93% – за 5 лет [30]. Эти результаты согласуются с недавно опубликованной работой по оценке эффективности риоцигуата в реальной клинической практике у пациентов с неоперабельной и резидуальной ХТЭЛГ: 3-летняя выживаемость при ХТЭЛГ в реальных клинических условиях составила 94%; выживаемость без событий клинического ухудшения – 78% [23].

Заключение

В настоящее время «золотым стандартом» лечения пациентов с ХТЭЛГ остается ЛТЭЭ. Несмотря на то, что оперативное лечение, выполняемое в условиях центров с передовым опытом, в целом демонстрирует хо-

рошие результаты, до 40% пациентов являются технически неоперабельными или ЛТЭЭ сопряжена с высоким риском осложнений. Внедрение стимулятора рГЦ риноцигуата в клиническую практику можно назвать настоящим прорывом в лечении пациентов с ХТЭЛГ, которым невозможно провести ЛТЭЭ или у которых после оперативного лечения наблюдается рецидив или персистирующая ХТЭЛГ. Появление этого инновационного пре-

парата, обладающего уникальным двойным механизмом действия, открывает новые перспективы патогенетической терапии пациентов с ХТЭЛГ.

Раскрытие интересов: статья при поддержке компании АО «БАЙЕР».

Статья поступила 24.05.2020

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Condliffe R, Kiely DG, Gibbs JSR, Corris PA, Peacock AJ, Jenkins DP et al. Improved Outcomes in Medically and Surgically Treated Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2008;177 (10):1122–7. DOI: 10.1164/rccm.200712-1841OC
2. Chazova I. E., Martynyuk T. V., Filippov E. V. Clinical guidelines for the diagnosis and treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension (Part 1). *Therapeutic Archive*. 2016;88 (9):90–101. [Russian: Чазова И. Е., Мартынюк Т. В., Филиппов Е. В. Клинические рекомендации по диагностике и лечению хронической тромбоэмболической легочной гипертензии (1 часть). *Терапевтический архив*. 2016;88 (9):90–101]. DOI: 10.17116/terarkh201688990–101
3. 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
4. Chazova I. E., Martynyuk T. V., Valieva Z. S., Azizov V. A., Barbarash O. L., Veselova T. N. et al. Eurasian clinical guidelines on diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eurasian Cardiology Journal*. 2020;1 (30):78–122. [Russian: Чазова И. Е., Мартынюк Т. В., Валиева З. С., Азизов В. А., Барбараш О. Л., Веселова Т. Н. и др. Евразийские клинические рекомендации по диагностике и лечению легочной гипертензии. *Евразийский кардиологический журнал*. 2020;1 (30):78–122]. DOI: 10.24411/2076-4766-2020-10002
5. Fernandes T, Auger W, Fedullo P. Epidemiology and risk factors for chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Thrombosis Research*. 2018;164:145–9. DOI: 10.1016/j.thromres.2018.01.012
6. Pepke-Zaba J, Jansa P, Kim NH, Naeije R, Simonneau G. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension: role of medical therapy. *European Respiratory Journal*. 2013;41 (4):985–90. DOI: 10.1183/09031936.00201612
7. Gall H, Hoeper MM, Richter MJ, Cacheris W, Hinzmann B, Mayer E. An epidemiological analysis of the burden of chronic thromboembolic pulmonary hypertension in the USA, Europe and Japan. *European Respiratory Review*. 2017;26 (143):160121. DOI: 10.1183/16000617.0121–2016
8. Wilkens H, Konstantinides S, Lang IM, Bunck AC, Gerges M, Gerhardt F et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH): Updated Recommendations from the Cologne Consensus Conference 2018. *International Journal of Cardiology*. 2018; 272:69–78. DOI: 10.1016/j.ijcard.2018.08.079
9. Pepke-Zaba J, Delcroix M, Lang I, Mayer E, Jansa P, Ambroz D et al. Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension (CTEPH): Results from an International Prospective Registry. *Circulation*. 2011;124 (18):1973–81. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.015008
10. Cannon JE, Su L, Kiely DG, Page K, Toshner M, Swietlik E et al. Dynamic Risk Stratification of Patient Long-Term Outcome After Pulmonary Endarterectomy: Results from the United Kingdom National Cohort. *Circulation*. 2016;133 (18):1761–71. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.019470
11. Schermuly RT, Stasch J-P, Pullamsetti SS, Middendorff R, Muller D, Schluter K-D et al. Expression and function of soluble guanylate cyclase in pulmonary arterial hypertension. *European Respiratory Journal*. 2008;32 (4):881–91. DOI: 10.1183/09031936.00114407
12. Stasch J-P, Pacher P, Evgenov OV. Soluble Guanylate Cyclase as an Emerging Therapeutic Target in Cardiopulmonary Disease. *Circulation*. 2011;123 (20):2263–73. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.981738
13. State Register of Medicines. Instructions for medical use of drug Adempas. Av. at: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=bcc1261c-9c93-4a15-ada6-b72604f247fd&t=. [Russian: Государственный реестр лекарственных средств. Инструкция по медицинскому применению препарата Адемпас. Доступно на: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=bcc1261c-9c93-4a15-ada6-b72604f247fd&t=]
14. Ghofrani HA, Hoeper MM, Halank M, Meyer FJ, Staehler G, Behr J et al. Riociguat for chronic thromboembolic pulmonary hypertension and pulmonary arterial hypertension: a phase II study. *European Respiratory Journal*. 2010;36 (4):792–9. DOI: 10.1183/09031936.00182909
15. Ghofrani H-A, D'Armini AM, Grimminger F, Hoeper MM, Jansa P, Kim NH et al. Riociguat for the Treatment of Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension. *New England Journal of Medicine*. 2013;369 (4):319–29. DOI: 10.1056/NEJMoa1209657
16. Simonneau G, D'Armini AM, Ghofrani H-A, Grimminger F, Hoeper MM, Jansa P et al. Riociguat for the treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a long-term extension study (CHEST-2). *European Respiratory Journal*. 2015;45 (5):1293–302. DOI: 10.1183/09031936.00087114
17. Mc Laughlin VV, Jansa P, Nielsen-Kudsk JE et al. Riociguat in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension: results from an early access study. *BMC Pulm Med* 17, 216 (2017). <https://doi.org/10.1186/s12890-017-0563-7>
18. Hoeper MM, McLaughlin VV, Dalaan AMA, Satoh T, Galie N. Treatment of pulmonary hypertension. *The Lancet Respiratory Medicine*. 2016;4 (4):323–36. DOI: 10.1016/S2213–2600 (15) 00542–1
19. Simonneau G, D'Armini AM, Ghofrani H-A, Grimminger F, Jansa P, Kim NH et al. Predictors of long-term outcomes in patients treated with riociguat for chronic thromboembolic pulmonary hypertension: data from the CHEST-2 open-label, randomised, long-term extension trial. *The Lancet Respiratory Medicine*. 2016;4 (5):372–80. DOI: 10.1016/S2213–2600 (16) 30022–4
20. Kim NH, D'Armini AM, Grimminger F, Grünig E, Hoeper MM, Jansa P et al. Haemodynamic effects of riociguat in inoperable/recurrent chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Heart*. 2017;103 (8):599–606. DOI: 10.1136/heartjnl-2016–309621
21. Marra AM, Halank M, Benjamin N, Bossone E, Cittadini A, Eichstaedt CA et al. Right ventricular size and function under riociguat in pulmonary arterial hypertension and chronic thromboembolic pulmonary hypertension (the RIVER study). *Respiratory Research*. 2018;19 (1):258. DOI: 10.1186/s12931-018-0957-y

22. Jansa P, Ambroz D, Kuchar J, Dytrych V, Lindner J, Linhart A. The impact of riociguat on clinical parameters and quality of life in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension – results of a retrospective clinical registry. *Biomedical Papers*. 2020; [Epub ahead of print]. DOI: 10.5507/bp.2019.061
23. van Thor MCJ, ten Klooster L, Snijder RJ, Post MC, Mager JJ. Long-term clinical value and outcome of riociguat in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *IJC Heart & Vasculture*. 2019; 22:163–8. DOI: 10.1016/j.ijcha.2019.02.004
24. Ghofrani H-A, Gall H, Grünig E, Klose H, Halank M, Langleben D et al. Safety of Riociguat for the Treatment of Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension: Final Data Cut from the EXPERT Registry. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2019;199: A6067. [Av. at: https://www.atsjournals.org/doi/10.1164/ajrccm-conference.2019.199.1_MeetingAbstracts.A6067]. DOI: 10.1164/ajrccm-conference.2019.199.1_MeetingAbstracts.A6067
25. Hatano M, Maki H, Inaba T, Minatsuki S, Komuro I. Significant Improvement Of Oxygen Saturation Of Peripheral Artery During Exercise In Patients With CTeph Treated With Riociguat. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2016;193: A5654. [Available at: https://www.atsjournals.org/doi/abs/10.1164/ajrccm-conference.2016.193.1_MeetingAbstracts.A5654]
26. Tsai C-H, Wu C-K, Kuo P-H, Hsu H-H, Chen Z-W, Hwang J-J et al. Riociguat Improves Pulmonary Hemodynamics in Patients with Inoperable Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension. *Acta Cardiologica Sinica*. 2020;36 (1):64–71. DOI: 10.6515/ACS.202001_36(1).20190612A
27. Gall H, Vachiéry J-L, Tanabe N, Halank M, Orozco-Levi M, Mielniczuk L et al. Real-World Switching to Riociguat: Management and Practicalities in Patients with PAH and CTEPH. *Lung*. 2018;196 (3):305–12. DOI: 10.1007/s00408-018-0100-3
28. Riociguat Versus Balloon Pulmonary Angioplasty in Non-operable Chronic thromboEmbolic Pulmonary Hypertension (RACE). *ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02634203*. [Internet] Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02634203>
29. Jais X, Brenot P, Bouvaist H, Canuet M, Chabanne C, Chaouat A et al. Late Breaking Abstract – Balloon pulmonary angioplasty versus riociguat for the treatment of inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension: results from the randomised controlled RACE study. *European Respiratory Journal*. 2019;54 (Suppl 63): RCT1885. 2019. [DOI: 10.1183/13993003.congress-2019.RCT1885]
30. Chazova I. E., Valieva Z. S., Nakonechnikov S. N., Taran I. N., Martynyuk T. V. Features of clinical, functional and hemodynamics profile, medical treatment and prognosis evaluation in patients with inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension and idiopathic pulmonary arterial hypertension according to the Russian registry. *Therapeutic Archive*. 2019;91 (9):77–87. [Russian: Чазова И. Е., Валиева З. С., Наконечников С. Н., Таран И. Н., Мартынюк Т. В. Особенности клинико-функционального и гемодинамического профиля, лекарственной терапии и оценка прогноза у пациентов с неоперабельной хронической тромбоэмболической и идиопатической легочной гипертензией по данным Российского регистра. *Терапевтический архив*. 2019;91 (9):77–87]. DOI: 10.26442/00403660.2019.09.000343
31. Chazova I. E., Martynyuk T. V., Valieva Z. S., Nakonechnikov S. N., Nedogoda S. V., Salasyuk A. S. et al. The economic burden of chronic thromboembolic pulmonary hypertension in Russian Federation. *Therapeutic Archive*. 2018;90 (9):101–9. [Russian: Чазова И. Е., Мартынюк Т. В., Валиева З. С., Наконечников С. Н., Недогода С. В., Саласюк А. С. и др. Оценка бремени хронической тромбоэмболической легочной гипертензии в Российской Федерации. *Терапевтический архив*. 2018;90 (9):101–9]. DOI: 10.26442/terarkh2018909101-109

Явелов И. С.

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

ПРЯМОЙ ПЕРОРАЛЬНЫЙ АНТИКОАГУЛЯНТ ЭДОКСАБАН У БОЛЬНЫХ С НЕКЛАПАННОЙ ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ: РЕЗУЛЬТАТЫ ПРЯМОГО СРАВНЕНИЯ С ВАРФАРИНОМ

В обзоре анализируются результаты крупного проспективного рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого клинического исследования ENGAGE AF-TIMI 48 по сопоставлению эффективности и безопасности антагониста витамина К варфарина и перорального ингибитора активированного X фактора свертывания крови эдоксабана. Рассматриваются практически важные особенности использования эдоксабана у больных с неклапанной фибрилляцией предсердий.

Ключевые слова Фибрилляция предсердий; неклапанная фибрилляция предсердий; варфарин; эдоксабан

Для цитирования Yavelov I.S. Direct Oral Anticoagulant Edoxaban in Patients With Non-Valvular Atrial Fibrillation: Results of Direct Comparison With Warfarin. *Kardiologiia*. 2020;60(8):124–129. [Russian: Явелов И.С. Прямой пероральный антикоагулянт эдоксабан у больных с неклапанной фибрилляцией предсердий: результаты прямого сравнения с варфарином. *Кардиология*. 2020;60(8):124–129]

Автор для переписки Явелов Игорь Семенович. E-mail: IYavelov@gnicpm.ru

Прямые пероральные антикоагулянты являются препаратами выбора для предупреждения инсульта и системных тромбоэмболий при неклапанной фибрилляции предсердий (ФП) [1]. Сейчас в Российской Федерации (РФ) доступны 3 препарата этой группы – апиксабан, дабигатрана этексилат и ривароксабан. В этом сообщении представлены результаты рандомизированного клинического исследования еще одного препарата этой группы – селективного прямого антагониста активированного X фактора свертывания крови эдоксабана, которые позволяют охарактеризовать его роль в предупреждении кардиоэмболических осложнений при неклапанной ФП и лежат в основе одобрения эдоксабана регулирующими инстанциями для широкого практического применения у больных данной категории.

Основные результаты исследования ENGAGE AF-TIMI 48

В проспективное многоцентровое (1393 лечебных учреждений) международное (46 стран) рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое клиническое исследование с двойной маскировкой ENGAGE AF-TIMI 48 с 2008 по 2010 гг. было включено 21 105 больных с неклапанной ФП [2]. В РФ в 66 лечебных учреждениях был включен 1151 больной.

В исследование отбирали лиц не моложе 21 года с документированной ФП и суммарной оценкой по шкале CHADS₂ не ниже 2 баллов. К основным критериям отказа от включения относили обратимую причину возникновения ФП, расчетный клиренс креатинина (рКК) ниже 30 мл/мин, высокий риск кровотечений, использование двухкомпонентной антитромбоцитарной тера-

пии, умеренный или тяжелый стеноз митрального клапана, наличие механического протеза клапанов сердца, другие показания к применению антикоагулянтов, а также острый коронарный синдром, реваскуляризацию миокарда или инсульт в ближайшие 30 дней.

Медиана возраста включенных больных составила 72 года (40% были в возрасте 75 лет и старше), доля женщин составляла 38%. Пароксизмальная ФП отмечена у 25% больных, инсульт или транзиторная ишемическая атака в анамнезе – у 28%. Средняя оценка по шкале CHADS₂ составила 2,8±1,0 балла, оценка 3 балла и ниже отмечена у 77%, 4–6 баллов – у 23% больных. Соответственно в исследовании были представлены больные с неклапанной ФП, имевшие умеренный и высокий риск развития инсульта.

рКК ≤50 мл/мин отмечен у 19% больных, масса тела не превышала 60 кг в 10% случаев. Ацетилсалициловую кислоту (АСК) при рандомизации получили 29% больных, производное тиенопиридина – 2,3%.

Больные были рандомизированы к приему варфарина с целевым международным нормализованным отношением (МНО) 2–3 (измерялось как минимум ежемесячно), эдоксабана в дозе 60 мг 1 раз в сутки или 30 мг 1 раз в сутки. У больных с рКК 30–50 мл/мин, массой тела ≤60 кг или продолжающих принимать верапамил или хинидин, доза эдоксабана снижалась наполовину (до 30 или 15 мг 1 раз в сутки соответственно). Сниженная доза эдоксабана при рандомизации использовалась в 25% случаев; в ходе исследования уменьшение дозы потребовалось у 7,1% больных, перейти со сниженной на стандартную дозу стало возможным у 1,2%. Для рандомизированных в группу варфарина было предусмотрено использование плацебо эдоксабана, для рандомизиро-

ванных в группу эдоксабана – плацебо варфарина (МНО измеряли таким образом, что исследователь не был осведомлен о реальном значении показателя). Во время лечения варфарином медиана времени нахождения МНО в границах целевого диапазона составила 68,4%, в среднем – $64,9 \pm 18,7\%$.

При рандомизации учитывались оценка по шкале CHADS₂ (2–3 или 4–6 баллов) и необходимость снижения дозы эдоксабана.

По окончании исследования или досрочном прекращении приема исследуемых препаратов больные переводились на открытый прием антагониста витамина К. При этом получавшие эдоксабан продолжали его использование, пока на фоне приема антагониста витамина К МНО не достигало 2,0, или вплоть до 2 нед. Требовалось также использовать одобренный алгоритм подбора дозы антагониста витамина К и определить МНО как минимум трижды с 4-го по 14-й дни переходного периода, затем через 4 нед и в дальнейшем, как минимум, ежемесячно. Очевидно, что все эти предосторожности, призванные избежать периода недостаточной гипокоагуляции во время перехода с прямого перорального антикоагулянта на антагонист витамина К, сопоставимы с рекомендуемыми в настоящее время для широкого практического применения [3].

Наличие неблагоприятных исходов (конечных точек) анализировалось независимым комитетом экспертов, не осведомленных о том, в какую из трех групп был рандомизирован конкретный больной.

Первичной конечной точкой, характеризующей эффективность, в исследовании ENGAGE AF-TIMI 48 была сумма случаев инсульта (ишемического или геморрагического) или системных (артериальных) тромбоэмболий. Анализ проводился «по намерению лечить» для больных, получивших как минимум 1 дозу исследуемых препаратов за период лечения, вплоть до 3 дней после приема последней дозы исследуемого препарата или окончания двойной слепой фазы исследования. В случае, если при данном типе анализа эффективность варфарина и эдоксабана будет эквивалентной, для доказательства преимущества эдоксабана был запланирован анализ «по намерению лечить» для всех рандомизированных больных за все время исследования.

В качестве основной конечной точки, характеризующей безопасность, рассматривали частоту крупных кровотечений по критериям Международного общества по тромбозу и гемостазу (ISTH).

Медиана длительности наблюдения составила 2,8 года. Частота преждевременного прекращения приема исследуемых препаратов составляла 34%, существенных различий между группами по этому показателю не отмечено.

Основные результаты исследования представлены в табл. 1. По сравнению с группой варфарина сумма слу-

чаев инсульта или системных тромбоэмболий во время лечения была ниже в группе эдоксабана в суточной дозе 60/30 мг (относительный риск [ОР] 0,79; $p < 0,001$ для эквивалентности и $p = 0,02$ для преимущества). Для эдоксабана в суточной дозе 30/15 мг можно было говорить только об эквивалентности с варфарином (ОР 1,07; $p = 0,005$ для эквивалентности и $p = 0,44$ для преимущества). При анализе «по намерению лечить» для всех рандомизированных больных за все время исследования, статистически значимого преимущества перед варфарином у эдоксабана в суточной дозе 60 мг не было (ОР 0,87; $p = 0,08$). Таким образом, общий результат исследования ENGAGE AF-TIMI 48 указывает на одинаковую с варфарином эффективность эдоксабана в суточной дозе 60/30 мг по влиянию на сумму случаев инсульта или системных тромбоэмболий и позволяет надеяться на его преимущество в период продолжающегося приема пероральных антикоагулянтов.

В течение 30 дней после прекращения двойной слепой фазы исследования (в период перехода на открытый прием антагониста витамина К) инсульт или системные тромбоэмболии отмечены у 7 больных в каждой из групп. Очевидно, механизм перехода с эдоксабана на варфарин позволил избежать увеличения риска развития тромбоэмболических осложнений в этот период времени.

Не было существенных различий между группами варфарина и эдоксабана в суточной дозе 60/30 мг по риску развития инсульта (включая ишемический), системных тромбоэмболий и инфаркта миокарда (ИМ). Вместе с тем в группе эдоксабана в суточной дозе 30/15 мг при сравнении с варфарином отмечался более высокий риск развития ишемического инсульта (ОР 1,41; $p < 0,001$), что соответствовало 5 дополнительным случаям на каждую 1000 леченных в год.

Обе дозы эдоксабана превосходили варфарин по безопасности – отмечен более низкий риск развития крупных кровотечений, геморрагического инсульта, внутричерепных кровотечений, смертельных и угрожающих жизни кровотечений, кровотечений в критически важную область или орган, крупных и клинически значимых некрупных, а также мелких кровотечений. Риск крупных желудочно-кишечных кровотечений был выше, чем при приеме варфарина, при суточной дозе эдоксабана 60/30 мг (ОР 1,23; $p = 0,03$), что соответствовало 3 дополнительным случаям на каждую 1000 леченных в год. В группе эдоксабана в суточной дозе 30/15 мг риск крупных желудочно-кишечных кровотечений оказался существенно ниже, чем в группе варфарина (ОР 0,67; $p < 0,001$).

Риск смерти от сердечно-сосудистых причин в группах эдоксабана был достоверно ниже, чем при приеме варфарина, и в группе более низкой суточной дозы эдок-

Таблица 1. Основные результаты исследования ENGAGE AF-TIMI 48

Исход	Частота в год, %			р	Частота в год, %		р
	вар-фарин	эдоксабан 60/30 мг 1 раз в сутки	ОР (95% ДИ)		эдоксабан 30/15 мг 1 раз в сутки	ОР (95% ДИ)	
Эффективность							
Инсульт или системная тром-боэмболия (анализ «по намере-нию лечить» у больных, получив-ших как минимум 1 дозу исследуе-мых препаратов, с учетом исходов в период лечения)	1,50	1,18	0,79 (от 0,63 до 0,99)*	<0,001 для эквива-лентности; 0,02 для преиму-щества	1,61	1,07 (от 0,87 до 1,31)*	0,005 для эквива-лентности; 0,44 для преиму-щества
Инсульт или системная тром-боэмболия (анализ «по намере-нию лечить» с учетом исходов за все время исследования)	1,80	1,57	0,87 (от 0,73 до 1,04)*	0,08	2,04	1,13 (от 0,96 до 1,34)*	0,10
Инсульт	1,69	1,49	0,88 (от 0,75 до 1,03)	0,11	1,91	1,13 (от 0,97 до 1,31)	0,12
геморрагический	0,47	0,26	0,54 (от 0,38 до 0,77)	<0,001	0,16	0,33 (от 0,22 до 0,50)	<0,001
ишемический	1,25	1,25	1,00 (от 0,83 до 1,19)	0,11	1,77	1,41 (от 1,19 до 1,67)	<0,001
Системные тромбоемболии	0,12	0,08	0,65 (от 0,34 до 1,24)	0,19	0,15	1,24 (от 0,72 до 2,15)	0,43
Инсульт, системные тромбоемболии или сердечно-сосудистая смерть	4,43	3,85	0,87 (от 0,78 до 0,96)	0,005	4,23	0,95 (от 0,86 до 1,05)	0,32
Инфаркт миокарда	0,75	0,70	0,94 (от 0,74 до 1,19)	0,60	0,89	1,19 (от 0,95 до 1,49)	0,13
Сердечно-сосудистая смерть	3,17	2,74	0,86 (от 0,77 до 0,97)	0,013	2,71	0,85 (от 0,76 до 0,96)	0,008
Общая смертность	4,35	3,99	0,92 (от 0,83 до 1,01)	0,08	3,80	0,87 (от 0,79 до 0,96)	0,006
Безопасность							
Крупные кровотечения	3,43	2,75	0,80 (от 0,71 до 0,91)	<0,001	1,61	0,47 (от 0,41 до 0,55)	<0,001
смертельные	0,38	0,21	0,55 (от 0,36 до 0,84)	0,006	0,13	0,35 (от 0,21 до 0,57)	<0,001
угрожающие жизни	0,78	0,40	0,51 (от 0,38 до 0,70)	<0,001	0,25	0,32 (от 0,23 до 0,46)	<0,001
в критически важную область или орган	1,36	0,70	0,51 (от 0,41 до 0,65)	<0,001	0,44	0,32 (от 0,24 до 0,42)	<0,001
внутричерепные	0,85	0,39	0,47 (от 0,34 до 0,63)	<0,001	0,26	0,30 (от 0,21 до 0,43)	<0,001
смертельные внутричерепные	0,27	0,15	0,58 (от 0,35 до 0,95)	0,03	0,08	0,28 (от 0,15 до 0,53)	<0,001
желудочно-кишечные	1,23	1,51	1,23 (от 1,02 до 1,50)	0,03	0,82	0,67 (от 0,53 до 0,83)	<0,001
клинически значимые некрупные	10,15	8,67	0,86 (от 0,79 до 0,93)	<0,001	6,60	0,66 (от 0,60 до 0,71)	<0,001
мелкие	4,89	4,12	0,84 (от 0,76 до 0,94)	0,002	3,52	0,72 (от 0,65 до 0,81)	<0,001
Совокупный клинический эффект							
Инсульт, системная тромбоемболия, крупное кровотечение или смерть	8,11	7,26	0,89 (от 0,83 до 0,96)	0,003	6,79	0,83 (от 0,77 до 0,90)	<0,001
Инвалидизирующий инсульт, угрожающее жизни кровотечение или смерть	5,23	4,64	0,88 (от 0,81 до 0,97)	0,008	4,38	0,83 (от 0,76 до 0,91)	<0,001
Инсульт, системная тромбоемболия, угрожающее жизни кровотечение или смерть	6,02	5,30	0,88 (от 0,81 до 0,96)	0,003	5,37	0,89 (от 0,82 до 0,97)	0,007

ОР – относительный риск; ДИ – доверительный интервал. * – использовались 97,5% границы ДИ.

сабана (30/15 мг) отмечалось снижение риска смерти от всех причин (ОР 0,87; p=0,006).

По совокупному клиническому эффекту, включающему клинически наиболее значимые тромботические и геморрагические осложнения, обе дозы эдоксабана превосходили варфарин.

При учете суммы случаев инсульта или системной тромбоэмболии в анализе «по намерению лечить» за все время исследования не было существенных раз-

личий между варфарином и эдоксабаном в суточной дозе 60/30 мг у больных моложе и старше 75 лет, мужчин и женщин, при разных типах ФП, наличии и отсутствии инсульта/транзиторной ишемической атаки в анамнезе, сердечной недостаточности, сахарного диабета, артериальной гипертензии, ИМ, а также при оценке по шкале CHADS₂ 2–3 и 4–6 баллов, при суточной дозе 60 или 30 мг, среднем времени нахождения МНО в целевом диапазоне выше и ниже 66,4%. При этом имела тен-

денция к преимуществу эдоксабана перед варфарином у больных с персистирующей или постоянной формами ФП (р для взаимодействия 0,05), при артериальной гипертензии в анамнезе (р для взаимодействия 0,09), у ранее не принимавших антагонисты витамина К (р для взаимодействия 0,03), а также у получавших АСК при рандомизации (р для взаимодействия 0,06). Существенных различий по эффективности между варфарином и эдоксабаном в суточной дозе 30/15 мг не было, за исключением возможно меньшей эффективности эдоксабана у больных, ранее не принимавших антагонисты витамина К (р для взаимодействия 0,02), не получавших АСК при рандомизации (р для взаимодействия 0,02), а также у не получавших амиодарон при рандомизации (р для взаимодействия <0,01).

Аналогичный анализ в подгруппах при учете крупных кровотечений показал возможное большее преимущество эдоксабана в суточной дозе 60/30 мг перед варфарином при использовании дозы 30 мг/сут (р для взаимодействия 0,02), а также при среднем МНО в границах целевого диапазона не выше 66,4% (р для взаимодействия 0,06). Для эдоксабана в суточной дозе 30/15 мг более выраженное преимущество перед варфарином отмечалось только в подгруппе больных, получавших суточную дозу 15 мг (р для взаимодействия <0,01).

Таким образом, согласно результатам исследования ENGAGE AF-TIMI 48, обе изученные дозы эдоксабана как минимум не уступают варфарину по эффективности в профилактике инсульта или системных (артериальных) тромбоэмболий при неклапанной ФП и имеют существенное преимущество по безопасности. Более низкая суточная доза эдоксабана (30/15 мг) представляется наиболее безопасной, но по сравнению с варфарином имеет определенные проблемы с эффективностью (отсутствуют свидетельства большей, чем у варфарина, эффективности во время лечения, отмечен более высокий, чем для варфарина, риск развития ишемического инсульта). Для суточной дозы эдоксабана 60/30 мг есть свидетельство большей эффективности по сравнению с варфарином во время лечения, эффективность в отношении профилактики ишемического инсульта сопоставима с эффективностью варфарина, при том что преимущество перед варфарином по большинству показателей безопасности сохраняется (за исключением сравнительно небольшого и в целом приемлемого увеличения риска крупных желудочно-кишечных кровотечений). Соответственно, по совокупности фактов более высокая суточная доза эдоксабана (60/30 мг) представляется предпочтительной. Именно она была одобрена регулирующими инстанциями для широкого практического применения и вошла в современные клинические рекомендации по лечению ФП [1, 3]. Ниже будут пред-

ставлены данные дополнительных анализов исследования ENGAGE AF-TIMI 48 только для этой, более высокой, дозы эдоксабана.

Дополнительный анализ исследования ENGAGE AF-TIMI 48

Дополнительные, часто ретроспективные, анализы результатов исследования ENGAGE AF-TIMI 48 носят поисковый характер, и их можно рассматривать только как основание для гипотез, справедливость которых нуждается в проверке, в рамках новых, специально спланированных клинических рандомизированных контролируемых исследований.

Кровотечения различной тяжести

Преимущество эдоксабана в суточной дозе 60/30 мг перед варфарином сохранялось вне зависимости от подходов к классификации тяжести кровотечений – оно было наиболее выраженным для кровотечений типов 3с и 5 по критериям Академического исследовательского консорциума (BARC) – ОР 0,47 при 95% доверительном интервале (ДИ) от 0,35 до 0,62, тяжелых по критериям GUSTO (ОР 0,52 при 95% ДИ от 0,41 до 0,67), крупных кровотечений по критериям группы TIMI (ОР 0,64 при 95% ДИ от 0,53 до 0,78) [4]. Оно сохранялось также для суммы умеренных и тяжелых кровотечений по критериям GUSTO (ОР 0,80 при 95% ДИ от 0,68 до 0,94), совокупности мелких и крупных кровотечений по критериям группы TIMI (ОР 0,85 при 95% ДИ от 0,73 до 0,99), крупных кровотечений по критериям ISTH (ОР 0,80 при 95% ДИ от 0,71 до 0,91), совокупности крупных и клинически значимых некрупных кровотечений по критериям ISTH (ОР 0,86 при 95% ДИ от 0,80 до 0,92), совокупности минимальных, мелких и крупных кровотечений по критериям TIMI (ОР 0,87 при 95% ДИ от 0,82 до 0,92), совокупности мелких, клинически значимых некрупных и крупных кровотечений по критериям ISTH (ОР 0,87 при 95% ДИ от 0,82 до 0,92), совокупности легких, умеренных и тяжелых кровотечений по критериям GUSTO (ОР 0,86 при 95% ДИ от 0,81 до 0,91), а также совокупности кровотечений типов 1, 2, 3а/б/с и 5 по критериям BARC (ОР 0,86 при 95% ДИ от 0,81 до 0,91).

Функция почек

У больных с рКК выше 50 мл/мин и 30–50 мл/мин результаты сопоставления эффективности варфарина и эдоксабана в суточной дозе 60/30 мг существенно не различались – ОР суммы случаев инсульта или системных тромбоэмболий, оцененных за весь период исследования, составлял 0,87 при 95% ДИ от 0,72 до 1,04 и 0,87 при 95% ДИ от 0,65 до 1,18 соответственно (р для взаимодействия 0,94). Аналогичный результат получен и при учете крупных кровотечений (р для взаимодействия 0,62) [5].

Вместе с тем отмечалась тенденция к снижению эффективности эдоксабана у больных с наиболее высокими значениями рКК: при сравнении с варфарином ОР суммы случаев инсульта или системных тромбоэмболий для больных с рКК >50–90 мл/мин составлял 0,78 при 95% ДИ от 0,64 до 0,96, в то время как для рКК выше 95 мл/мин – 1,36 при 95% ДИ от 0,88 до 2,10 (р для взаимодействия 0,08). При этом для всех указанных рКК риск крупных кровотечений был ниже в группе эдоксабана (р для взаимодействия 0,11), и совокупная клиническая польза (сумма случаев инсульта, системных тромбоэмболий, крупных кровотечений или смерти) также указывала на преимущество эдоксабана (р для взаимодействия 0,73). При расчете скорости клубочковой фильтрации по формуле СКД-ЕРІ результаты оказались аналогичными.

Более детальный сравнительный анализ эффективности варфарина и эдоксабана при различном рКК показал, что тенденция к большей частоте неблагоприятных исходов в группе эдоксабана отмечается, начиная с рКК >80 мл/мин: ОР суммы случаев инсульта и системных тромбоэмболий для рКК 30–50, 50–65, 65–80, 80–95, 95–110 и >110 мл/мин составлял 0,87; 0,74; 0,60; 1,32 (95% ДИ от 0,84 до 2,06); 1,20 (95% ДИ от 0,65 до 2,22) и 1,55 (95% ДИ от 0,83 до 2,88) соответственно (р для взаимодействия 0,03).

Эти результаты стали основой для сомнений в достаточности дозы эдоксабана (и, возможно, других пероральных антикоагулянтов) у больных с нормальной функцией почек. Однако, как указывалось выше, все это пока не выходит за рамки предположения.

Сопутствующие заболевания

Существенных различий по эффективности, безопасности и совокупному клиническому эффекту между варфарином и эдоксабаном в суточной дозе 60/30 мг у больных с разной суммой баллов по модифицированному индексу коморбидности Charlson (0, 1, 2, 3 и ≥4), а также у принимающих одновременно 0–3, 4 и ≥5 лекарственных средств, не отмечено [6].

При этом, хотя статистически значимой зависимости между значениями индекса Charlson и сравнительным риском развития желудочно-кишечных кровотечений не было, их более частое возникновение в группе эдоксабана отчетливее проявлялось при выраженной коморбидности (3 балла и более).

Повышенный риск падений

В исследовании ENGAGE AF-TIMI 48900 (4,3%) больных имели повышенный риск падений, о наличии которого судили при выявлении одного из следующих факторов: падения в анамнезе, слабость в нижних конечностях, проблемы с поддержанием равновесия, ког-

нитивные расстройства, ортостатическая гипотония, применение психотропных препаратов, тяжелый артрит, головокружение [7]. Связи эффективности и безопасности эдоксабана в суточной дозе 60/30 мг с наличием повышенного риска падений не отмечено. В подгруппе больных с повышенным риском падений эдоксабан имел преимущество перед варфарином по снижению риска суммы случаев смерти и системных тромбоэмболий, инсульта, геморрагического инсульта, смерти от ССЗ, крупных кровотечений, смертельных и угрожающих жизни кровотечений, внутричерепных кровотечений. Отмечена также тенденция к меньшему риску переломов.

Патология клапанов сердца

В исследование ENGAGE AF-TIMI 48 были включены 2824 больных с различной патологией клапанов сердца – митральная регургитация отмечалась у 2250, аортальная регургитация – у 369, стеноз аортального клапана – у 165, операцию на клапанах сердца перенесли 325 (биологический протез был имплантирован у 191, реконструктивные операции выполнены у 123, вальвулопластика – у 19) [8]. Существенных различий между варфарином и эдоксабаном в суточной дозе 60/30 мг по суммарной частоте развития инсульта и системных тромбоэмболий, ишемического инсульта, геморрагического инсульта, смерти от ССЗ, суммарной частоте развития ИМ, инсульта, системной тромбоэмболии или смерти от ССЗ, частоте крупных, угрожающих жизни или смертельных и внутричерепных кровотечений, а также совокупному клиническому эффекту в подгруппах с указанной патологией клапанов сердца и без нее не было.

В исследовании ENGAGE AF-TIMI 48 подгруппа больных с наличием биологического протеза клапанов сердца (191 человек) была наиболее многочисленной среди проспективных рандомизированных контролируемых клинических испытаний других прямых пероральных антикоагулянтов [9]. В ней, как и в исследовании в целом, была продемонстрирована сопоставимая эффективность варфарина и эдоксабана в суточной дозе 60/30 мг в профилактике суммы случаев инсульта или системных тромбоэмболий (ОР 0,37 при 95% ДИ от 0,10 до 1,42; р=0,15) при тенденции к более низкой частоте крупных кровотечений (ОР 0,50 при 95% ДИ от 0,15 до 1,67; р=0,26), достоверно лучшему совокупному клиническому эффекту (ОР 0,46 при 95% ДИ от 0,23 до 0,91; р=0,03) и более низкой суммарной частоте развития ИМ, инсульта, системной тромбоэмболии или смерти от ССЗ (ОР 0,36 при 95% ДИ от 0,15 до 0,87; р=0,03).

Заболевания печени

У 1083 больных, включенных в исследование ENGAGE AF-TIMI 48, отмечалось заболевание печени

в анамнезе, или уровень трансаминаз при рандомизации как минимум в 2 раза превышал верхнюю границу нормы [10]. По сравнению с больными, не имевшими указаний на дисфункцию печени, больные с дисфункцией печени характеризовались большим числом сопутствующих заболеваний и более высоким риском кровотечений. Вместе с тем у этих больных не было существенных отличий фармакокинетики и фармакодинамики эдоксабана в суточной дозе 60/30 мг, оцененной по концентрации эдоксабана в крови и степени угнетения активированного X фактора свертывания крови, а также сравнительной эффективности и безопасности варфарина и эдоксабана (ОР суммы случаев инсульта или системных тромбоэмболий 1,11 при 95% ДИ от 0,54 до 2,30; p для взаимодействия 0,47; ОР крупных кровотечений 0,91 при 95% ДИ от 0,56 до 1,47; p для взаимодействия 0,63). Аналогичный результат был получен при учете случаев ишемического инсульта, геморрагического инсульта и общей смертности. Частота побочных реакций со стороны печени у рандомизированных к приему эдоксабана также существенно не отличалась от группы варфарина.

Генетические маркеры чувствительности к варфарину

У 14 348 больных, включенных в исследование ENGAGE AF-TIMI 48, был проведен анализ полиморфизмов генов CYP2C9 и VKORC1, определяющих индивидуальную чувствительность к варфарину [11]. В первые 90 дней после рандомизации снижение риска крово-

течений при приеме эдоксабана в суточной дозе 60/30 мг отмечалось у больных, имевших генетические полиморфизмы, определяющие повышенную и особенно высокую чувствительность к варфарину (p для взаимодействия 0,0066), в основном за счет клинически значимых некрупных кровотечений (p для взаимодействия 0,0042). В более поздние сроки после начала лечения эта закономерность утрачивалась.

Заключение

Эдоксабан – прямой пероральный антикоагулянт, селективный ингибитор активированного X фактора свертывания крови – имеет как минимум одинаковую с варфарином эффективность в профилактике инсульта или системных (артериальных) тромбоэмболий у больных с неклапанной фибрилляцией предсердий. Его важнейшее преимущество перед варфарином – безопасность (меньший риск фактически всех клинически важных кровотечений, за исключением небольшого увеличения частоты крупных желудочно-кишечных кровотечений). Дополнительное практическое преимущество эдоксабана, потенциально способное увеличить приверженность к лечению – ежедневный однократный прием. Порядок выбора дозы эдоксабана достаточно прост и требует учета клиренса креатинина, массы тела больного, а также факта приема сильных ингибиторов гликопротеина Р (верапамила, хинидина).

Статья поступила 10.06.20

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 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
- Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E, Murphy SA, Wiviott SD, Halperin JL et al. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *The New England Journal of Medicine*. 2013;369(22):2093–104. DOI: 10.1056/NEJMoa1310907
- Steffel J, Verhamme P, Potpara TS, Albaladejo P, Antz M, Desteghe L et al. The 2018 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. *European Heart Journal*. 2018;39(16):1330–93. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy136
- Bergmark BA, Kamphuisen PW, Wiviott SD, Ruff CT, Antman EM, Nordio F et al. Comparison of Events Across Bleeding Scales in the ENGAGE AF-TIMI 48 Trial. *Circulation*. 2019;140(22):1792–801. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.119.041346
- Bohula EA, Giugliano RP, Ruff CT, Kuder JF, Murphy SA, Antman EM et al. Impact of Renal Function on Outcomes With Edoxaban in the ENGAGE AF-TIMI 48 Trial. *Circulation*. 2016;134(1):24–36. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.022361
- Nicolau AM, Corbalan R, Nicolau JC, Ruff CT, Zierhut W, Kerschnitzki M et al. Efficacy and safety of edoxaban compared with warfarin according to the burden of diseases in patients with atrial fibrillation: insights from the ENGAGE AF-TIMI 48 trial. *European Heart Journal - Cardiovascular Pharmacotherapy*. 2020;6(3):167–75. DOI: 10.1093/ehjcvp/pvz061
- Steffel J, Giugliano RP, Braunwald E, Murphy SA, Mercuri M, Choi Y et al. Edoxaban Versus Warfarin in Atrial Fibrillation Patients at Risk of Falling. *Journal of the American College of Cardiology*. 2016;68(11):1169–78. DOI: 10.1016/j.jacc.2016.06.034
- De Caterina R, Renda G, Carnicelli AP, Nordio F, Trevisan M, Mercuri MF et al. Valvular Heart Disease Patients on Edoxaban or Warfarin in the ENGAGE AF-TIMI 48 Trial. *Journal of the American College of Cardiology*. 2017;69(11):1372–82. DOI: 10.1016/j.jacc.2016.12.031
- Carnicelli AP, De Caterina R, Halperin JL, Renda G, Ruff CT, Trevisan M et al. Edoxaban for the Prevention of Thromboembolism in Patients With Atrial Fibrillation and Bioprosthetic Valves. *Circulation*. 2017;135(13):1273–5. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.026714
- Qamar A, Antman EM, Ruff CT, Nordio F, Murphy SA, Grip LT et al. Edoxaban Versus Warfarin in Patients With Atrial Fibrillation and History of Liver Disease. *Journal of the American College of Cardiology*. 2019;74(2):179–89. DOI: 10.1016/j.jacc.2019.04.061
- Mega JL, Walker JR, Ruff CT, Vandell AG, Nordio F, Deenadayalu N et al. Genetics and the clinical response to warfarin and edoxaban: findings from the randomised, double-blind ENGAGE AF-TIMI 48 trial. *The Lancet*. 2015;385(9984):2280–7. DOI: 10.1016/S0140-6736(14)61994-2

Гиляревский С. Р.¹, Бенделиани Н. Г.², Голшмид М. В.¹,
Захарова Г. Ю.¹, Кузьмина И. М.³, Синицина И. И.¹

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

² ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр сердечно-сосудистой хирургии им. А. Н. Бакулева» Минздрава России, Москва, Россия

³ ГБУЗ «НИИ скорой помощи им. Н. В. Склифосовского» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия

ДОКАЗАТЕЛЬНЫЕ ФАКТЫ, КОТОРЫЕ МОГЛИ ПОВЛИЯТЬ НА ТАКТИКУ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ В ПЕРИОД ПОСЛЕ ОПУБЛИКОВАНИЯ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ SPRINT

Статья посвящена обсуждению результатов вторичных анализов данных, полученных в исследовании SPRINT, которые были опубликованы в последние годы. Обсуждаются нерешенные вопросы тактики лечения пациентов с артериальной гипертонией, в частности проблемы выбора оптимального уровня артериального давления (АД) в подгруппе пациентов с определенными характеристиками, включая пациентов пожилого и старческого возраста, пациентов с хронической болезнью почек, а также пациентов с артериальной гипертонией, которые продолжают курить. Обсуждаются проблемы порогового рассчитанного риска развития осложнений сердечно-сосудистых заболеваний, при котором достигаются наибольшие преимущества при использовании более интенсивных режимов антигипертензивной терапии. Кроме того, в статье рассматривается вопрос о подходах к выбору антигипертензивных препаратов в современных условиях. Обсуждается роль кандесартана в лечении артериальной гипертонии как сартана, наиболее изученного у широкого круга пациентов. Рассматривается проблема быстрого выраженного повышения АД в отсутствие поражений органов-мишеней, приводятся данные о роли каптоприла в такой клинической ситуации.

Ключевые слова Артериальная гипертония; антигипертензивная терапия; блокаторы рецепторов ангиотензина II; кандесартан; каптоприл

Для цитирования Gilyarevsky S. R., Bendeliani N. G., Golshmid M. V., Zaharova G. Yu., Kuzmina I. M., Sinitcina I. I. Evidence-Based Information Which Could Influence Arterial Hypertension Treatment Approach After Publication of SPRINT Trial Results. *Kardiologiya*. 2020;60(8):130–140. [Russian: Гиляревский С. Р., Бенделиани Н. Г., Голшмид М. В., Захарова Г. Ю., Кузьмина И. М., Синицина И. И. Доказательные факты, которые могли повлиять на тактику лечения больных артериальной гипертонией в период после опубликования результатов исследования SPRINT. *Кардиология*. 2020;60(8):130–140]

Автор для переписки Гиляревский Сергей Руджерович. E-mail: sgilarevsky@rambler.ru

Тактика лечения пациентов с определенным заболеванием основывается на результатах крупных рандомизированных клинических исследований (РКИ) и на клинических рекомендациях, в которых отражены результаты таких РКИ, а также учтены мнения экспертов по поводу подходов к терапии, которые недостаточно изучены. Несмотря на то что мнения экспертов очень важны в условиях неопределенности или недостатка соответствующей доказательной информации для выбора тактики лечения, нередко мнение экспертов создает иллюзию определенности и изученности тех аспектов диагностики и лечения, которые на самом деле исследованы недостаточно.

Проблема соотношения преимуществ и ограничений клинических рекомендаций всегда волновала критически настроенных экспертов. Еще в 1999 г. в первой из серии статей, посвященных подходам к разработке и использованию клинических рекомендаций [1], в качестве основного ограничения клинических рекомендаций авторы отметили возможность того, что эти рекомендации могут быть неприменимы у пациентов определенной группы.

Помимо ограничений, связанных с действием человеческого фактора, который может обуславливать случайные неточности рекомендаций, ошибки клинических рекомендаций могут быть неточными в определении наилучшей тактики лечения пациентов по другим важным причинам [1, 2]. Строгие научные основания рекомендаций нередко отсутствуют, недостаточно точны или интерпретируются неправильно. В частности, нет определенного и научно обоснованного ответа на многие вопросы, касающиеся тактики лечения пациентов с артериальной гипертонией (АГ).

При всех ограничениях исследования SPRINT (Systolic Blood Pressure Intervention Trial) [3], которые широко обсуждались, это единственный надежный источник доказательной информации о роли более низкого целевого уровня артериального давления (АД) у пациентов с АГ и высоким риском развития осложнений сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Очевидно, что современные клинические рекомендации, принятые после опубликования исследования SPRINT, в той или иной степени

учитывают результаты этого исследования. В то же время некоторые ограничения исследования SPRINT стали причиной того, что многие современные рекомендации по тактике лечения больных АГ в существенной своей части основываются скорее на допущениях, чем на относительно строгих научных фактах, полученных в ходе выполнения РКИ SPRINT. В первую очередь это касается выбора целевого и порогового уровня АД в целом и у пациентов с АГ и определенными сопутствующими заболеваниями, включая хроническую болезнь почек (ХБП) или сахарный диабет (СД). Кроме того, неизвестно, в какой степени положительные результаты исследования SPRINT можно распространять на пациентов, имеющих средний 10-летний рассчитанный риск развития осложнений ССЗ, обусловленных атеросклерозом (т.е. риск в диапазоне от 10 до 20%). Следует отметить, что в исследование SPRINT в подгруппу пациентов с высоким рассчитанным риском было включено меньшее число пациентов, чем предполагалось [4]. Кроме того, неясно, насколько безопасно достижение более низких целевых уровней АД у пациентов, которые имеют специфические факторы риска, например, продолжают курить.

Насколько целевой уровень АД менее 130 мм рт. ст. основан на научных доказательствах?

В американских, европейских, российских и многих других современных рекомендациях по лечению АГ у большого числа пациентов с высоким риском развития осложнений ССЗ считается обоснованным снижение порогового уровня АД для начала антигипертензивной терапии (АГТ) со 140 до 130 мм рт. ст. [5, 6]. Результаты исследования SPRINT свидетельствовали, что при снижении систолического АД (САД) до целевого уровня менее 120 мм рт. ст. (а не до менее 130 мм рт. ст.) снижается риск смерти и тяжелых осложнений ССЗ у пациентов с АГ, в большинстве случаев имевших высокий риск развития осложнений ССЗ, обусловленных атеросклерозом [3]. Следует отметить, что повышение порогового уровня со 120 мм рт. ст. (что точнее бы отражало данные РКИ SPRINT) до 130 мм рт. ст. было сделано на основании не строго научных доказательств, но скорее некоторых допущений, опирающихся на менее надежные источники доказательной информации, к которым относятся результаты мета-анализов или обсервационных исследований.

Так, решение американских экспертов о принятии порогового уровня САД 130 мм рт. ст., а не 120 мм рт. ст., который мог быть принят на основании результатов исследования SPRINT, основывалось на следующих аргументах. В первую очередь авторы рекомендаций напомнили, что современные исследования, посвященные поиску оптимального целевого уровня АД, включают исследо-

вания SPRINT и ACCORD [3, 7], в которых сравнивали более интенсивный режим антигипертензивной терапии – ИРТ (с целевым уровнем САД менее 120 мм рт. ст.) и стандартный режим такой терапии – СРТ (с целевым уровнем САД менее 140 мм рт. ст.), и исследование SPS-3, в котором оценивали эффективность ИРТ с достижением целевого уровня АД менее 130/80 мм рт. ст. у пациентов, недавно перенесших лакунарный инсульт [8]. Результаты таких исследований различались по частоте достижения клинических исходов, включенных в основной показатель. Исследование SPRINT было прекращено досрочно после установления статистически значимого снижения основного показателя (комбинированного показателя частоты развития осложнений ССЗ) и общей смертности. В исследовании ACCORD не удалось подтвердить гипотезу о том, что применение ИРТ приведет к статистически значимому снижению основного комбинированного показателя частоты развития осложнений ССЗ. Однако частота развития инсульта, которая была компонентом основного показателя, статистически значимо снижалась. Причем в подгруппе больных, у которых применялась стандартная гипогликемическая терапия, было отмечено статистически значимое положительное влияние ИРТ, а результаты мета-анализа только 2 РКИ (ACCORD и SPRINT) по оценке эффективности снижения САД до целевого уровня менее 120 мм рт. ст. свидетельствовали о статистически значимом снижении частоты развития осложнений ССЗ [9]. В исследовании SPS-3 не удалось установить преимущества более выраженного снижения АД по сравнению с менее выраженным по влиянию на основной показатель частоты развития повторного инсульта ($p=0,08$), но было отмечено статистически значимое снижение такого показателя в подгруппе больных с геморрагическим инсультом.

Обобщенные результаты 19 РКИ (за исключением исследования SPRINT), в которых участников распределяли в группы достижения разных целевых уровней АД, свидетельствовали о статистически значимом снижении частоты развития осложнений ССЗ, инфаркта миокарда (ИМ) и инсульта при распределении в группы более низкого (в среднем достигнутое АД составляло 133/76 мм рт. ст.) по сравнению с группами более высокого целевого уровня АД [10]. Сходные преимущества были отмечены в ходе выполнения 3 других мета-анализов исследований, в которых участников распределяли в группы разных целевых уровней АД [11–13], и в одном крупном мета-анализе, в который дополнительно включали исследования по сравнительной оценке режимов АГТ разной интенсивности [14]. Результаты более современного мета-анализа 42 исследований, включавших в целом 144220 участников [13], свидетельствовали о линейной связи между средним достигнутым уровнем САД и ри-

ском смерти от осложнений ССЗ, с наименьшим риском при уровне САД в диапазоне от 120 до 124 мм рт. ст. В целом имеющаяся информация указывает на преимущества более низких целевых уровней АД по сравнению с более высокими целевыми уровнями, а в некоторых случаях преимущества достигались при целевом уровне САД менее 120 мм рт. ст., особенно у лиц с высоким риском развития осложнений ССЗ [3]. Однако определенные критерии включения и исключения, используемые при выполнении любого РКИ, по мнению экспертов, могут ограничивать возможность экстраполяции полученных результатов на более широкую популяцию больных с АГ. Кроме того, в указанных исследованиях методика измерения АД в большей степени соответствовала клиническим рекомендациям по сравнению с обычной клинической практикой, что обуславливало более низкие абсолютные цифры САД при его измерении в ходе выполнения клинических исследований. С учетом обеих указанных причин рекомендуемый уровень САД (менее 130 мм рт. ст.) установили выше, чем в исследовании SPRINT.

В то же время, несмотря на предположение ряда экспертов о том, что измерение АД не в присутствии медицинского персонала в исследовании SPRINT могло быть причиной более низких получаемых значений АД, по сравнению со стандартным его измерением [15, 16], нельзя не отметить результаты анализа данных об участниках исследования SPRINT, выполненного для ответа на вопрос о различиях в уровне АД и частоте развития неблагоприятных клинических исходов при измерении АД в присутствии медицинского персонала и в его отсутствие. Результаты такого анализа не выявили статистически значимых различий между пациентами, включенными в группу ИРТ (у которых всегда в ходе выполнения исследования АД измеряли в отсутствие медицинского персонала или в присутствии персонала), как по уровню достигнутого САД, так и по частоте развития неблагоприятных исходов [17].

Таким образом, выбор порогового уровня САД 130 мм рт. ст. скорее основан на некотором допущении и дополнительных источниках доказательной информации, а не на строго доказанном в крупном РКИ факте.

Насколько научно обоснована рекомендуемая американскими экспертами тактика снижения АД в зависимости от рассчитанного 10-летнего риска развития осложнений ССЗ более 10%?

В качестве рекомендации I класса американские эксперты предлагают начало использования антигипертензивных препаратов (АГП) с целью вторичной профилактики осложнений ССЗ при САД 130 мм рт. ст. и более, а также для первичной профилактики у взрослых лиц с рассчитанным 10-летним риском развития ССЗ, обу-

словленных атеросклерозом, достигающим 10% или более при САД 130 мм рт. ст. [5]. В соответствии с европейскими рекомендациями от 2018 г. и российскими от 2020 г., считается обоснованным учитывать снижение АД у пациентов с высоким нормальным давлением при наличии очень высокого риска развития осложнений ССЗ, включая пациентов с установленным диагнозом ишемической болезни сердца, ХБП IV–V стадии или СД. Впрочем, такое мнение также основано на результатах систематического обзора и мета-анализа РКИ [18], а не данных, полученных в ходе крупного и хорошо организованного исследования по оценке эффектов более низких целевых уровней АД в такой популяции.

Почему американские эксперты считают, что именно при рассчитанном риске развития ССЗ, обусловленных атеросклерозом, более 10% следует стремиться к снижению порогового уровня АД? Такое мнение основывалось на результатах двух мета-анализов [19, 20], а также двух обзоров, в которых подчеркивалась важность сочетанного использования предполагаемого риска развития осложнений ССЗ и уровня АД для определения тактики АГТ [21, 22], но не на результатах анализа данных об участниках исследования SPRINT. В 2018 г. R. Phillips и соавт. [23] опубликовали результаты анализа данных об участниках исследования SPRINT, цель которого состояла в установлении рассчитанного риска развития ССЗ, обусловленных атеросклерозом, при котором преимущества снижения АД менее 120 мм рт. ст. будут преобладать над отрицательными эффектами такого снижения АД. Эффекты более и менее выраженного снижения АД оценивали по его влиянию на неблагоприятные исходы, включенные в основной показатель, общую смертность и частоту развития нежелательных явлений в каждом квартиле определенного риска развития ССЗ, обусловленных атеросклерозом, в течение 10 лет (1-му квартилю соответствовал риск менее 11,5%, 2-му – от 11,5 до 18,1%, 3-му – от 18,2 до 28,9%, и 4-му – более 28,9%). Результаты анализа, выполненного с помощью прогностической модели, свидетельствовали о статистически значимом увеличении соотношения между преимуществами и отрицательными эффектами снижения САД до целевого уровня менее 120 мм рт. ст. по мере увеличения риска развития ССЗ, обусловленных атеросклерозом. Такое соотношение для 1, 2, 3 и 4-го квартилей составляло $0,50 \pm 0,15$; $0,78 \pm 0,26$; $2,13 \pm 0,73$ и $4,80 \pm 1,86$ соответственно ($p < 0,001$ для тенденции), т.е. преобладание преимуществ по сравнению с отрицательными эффектами начиналось не при рассчитанном риске более 10% (как рекомендуют американские эксперты), а начиная с риска 18,2% [23].

Следует также отметить результаты недавно опубликованного анализа данных об участниках исследования SPRINT с использованием моделирования эффектов

ИРТ в течение оставшейся жизни в разных возрастных группах, который позволяет сомневаться в целом в обоснованности учета риска развития ССЗ, обусловленных атеросклерозом, для решения вопроса о сроках начала ИРТ [24]. Достижение более низкого целевого уровня АД увеличивало предполагаемую продолжительность жизни от 6 мес до 3 лет у лиц среднего и пожилого возраста. Результаты ретроспективного актуарного анализа подтвердили мнение о преимуществах ИРТ по выживаемости, особенно у лиц среднего возраста, т.е. в возрастной группе, для которой риск развития ССЗ, обусловленных атеросклерозом, нередко будет менее 10% за счет более молодого возраста.

Каковы научные основания для рекомендаций европейских экспертов по целевому уровню АД у пациентов 80 лет и старше?

Имеется существенное расхождение между рекомендациями европейских и американских экспертов по тактике лечения АГ у лиц пожилого и старческого возраста, что само по себе указывает на недостаточность доказательной информации по такому вопросу. По мнению американских экспертов, несмотря на сложность лечения лиц пожилого возраста с АГ, до сих пор нет достаточных научных данных для того, чтобы у лиц пожилого возраста, включая пациентов старше 80 лет, которые живут вне дома престарелых, рекомендовать целевые уровни АД, отличные от таковых для лиц моложе 65 лет [5]. В то же время в европейских рекомендациях для пациентов 80 лет и старше пороговым уровнем АД для начала АГТ считается уровень 160/90 мм рт.ст., но допускается достижение целевого уровня САД от 130 до 139 мм рт.ст. при его переносимости [6]. Следует отметить, что у лиц 65 лет и старше желаемый уровень АД, по мнению европейских экспертов, должен быть хотя бы на 10 мм рт.ст. выше, чем у пациентов моложе 65 лет. Такое мнение явно не соответствует результатам РКИ HYVET (Hypertension in the Very Elderly Trial) [25] и анализа данных об участниках исследования SPRINT 75 лет и старше [26].

Напомним, что исследование HYVET [25] было единственным крупным РКИ по оценке эффективности АГТ по сравнению с плацебо у пациентов в возрасте 80 лет и старше. Результаты этого исследования свидетельствовали, что у пациентов с АГ в возрасте 80 лет и старше эффективно применение АГТ с использованием индапамида, как в сочетании с периндоприлом, так и в его отсутствие. Несмотря на то что для включения в исследование исходный уровень САД должен был быть не менее 160 мм рт.ст., данное РКИ не было посвящено оценке эффективности определенных целевых и пороговых уровней АД, так что вряд ли к нему можно апеллировать при выборе порогового уровня нача-

ла терапии, который соответствует 160 мм рт.ст. Тем более что в группе активной терапии уровень САД снижался на $29,5 \pm 15,4$ мм рт.ст., а через 2 года различия между группами по уровню САД достигали 15 мм рт.ст.

Подтверждение обоснованности более низких целевых уровней АД у широкого круга лиц пожилого и старческого возраста было получено в ходе анализа данных 2636 участников исследования SPRINT в возрасте 75 лет и старше (средний возраст 79,9 года; 37,9% женщины) [26]. В ходе 3-летнего наблюдения в группе ИРТ отмечалось статистически значимое снижение на 34% риска развития неблагоприятных исходов, включенных в основной комбинированный показатель частоты развития ИМ, инсульта, острой декомпенсации сердечной недостаточности и смертности от осложнений ССЗ, а также общей смертности на 33%. Частота развития тяжелых нежелательных явлений не различалась между группами (в группе ИРТ и группе СРТ они отмечались у 48,4 и 48,3% пациентов соответственно; отношение риска 0,99 при 95% доверительном интервале – ДИ от 0,89 до 1,11). В группе ИРТ и группе СРТ частота развития АГ достигала 2,4 и 1,4% соответственно (отношение риска 1,71 при 95% ДИ от 0,97 до 3,09), обмороков – 3,0 и 2,4% соответственно (отношение риска 1,23 при 95% ДИ от 0,76 до 2,00), электролитных нарушений у 4,0 и 2,7% пациентов (отношение риска 1,51 при 95% ДИ от 0,99 до 2,33), острого повреждения почек – 5,5 и 4,0% (отношение риска 1,41 при 95% ДИ от 0,98 до 2,04) и травматических падений – 4,9 и 5,5% (отношение риска 0,91 при 95% ДИ от 0,65 до 1,29). Таким образом, у пациентов в возрасте 75 лет и старше снижение САД до целевого уровня менее 120 мм рт.ст. по сравнению со снижением до целевого уровня менее 140 мм рт.ст. приводило к статистически значимому снижению риска развития смертельных и несмертельных осложнений ССЗ, а также общей смертности. Таким образом, предлагаемый пороговый уровень САД для лечения АГ у пациентов пожилого возраста 160 мм рт.ст. представляется необоснованно консервативным.

Следует отметить, что американские эксперты, подчеркивая отсутствие данных, полученных в РКИ, которые бы свидетельствовали об отрицательных эффектах или менее выраженных преимуществах снижения АД у пациентов старше 65 лет по сравнению с более молодыми пациентами, напоминают о необходимости особенно тщательного подбора АГТ и наблюдения у пожилых лиц с сопутствующими заболеваниями, а также об отсутствии доказательной информации об эффектах более низких целевых уровней АД у пожилых лиц, проживающих в домах престарелых или имеющих деменцию [5]. Результаты исследования SPRINT MIND (Systolic Blood Pressure Intervention Trial Memory and Cognition in Decreased Hypertension), свиде-

тельствующие о статистически значимом положительном влиянии ИРТ на риск развития умеренных когнитивных расстройств, также могут указывать на необоснованность отказа от более низких целевых уровней АД у лиц пожилого и старческого возраста [27].

Обсуждая вопрос о безопасности более выраженного снижения АД у лиц пожилого и старческого возраста, нельзя не упомянуть недавно опубликованные результаты вторичного анализа данных об участниках исследования SPRINT, который был выполнен для оценки связи между ортостатической артериальной гипотонией и частотой развития осложнений ССЗ или нежелательных явлений [28]. Результаты такого анализа свидетельствовали, что в целом в обеих группах отсутствовала статистически значимая связь между ортостатической артериальной гипотонией и риском развития неблагоприятных исходов, включенных в основной комбинированный показатель (стандартизованное отношение риска 1,06 при 95% ДИ от 0,78 до 1,44), а также риском развития любого исхода, включенного в дополнительный показатель.

Каковы научные основания рекомендаций по целевому уровню АД у пациентов с хронической болезнью почек?

До опубликования результатов исследования SPRINT в большинстве клинических рекомендаций указывалось, что благоприятный эффект АГТ у больных с ХБП будет достигаться при целевом уровне АД менее 140/90 мм рт. ст. [29], но с учетом более низкого целевого уровня АД менее 130/80 мм рт. ст. при более выраженной протеинурии (выделение 300 мг альбумина в сутки) и при переносимости такого АД [30]. Больные с ХБП, соответствующей III или IV стадии (рассчитанная скорость клубочковой фильтрации – рСКФ от 20 до 60 мл/мин на 1,73 м²), составляли 28% участников исследования SPRINT, и в такой подгруппе ИРТ приводил к преимуществам по снижению основного комбинированного показателя, которое было сходным с таковым у всех участников исследования SPRINT. Ввиду того что большинство больных с ХБП умирают от осложнений ССЗ, результаты этого РКИ подтверждают обоснованность целевого уровня АД менее 130/80 мм рт. ст. для всех больных с ХБП. Результаты обсервационных исследований, включавших когорты больных с ХБП, позволяли предполагать более высокий риск смерти при более низком уровне САД и слабую связь между уровнем САД и риском развития неблагоприятных исходов у больных пожилого возраста [31, 32], и стали основанием для опасений по поводу увеличения риска развития осложнений при ИРТ и достижении более низких целевых уровней АД. Напротив, результаты анализа в подгруппах больных пожилого возраста с определенными характеристиками, которые были включены в исследование

SPRINT, свидетельствовали, что у ослабленных больных такого возраста сохранялись преимущества более низкого целевого уровня АД, что, по мнению американских экспертов, подтверждает обоснованность принятия более низкого целевого уровня у всех больных, включая больных с ХБП [26]. В таких случаях может быть приемлемо постепенное снижение АД при тщательном наблюдении за функцией почек больного.

Об обоснованности более низких целевых уровней АД при ХБП свидетельствуют также результаты анализа данных об участниках исследования SPRINT с ХБП, развившейся в ходе наблюдения (n=162), у которых оценивали концентрацию 9 биомаркеров в моче [33]. Через 1 год наблюдения у пациентов с развившейся ХБП в группе ИРТ по сравнению с группой СРТ отмечалось статистически значимое снижение соотношения концентрации альбумина и креатинина в моче, концентрации интерлейкина-18, анти-хитиназа-3-подобного белка 1-го типа (YKL-40) и уромулина по сравнению с таковой у пациентов с ХБП и соответствующими характеристиками в группе СРТ. Кроме того, в группе ИРТ по сравнению с группой СРТ отмечалось снижение соотношения концентрации альбумина и креатинина в моче, концентрации бета-2-микроглобулина, альфа-1-микроглобулина, анти-хитиназа-3-подобного белка 1-го типа (YKL-40) и уромулина. Таким образом, у пациентов с ХБП, развившейся в ходе выполнения исследования SPRINT, более выраженное снижение САД сопровождалось более выраженным снижением уровня биомаркеров повреждения почек, а не повышением его; все это может свидетельствовать о том, что снижение рСКФ отражает лишь доброкачественное изменение кровотока в почках, а не истинное их повреждение.

Каковы научные основания для рекомендаций европейских экспертов по целевому уровню АД у пациентов с сахарным диабетом?

В европейских, как и в американских, рекомендациях у пациентов с СД считается обоснованным снижение САД до менее 130 мм рт. ст. Европейские эксперты такой рекомендации присвоили класс I, а уровень доказательности A. Американские эксперты такому целевому уровню САД также присвоили класс рекомендаций I, но уровень доказательности B–R (т.е. уровень B, основанный на данных РКИ, но лишь систематического обзора таких РКИ, а не крупного РКИ).

В связи с этим следует напомнить, что в ходе выполнения исследования ACCORD не удалось подтвердить гипотезу о том, что применение ИРТ приведет к статистически значимому снижению основного комбинированного показателя частоты развития осложнений ССЗ. Однако частота развития инсульта, которая была компо-

нением основного показателя, статистически значимо снижалась в группе ИРТ. Кроме того, в подгруппе пациентов, у которых применялась стандартная гипогликемическая терапия, было отмечено статистически значимое положительное влияние ИРТ, а результаты мета-анализа только 2 РКИ (ACCORD и SPRINT) по оценке эффективности снижения САД до целевого уровня менее 120 мм рт. ст. свидетельствовали о статистически значимом снижении частоты развития осложнений ССЗ [9]. В пользу обоснованности решения о более низком целевом уровне АД могут свидетельствовать, хотя и косвенно, результаты двух вторичных анализов данных об участниках исследования SPRINT. Результаты первого из них свидетельствовали о статистически значимом снижении риска развития неблагоприятных исходов, учитывавшихся в основном комбинированном показателе, у участников исследования SPRINT с преддиабетом при включении (концентрация глюкозы в крови более 5,6 ммоль/л; $n=3898$) [34]. В ходе выполнения второго анализа оценивали влияние снижения САД до целевого уровня менее 120 мм рт. ст. у участников исследования ACCORD-BP; при этом рассчитанный 10-летний риск развития осложнений ССЗ, обусловленных атеросклерозом, соответствовал таковому у участников исследования SPRINT [35]. Результаты свидетельствовали о статистически значимом снижении основного показателя в группе более низкого целевого уровня АД у пациентов с СД 2-го типа, у которых были дополнительные факторы риска развития осложнений ССЗ, обусловленных атеросклерозом. Таким образом, имеется много данных, подтверждающих обоснованность более низких целевых уровней АД у пациентов с СД, но вряд ли можно согласиться с мнением европейских экспертов по поводу достаточности строгих научных оснований для того, чтобы соответствующая рекомендация имела уровень доказательности А.

Следует ли рекомендовать снижение САД до уровня менее 130 мм рт. ст. у продолжающих курить пациентов с АГ и высоким риском развития осложнений?

У курящего пациента с АГ при прочих равных условиях при формальной оценке риска будет больше оснований для выбора более низкого целевого уровня АД по сравнению с некурящим. На самом деле нет точного ответа на вопрос, насколько такое мнение обосновано. Недавно выполнен анализ данных об участниках исследования SPRINT, которые курили ($n=466$) [36]. Учитывая ограниченность стандартных методов анализа в подгруппах для выявления гетерогенных эффектов, анализ выполняли с использованием усовершенствованного статистического метода машинного обучения, применение которого позволяет выявлять гетерогенные эффекты лечения

в условиях большого числа ковариат. Результаты такого анализа свидетельствовали, что у продолжающих курить пациентов с исходным уровнем САД более 144 мм рт. ст. и в группе ИРТ риск развития осложнений ССЗ, включенных в основной показатель, более чем в 10 раз выше, чем у таких же пациентов в группе СРТ (отношение риска 10,6 при 95% ДИ от 1,3 до 86,1; $p=0,03$). Для оценки возможных компромиссов при решении вопроса об ИРТ при снижении АД у курящих больных с АГ необходимы дальнейшие исследования.

Подходы к выбору антигипертензивного препарата с учетом индивидуальных характеристик пациента

В условиях недостатка строгих научных оснований для рекомендаций по тактике лечения пациентов с АГ, включая недостаточную информацию о тактике лечения пациентов с определенными характеристиками, представляется особенно важной минимизация неопределенности в выборе АГП. В соответствии с современными клиническими рекомендациями в качестве препаратов первого ряда считается показанным использовать ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) или блокаторы рецепторов ангиотензина II (БРА), антагонисты кальция и тиазидные диуретики [5, 6]. Тем не менее клинические рекомендации содержат лишь ограниченную информацию о конкретных АГП. По мнению экспертов [5], выбор препарата для начальной терапии должен основываться на результатах исследований по оценке его эффективности в сочетании с учетом дополнительных показаний к применению препарата, относящегося к определенному классу, а также с учетом индивидуальных предпочтений больного и особенностей образа жизни. В таких случаях полезно обратиться к доказательной истории АГП и, в первую очередь, ответить на вопрос, какие из них в наибольшей степени изучались у пациентов с АГ в крупных РКИ с оценкой клинических исходов.

Нетрудно ответить на вопрос, какие антагонисты кальция и тиазидные диуретики следует считать препаратами первого ряда. Очевидно, что в первом случае речь идет практически только об амлодипине, так как преимущество тактики, основанной на его использовании, было подтверждено в двух крупных РКИ: ASCOT-BPLA (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial–Blood Pressure Lowering Arm) [37] и ACCOMPLISH (Avoiding Cardiovascular Events through Combination Therapy in Patients Living with Systolic Hypertension) [38]. Выбор тиазидных диуретиков также не представляет труда. Только в двух РКИ было доказано улучшение прогноза за счет терапии, основанной на тиазидных диуретиках: в исследовании SHEP (Systolic Hypertension in the Elderly Program)

для хлорталидона [39] и в исследовании HYVET [25] для индапамида.

Выбор определенного БРА лишь на первый взгляд представляет большую сложность по сравнению с выбором антагониста кальция или тиазидного диуретика, так как на фармацевтическом рынке доступно большое число БРА, которые, однако, в разной степени изучены при АГ. Наиболее изученными в РКИ остаются лозартан, валсартан и кандесартан. Лозартан представляет собой наименее мощный из всех сартанов, поэтому не в полной мере отвечает требованиям к современным АГП, которые, в первую очередь, должны приводить к эффективному снижению АД. Валсартан изучался в крупном РКИ VALUE (Valsartan Antihypertensive Long-term Use Evaluation) [40], в котором не удалось подтвердить гипотезу о преимуществе применения валсартана по сравнению с амлодипином по влиянию на риск развития осложнений ССЗ. Из современных мощных сартанов наиболее изученным и «успешным» можно считать кандесартан. Эффективность его применения при лечении пациентов с повышенным АД изучалась в двух крупных РКИ.

В РКИ SCOPE [41] впервые оценивали эффективность применения АГТ у пациентов пожилого возраста со слабо выраженной и умеренной АГ. Цель исследования состояла в проверке гипотезы о том, что применение АГТ, основанной на применении кандесартана, у таких пациентов приведет к снижению частоты развития осложнений ССЗ, а также повлияет на изменение когнитивных функций и частоту развития деменции. В группе кандесартана и группе плацебо САД снизилось на 21,7 и 18,5 мм рт. ст. соответственно, а ДАД – на 10,8 и 9,2 мм рт. ст. соответственно. Прием кандесартана по сравнению с плацебо сопровождался снижением частоты развития смертельного инсульта на 27,8% ($p=0,04$), а также тенденцией к снижению частоты развития любых инсультов на 23,6% ($p=0,056$). Между группами не было выявлено статистически значимых различий по частоте развития ИМ и смерти от ССЗ. Таким образом, в группе кандесартана по сравнению с группой плацебо (в сочетании с другими АГП) несколько более выраженное снижение АД сопровождалось небольшим и статистически незначимым снижением основного показателя частоты развития тяжелых осложнений ССЗ, но статистически значимым снижением частоты развития смертельного инсульта, а также отчетливой тенденцией к снижению на 20% риска развития СД.

Результаты ретроспективного обсервационного исследования, выполненного в Швеции, позволяют предположить, что применение кандесартана в качестве АГТ более эффективно, чем использование лозартана, по влиянию на риск развития неблагоприятных клинических исходов [42]. У 14100 участников была диагностирована АГ: из них лозартан и кандесартан был назначен 6771 и

7329 пациентам соответственно. Результаты анализа свидетельствовали об отсутствии статистически значимых различий между применением лозартана и кандесартана по степени снижения АД в период наблюдения. Однако в группе кандесартана по сравнению с группой лозартана отмечалось статистически значимое снижение на 14% риска развития осложнений ССЗ в целом ($p=0,0062$), на 36% риска развития сердечной недостаточности ($p=0,0004$), а также аритмий на 20% ($p=0,033$) и заболеваний периферических артерий на 39% ($p=0,0140$). По мнению авторов исследования, полученные результаты позволяют предположить, что различие по частоте развития неблагоприятных исходов между группой кандесартана и лозартана, учитывая отсутствие различий по степени снижения АД, обусловлено различиями в фармакологических свойствах препаратов.

Эффекты приема кандесартана у пациентов с предгипертонией изучали в РКИ TROPHY (TRial Of Preventing HYpertension) [43]. Цель исследования состояла в проверке гипотезы о том, что у лиц с предгипертонией прием кандесартана по 16 мг/сут в течение 2 лет приведет к уменьшению частоты развития АГ. Частота развития АГ в течение первых 2 лет наблюдения была выше предполагаемой и статистически значимо снижалась в группе кандесартана по сравнению с группой плацебо: частота развития АГ в группе кандесартана и плацебо через 2 года составляла 13,6 и 40,4% соответственно ($p<0,001$). Результаты РКИ TROPHY в настоящее время стали еще более актуальными, так как исходный уровень АД участников исследования соответствовал уровню, при котором, по мнению американских экспертов, следует диагностировать АГ, а также уровню, при котором европейские и американские эксперты допускают назначение АГТ у больных с высоким риском развития осложнений ССЗ.

В нашей стране одним из часто применяемых препаратов кандесартана стал гипосарт (АО «ПОЛЬФАРМА», Россия), который характеризуется оптимальным соотношением эффективности, безопасности и цены. В ходе выполнения исследований подтверждена биоэквивалентность гипосарта оригинальному кандесартану.

Следует также отметить изменение подходов к выбору АГП при быстром выраженном повышении АД. В 2019 г. группа экспертов по лечению АГ Европейского общества кардиологов предложила отказаться от термина «неосложненный гипертонический криз – ГК», сохраняя понятие ГК только для случаев развития осложненного ГК, при котором требуются госпитализация и, как правило, немедленное начало внутривенной АГТ [44]. Такое решение было принято с учетом следующих фактов:

- 1) отсутствие доказательных данных о том, что у пациентов с неосложненным ГК (т.е. в отсутствие острого повреждения органов-мишеней) эффективность

начальной тактики более быстрого снижения АД имеет преимущество по сравнению с начальной тактикой подбора стандартной терапии медленно действующими АГП по влиянию на риск развития осложнений;

- 2) прогноз у пациентов, у которых диагностирован неосложненный ГК, не отличается от прогноза у пациентов при ранее неэффективно леченной АГ, у которых начато применение стандартной тактики терапии [45].

По мнению экспертов [46], если у пациента имеются клинические проявления, которые предположительно связаны с повышением АД, но не указывают на поражение органов-мишеней (например, головная боль, атипичная боль в грудной клетке или носовое кровотечение), можно считать обоснованным прием антигипертензивного средства с более быстрым началом действия. В качестве таких средств, применяемых перорально, наиболее часто предлагают использовать клонидин (по 0,1–0,3 мг), лабеталол (по 200–400 мг), каптоприл (по 25–50 мг), празозин (по 5–10 мг) [4]. Кроме того, допускается наложение на кожу 2% мази с нитроглицерином (по 25–50 мг). Препараты в таких ситуациях могут назначаться каждые 30 мин до достижения желаемого уровня АД. Результаты систематического анализа, включавшего исследования, опубликованные на английском языке, позволяют предположить сходное снижение АД при использовании указанных средств, применяемых для более быстрого снижения АД [47]. Следует отметить, что по данным такого анализа [47], каптоприл был единственным ингибитором АПФ, который изучался в ходе РКИ у пациентов с неосложненным ГК.

Необходимо учитывать, что из указанных пероральных препаратов для более быстрого снижения АД у пациентов в нашей стране широко доступен только каптоприл. Применение клонидина возможно, но его доступность ограничена в связи с включением в список сильнодействующих веществ, а также в перечень лекарственных средств, подлежащих предметно-количественному учету в аптечных учреждениях, организациях оптовой торговли лекарственными средствами, лечебно-профилактических учреждениях. Следует отметить, что практически все эксперты рекомендуют избегать использования коротко действующего нифедипина (как перорально, так и сублингвально) для более быстрого снижения АД, так как непредсказуемая ответная реакция на его применение за счет чрезмерного и быстрого снижения АД может приводить к развитию тяжелых осложнений ССЗ [48]. Геронтологи также подчеркивают неприемлемость приема нифедипина у лиц старше 65 лет, так как у таких пациентов его прием с еще большей вероятностью увеличивает риск развития артериальной гипотонии и обусловленной ею ишемии миокарда [49, 50]. Следует напомнить, что нифедипин относительно долго применялся у паци-

ентов с неосложненными ГК или выраженным повышением АД, в том числе в виде капсул для сублингвального применения [51]. Однако впоследствии это было признано ошибочным, так как нифедипин плохо абсорбируется через слизистую оболочку полости рта [52].

В то же время преимущество сублингвального применения каптоприла у пациентов, которые обратились в отделение неотложной помощи по поводу неосложненного ГК (n=212), было подтверждено в ходе выполнения открытого РКИ [53]. Результаты исследования свидетельствовали, что в течение первых 10 мин сублингвальное применение каптоприла по 25 мг по сравнению с приемом внутрь такой же дозы приводило к статистически более выраженному снижению систолического, диастолического и среднего АД. Так, в группе сублингвального применения каптоприла в течение 10 мин САД снижалось на $16,4 \pm 4,9$ мм рт.ст., в то время как в группе приема каптоприла внутрь – на $12,3 \pm 4,2$ мм рт.ст. ($p < 0,001$). Различия между группами по степени снижения АД и САД сохранялись через 30 мин, но в отсутствие статистически значимых различий через 60 мин после начала терапии [53].

К сожалению, нецелесообразность использования коротко действующего нифедипина осознается не всеми практикующими врачами. Результаты обсервационного исследования GEAR, которое было выполнено в Италии, период для оценки качества лечения пациентов с ГК, свидетельствовали о том, что 22% врачей продолжают назначать сублингвально коротко действующий нифедипин для снижения АД при ГК [54].

Эффективность применения каптоприла по сравнению с другими гипотензивными средствами (нифедипином, никардипином, нитроглицерином и урапидилом) изучалась в 4 РКИ [53, 55–57]. Эффекты каптоприла также оценивали в одном ретроспективном когортном исследовании [58], двух проспективных когортных исследованиях [59, 60] и одном нерандомизированном контролируемом исследовании [61]. Каптоприл применяли по 6,25–25 мг в виде таблеток, которые назначали перорально или сублингвально. По данным систематического обзора [47], исходное САД было в диапазоне от 244 до 198 мм рт.ст., а после применения каптоприла в течение 0,17–12 ч снижалось до уровня в диапазоне от 177 до 144 мм рт.ст.; причем более выраженное снижение отмечалось при использовании каптоприла по 25 мг. Каптоприл в целом переносился хорошо и по этому показателю превосходил нифедипин.

Таким образом, из доступных в России гипотензивных препаратов, рекомендуемых в мире для более быстрого снижения АД в определенных клинических ситуациях, каптоприл (капотен, производитель АО «АКРИХИН», Россия) остается единственным хорошо изученным

в разных странах в ходе выполнения исследования, включавшего широкий круг пациентов с неосложненным ГК. Широко применяемый в нашей стране моксонидин (препарат, для которого в отличие от каптоприла отсутствуют данные о влиянии на прогноз у пациентов с АГ) для быстрого снижения АД в мире с такой целью не применяют и не рекомендуют. Несмотря на сходную эффективность применения каптоприла и моксонидина по данным одного РКИ, выполненного в России [62], на наш взгляд, нет достаточных научных оснований для его широкого использования в такой ситуации вместо каптоприла, рекомендуемого большинством экспертов [46].

Нельзя не отметить, что применение ингибиторов АПФ и БРА в условиях пандемии остается стандартным подходом к лечению пациентов с АГ. Результаты крупного обсервационного исследования [63], выполненного в условиях пандемии COVID-19, в которое были включены 4357 пациентов с АГ (у 59,1% был положительный результат теста на SARS-CoV-2), которые до начала исследования принимали АПФ, относящиеся к разным классам, свидетельствовали об отсутствии статистически значимой связи между применением БРА, ингибиторов АПФ, бета-адреноблокаторов, антагонистов кальция или тиазидных диуретиков и вероятностью положительного результата теста на SARS-CoV-2 или более тяжелого течения заболевания в подгруппе пациентов с положительным тестом.

Заключение

После опубликования результатов исследования SPRINT были выполнены несколько вторичных анализов данных об участниках этого исследования. Эти данные, с одной стороны, указывают на многие нерешенные вопросы тактики лечения пациентов с артериальной гипертензией, в частности, выбора оптимального уровня артериального давления в подгруппе пациентов

с определенными характеристиками, а с другой стороны, подчеркивают важность достижения более низких целевых уровней артериального давления у широкого круга пациентов, имеющих разные сопутствующие заболевания и разный риск развития сердечно-сосудистых заболеваний, обусловленных атеросклерозом. Знакомство с результатами таких анализов позволяет считать, что далеко не все рекомендации специалистов по лечению артериальной гипертензии основаны на строго научных данных, но нередко на менее убедительных источниках доказательной информации или просто на мнении экспертов.

В таких условиях представляется обоснованным отдавать предпочтение антигипертензивным препаратам, эффективность и безопасность которых были подтверждены в крупных рандомизированных клинических исследованиях. Очевидно, что среди блокаторов рецепторов ангиотензина II кандесартан остается одним из наиболее изученных препаратов. Доступность кандесартана для лечения широкого круга пациентов с артериальной гипертензией увеличивается с появлением менее дорогостоящих препаратов по сравнению с оригинальным кандесартаном, к которым, несомненно, относится хорошо известный в нашей стране антигипертензивный препарат гипосарт. Следует также отметить, что из доступных в России гипотензивных препаратов, рекомендуемых в мире для более быстрого снижения артериального давления в определенных клинических ситуациях, каптоприл (капотен, АО «АКРИХИН», Россия) остается единственным хорошо изученным в ходе исследований, включавших широкий круг пациентов с неосложненным гипертоническим кризом, в разных странах.

Конфликт интересов авторами не заявлен.

Статья поступила 12.04.20

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Woolf SH, Grol R, Hutchinson A, Eccles M, Grimshaw J. Clinical guidelines: Potential benefits, limitations, and harms of clinical guidelines. *BMJ*. 1999;318(7182):S27–30. DOI: 10.1136/bmj.318.7182.S27
2. Boudoulas KD, Leier CV, Geleris P, Boudoulas H. The Shortcomings of Clinical Practice Guidelines. *Cardiology*. 2015;130(3):187–200. DOI: 10.1159/000371572
3. The SPRINT Research Group, Wright JT Jr, Williamson JD, Whelton PK, Snyder JK, Sink KM et al. A Randomized Trial of Intensive versus Standard Blood-Pressure Control. *New England Journal of Medicine*. 2015;373(22):2103–16. DOI: 10.1056/NEJMoa1511939
4. Ambrosius WT, Sink KM, Foy CG, Berlowitz DR, Cheung AK, Cushman WC et al. The design and rationale of a multicenter clinical trial comparing two strategies for control of systolic blood pressure: The Systolic Blood Pressure Intervention Trial (SPRINT). *Clinical Trials*. 2014;11(5):532–46. DOI: 10.1177/1740774514537404
5. 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: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Hypertension*. 2018;71(6):e13–115. DOI: 10.1161/HYP.0000000000000065
6. 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
7. ACCORD Study Group, Cushman WC, Evans GW, Byington RP, Goff DC Jr, Grimm RH Jr et al. Effects of Intensive Blood-Pressure Control in Type 2 Diabetes Mellitus. *New England Journal of Medicine*. 2010;362(17):1575–85. DOI: 10.1056/NEJMoa1001286
8. SPS3 Study Group, Benavente OR, Coffey CS, Conwit R, Hart RG, McClure LA et al. Blood-pressure targets in patients with recent lacunar stroke: the SPS3 randomised trial. *Lancet*. 2013;382(9891):507–15. DOI: 10.1016/S0140-6736(13)60852-1

9. Perkovic V, Rodgers A. Redefining Blood-Pressure Targets – SPRINT Starts the Marathon. *New England Journal of Medicine*. 2015;373(22):2175–8. DOI: 10.1056/NEJMe1513301
10. Xie X, Atkins E, Lv J, Bennett A, Neal B, Ninomiya T et al. Effects of intensive blood pressure lowering on cardiovascular and renal outcomes: updated systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2016;387(10017):435–43. DOI: 10.1016/S0140-6736(15)00805-3
11. Verdecchia P, Angeli F, Gentile G, Reboldi G. More Versus Less Intensive Blood Pressure–Lowering Strategy: Cumulative Evidence and Trial Sequential Analysis. *Hypertension*. 2016;68(3):642–53. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.116.07608
12. Bangalore S, Toklu B, Gianos E, Schwartzbard A, Weintraub H, Ogedegbe G et al. Optimal Systolic Blood Pressure Target After SPRINT: Insights from a Network Meta-Analysis of Randomized Trials. *The American Journal of Medicine*. 2017;130(6):707–719.e8. DOI: 10.1016/j.amjmed.2017.01.004
13. Bundy JD, Li C, Stuchlik P, Bu X, Kelly TN, Mills KT et al. Systolic Blood Pressure Reduction and Risk of Cardiovascular Disease and Mortality: A Systematic Review and Network Meta-analysis. *JAMA Cardiology*. 2017;2(7):775–81. DOI: 10.1001/jamacardio.2017.1421
14. Ettehad D, Emdin CA, Kiran A, Anderson SG, Callender T, Emberson J et al. Blood pressure lowering for prevention of cardiovascular disease and death: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2016;387(10022):957–67. DOI: 10.1016/S0140-6736(15)01225-8
15. Kjeldsen SE, Lund-Johansen P, Nilsson PM, Mancia G. Unattended Blood Pressure Measurements in the Systolic Blood Pressure Intervention Trial: Implications for Entry and Achieved Blood Pressure Values Compared With Other Trials. *Hypertension*. 2016;67(5):808–12. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.116.07257
16. Agarwal R. Implications of Blood Pressure Measurement Technique for Implementation of Systolic Blood Pressure Intervention Trial (SPRINT). *Journal of the American Heart Association*. 2017;6(2):e004536. DOI: 10.1161/JAHA.116.004536
17. Johnson KC, Whelton PK, Cushman WC, Cutler JA, Evans GW, Snyder JK et al. Blood Pressure Measurement in SPRINT (Systolic Blood Pressure Intervention Trial). *Hypertension*. 2018;71(5):848–57. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.117.10479
18. Thomopoulos C, Parati G, Zanchetti A. Effects of blood-pressure-lowering treatment on outcome incidence. 12. Effects in individuals with high-normal and normal blood pressure: overview and meta-analyses of randomized trials. *Journal of Hypertension*. 2017;35(11):2150–60. DOI: 10.1097/HJH.0000000000001547
19. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Blood pressure-lowering treatment based on cardiovascular risk: a meta-analysis of individual patient data. *Lancet*. 2014;384(9943):591–8. DOI: 10.1016/S0140-6736(14)61212-5
20. Sundström J, Arima H, Jackson R, Turnbull F, Rahimi K, Chalmers J et al. Effects of Blood Pressure Reduction in Mild Hypertension: A Systematic Review and Meta-analysis. *Annals of Internal Medicine*. 2015;162(3):184–91. DOI: 10.7326/M14-0773
21. Karmali KN, Lloyd-Jones DM. Global Risk Assessment to Guide Blood Pressure Management in Cardiovascular Disease Prevention. *Hypertension*. 2017;69(3):e2–9. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.116.08249
22. Muntner P, Whelton PK. Using Predicted Cardiovascular Disease Risk in Conjunction With Blood Pressure to Guide Antihypertensive Medication Treatment. *Journal of the American College of Cardiology*. 2017;69(19):2446–56. DOI: 10.1016/j.jacc.2017.02.066
23. Phillips RA, Xu J, Peterson LE, Arnold RM, Diamond JA, Schussheim AE. Impact of Cardiovascular Risk on the Relative Benefit and Harm of Intensive Treatment of Hypertension. *Journal of the American College of Cardiology*. 2018;71(15):1601–10. DOI: 10.1016/j.jacc.2018.01.074
24. Vaduganathan M, Claggett BL, Juraschek SP, Solomon SD. Assessment of Long-term Benefit of Intensive Blood Pressure Control on Residual Life Span: Secondary Analysis of the Systolic Blood Pressure Intervention Trial (SPRINT). *JAMA Cardiology*. 2020;5(5):576. DOI: 10.1001/jamacardio.2019.6192
25. Beckett NS, Peters R, Fletcher AE, Staessen JA, Liu L, Dumitrascu D et al. Treatment of Hypertension in Patients 80 Years of Age or Older. *New England Journal of Medicine*. 2008;358(18):1887–98. DOI: 10.1056/NEJMoa0801369
26. Williamson JD, Supiano MA, Applegate WB, Berlowitz DR, Campbell RC, Chertow GM et al. Intensive vs Standard Blood Pressure Control and Cardiovascular Disease Outcomes in Adults Aged ≥75 Years: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2016;315(24):2673–82. DOI: 10.1001/jama.2016.7050
27. The SPRINT MIND Investigators for the SPRINT Research Group, Williamson JD, Pajewski NM, Auchus AP, Bryan RN, Chelune G et al. Effect of Intensive vs Standard Blood Pressure Control on Probable Dementia: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2019;321(6):553–61. DOI: 10.1001/jama.2018.21442
28. Juraschek SP, Taylor AA, Wright JT, Evans GW, Miller ER, Plante TB et al. Orthostatic Hypotension, Cardiovascular Outcomes, and Adverse Events: Results From SPRINT. *Hypertension*. 2020;75(3):660–7. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.119.14309
29. James PA, Oparil S, Carter BL, Cushman WC, Dennison-Himmelfarb C, Handler J et al. 2014 Evidence-Based Guideline for the Management of High Blood Pressure in Adults: Report From the Panel Members Appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8). *JAMA*. 2014;311(5):507–20. DOI: 10.1001/jama.2013.284427
30. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redon J, Zanchetti A, Bohm M. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal*. 2013;34(28):2159–219. DOI: 10.1093/eurheartj/ehf151
31. Kovesdy CP, Alrifai A, Gosmanova EO, Lu JL, Canada RB, Wall BM et al. Age and Outcomes Associated with BP in Patients with Incident CKD. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. 2016;11(5):821–31. DOI: 10.2215/CJN.08660815
32. Weiss JW, Peters D, Yang X, Petrik A, Smith DH, Johnson ES et al. Systolic BP and Mortality in Older Adults with CKD. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. 2015;10(9):1553–9. DOI: 10.2215/CJN.11391114
33. Zhang WR, Craven TE, Malhotra R, Cheung AK, Chonchol M, Drawz P et al. Kidney Damage Biomarkers and Incident Chronic Kidney Disease During Blood Pressure Reduction: A Case–Control Study. *Annals of Internal Medicine*. 2018;169(9):610–8. DOI: 10.7326/M18-1037
34. Bress AP, King JB, Kreider KE, Beddhu S, Simmons DL, Cheung AK et al. Effect of Intensive Versus Standard Blood Pressure Treatment According to Baseline Prediabetes Status: A Post Hoc Analysis of a Randomized Trial. *Diabetes Care*. 2017;40(10):1401–8. DOI: 10.2337/dc17-0885
35. Buckley LF, Dixon DL, Wohlford GF, Wijesinghe DS, Baker WL, Van Tassel BW. Intensive Versus Standard Blood Pressure Control in SPRINT-Eligible Participants of ACCORD-BP. *Diabetes Care*. 2017;40(12):1733–8. DOI: 10.2337/dc17-1366
36. Scarpa J, Bruzelius E, Doupe P, Le M, Faghmous J, Baum A. Assessment of Risk of Harm Associated With Intensive Blood Pressure Management Among Patients With Hypertension Who Smoke: A Secondary Analysis of the Systolic Blood Pressure Intervention Trial. *JAMA Network Open*. 2019;2(3):e190005. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2019.0005
37. Dahlöf B, Sever PS, Poulter NR, Wedel H, Beevers DG, Caulfield M et al. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial–Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet*. 2005;366(9489):895–906. DOI: 10.1016/S0140-6736(05)67185-1
38. Jamerson K, Weber MA, Bakris GL, Dahlöf B, Pitt B, Shi V et al. Benazepril plus Amlodipine or Hydrochlorothiazide for Hypertension in High-Risk Patients. *New England Journal of Medicine*. 2008;359(23):2417–28. DOI: 10.1056/NEJMoa0806182

39. Prevention of Stroke by Antihypertensive Drug Treatment in Older Persons With Isolated Systolic Hypertension: Final Results of the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP). *JAMA*. 1991;265(24):3255–64. DOI: 10.1001/jama.1991.03460240051027
40. Julius S, Kjeldsen SE, Weber M, Brunner HR, Ekman S, Hansson L et al. Outcomes in hypertensive patients at high cardiovascular risk treated with regimens based on valsartan or amlodipine: the VALUE randomised trial. *Lancet*. 2004;363(9426):2022–31. DOI: 10.1016/S0140-6736(04)16451-9
41. Lithell H, Hansson L, Skoog I, Elmfeldt D, Hofman A, Olofsson B et al. The Study on Cognition and Prognosis in the Elderly (SCOPE): principal results of a randomized double-blind intervention trial. *Journal of Hypertension*. 2003;21(5):875–86. DOI: 10.1097/01.hjh.0000059028.82022.89
42. Kjeldsen SE, Stålhammar J, Hasvold P, Bodegard J, Olsson U, Russell D. Effects of losartan vs candesartan in reducing cardiovascular events in the primary treatment of hypertension. *Journal of Human Hypertension*. 2010;24(4):263–73. DOI: 10.1038/jhh.2009.77
43. Julius S, Nesbitt SD, Egan BM, Weber MA, Michelson EL, Kaciroti N et al. Feasibility of treating prehypertension with an angiotensin-receptor blocker. *The New England Journal of Medicine*. 2006;354(16):1685–97. DOI: 10.1056/NEJMoa060838
44. van den Born B-JH, Lip GYH, Brguljan-Hitij J, Cremer A, Segura J, Morales E et al. ESC Council on hypertension position document on the management of hypertensive emergencies. *European Heart Journal – Cardiovascular Pharmacotherapy*. 2019;5(1):37–46. DOI: 10.1093/ehjcvp/pty032
45. Patel KK, Young L, Howell EH, Hu B, Rutecki G, Thomas G et al. Characteristics and Outcomes of Patients Presenting With Hypertensive Urgency in the Office Setting. *JAMA Internal Medicine*. 2016;176(7):981–8. DOI: 10.1001/jamainternmed.2016.1509
46. Peixoto AJ. Acute Severe Hypertension. *New England Journal of Medicine*. 2019;381(19):1843–52. DOI: 10.1056/NEJMcp1901117
47. Campos CL, Herring CT, Ali AN, Jones DN, Wofford JL, Caine AL et al. Pharmacologic Treatment of Hypertensive Urgency in the Outpatient Setting: A Systematic Review. *Journal of General Internal Medicine*. 2018;33(4):539–50. DOI: 10.1007/s11606-017-4277-6
48. Grossman E, Messerli FH, Grodzicki T, Kowey P. Should a moratorium be placed on sublingual nifedipine capsules given for hypertensive emergencies and pseudoemergencies? *JAMA*. 1996;276(16):1328–31. PMID: 8861992
49. By the American Geriatrics Society 2015 Beers Criteria Update Expert Panel. American Geriatrics Society 2015 Updated Beers Criteria for Potentially Inappropriate Medication Use in Older Adults. *Journal of the American Geriatrics Society*. 2015;63(11):2227–46. DOI: 10.1111/jgs.13702
50. Alshami A, Romero C, Avila A, Varon J. Management of hypertensive crises in the elderly. *Journal of Geriatric Cardiology*. 2018;15(7):504–12. DOI: 10.11909/j.issn.1671-5411.2018.07.007
51. Varon J. Treatment of Acute Severe Hypertension: Current and Newer Agents. *Drugs*. 2008;68(3):283–97. DOI: 10.2165/00003495-200868030-00003
52. Van Harten J, Danhof M, Burggraaf K, Van Brummelen P, Breimer Douwe D. Negligible sublingual absorption of nifedipine. *Lancet*. 1987;330(8572):1363–5. DOI: 10.1016/S0140-6736(87)91258-X
53. Kaya A, Tatlisu MA, Kaplan Kaya T, Yildirimturk O, Gungor B, Karatas B et al. Sublingual vs. Oral Captopril in Hypertensive Crisis. *The Journal of Emergency Medicine*. 2016;50(1):108–15. DOI: 10.1016/j.jemermed.2015.07.017
54. Saladini F, Mancusi C, Bertacchini F, Spannella F, Maloberti A, Giarvini A et al. Diagnosis and treatment of hypertensive emergencies and urgencies among Italian emergency and intensive care departments. Results from an Italian survey: Progetto GEAR (Gestione dell'Emergenza e urgenza in Area critica). *European Journal of Internal Medicine*. 2020;71:50–6. DOI: 10.1016/j.ejim.2019.10.004
55. Komsuoglu B, Şengün B, Bayram A, Komsuoglu SŞ. Treatment of Hypertensive Urgencies with Oral Nifedipine, Nicardipine, and Captopril. *Angiology*. 1991;42(6):447–54. DOI: 10.1177/000331979104200603
56. Woisetschlager C, Bur A, Vlcek M, Derhaschnig U, Laggner AN, Hirschl MM. Comparison of intravenous urapidil and oral captopril in patients with hypertensive urgencies. *Journal of Human Hypertension*. 2006;20(9):707–9. DOI: 10.1038/sj.jhh.1002063
57. Maleki A, Sadeghi M, Zaman M, Tarrahi MJ, Nabatchi B. Nifedipine, Captopril or Sublingual Nitroglycerin, Which can Reduce Blood Pressure the Most? *ARYA atherosclerosis*. 2011;7(3):102–5. PMID: 22577455
58. Sruamsiri K, Chenthanakij B, Wittayachamnankul B. Management of patients with severe hypertension in emergency department, Maharaj Nakorn Chiang Mai hospital. *Journal of the Medical Association of Thailand*. 2014;97(9):917–22. PMID: 25536708
59. Sahasranam KV, Ravindran KN. Sublingual captopril in severe hypertension. *The Journal of the Association of Physicians of India*. 1988;36(11):643–4. PMID: 3074076
60. del Castillo AC, Rodriguez M, Gonzalez E, Rodriguez F, Estruch J. Dose-Response Effect of Sublingual Captopril in Hypertensive Crises. *The Journal of Clinical Pharmacology*. 1988;28(7):667–70. DOI: 10.1002/j.1552-4604.1988.tb03196.x
61. Salkic S, Brkic S, Batic-Mujanovic O, Ljuca F, Karabasic A, Mustafic S. Emergency Room Treatment of Hypertensive Crises. *Medical Archives (Sarajevo, Bosnia and Herzegovina)*. 2015;69(5):302–6. DOI: 10.5455/medarh.2015.69.302-306
62. Tereschenko S.N., Gaponova N.I., Abdrakhmanov V.R. Randomized comparative study of the moxonidine effectiveness in patients with uncomplicated hypertensive crisis (AVES). *Arterial Hypertension*. 2011;17(4):316–24. [Russian: Терещенко С.Н., Гапонова Н.И., Абдрахманов В.Р. Рандомизированное многоцентровое сравнительное исследование эффективности моксонидина у больных с неосложненным гипертоническим кризом (АВЕС). Артериальная гипертензия. 2011;17(4):316-24]. DOI: 10.18705/1607-419X-2011-17-4-316-324
63. Reynolds HR, Adhikari S, Pulgarin C, Troxel AB, Iturrate E, Johnson SB et al. Renin–Angiotensin–Aldosterone System Inhibitors and Risk of Covid-19. *New England Journal of Medicine*. 2020;NEJMoa2008975. [Epub ahead of print]. DOI: 10.1056/NEJMoa2008975



*КРКА – 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 состава⁴**



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), flm-coated tablet, Marketing Authorisation No: 5756812, Portugal Roxiper (Perindopril/Indapamide/Rosuvastatin 4 mg/1.25 mg/20 mg), flm-coated tablet, Marketing Authorisation No: 5756838, Portugal Roxiper (Perindopril/Indapamide/Rosuvastatin 8 mg/2.5 mg/10 mg flm-coated tablet, Marketing Authorisation No: 5756820, Portugal Roxiper (Perindopril/Indapamide/Rosuvastatin 8 mg/2.5 mg/20 mg), flm-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





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^{*,1}

↓ 23%

снижению риска смерти от всех причин у пациентов с хронической ИБС^{*,1}

↓ 44%

снижению риска инсульта^{*,1}

Благоприятный профиль безопасности без статистически значимого повышения частоты наиболее тяжелых кровотечений^{*,1}



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 комбинированной терапии с ацетилсалициловой кислотой или с ацетилсалициловой кислотой и тиагрипидином - клопидогрелом или тиклопидином. Профилактика смерти вследствие сердечно-сосудистых причин, а также профилактики острой ишемии конечностей и общей смертности у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) или заболеванием периферических артерий (ЗПА) в комбинированной терапии 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, апиксабан, 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 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 (включая кровоизлияние в десен, желудочно-кишечное кровотечение (включая ректальное кровотечение), боль в области желудочно-кишечного тракта и в животе, диспепсия, тошнота, запор², диарея, рвота³, кожный зуд (включая нечастые случаи генерализованного зуда), кожная сыпь, экзема, кожные и подкожные кровоизлияния, боль в конечностях⁴, кровотечение из урогенитального тракта (включая гематурию и меноррагию⁵), нарушение функции почек (включая повышение концентрации креатинина крови, повышение концентрации мочевины крови⁶), лихорадка⁷, периферический отек, снижение общей мышечной силы и тонуса (включая слабость и астению), повышение активности печеночных трансаминаз, кровотечения после медицинской манипуляции (включая послеоперационную анемию и кровотечения из ран), гематома.

¹ Наблюдались преимущественно после больших ортопедических операций на нижних конечностях.
² 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.

^{*}По данным субанализа исследования COMPASS у пациентов со стабильным течением ИБС; в сравнении с монотерапией ацетилсалициловой кислотой.

¹ Фатальные, внутрисерпечные, 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.